

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Саратовский государственный аграрный университет
имени Н. И. Вавилова»

ТОКИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

краткий курс лекций

для студентов III курса

Специальность
111801.65 Ветеринария

Специализация
Ветеринарная фармация

Саратов 2016

УДК 54
ББК 24.2
П93

Рецензент:

Доцент кафедры «Медико-биологических дисциплин» НОУ ВПО
«Медицинский институт «РЕАВИЗ»», г. Саратов, кандидат биологических наук
С.Н. Буришина

Токсикологическая химия: краткий курс лекций для студентов III
П92 курса специальности (направления подготовки) 111801.65 «Ветеринария»
/ Сост.: Смутнев П.В. // ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ». – Саратов, 2013.
– 100 с.

Краткий курс лекций по дисциплине «Токсикологическая химия» составлен в соответствии с рабочей программой дисциплины и предназначен для студентов специальности 111801.65 «Ветеринария». Краткий курс лекций содержит теоретический материал по основным вопросам токсикологической химии. Направлен на формирование у студентов знаний об основных закономерностях токсикологической химии, на применение этих знаний для понимания процессов, происходящих в природе и в сфере профессиональной деятельности.

УДК 54
ББК 24.2

© Смутнев П.В., 2013
© ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ», 2013

Введение

Токсикологическая химия - одна из важнейших естественнонаучных дисциплин. Токсикологическая химия изучает химические превращения токсических веществ и их метаболитов в организме, методах их выделения из объектов биологического происхождения, обнаружения и количественного определения. Данная наука занимает важное место в подготовке будущего ветеринара, являясь одной из дисциплин, на которых базируются профессиональные знания.

Краткий курс лекций по дисциплине «Токсикологическая химия» предназначен для студентов по специальности 111801.66 «Ветеринария». Он раскрывает основные законы органической химии, знакомит с теоретическими основами токсикологической химии, с основными классами токсических соединений, их химико-токсикологической характеристикой. Курс нацелен на формирование ключевых компетенций, необходимых для эффективного решения профессиональных задач и организации профессиональной деятельности на основе глубокого понимания законов функционирования органических систем.

Лекция 1

ВВЕДЕНИЕ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКУЮ ХИМИЮ

1.1. Предмет и задачи токсикологической химии. Взаимосвязь с другими дисциплинами.

Название предмета «Токсикологическая химия» уже само показывает, что это наука, связанная, с одной стороны, с токсикологией, а с другой – с химией. Токсикология – наука медицинская, её название происходит от греческих «toxikon» - яд, «logos» - учение. Таким образом, токсикология – наука о ядах и их действии на организм (человека, животного, растения)

В период своего становления и развития токсикологическая химия была связана, главным образом, с судебно-медицинской токсикологией, и называлась судебной химией, в 1965 году переименована в токсикологическую химию. В других странах этот предмет называют судебно-химическая токсикология, аналитическая токсикологическая химия, химическая токсикология, аналитическая токсикология и т.п.

Программа для фармацевтических вузов, утверждённая Минздравом РФ в 1996 году, даёт такое определение изучаемой дисциплины: токсикологическая химия – наука о химических превращениях токсических веществ и их метаболитов в организме, методах их выделения из объектов биологического происхождения, обнаружения и количественного определения.

Другое определение дано М.Д. Швайковой: токсикологическая химия – наука о химических методах изолирования, обнаружения и определения ядовитых, сильнодействующих веществ, а также продуктов их превращения в тканях, органах и жидкостях организма (животного, растения) и в окружающей человека среде и предметах (вода, воздух, земля, остатки пищевых продуктов, лекарств и т.п.).

Основными задачами токсикологической химии являются:

1. Разработка новых и усовершенствование уже применяемых химических и физико-химических методов изолирования токсических веществ из соответствующих объектов.

2. Разработка эффективных методов очистки вытяжек, полученных из объектов химико-токсикологического анализа.

3. Внедрение в практику химико-токсикологического анализа новых чувствительных и специфических реакций и методов обнаружения токсических веществ, выделенных из соответствующих объектов.

4. Разработка и внедрение в практику химико-токсикологического анализа чувствительных методов количественного определения токсических веществ.

5. Изучение метаболизма токсических веществ в организме и разработка способа анализа метаболитов.

Особенности химико-токсикологического анализа (ХТА):

1. Чрезвычайное многообразие и разнохарактерность объектов исследования: это биологические жидкости (кровь, моча), рвотные массы, внутренние органы трупов людей, волосы, ногти, остатки пищевых продуктов и напитков, лекарственных средств, пестициды, препараты бытовой химии, посуда, предметы домашнего обихода, одежда, вода, земля и т.д.

2. Необходимость изолирования (извлечения) малых количеств (от мкг до мг искомым химическим веществ из сравнительно большого количества объекта исследования составляет вторую и главную специфическую особенность ХТА. От методов изолирования нередко зависит дальнейший ход химического анализа и даже его результаты.

3. В подавляющем большинстве случаев химику-токсикологу приходится работать со следовыми количествами химического вещества, как правило, не химически чистого, а находящегося в смеси с сопутствующими (соэкстрактивными, балластными) веществами, извлекающимися при изолировании, и оказывающими часто негативное влияние на результаты анализа. Приходится удалять эти балластные вещества введением дополнительных методов очистки.

4. Установление присутствия ядовитого вещества в организме и возможность суждения о его количестве требует соответствующих, иногда особых, но всегда максимально чувствительных и специфичных методов анализа.

5. Своего рода особенностью является необходимость правильной оценки результатов анализа - экспертное заключение. Эксперт имеет возможность говорить лишь об обнаружении или необнаружении искомого вещества, т.к., исходя из природы химического вещества, учета чувствительности применяемых методов, отрицательный результат исследования не всегда свидетельствует об отсутствии ядовитого вещества (следы его могут оставаться в объекте, но не обнаруживаться). И наоборот, некоторые из веществ, на которые токсикология называет как на ядовитые, являются естественными составными частями организма (катионы Си, As, Hg, Zn, Pb и др.). Они могут быть обнаружены и определены в процессе анализа, однако не являться причиной отравления.

Присутствие ядовитого вещества, не всегда является доказательством его введения в организм с целью отравления, т.к. многие из них, например, барбитураты, алкалоиды и другие азотсодержащие вещества основного характера, являются лекарственными. В этих случаях обязательна количественная оценка.

6. Трудности обнаружения и определения ядовитого вещества, особенно в органах трупа, обусловлены также поведением химического вещества в организме и трупе. Введенное в организм токсическое вещество распределяется по жидкостям и тканям чаще всего неравномерно. Многие вещества, особенно органической природы, подвергаются далее, главным образом, в печени, различным процессам биотрансформации (метаболизма) по пути гидролиза, окисления, восстановления, синтеза с биохимическими компонентами организма (конъюгация с глюкуроновой, серной кислотами), направленным, в основном, на обезвреживание вещества. Протекают процессы элиминирования (выделения) токсического вещества и его метаболитов почками с мочой и др. В зависимости от глубины биотрансформации большая или меньшая часть вещества остается неизменной или метаболизируется в зависимости от интенсивности и скорости элиминирования большая или меньшая часть вещества ускользает от исследователя. Эти факторы оказывают значительное влияние на результаты анализа.

Связь токсикологической химии с другими дисциплинами

Токсикологическая химия является фармацевтической дисциплиной и в своем развитии занимает как бы пограничную область между медицинскими (токсикология, фармакология), биологическими (биохимия, фармакогнозия) и химическими (аналитическая, органическая, физическая, фармацевтическая химии) дисциплинами.

Токсикологическая химия связана с фармакологией, изучающей действие лекарственных препаратов, и токсикологией, которая изучает действие ядов на организм людей и животных. Реакции и методы аналитической химии широко используются в токсикологической химии для обнаружения и количественного определения ядов. Для обнаружения фармацевтических препаратов, которые могут быть причиной отравлений, при химико-токсикологическом анализе в ряде случаев применяются методы фармацевтического анализа. При химико-токсикологическом анализе частей растений, вызывающих отравление, применяют фармакогностические методы. Токсикологическая химия связана с биологической химией, изучающей процессы метаболизма лекарственных веществ и ядов.

Таким образом, медицинские дисциплины и в первую очередь токсикология (и фармакология) ставят перед токсикологической химией вопросы, а химические и фармацевтические науки (прежде всего аналитическая химия) дают методы для решения этих вопросов.

1.2. Основные разделы токсикологической химии.

В настоящее время основными разделами токсикологической химии являются биохимическая и аналитическая токсикология.

Развитие токсикологии показывает, что понимание механизмов токсического действия веществ на организм невозможно без системного подхода. Токсичность вещества неразрывно связана с кинетикой его всасывания, распределения, выделения, механизмом метаболических реакций. Поэтому необходимо уделять особое внимание главным путям и механизмам транспорта, количественным закономерностям, определяющим зависимость между химическими свойствами и биологической активностью. Все перечисленные вопросы составляют основу биохимической токсикологии.

Информация о физико-химических характеристиках ядовитых веществ позволяет правильно ориентироваться в степени их токсичности, в многообразиях химических превращений, происходящих с токсическим веществом в организме, а также оценивать ситуацию, связанную с поступлением вещества в организм человека и животного.

Аналитическая токсикология является основным разделом токсикологической химии, в котором рассматриваются способы и методы химического анализа приложении к биологическим объектам. Основным вопросом аналитической токсикологии остается, как и ранее в судебной химии, рассмотрение вопросов связанных с подготовкой проб (объектов), включающих выделение (изолирование, очистку и концентрирование токсических соединений из разнообразных биологических объектов, а также правильное использование для качественного количественного определения возможностей различных методов анализа) и их рациональное сочетание.

Химико-токсикологический анализ используется для решения задач в двух основных направлениях:

1. Судебно-химическая экспертиза (приложение знаний токсикологической химии к практическому решению вопросов, выдвигаемых судебно-следственными органами (чаще всего при летальном исходе, объектами являются органы трупа). Судебно-химическая экспертиза проводится по требованию судебно-следственных органов (постановление, определение), объекты экспертизы называются вещественными доказательствами – предметы, которые служили орудиями совершения преступления или сохранили на себе следы преступления или были объектами преступных действий

обвиняемого, а также деньги и иные ценности, нажитые преступным путём, и все другие предметы и документы, которые могут служить средствами к обнаружению преступления, установлению фактических обстоятельств дела, выявлению виновных, либо к опровержению преступления или смягчению вины обвиняемого (УПК РФ).

Судебно-химическая экспертиза может проводиться в судебно-химических отделениях бюро судебно-медицинской экспертизы органов здравоохранения либо в специальных криминалистических лабораториях Министерств юстиции (НИЛСЭ) и внутренних дел (ЭКЦ УВД).

2. Аналитическая диагностика острых отравлений и токсикоманий. В этом случае объектами исследований являются биологические жидкости организма человека (кровь, моча, слюна, пот, спинномозговая жидкость, придатки кожи (волосы, ногти), а также остатки лекарственных и химических веществ, посуда и другие предметы, растения и т.п. Подобные исследования проводятся в химико-токсикологических лабораториях центров по лечению острых отравлений, наркологических диспансеров и других учреждений здравоохранения.

Нельзя не отметить и другие направления токсикологической химии: экотоксикологическое направление токсикологической химии рассматривает вопросы биомедицинской, профессиональной токсикологии, а также токсикологии окружающей среды.

В биомедицинской области важны химико-токсикологические исследования побочного действия лекарств и вспомогательных веществ, т.е. оценка безопасности или риска, связанного с их применением.

Вопросы для самоконтроля

1. Токсикология и токсикологическая химия. Предмет и задачи. Взаимосвязь с другими дисциплинами.
2. Особенности химико-токсикологического анализа.
3. Основные вопросы биохимической токсикологии
4. Аналитическая токсикология как раздел токсикологической химии.
5. Основные направления химико-токсикологического анализа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Под ред Н.И. Калетиной. – М.: Геотар-Медиа, 2010.-1016 с.
2. Токсикологическая химия. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2008.- 512 с
3. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2007.- 352 с
4. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.—М.: МИА, 2008.—576 с.

Дополнительная

1. Граник В.Г. Токсикология лекарств.-М.: Вузовская книга, 2008.-428с.
2. Общая токсикология. Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. –М.:Медицина, 2006.-729с.
3. Боев Ю.Г. Военная ветеринарная токсикология. / Ю. Г. Боев, И. С. Колесниченко, О. Ю. Марковский, Л. С. Михайлов/ -М.:Гринлайт, 2009.-425с.

Лекция 2

ЯДЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВ И ОТРАВЛЕНИЙ

2.1. Клиника и происхождение отравлений

Под отравлением (интоксикацией) следует понимать структурные и функциональные изменения организма, вызванные внешними химическими факторами. Внешние химические факторы называют ядами.

Яд - это вещество, поступающее в организм извне, обладающее свойством оказывать химическое и физико-химическое воздействие и способное при определенных условиях, даже в малых дозах, вызывать отравление. Яд - понятие относительное. Одно и то же вещество может привести к смертельному отравлению, вызвать лечебный эффект или оказаться индифферентным.

Острое отравление наступает обычно при однократном приеме токсических или летальных доз. Оно может развиваться в течение нескольких минут и быстро закончиться смертельным исходом (синильная кислота, окись углерода). Однако чаще отравление возникает через некоторый промежуток времени после приема яда, длительность которого зависит от характера яда и скорости всасывания его в кровь. Продолжительность острого отравления обычно составляет несколько часов или суток.

Подострое отравление, как и острое, возникает обычно от однократного приема яда, но развивается более постепенно и протекает в течение одной-трех недель. Такое течение отравления может быть связано с приемом меньших доз яда, замедленным всасыванием или выделением его из организма (например сулема). В этих случаях обычно на первый план выступают изменения, связанные с поражением отдельных внутренних органов (головного мозга, печени, почек и др.).

На длительность отравления и выраженность симптомов существенное влияние оказывают различные лечебные мероприятия, разработанные и успешно применяющиеся в настоящее время в лечебных учреждениях. К их числу относятся: активная детоксикация (ранний гемодиализ, перитонеальный диализ, гемосорбция и др.), специфическая антидотная терапия, неспецифическая интенсивная симптоматическая терапия и др.

Хроническое отравление связано с неоднократным поступлением в организм небольших (субтоксических) доз яда на протяжении длительного времени. Картина отравления развивается постепенно, иногда принимает атипичный характер, имитируя некоторые заболевания центральной нервной системы, органов кровообращения, дыхания (тетраэтилсвинец, ртутьсодержащие ядохимикаты). Смерть обычно наступает через несколько недель и даже месяцев после приема ядовитого вещества.

2.2. Условия действия ядов

Характер и сила действия яда на организм зависит от многих условий. Нередко одно и то же ядовитое вещество в различных условиях проявляет себя по-разному. Поэтому при проведении судебно-медицинской экспертизы необходимо учитывать в каждом конкретном случае не только свойства введенного яда, но и условия, в которых происходило его действие. Наиболее важными из этих условий являются: физико-химические свойства яда, общее количество введенного яда, его концентрация, темп введения, пути поступления яда в организм, характер превращения яда в организме,

общее состояние организма и его особенности, обуславливающие индивидуальную чувствительность к яду.

Химическая структура ядовитых веществ является основным фактором, определяющим тот или иной характер действия яда на организм человека. Вещества, близкие по своей химической структуре, могут оказывать неодинаковое действие, а совершенно различные по своей природе яды нередко дают сходную клиническую картину отравления.

Существенную роль в развитии отравления играет физическое (агрегатное) состояние яда. Легче всего проникают в кровь газообразные и парообразные вещества при их вдыхании. Жидкие и твердые растворимые вещества, принятые внутрь, поступают в кровь только после всасывания через слизистые оболочки, причем вещества, принятые в виде порошка, таблеток, действуют медленнее, чем их растворы. Нерастворимые вещества не всасываются и, как правило, не вызывают отравления. Наполнение желудка пищей затрудняет всасывание яда и, тем самым, способствует постепенному развитию отравления и некоторому снижению токсического действия яда. Имеет значение характер пищи. Белковая пища препятствует всасыванию солей тяжелых металлов, жирная пища замедляет всасывание этилового алкоголя, кислая реакция пищевых масс способствует всасыванию цианидов, дубильные вещества, содержащиеся в чае, связывают некоторые алкалоиды.

Яд оказывает действие, когда он введен в организм в определенных количествах. Небольшие дозы называются индифферентными, так как они не вызывают заметных нарушений здоровья. Минимальное количество вещества, вызывающее отравление, называется токсической дозой. Количество яда, которое может обусловить смертельный исход, составляет смертельную (летальную) дозу. На величину этих доз прежде всего оказывает влияние химическая природа яда. Так, одна и та же доза 0,5 г является индифферентной для поваренной соли или двууглекислого натрия, лечебной для хинина, анальгина, аспирина, токсической - для кокаина и смертельной - для морфина, атропина. Характер действия некоторых ядов на организм зависит и от их концентрации в жидкости или во вдыхаемом воздухе. Существенное значение имеет также темп введения яда.

Одно и то же количество яда может вызывать неодинаковый эффект в зависимости от того, с каким веществом принятый яд смешан. Ослабление или даже полное прекращение действие яда может произойти в тех случаях, когда сопутствующее вещество образует с ядом нерастворимое соединение или его нейтрализует. Действие яда усиливается, если он хорошо растворим в веществе, с которым принят, или если это вещество ускоряет процесс всасывания.

При последовательном или одновременном введении ядов в их действии может наблюдаться синергизм или антагонизм. Синергизм - усиление действия одного яда под влиянием другого, причем, степень синергизма может быть различной: от простой суммы эффектов каждого яда до значительного взаимного усиления их действия (потенцирование). Например, известно, что алкоголь усиливает снотворный эффект морфина, барбитуратов, одновременный прием анальгина и амидопирина приводит к более выраженному анализирующему действию. Антагонизм - ослабление действия одного яда другим за счет противоположного эффекта, оказываемого на организм (эзерин и атропин) или химического взаимодействия с другим веществом, приводящим к ослаблению его ядовитых свойств (например, цианистый калий и глюкоза).

Интенсивность действия яда зависит от путей его поступления в организм. Яд может быть введен через рот, парентерально (подкожно, внутримышечно,

внутривенно), через легкие, неповрежденную кожу и другими способами.

Наиболее часто яды поступают в организм через рот. Всасываясь из желудка и тонкой кишки, они попадают в кровь и затем через систему воротной вены в печень, где частично обезвреживаются. Яды, введенные через прямую кишку или влагалище, минуя печеночный барьер и, следовательно, оказывают более выраженное действие при тех же дозах. Быстрее и почти в неизменённом виде ядовитые вещества поступают в кровь при парентеральном введении. Наиболее быстро и интенсивно оказывается общее действие ядов при внутривенном введении, а для газообразных и парообразных – при вдыхании через легкие. Через неповрежденную кожу проникают только те вещества, которые хорошо растворимы в жирах и липидах, например, тетраэтилсвинец, фенол, серноокислый анабазин, гидразин и некоторые другие. При этом имеет большое значение длительность контакта и площадь соприкосновения кожи с ядовитым веществом.

Находясь в организме, ядовитые вещества под влиянием ферментов и других биологически активных веществ подвергаются химическим превращениям (окислению, восстановлению, гидролизу и др.) с образованием чаще всего безвредных соединений. В других случаях образуются промежуточные продукты, обладающие более выраженными токсическими свойствами (ацетальдегид, щавелевая кислота, формальдегид соответственно - при отравлении этиловым алкоголем, этиленгликолем, метиловым спиртом). Одним из путей превращения ядовитых веществ в организме является образование свободных радикалов, обладающих способностью повреждать внутриклеточные мембраны с последующей гибелью клеток. Как правило, некоторая часть яда выводится из организма в неизмененном виде.

Выделение ядов может происходить различными путями: через почки, легкие, печень, слизистые оболочки, крупными железами. Чаще всего ядовитые вещества и продукты их превращения, в основном растворимые в воде, выделяются почками. Канальцевый эпителий при этом подвергается дистрофическим, а иногда и некротическим изменениям (отравление сулемой, этиленгликолем), что может обусловить недостаточность выделительной функции почек.

Соли тяжелых металлов частично выделяются через слизистую оболочку толстой кишки, в которой могут возникать воспалительные и некротические изменения (сулемовый колит). Летучие вещества (алкоголь, эфирные масла, синильная кислота и др.) выделяясь через легкие, сообщают выдыхаемому воздуху свойственный им запах. Печень вместе с желчью выделяет эфирные масла, наркотики, некоторые алкалоиды.

Ряд веществ при повторных введениях обладает кумулятивным действием, то есть способностью накапливаться в тканях и органах, вызывая более выраженное повреждающее действие.

К индивидуальным особенностям, влияющим на выраженность симптомов отравления, могут быть отнесены: пол, возраст, состояние здоровья, повышенная чувствительность организма и индивидуальная непереносимость некоторых ядов.

Заболевания сердца, печени, почек, сопровождающиеся нарушением дезинтоксикационной и выделительной функции организма, могут обусловить повышение чувствительности людей к ядам, более тяжелое течение отравления, а также наступление смертельного исхода, даже от нетоксических доз яда.

2.3. Общая характеристика и классификация веществ, вызывающих отравление

Трудность в классификации ядов (токсических веществ) состоит, прежде всего, в том, что большинство их обладает политропным (множественным) действием. Поэтому, простейшей классификацией является разделение ядов по их происхождению или способу получения, или источнику отравления. С этих позиций все яды можно разделить на две большие группы: яды биологической и яды небиологической природы.

Яды биологической природы (токсины). В свою очередь, среди ядов биологической природы следует различать яды животных, растений и бактерий.

Яды животного происхождения. На земле ядовитых животных насчитывается около 5000 видов, в том числе простейшие, кишечнополостные, паразитические моллюски, иглокожие, рыбы, амфибии, рептилии, млекопитающих. В пределах РФ встречается около 1500 видов ядовитых животных.

Как правило, яды животных представляют собой сложные смеси, основным компонентом которых являются протеины, обладающие высокой биологической активностью, и ферменты (токсины ботулина А, дифтерийные токсины, яды змей и т. д.).

Яды растительного происхождения. Они подразделяются на яды высших растений (гликозиды, алкалоиды, токсальбумины и др.) и яды низших растений, грибов и паразитических грибов. Среди высших растений бесчисленное множество содержит токсические агенты. Многие из них известны и наиболее полно описаны, особенно те из них, которые используются в медицине. Это опиум, морфин, атропин, сердечные гликозиды, салицилаты, хинин, резерпин.

Низшие растения также являются источником многих токсичных агентов. Высокая токсичность патогенных организмов позволяет использовать пенициллин, окситетрациклин, хлорамфеникол, эритромицин в медицинских целях. Вместе с тем, токсические метаболиты (продукты их биотрансформации) микроскопических грибов (микотоксины) при попадании с пищей в организм человека могут вызвать сильнейшие отравления. Среди микотоксинов своими токсическими свойствами и широким распространением выделяются афлатоксины, охратоксины, трихотецены, зеараленон и патулин. Многие из микотоксинов, помимо высокой токсичности, обладают мутагенными, тератогенными и канцерогенными свойствами. Всего известно около 100 токсичных микотоксинов, которые вырабатываются 250 грибами.

Яды небиологической природы (токсиканты). Несмотря на их многочисленность и при всей условности отнесения, яды этого типа можно отнести к следующим группам:

сельскохозяйственные яды; промышленные яды; бытовые яды; лекарственные яды; газы.

Судебно-медицинская (морфологическая) классификация ядов

В зависимости от характера действия на органы и ткани яды можно подразделить на следующие основные группы:

1. Едкие яды.
2. Деструктивные яды.
3. Яды, изменяющие гемоглобин крови.

4. Яды, не вызывающие заметных морфологических изменений в месте их контакта с организмом, действующие преимущественно на центральную или периферическую нервную систему.

В основу фармакологической классификации положен фармакологический эталон - яды, обладающие курареподобной, холиномиметической и другими видами активности, в основу биохимической – тип взаимодействия ядов с ферментами. Существующее множество классификаций лишь подчеркивает многообразие интересов различных областей медицины к действию ядовитых и токсичных веществ на живой организм.

Классификация химических веществ *по методам их изолирования* является главной специфической особенностью токсикологической химии.

1. Токсические вещества органической природы:

1.1. Группа веществ, изолируемых дистилляцией с водяным паром («летучие яды»):

Синильная кислота, спирты, этиленгликоль, алкилгалогениды – хлороформ, хлоралгидрат, четырёххлористый углерод, дихлорэтан, формальдегид, ацетон, фенол, уксусная кислота и т. п.

1.2. Группа веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией:

Лекарственные вещества – барбитураты, алкалоиды, 1,4-бензодиазепины, производные фенотиазина и т.п.

Наркотические средства – опиаты, каннабиноиды, производные амфетамина, кокаин.

Пестициды фосфорорганические, ртутьорганические, хлорорганические, производные карбаминовой кислоты, производные фенола.

2. Токсические вещества неорганической природы:

2.1. Группа веществ, изолируемых минерализацией («металлические яды») – соединения Pb, Ba, Mn, As, Sb, Cu, Ag, Hg и др.

2.2. Группа веществ, изолируемых экстракцией (настаиванием) с водой и последующим диализом – кислоты (серная, азотная, хлористоводородная), щелочи (гидроксиды натрия, калия, аммония), соли азотной и азотистой кислот.

2.3. Группа веществ, требующих особых методов изолирования – соединения фтора.

2.4. Группа веществ, не требующих особых методов изолирования – вредные пары и газы, оксид углерода

2.4 Клиника и происхождение отравлений

Клиническая токсикология рассматривает несколько периодов отравления. Скрытый период характеризуется отсутствием соответствующих симптомов. Токсикогенный период начинается с первыми клиническими симптомами и заканчивается после окончательной элиминации яда из организма. В соматогенном периоде возникают органические и полиорганные повреждения уже после элиминации яда. Восстановительный период может длиться 2 года и более с сохранением остаточных признаков нарушений нервной, эндокринной и иммунной систем.

Методы детоксикации зависят от периода отравления. В токсикогенном периоде детоксикация представляет собой этиотропное (от греч. aitia - причина) лечение. Эффективность лечения выше, если методы активной детоксикации применяют как можно раньше - до распределения яда в организме.

В соматогенном периоде детоксикационные функции органов нарушены и методы детоксикации становятся патогенетическими. При тяжелых отравлениях лечение реанимационное.

Вопросы для самоконтроля

1. Клиника и происхождение отравлений
2. Условия действия ядов
3. Общая характеристика и классификация веществ, вызывающих отравление
4. Клиника и происхождение отравлений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Под ред Н.И. Калетиной. – М.: Геотар-Медиа, 2010.-1016 с.
2. Токсикологическая химия. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2008.- 512 с
3. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2007.- 352 с
4. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.—М.: МИА, 2008.—576 с.

Дополнительная

1. Граник В.Г. Токсикология лекарств.-М.: Вузовская книга, 2008.-428с.
2. Общая токсикология. Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. –М.: Медицина, 2006.- 729с.
3. Боев Ю.Г. Военная ветеринарная токсикология. / Ю. Г. Боев, И. С. Колесниченко, О. Ю. Марковский, Л. С. Михайлов/ -М.:Гринлайт, 2009.-425с.

Лекция 3

ТОКСИКОКИНЕТИКА ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

3.1 . Всасывание и распределение чужеродных соединений

Токсикокинетика - раздел токсикологии, в рамках которого изучаются качественные и количественные закономерности резорбции, распределения, биотрансформации ксенобиотиков в организме и выделения продуктов их катаболизма. Токсикокинетика формулирует ответ на вопрос: каким образом доза и способ воздействия вещества на организм влияют на развитие токсического процесса?

С позиций токсикокинетики организм представляет собой сложную гетерогенную систему, состоящую из большого числа компартментов: кровь, ткани, внеклеточная жидкость, внутриклеточное содержимое, обладающими отличными друг от друга свойствами и разделенными биологическими барьерами. К числу барьеров относятся клеточные и внутриклеточные мембраны, гистогематические барьеры (например, гематоэнцефалический), покровные ткани (кожа, слизистые оболочки).

Кинетика веществ в организме - это, по сути, преодоление ими биологических барьеров и распределение между компартментами. В ходе поступления, распределения, выведения вещества осуществляются процессы его перемешивания (конвекция), растворения в биосредах, диффузии, осмоса, фильтрации через биологические барьеры.

Конкретные характеристики токсикокинетики определяются как свойствами самого вещества, так и структурно-функциональными особенностями организма.

Всасывание может происходить в ротовой полости, через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), легкие, кожу.

Всасывание в ротовой полости - происходит методом простой диффузии через слизистую оболочку. При этом лекарственные вещества сразу попадают в кровеносную систему. Они не подвергаются воздействию желудочно-кишечных пищеварительных соков, не поступают в печень. Всасывание из ротовой полости задерживает метаболизм и может продлить активность лекарственных веществ (поэтому некоторые лекарства рассасывают).

Всасывание из желудка - идет путем простой диффузии неполярных молекул через слизистую. Всасывание является функцией растворимости соединения в липидах и прямо пропорционально концентрации раствора в желудке.

Всасывание из тонкого кишечника-эпителий кишечника легко пропускает недиссоциированные молекулы путем простой диффузии. Высокоионизированные молекулы всасываются медленно. Изменение pH среды меняет степень ионизации, соответственно, степень всасывания.

Всасывание из толстого кишечника - слабые кислоты и основания всасываются легко, а высокоионизированные молекулы очень медленно.

На всасывание чужеродных соединений из ЖКТ влияют следующие факторы:

Продвижение пищи - ускоренное опорожнение желудка уменьшает всасывание в желудке, но увеличивает всасывание из кишечника;

скорость кровотока во внутренних органах - усиление кровотока, связанное с пищеварением и всасыванием пищи, увеличивает скорость всасывания чужеродных веществ;

желудочно-кишечная секреция - может привести к изменению pH степени ионизации молекул лекарства и их всасывания. Слизь также влияет на всасывание.

Присутствие других веществ - некоторые катионы металлов (например, Ca^{2+} , Fe^{2+}) могут образовать нерастворимые хелатные комплексы и уменьшить всасываемость.

Размер частиц чужеродных веществ - влияет на степень растворения \Rightarrow всасываемость.

Всасывание через кожу - липидорастворимые вещества проникают быстро, а ионизированные и нерастворимые в липидах очень медленно.

Всасывание из легких - липидорастворимые газы и пары всасываются легко (анестезирующие газы, ингаляционные пары).

Транспорт веществ через биологические мембраны осуществляется 4 путями.

Простая диффузия - пассивный транспорт через мембраны в направлении градиента концентрации. Это основной механизм переноса чужеродных соединений в клеточные мембраны. При транспорте чужеродных соединений простой диффузией только жирорастворимые (неполярные) молекулы легко проникают в мембраны.

Фильтрация - через водные поры мембраны проникают небольшие гидрофильные молекулы: вода, мочевины.

Пиноцитоз - клеточные стенки поглощают капли внеклеточной жидкости в вакуолях, так осуществляется транспорт питательных веществ внутрь клетки и из нее.

Активный транспорт - перенос соединений через мембрану против градиента концентрации (требует затраты энергии).

3.2 Метаболизм чужеродных соединений

Метаболизм (биотрансформация) – это превращение чужеродных соединений в живом организме. Метаболизм направлен на введение в молекулу чужеродного соединения группировок, увеличивающих полярность (гидрофильность или водорастворимость молекул) для ускорения их выведения почками и уменьшения токсичности. Иногда в результате метаболизма образуются более токсичные вещества – так называемый «летальный синтез».

Метаболические превращения чужеродных веществ можно разделить на превращения, которые катализируются ферментами печени (микросомальные); ферментами, расположенными в других местах (немикросомальные).

Исходя из химической природы этих реакций, метаболические процессы можно классифицировать таким образом:

1. Окисление микросомальными ферментами: гидроксирование ациклических, ароматических и алициклических соединений, эпоксидирование, N-гидроксирование, N-окисление третичных аминов, S-окисление, дезалкилирование, дезаминирование, сульфирование.
2. Восстановление микросомальными ферментами: восстановление нитро-, нитрозо- и азосоединений, микросомальное восстановительное галогенирование.
3. Немикросомальное окисление: дезаминирование, окисление спиртов, альдегидов, ароматизация алициклических соединений.
4. Немикросомальное восстановление: восстановление альдегидов и кетонов.
5. Гидролиз: сложных эфиров, амидов с участием микросомальных и немикросомальных ферментов.
6. Прочие реакции: более полную классификацию этих реакций не дают, в связи с недостаточно известными механизмами реакций, локализацией участвующих ферментов. К этим реакциям относятся: дегидроксилирование катехолов и гидроксамовых кислот, дегалогенирование, разрыв и образование кольца, восстановление ненасыщенных соединений, восстановление дисульфидов в тиолы, окислительное расщепление

мышьяковистых соединений в арсеноксиды и др.

Продукты метаболических превращений могут подвергаться:
выделению без дальнейших изменений;
конъюгации с последующим выделением;
дальнейшему метаболизму;
соединению с тканями.

Соединения, имеющие несколько функциональных групп, могут метаболизироваться по нескольким группам, давая ряд различных метаболитов. У большинства веществ метаболизм протекает в два этапа:

на первом идут несинтетические реакции (окисления, восстановления, гидролиза), на втором - реакции синтеза - образование конъюгатов. Это процесс биосинтеза между метаболитами и некоторыми веществами организма (глюкуроновая кислота, сульфаты, ацетаты, глицин и др.). Для того, чтобы вступить в реакции синтеза, вещество должно иметь в структуре функциональные группы -NH₂, -OH, COOH и др. Если таких групп нет, то соединение может получить их с помощью одной из синтетических реакций.

Образующиеся в результате синтеза конъюгаты (парные соединения), как правило, не обладают токсичностью и выводятся из организма почками с мочой. Однако конъюгаты с белковыми молекулами могут выступать в роли антигенов и приводить к выработке антител на исходное вещество.

Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений

1. Генетические факторы и внутривидовые различия (возможны генетические дефекты ферментов).

2. Физиологические:

- а) возраст и развитие ферментных систем;
- б) половые различия;
- в) гормональный фон;
- г) беременность;
- д) питание;
- е) патологические состояния, заболевания;
- ж) длительное применение лекарственных средств.

3. Факторы окружающей среды:

- а) стресс;
- б) ионизирующая радиация;
- в) стимулирование метаболизма чужеродными соединениями;
- г) ингибирование метаболизма чужеродными соединениями.

Вторичный метаболизм

Особое место среди реакций биотрансформации занимают посмертные метаболические процессы - «вторичный метаболизм». Вторичному метаболизму подвергаются как эндогенные вещества (гниение белков, разложение липидов под действием бактериальных ферментов), так и экзогенные, например, лекарства. Многие продукты вторичного метаболизма, например амины, высокотоксичны. Их присутствие в пробе экстрактов трупного материала может мешать химико-токсикологическому определению ксенобиотиков. Стабильность ксенобиотика зависит от температуры и длительности хранения трупного материала. Например, элениум разрушается в течение 1-8 недель, сибазон практически не разрушается в плазме при комнатной температуре в течение 3 нед, а при 4°C - в течение 8 нед. Атропин сохраняется в трупном материале в течение 3 лет, а производные фенотиазина-4-8 нед. Консервирование трупного материала этанолом значительно продлевает сохранение ксенобиотиков.

3.3 Выделение чужеродных соединений.

Выведение токсикантов из кровотока или организма в целом может осуществляться разными способами. Экскреция - это удаление (выведение) ксенобиотиков во внешнюю среду, например, с мочой, потом, выдыхаемым воздухом или другими путями. Почки наряду с легкими и печенью играют важную роль в выведении большинства токсикантов.

Снижение содержания токсикантов в системном кровотоке происходит также при биотрансформации или депонировании в отдельных частях организма (депо). Биотрансформация ксенобиотика приводит к образованию как менее, так и более токсичных метаболитов. Печень - наиболее важный орган при биотрансформации токсикантов. Обычно биотрансформация предшествует почечной экскреции. В первую очередь это касается липофильных веществ, которые биотрасформируются в полярные (водорастворимые) соединения, способные экскретироваться почками. Полное выведение токсиканта из организма, включающее биотрансформацию и экскрецию, носит название элиминация.

Чем больше скорость элиминации токсиканта и его метаболитов из организма, тем ниже его содержание в органе-мишени и меньше токсичность. Например, при накоплении ксенобиотика в жировой ткани его элиминация снижена из-за низкого содержания в плазме, что препятствует быстрой почечной экскреции или выведению токсиканта другими способами.

Выделение с мочой состоит из трех различных процессов:

1. Клубочковая фильтрация - фильтруется 20-25% общего почечного кровотока (первичная моча), образуется ультрафильтрат плазмы крови, который содержит чужеродные соединения и их метаболиты в такой же концентрации, что и кровь. Мембраны почечных клубочков легко проницаемы для многих веществ, за исключением ВМС (белков). Клубочковая фильтрация является основным механизмом почечной элиминации, поэтому функцию почек оценивают по скорости клубочковой фильтрации.

2. Пассивный канальцевый транспорт - канальцевый эпителий ведет себя как липопротеиновый барьер, пропускает липидорастворимые неионизированные молекулы. Эти соединения в клубочковом фильтрате подвергаются обратному всасыванию (реабсорбции) в кровь. Ионизированные соединения в моче в большей степени, чем в крови, диффундируют через канальцевый эпителий из крови в клубочковый фильтрат.

Если канальцевая моча более щелочная, чем плазма, в мочу легко проникают слабые кислоты, если же она более кислая - в нее переходят слабые основания. Скорость выделения слабых органических веществ сильно зависит от рН мочи.

3. Активный канальцевый транспорт. Соединения, выделяемые этим путем, высокоионизированные и могут выделяться в мочу против градиента концентрации. Вещества, выделяемые активным транспортом, конкурируют друг с другом. Скорость выделения одного соединения уменьшается при появлении другого. Связывание их с белками плазмы уменьшает скорость выделения соединения с мочой.

Выделение с желчью.

Чужеродные соединения всасываются из крови печеночных синусоидов в паренхиматозные клетки печени и затем транспортируются в виде метаболитов или конъюгатов в желчь. Граница между кровью и желчью чрезвычайно пориста и

пропускает большинство молекул и ионов, по величине меньше белковых. Концентрация многих веществ в желчи сравнима с концентрацией в крови, но высокополярные соединения (соли желчных кислот, глюкуронид билирубина, конъюгаты чужеродных соединений) выделяются в желчь в более высоких, чем в крови, концентрациях путем активного транспорта. При увеличении молекулярной массы усиливается выделение в желчь, уменьшается выделение в мочу.

Конъюгаты чужеродных соединений могут подвергаться гидролитическому расщеплению ферментами желчи.

Выделение с выдыхаемым воздухом

Многие летучие соединения выделяются с выдыхаемым воздухом в неизменном виде аналогично перегонке с водяным паром.

Желудочная секреция

Органические соединения, ионизированные при рН желудочного сока, выделяются из плазмы крови в желудок.

Кишечная секреция

Слабые органические кислоты и основания, ионизированные при рН кишечника 5,3, выделяются путем пассивного транспорта из плазмы крови в кишечник при соответствующем градиенте концентрации.

Выделение с другими секретами

Путем пассивного транспорта неионизированных молекул могут выделяться чужеродные соединения в секреты различных желез - потом, слюной, молоком, половыми секретами.

Локализация в тканях

Хорошо растворимые в жировых тканях чужеродные соединения локализуются в жировых тканях, распределяясь между внутриклеточными липидами и жидкостями организма в неионизированной форме (барбитураты, хлорированные пестициды).

Связывание с белками

Лекарства связываются с белками крови и тканей и не могут транспортироваться через биологические мембраны, что зависит от степени и прочности связывания и от количества белков. Белок плазмы альбумин связывает молекулы кислых соединений (N-концевая аспарагиновая кислота). Значительное связывание с белками может привести к уменьшению скорости метаболизма лекарственных веществ. Некоторые чужеродные соединения могут связываться с ДНК и РНК, приводя к генетическим мутациям угнетению синтеза РНК и белка.

Клиренс CL (от англ. clearance - очищение) - скорость очищения крови или других сред и тканей организма от ксенобиотика в процессе его химических превращений, перераспределения в организме и/или выведения из организма. Клиренс определяется как объем крови (в л, мл), полностью освобождаемой от вещества за единицу времени (с, ч). Например, клиренс 100 мл/мин означает, что 100 мл крови, содержащей ксенобиотик, полностью очищаются от него в течение 1 мин. Уменьшение обычных значений клиренса означает, что токсикант накапливается в организме из-за нарушения функций жизненно важных органов и систем.

Общая эффективность удаления химического вещества из организма характеризуется общим клиренсом, который определяется как сумма клиренсов отдельных органов элиминации: (почечный, печеночный, кишечный, легочный клиренс). Высокие значения клиренса указывают на эффективность и высокую скорость выведения вещества, низкий клиренс означает медленное и менее эффективное удаление ксенобиотика из организма.

Период полувыведения ($t_{1/2}$) время, необходимое для снижения концентрации ксенобиотика в крови или плазме наполовину, зависит как от объема распределения, так и от клиренса.

Вопросы для самоконтроля

1. Токсикокинетика как раздел токсикологии.
2. Всасывание чужеродных соединений.
3. Пути транспорта вещества через биологические мембраны.
4. Классификация метаболических превращения чужеродных соединений исходя из химической природы этих реакций
5. Выделение токсикантов с мочой.
6. Другие способы выведения токсикантов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Под ред Н.И. Калетиной. – М.: Геотар-Медиа, 2010.-1016 с.
2. Токсикологическая химия. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2008.- 512 с
3. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2007.- 352 с
4. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.—М.: МИА, 2008.—576 с.

Дополнительная

1. Граник В.Г. Токсикология лекарств.-М.: Вузовская книга, 2008.-428с.
2. Общая токсикология. Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. –М.:Медицина, 2006.- 729с.
3. Боев Ю.Г. Военная ветеринарная токсикология. / Ю. Г. Боев, И. С. Колесниченко, О. Ю. Марковский, Л. С. Михайлов/ -М.:Гринлайт, 2009.-425с.

Лекция 4

МЕТОДОЛОГИЯ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

4.1. Цели и задачи химико-токсикологического анализа

Химико-токсикологический анализ (ХТА) - систематическое аналитическое исследование. Целью ХТА являются идентификация токсикантов и определение их концентрации в биологических объектах. Каждое исследование, проведенное судебным химиком-экспертом, имеет юридические последствия.

Достоверность и надежность полученных результатов определяются правильностью организационных мероприятий (отбор пробы, хранение проб, постоянный контроль за работой оборудования, чистотой реагентов и др.), чувствительностью и специфичностью используемых методов, знанием природы и метаболизма вещества.

Различают (условно) несколько направлений ХТА, каждое из которых имеет свои задачи и некоторые особенности.

ХТА имеет судебно-правовую направленность, которая заключается в том, что юридические вопросы решаются биоаналитическими методами, а полученный результат на конечной стадии преобразуется в юридический ответ.

Существуют три варианта проведения ХТА в зависимости от конкретных обстоятельств дела, клинических, криминалистических и других ситуаций.

Анализ объектов, содержащих известные токсичные вещества (в некоторых случаях даже известна доза попавшего в организм токсиканта), называют «направленным», например проведение ХТА в клинических лабораториях для контроля за выведением ксенобиотика, ходом лечения и т.д., т.е. случай, когда известны обстоятельства дела.

2. Наличие косвенных сведений, указывающих на возможную причину отравления, гипотезы о химической природе токсичного вещества, построенная на основе клинической картины отравления пострадавшего и/или результатов патологоанатомического вскрытия трупа, обуславливают некоторые изменения в методических подходах, применяемых в «направленном» ХТА.

3. Отсутствие каких-либо сведений о природе токсичного вещества требует принципиально другой стратегии проведения ХТА. В этом случае используемые аналитические приемы объединяют под названием «ненаправленный» ХТА. Это наиболее сложный случай исследования, в котором всегда применяют группы методов анализа, а полученные результаты взаимно дополняют и уточняют друг друга.

Стратегия проведения анализа выстраивается в зависимости от особенностей направленного или ненаправленного исследования. При проведении направленного анализа необходимы подтверждение наличия известного токсиканта в биосубстратах потерпевшего и определение количественного содержания токсиканта. На основании знания физико-химических свойств токсического вещества подбирают условия и технику изолирования, которая позволяет селективно отделить анализируемое вещество от биологической матрицы. Как правило, для анализа в этом случае необходимо небольшое (по массе) количество биообъекта. В некоторых случаях возможно прямое обнаружение токсиканта в биологическом образце. Если в 1-м варианте для выбора оптимальных условий анализа можно воспользоваться справочной информацией или данными литературы, то 2-й и 3-й варианты более сложные. Они требуют скрининговой (многоступенчатой) методики изолирования, поскольку необходимо охватить все подозреваемые вещества с самыми разнообразными физико-

химическими свойствами. Общим скрининговым подходом к изолированию веществ органической природы в случае ненаправленного анализа является групповое выделение токсикантов, основанное на каких-либо общих свойствах. Методический прием, называемый скринингом – это поэтапное обнаружение групповой принадлежности токсиканта, а затем идентификация и количественное определение индивидуального токсичного вещества. В ХТА принято делить большинство изолируемых агентов на вещества кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера. Многоступенчатая система изолирования требует большого (по массе) количества биообъекта, вспомогательных химических веществ (растворители, реагенты) и разнообразной техники.

Задачи ХТА решаются с помощью скрининговых тестов, позволяющих в минимальное время из большого круга токсикантов выявить одно или несколько веществ, для подтверждения обнаружения которых проводится целенаправленное исследование скрининговые тесты имеют невысокую специфичность. Они применяются только для определения групповой принадлежности, возможно, присутствующего токсиканта.

4.2 Методы токсикологической химии (общая характеристика)

Наиболее сложными объектами химико-токсикологического анализа являются различного рода биологический материал и главным образом материал животного происхождения: внутренние органы и ткани трупа человека, моча, кровь, пищевые продукты и т. п. Именно при исследовании этих объектов особенно наглядно проявляется специфика химико-токсикологического анализа. Методы, применяемые в токсикологической химии, поэтому и рассматриваются на примерах анализа этих наиболее сложных объектов.

Методы токсикологической химии включают: 1) изолирование ядовитых и сильнодействующих веществ из биологического материала; 2) очистку выделенных из биологического материала веществ; 3) качественное обнаружение и 4) количественное определение выделенных соединений. Способы изолирования имеют очень большое значение в токсикологической химии.

В зависимости от природы и свойств химических веществ, относимых токсикологией к числу ядовитых, в токсикологической химии для выделения веществ органической природы применяют:

- изолирование дистилляцией с водяным паром;
- изолирование подкисленным 96° или 70° этиловым спиртом (алкалоиды, ряд синтетических веществ, гликозиды);
- изолирование подкисленной водой (алкалоиды, синтетические лекарственные вещества и др.); изолирование подщелоченной водой (некоторые органические кислоты, вещества феиольного характера);
- изолирование различными органическими растворителями (остаточные количества пестицидов и др.).

Для изолирования веществ неорганической природы используются:

- минерализация (соединения металлов и мышьяка);
- диализ (кислоты, щелочи, соли некоторых ядовитых кис-);
- озоление (фториды, кремнефтористые соединения).

Методы очистки. Изолированное из биологических объектов химическое

вещество в подавляющем большинстве случаев представляет собой неоднородную смесь и непригодно для дальнейшего качественного и количественного анализа, особенно с применением таких физико-химических методов, как микрокристаллоскопия и оптические методы анализа. В то же время физико-химические методы анализа находят все более широкое применение в токсикологической химии и являются чрезвычайно перспективными, хотя и требуют сравнительно высокой степени чистоты анализируемого вещества.

Для очистки выделенных из биологического материала химических соединений в токсикологической химии применяются:

- возгонка и перекристаллизация;
- экстракция и реэкстракция;
- различные виды хроматографии и особенно хроматография в тонком закрепленном слое сорбента.

Наряду с другими достоинствами преимущество хроматографии в тонком слое заключается и в том, что она позволяет не только отделить (и разделить) искомые соединения от сопровождающих веществ (очистить вещество), но и способствует более полноценному обнаружению искомого вещества. Хроматография в тонком слое находит широкое применение в токсикологическом анализе барбитуратов, алкалоидов, различных лекарственных веществ, гликозидов, элементоорганических соединений и т. д.

Газожидкостная хроматография нашла применение в анализе так называемых летучих ядов (спирты этиловый, метиловый и др., ацетальдегид, некоторые галогенопроизводные).

Методы качественного обнаружения. От качественных реакций, применяемых в токсикологической химии, требуется достаточно высокая чувствительность, характеризующаяся открываемым минимумом и предельной концентрацией (или границей обнаружения), специфичность и доказательность.

Для обнаружения ядовитых и сильнодействующих веществ не потеряли еще значения классические реакции качественного макроанализа, хотя они далеко не всегда удовлетворяют из-за недостаточной чувствительности (известно, что в классическом макрохимическом анализе работают с количествами вещества от 0.1 до 1 г) и необходимости работать с большими объемами растворов (1 — 100 мл).

Гораздо больше для целей токсикологической химии применимы микрохимические методы, например капельный анализ — более чувствительный и более быстрый, микрокристаллоскопический и анализ с элементами кристаллооптики, нашедший широкое применение в анализе органических, а также неорганических соединений и представляющий собой одну из разновидностей микрохимического анализа (как известно, при этом работают с количествами вещества от 0.001 — 0.01 г и даже меньше и с объемом 0.01—0.1 мл), а также хроматографический метод. Для идентификации некоторых органических веществ используется, кроме того, их спектральная характеристика.

Почти во всех разделах специальной части учебника приводятся наглядные примеры использования микрокристаллоскопии в токсикологической химии.

Метод микрокристаллоскопии был предложен в 1804 г. русским ученым Т. Е. Ловнцем.

Надежность и доказательность реакций, возможность представления к заключению микрофотографий или постоянных препаратов кристаллов в качестве доказательства достоверности этого заключения — преимущества, позволяющие говорить о большой

ценности микрокристаллических реакций для целей химико-токсикологического анализа.

Основанием для идентификации вещества в микрокристаллоскопии обычно являются форма, окраска и размеры кристаллов. Однако воспроизводимость микрокристаллической картины не всегда постоянна и нередко зависит от условий опыта. Поэтому в химико-токсикологическом анализе следует применять только те микрокристаллические реакции, которые проверены на химико-токсикологическом материале и в условиях, близких к условиям производства химико-токсикологического анализа, большую помощь в применении микрокристаллоскопии оказывает оптическая характеристика микрокристаллов.

Для обнаружения отдельных ядовитых веществ в токсикологической химии находят применение полярография и люминесцентный анализ (хинин, алкалоиды тропана, спорыньи, секуринин).

Отдельные ядовитые вещества в условиях химико-токсикологического анализа не удается надежно обнаружить химическими и физико-химическими методами. Для обнаружения этих веществ (стрихнин, атропин и гиосциамин, никотин) в дополнение к химическим методам анализа применяются и биологические методы (исследование на животных). Совпадение результатов химического и биологического исследований позволяет с надежностью делать заключение об обнаружении или не обнаружении того или иного ядовитого вещества.

Методы количественного определения. Количественному определению найденных химико-токсикологическим анализом веществ придается очень большое значение. В отдельных случаях только количественное определение в сочетании с результатами качественного анализа позволяет врачу или (при судебно-химических исследованиях) судебно следственным органам делать заключение о том, что найденное химическим анализом вещество являлось ядом. Количественное определение найденных при химико-токсикологических исследованиях веществ является поэтому совершенно обязательным.

Наряду с классическими аналитическими методами (весовыми, объемными) в настоящее время в токсикологической химии начали применяться методы комплексометрического титрования.

Особенно перспективными методами определения являются оптические методы анализа: колориметрия, фотоэлектроколориметрия и спектрофотометрия. Оптические методы определения довольно быстры, чувствительны и объективны, в этом их преимущество перед многими химическими методами. К оптическим методам анализа относится и нефелометрия, не получившая широкого применения в токсикологической химии.

Вопросы для самоконтроля

1. Цели и задачи химико-токсикологического анализа
2. Варианты проведения ХТА в зависимости от ситуации.
3. Методы токсикологической химии. Методы очистки.
4. Методы количественного определения токсикантов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Под ред Н.И. Калетиной. –

М.: Геотар-Медиа, 2010.-1016 с.

2. Токсикологическая химия. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2008.- 512 с

3. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Т.В. Плетневой.
- М.: Геотар-Медиа, 2007.- 352 с

4. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.—М.: МИА, 2008.—576 с.

Дополнительная

1. Граник В.Г. Токсикология лекарств.-М.: Вузовская книга, 2008.-428с.

2. Общая токсикология. Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. –М.:Медицина, 2006.-
729с.

3. Боев Ю.Г. Военная ветеринарная токсикология. / Ю. Г. Боев, И. С. Колесниченко, О. Ю.
Марковский, Л. С. Михайлов/ -М.:Гринлайт, 2009.-425с.

Лекция 5

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЯДОВ

5.1 Микро- и макроэлементы. Примесные и необходимые элементы

В организме человека в настоящее время обнаружен 81 элемент Периодической системы элементов Д И Менделеева.

Элементы-органогены (С,Н, О, N, P, S). основные компоненты тканей организма, по массе составляют 97.4%. Их содержание в организме как и содержание ионов C^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- превышает 10^{-2} . Это макроэлементы.

Содержание микроэлементов в различных органах и тканях организма колеблется на уровне 10^{-5} - 10^{-2} %. Если содержание элемента в организме ниже 10^{-5} % он относится к ультрамикроэлементам.

К необходимым (эссенциальным, незаменимым) микроэлементам относятся металлы d-блока Периодической системы элементов: медь, цинк, железо, кобальт, молибден, марганец. Эти биогенные элементы называют металлами жизни, или жизненно необходимыми микроэлементами.

Жизненно необходимые элементы присутствуют в организме человека в постоянных концентрациях (химический гомеостаз), снижение их содержания изменяет элементный профиль в целом и приводит к появлению характерных симптомов недостаточности.

Некоторые металлы (V, Ni, Cr) присутствуют в организме в микро-или ультрамикроколичествах, но их биологическая роль до конца не выяснена. поэтому их называют условно необходимым. Например, установлено, что хром (III) как компонент фактора толерантности к глюкозе влияет на метаболизм углеводов. Однако доля хрома, как и доля других условно необходимых металлов(никель, ванадий), не удалось воспроизвести симптомы недостаточности в эксперименте с дефицитной диетой.

Элементы с неизвестной биологической ролью, но постоянно присутствующие в организме, называются примесными. Уровень примесных элементов может колебаться в пределах нескольких порядков. Для этих элементов, как правило, достоверно установлена токсичность.

Деление элементов на необходимые и примесные в определенной мере условно. Это объясняется прежде всего тем, что неорганические соединения различных элементов имеют широкий спектр биологической активности. И дефицит, и избыток жизненно необходимого элемента наносят вред организму. При дефиците необходимого элемента организму наносится существенный ущерб, например, из-за снижения активности ферментов, содержащих микроэлементы в качестве кофакторов.

При повышении дозы необходимого элемента ответ организма возрастает, достигая нормы. Дальнейшее увеличение дозы приводит к снижению функционирования органов и систем организма вследствие токсического действия избытка элемента вплоть до летального исхода. Для примесных элементов зависимость доза - ответ имеет вид, аналогичный правой ветви кривой для эссенциальных элементов.

Таким образом, среди d- и p-элементов можно выделить необходимые (по данным о дефиците), условно необходимые (необходимость окончательно не доказана), примесные (достоверно известны только токсические свойства) микроэлементы. В первой половине XX в. акад. В.И. Вернадский указал на эссенциальное участие всех

элементов в жизнедеятельности клетки. С каждым последующим десятилетием группа эссенциальных элементов все больше расширяется за счет элементов, которые раньше считали только токсичными. Это объясняется совершенствованием методов анализа, позволяющих достигать все более низких пределов обнаружения элементов в биологических материалах.

5.2 Поступление металлических ядов в организм, их распределение, метаболизм и выведение

В окружающей среде металлы распределяются естественным образом в соответствии с биогеохимическими циклами. Применение металлов в промышленности и быту обуславливает их появление в воздухе, воде, почве, организме животных и растениях. Дожди разрушают горные породы, обогащают или обедняют почвы теми или иными элементами, переносят их в океанические воды, те эти элементы концентрируются в донных осадках или переносятся с течениями в отдаленные регионы.

Внутри биологических циклов происходят распределение и накопление металлов в растениях и животных, а также их включение в пищевые цепи. В живом веществе возможно изменение состава и химической формы элементов.

Химические элементы поступают в организм с аэрозолями через органы дыхания и кожу; а также с пищей и водой через желудочно-кишечный тракт.

Контакт химических соединений с кожей, эпителием дыхательных путей и слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта приводит к их всасыванию в кровь и лимфу. Завершив цикл прохождения через печень, соединения некоторых элементов могут реабсорбироваться из желудочно-кишечного тракта. После попадания в системный кровоток элементы распределяются по органам и тканям.

Как правило, ионные формы неорганических соединений плохо всасываются из желудка, поэтому основным источником поступления элементов в кровь и лимфу является кишечник. Большая доля тяжелых металлов всасывается в двенадцатиперстной кишке и в средней части тонкой кишки. рН содержимого которых не превышает рК равновесных процессов образования основных солей и гидроксидов. В толстой кишке (рН-8,0) образуются малорастворимые гидроксиды и основные соли, всасывание которых затруднено; они подвергаются кишечной экскреции.

Основными механизмами переноса различных химических форм элементов через слой эпителиальных клеток кишечника – энтероцитов являются диффузия и активный транспорт. В качестве регуляторов транспорта и переносчиков выступают различные белки.

Неорганические соединения могут поступать в организм через дыхательные пути в молекулярной или атомарной форме. Микрочастицы размером от 5 нм до 50 мкм малорастворимых оксидов, солей, гидрооксидов поступают в организм в виде аэрозолей вместе с вдыхаемым воздухом. Токсичные вещества могут всасываться практически на любом участке эпителия дыхательных путей. Доля вещества, поступившего в кровь и лимфу, возрастает с ростом периода задержки в органах дыхания. Многие металлы поглощаются легкими в десятки раз эффективнее, чем кишечником. Это вполне объяснимо, поскольку общая площадь внутренней поверхности легких составляет около 60 м².

Часть микрочастиц, осевших в альвеолах, захватывается макрофагами. Значительная доля микрочастиц поступает в желудок через носоглотку. Вещества,

поступившие в желудочно-кишечный тракт, при всасывании попадают в печень через портальную венозную систему, а затем выделяются с желчью в кишечник или достигают системного кровотока.

Абсорбция токсикантов осуществляется через эпидермис, сальные железы и волосяные фолликулы. Эффективность кожной абсорбции в значительной мере определяется физико-химическими свойствами токсичного агента: размером молекул, растворимостью в воде и липидах, степенью ионизации, способностью гидролизиться. На абсорбцию существенно влияют кислотность (рН) эпидермиса и дермы, температура, скорость кровотока.

При накожной аппликации происходит абсорбция солей меди, золота, серебра, бериллия, цинка, ртути, таллия, мышьяка, хрома, кобальта, никеля. Некоторые неорганические соединения этих элементов вызывают аллергические реакции и дерматиты.

Гораздо более подробно изучена роль кожи как органа выделения. Некоторые токсичные элементы, например мышьяк, удаляются при слущивании эпидермиса. Через потовые железы эффективно экскретируются соединения меди, кадмия, цинка, свинца.

Специфика накопления токсичного металла в тканях и органах отражает как недавнее воздействие, так и отдаленное или длительное воздействие на организм.

Обычно для обнаружения и оценки интенсивности токсического воздействия металла используют кровь, мочу, волосы. При остром воздействии металл обнаруживают в крови и моче. При хронических отравлениях для определения токсичных элементов, например мышьяка или таллия, используют волосы.

Токсичность металлов зависит от их химической формы, конкурирующих взаимодействий с биогенными металлами, устойчивости металлпротеиновых комплексов, а также возраста, образа жизни и иммунного статуса человека.

5.3 Механизмы токсичности металлов

Токсическое воздействие неорганических веществ проявляется как общими неспецифическими, так и специфическими признаками.

Имеется много общего в механизмах токсичности разнообразных металлических токсикантов. Прежде всего это касается механизмов транспорта металлов. Для проявления токсических свойств ион металла должен пересечь биологическую мембрану и проникнуть внутрь клетки.

Если элемент находится в химической форме, растворимой в липидах (например, мышьяк или ртуть, в виде алкильных производных), то диффузия через липидные слои клеточной мембраны происходит беспрепятственно. При связывании металла с белком, например кадмия с металлотioneином, металл попадает в клетку путем эндоцитоза, включающего пиноцитоз и фагоцитоз.

Некоторые ионы могут транспортироваться в свободной форме (например, ионы свинца) через кальциевые каналы.

Транспорт ионов может осуществляться в виде комплексов с эндогенными лигандами по специфическим транспортным системам, предназначенным непосредственно для их переноса. Известно множество белков-переносчиков, которые осуществляют транспорт металлов через мембраны клеток и внутриклеточных органелл.

Действие неорганических ядов на молекулярном уровне вызывает изменения на клеточном уровне, которые выражаются в дефиците жизненно важных метаболитов,

нарушении структуры и проницаемости клеточных мембран. Нарушение нормальной жизнедеятельности клеток обуславливает дисфункцию органов, а в ряде случаев появление новообразований.

Аномальное изменение функционирования органов определяет у всех млекопитающих и человека признаки отравления неорганическими веществами на организменном уровне: замедление роста, смещение физиологических параметров, ослабление репродуктивной функции и увеличение смертности потомства, появление новообразований, преждевременную смерть.

Механизмы токсичности ионов металлов в биосредах во многом определяются их химической формой, в которой токсичный элемент имеет характерную степень окисления. Зависимость токсичности соединения от степени окисления элемента при различных значениях рН физиологических сред демонстрируют диаграммы рН - потенциал. Диаграммы этого типа суммируют химические свойства водных растворов неорганических соединений и показывают, какие химические формы элементов устойчивы при данных значениях рН и потенциала среды.

Механизмы токсичности ионов металлов определяются также процессами комплексообразования. Существует несколько видов взаимодействия металла с белком. Белок может быть мишенью для токсического воздействия, при этом наиболее ощутимо взаимодействие с ферментами. Токсичные металлы могут замещать необходимые элементы в качестве кофакторов ферментов. Конкурирующие реакции с участием ионов токсичных элементов при метаболизме отражают основные механизмы токсичности. Например, свинец препятствует кальцийзависимому высвобождению нейромедиаторов.

Белки могут играть защитную роль, снижая токсичность металла. Наиболее исследованы в этом плане металлотионеины. Низкомолекулярные металлотионеины (6000 г/моль) имеют высокое сродство к жизненно необходимым и токсичным металлам, в первую очередь ионам меди, цинка, ртути, кадмия, серебра. Интенсивность синтеза металлотионеинов в значительной степени зависит от поступления в организм токсичных металлов.

Белки, способные к специфическому связыванию металлов, участвуют во внеклеточном и внутриклеточном транспорте металлов. Среди них большое значение имеют трансферрин, ферритин, церулоплазмин.

Роль переносчиков играют также аминокислоты и пептиды, образующие комплексные соединения с ионами металлов. Например, клеточный транспорт меди или цинка может происходить в комплексах с гистидином, метилртути – в виде координационных соединений с цистеином или глутатионом.

5.4 Химико-токсикологические характеристики токсичных элементов

Свинец

Главные мишени токсичности свинца - гемопозитическая ткань и нервная система. Некоторые ферменты, отвечающие за синтез гема, ингибируются свинцом. Анемия возникает при умеренной экспозиции свинца, но изменения биохимических показателей можно обнаружить значительно раньше. При анемии, возникающей в результате отравления свинца, эритроциты уменьшаются в размерах и имеют менее интенсивную окраску (снижение содержания гемоглобина).

Воздействие свинца на нервную систему приводит к преждевременному дифференцированию нервной ткани, изменению содержания медиаторов

норадреналина, допамина и, возможно, ацетилхолина, замедлению нормального кальциевого гомеостаза. замене кальция ионом свинца в кальций.

Острая свинцовая нефротоксичность выражается в функциональных и морфологических изменениях в проксимальных канальцах почек и проявляется аминоацидурией, глюкозурией.

Накопление свинца в костной ткани происходит по механизмам регулирования кальциевого обмена обмена.

Ртуть

Пары элементной ртути практически полностью поглощаются органами дыхания. Абсорбция паров ртути при ингаляционном поступлении может привести к развитию острого бронхита и пневмонии.

Вдыхание паров ртути приводит в основном к изменениям в центральной и вегетативной нервной системе. Основные симптомы: головная боль, слабость, стоматит, некроз слизистой оболочки носа, а также некронефроз. Это состояние называют астеническим вегетативным синдромом или микромеркуриализмом. При острых отравлениях, если не наступает летальный исход, то возможны нарушения центральной нервной системы в виде тремора и повышенной возбудимости.

Кадмий

На клеточном уровне кадмий является антагонистом цинка. Механизмы токсичности разнообразны: от ингибирования ДНК-полимера до разобщения мембранных потенциалов. Кадмий обладает большим сродством к тиоловым группам и замещает цинк в металлоферментах.

После появления первых симптомов отравления наступает период мнимого благополучия, длящийся до 36 ч; затем картина отравления бурно прогрессирует.

Кадмий накапливается в организме. Экскреция кадмия очень медленная, период полувыведения составляет около 30 лет. Хроническое отравление соединениями кадмия проявляется упорным атрофическим ринитом и фарингитом, потерей обоняния, возникновением. Основным органом-мишенью при длительном воздействии кадмия являются почки.

Мышьяк

В природе мышьяк встречается в элементном состоянии, а также в больших количествах в виде арсенидов и арсеносульфидов тяжелых металлов.

Метаболизм и токсичность мышьяка зависят от его химического состояния. При определении причины отражения в первую очередь следует установить, какое соединение мышьяка находится в воде, пище, воздухе.

Устойчивость той или иной химической формы зависит от внутренней среды организма, в первую очередь от pH и окислительно восстановительного потенциала.

Соединения мышьяка (III) влияют на ферментативную активность сукиннатдегидрогеназы и разобщают процесс окислительного фосфорилирования. Пируват- и сукцинатдегидрогеназная активность подавляется арсенитом в первую очередь в почках. Вероятно, этим можно объяснить нефротоксичность мышьяка, симптомом которой является протеинурия.

Арсенит известен как ингибитор ксантиноксидазы и других молибденсодержащих ферментов.

Мышьяк выделяется из организма с мочой, калом, молоком, с выдыхаемым воздухом и через кожу.

Симптомы отравления мышьяком и его соединениями развиваются через 1—2 ч после приема мышьяка внутрь. Отмечаются нарушения в работе желудочно-кишечного

тракта: запах чеснока изо рта, тошнота, рвота, коликообразные боли в животе; сухость кожи из-за обезвоживания. Появляются тахикардия, снижение артериального давления, охриплость голоса, в моче - белок, кровь, цилиндры; олигурия, затем анурия. Могут возникнуть судороги, удушье, потеря сознания, желтух вплоть до развития токсического гепатита..

Железо

Железо — жизненно необходимый элемент. Железо входит в состав дыхательных ферментов, в том числе гемоглобина, участвует в процессах связывания и переноса кислорода к тканям, стимулирует функции кроветворных органов. Лекарственные препараты железа применяют для лечения анемий.

В организме находятся разнообразные соединения железа: гемопротейны (ферритин, гемосидерин, трансферрин). Железосодержащие ферменты (сукцинатдегидрогеназа, ацетилкоэнзим-А и др.). Основная функция железа в организме – перенос кислорода и участие в окислительно-восстановительных процессах. Железо входит в состав гемоглобина (70%), миоглобина (3%), цитохромов.

Железо накапливается в печени, выводится с калом и мочой. При избытке железа возможно развитие хронической интоксикации. Известны 3 основные причины избыточного накопления железа в организме: наследственный гемохроматоз в результате нарушения абсорбции в желудочно-кишечном тракте, избыток поступления железа с пищей, ретулярные переливания крови. Избыточное железо способствует повышенному перекисному окислению липидов с последующим повреждением мембран митохондрий, микросом и других клеточных органелл. Накопление избыточного количества железа приводит к нарушениям функции печени, поджелудочной железы, расстройству деятельности желез внутренней секреции и сердечно-сосудистой системы.

Вопросы для самоконтроля

1. Микро- и макроэлементы. Примесные и необходимые элементы
2. Поступление металлических ядов в организм, их распределение, метаболизм и выведение
3. Механизмы токсичности металлов
4. Химико-токсикологические характеристики токсичных элементов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Под ред Н.И. Калетиной. – М.: Геотар-Медиа, 2010.-1016 с.
2. Токсикологическая химия. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2008.- 512 с
3. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2007.- 352 с
4. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.—М.: МИА, 2008.—576 с.

Дополнительная

1. Граник В.Г. Токсикология лекарств.-М.: Вузовская книга, 2008.-428с.
2. Общая токсикология. Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. –М.: Медицина, 2006.- 729с.
3. Боев Ю.Г. Военная ветеринарная токсикология. / Ю. Г. Боев, И. С. Колесниченко, О. Ю. Марковский, Л. С. Михайлов/ -М.:Гринлайт, 2009.-425с.

Лекция 6

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕЩЕСТВ, ИЗОЛИРУЕМЫХ ВОДОЙ В СОЧЕТАНИИ С ДИАЛИЗОМ (КИСЛОТЫ, ЩЕЛОЧИ, МИНЕРАЛЬНЫЕ СОЛИ И ДР.)

6.1 Токсикологическое значение минеральных солей, кислот, щелочей и некоторых солей

Минеральные кислоты широко применяются в различных отраслях промышленности и в быту, поэтому часто доступны для населения. Это является одной из причин как случайных, так и умышленных отравлений. Известны криминальные случаи использования серной кислоты для нанесения физических увечий. С такой же целью могут использоваться и остальные кислоты. Случайные бытовые отравления встречаются реже.

При отравлении кислотами чаще всего наблюдаются острые отравления.

Серная кислота выпускается промышленностью в виде так называемого моногидрата -- 98% раствора серной кислоты, олеума - 20% раствор серного ангидрида в серной кислоте, неочищенной серной кислоты или купоросного масла 93-97% раствора серной кислоты. Серная кислота смешивается с водой в любых отношениях, при этом выделяется большое количество тепла. Применяется серная кислота почти во всех областях химической промышленности.

Пар над водными растворами серной кислоты состоит из смеси паров воды, серной кислоты и серного ангидрида. При вдыхании таких паров наблюдается затрудненное дыхание, сопровождающееся кашлем, охриплостью, нередко развивается ларингит, трахеит, бронхит. При больших концентрациях паров развивается отек гортани, легких, иногда наступает смерть в результате асфиксии и шока. При попадании серной кислоты на кожу она быстро проникает в глубину тканей, образуется белый струп, приобретающий затем темно-красную окраску. Смертельные случаи встречаются при поражении больших участков поверхности тела или при приеме внутрь 5-10 мл серной кислоты.

При исследовании трупа на коже вокруг рта можно обнаружить следы химического ожога в виде бурых полос и пятен. Слизистые оболочки, глотки, пищевода имеют серо-бурый цвет, слизистая оболочка желудка - серовато-красный цвет.

Азотная кислота представляет собой бесцветную прозрачную жидкость. Она смешивается с водой во всех отношениях. Открытая емкость с азотной кислотой выделяет тяжелые пары, образующие белый дым. Азотная кислота выпускается промышленностью в виде 50-60% и 96-98% растворов. Азотная кислота применяется в химической промышленности при производстве удобрений, взрывчатых веществ, лекарственных препаратов и т.д. По сравнению с серной кислотой она менее доступна для населения.

При действии азотной кислоты на ткани они приобретают желтый цвет за счет продуктов разложения и нитрования. Отравления азотной кислотой могут быть ингаляционными и пероральными. При ингаляционном отравлении азотной кислотой наблюдается синюшность слизистых оболочек век и губ, в трахее и бронхах - большое количество мелкопузырчатой пены, легкие увеличены в объеме, на разрезе синюшно-красные с большим количеством пены. Наблюдаются отек мягкой мозговой оболочки и головного мозга, полнокровие внутренних органов.

При приеме внутрь смертельная доза азотной кислоты составляет 8-10 мл. Отравление начинается с резких болей в области рта, глотки, пищевода и желудка. Возникает рвота бурыми массами, содержащими обрывки и слизистой оболочки. Смерть наступает от шока или коллапса.

При вскрытии содержимое желудка имеет редкий запах оксидов азота, наблюдается желтоватая окраса кожи в окружности рта, слизистой оболочки рта и пищеварительного тракта. Сердечная мышца и печень дряблые, имеют серовато-красный цвет с бурым оттенком.

Хлороводородная кислота представляет собой раствор хлористого водорода в воде. Промышленностью выпускается несколько видов хлороводородной кислоты. Наиболее известны: «аккумуляторная», содержащая примерно 37% хлористого водорода и концентрированная, содержащая примерно 25% хлористого водорода. Первая из них имеет довольно много примесей и применяется только для технических целей. Вторая является более очищенной, один из ее сортов используется в фармацевтической практике. Разведенная хлороводородная кислота (1:2) готовится из 25% раствора и является доступной для населения.

При вдыхании хлористого водорода наблюдается раздражение верхних дыхательных путей и легких. Смерть может наступить от асфиксии в результате отека гортани или спазма голосовой щели.

При приеме внутрь концентрированной хлороводородной кислоты смерть может наступить от 15-20 мл такого раствора. Симптомы отравления такие же как при отравлении серной кислотой, но выражены в меньшей степени. При вскрытии видно, что слизистые оболочки полости рта, пищевода, желудка и верхнего отдела кишечника имеют сероватый или черный цвет. Содержимое желудка представляет собой бурю массу. Почки, печень и сердце находятся в состоянии жировой дистрофии. Сердечная мышца дряблая, имеет желтоватый цвет.

Гидроксид натрия твердое кристаллическое вещество, растворимое в воде, спирте, глицерине. При попадании на кожу или слизистые оболочки образует мягкие струпа. Опасно попадание гидроксида натрия в глаза, так как при этом развивается вторичная глаукома, сморщивание глазного яблока. При попадании внутрь симптомы отравления подобны симптомам отравлений кислотами. Смертельная доза гидроксидом натрия и других едких щелочей составляет 10-20 г.

Гидроксид калия - это белое кристаллическое вещество, очень хорошо растворимое в воде. При отравлении гидроксидом калия картина сходна с отравлением гидроксидом натрия, но многие реакции действия на организм выражены сильнее.

Аммиак. Насыщенный раствор аммиака содержит до 33% аммиака. 10% его раствор известен как нашатырный спирт. Аммиак имеет широкое применение в химических синтезах, в холодильной промышленности. В медицинской практике применяется при обморочных состояниях. Раствор аммиака это слабая щелочь. Он вызывает болезненные воспалительные реакции с образованием сильного отека. При длительном воздействии на организм наблюдается отслоение слизистых оболочек, образование пузырей и некроза. При большой концентрации аммиака в воздухе наступает паралич ЦНС и быстрая смерть при явлениях асфиксии (цианоз, судороги, остановка дыхания). Клиническая картина сходна с действием других едких ядов: отек гортани, психомоторное возбуждение, судороги, бред, затем коллапс, паралич нижних конечностей. Смерть наступает в течение 10-15 мин.

При вскрытии наблюдаются ярко красные оболочки рта, глотки, пищевода, желудка, отек легких, в почках - нефрит и некроз извитых канальцев, в головном мозге

– мелкие кровоизлияния. аммиачный запах от полостей. Смертельная доза составляет 10-15 мл 33% раствора и 25-50 мл 10% раствора аммиака

Нитрат и нитрит натрия - это бесцветные или слегка желтоватые кристаллы, имеют соленый вкус, похожий на вкус хлорида натрия, хорошо растворимы в воде. Нитрит натрия используется в химической промышленности при производстве красителей, фотоэмульсий, иногда в строительстве как антифриз для бетона в зимнее время, в резинотехнической, текстильной и металлообрабатывающей промышленности. Как консерванты пищевых продуктов нитриты и нитраты в настоящее время не применяются.

Нитраты находят применение во многих отраслях промышленности. Нитраты (аммония, щелочных металлов и кальция) являются основными азотными удобрениями. Нитраты компоненты ракетного топлива, пиротехнических составов, травильных растворов при крашении тканей, их используют для закалки металлов, как лекарственные средства и в других областях.

Нитриты и нитраты относятся к токсичным соединениям. Они быстро всасываются из ЖКТ. Отравления нитритами и нитратами могут быть производственными и бытовыми. Нитраты вызывают отек легких, кашель, рвоту, острую сердечно-сосудистую недостаточность. Смертельная доза нитратов находится в пределах 8-15 г. Установлено, что в организме нитраты могут восстанавливаться до нитритов. Нитриты вызывают головную боль, рвоту, угнетают дыхание, действуют на сосудистые стенки и угнетают сосудодвигательный центр. При отравлении нитритами в крови образуется метгемоглобин, повреждаются мембраны эритроцитов. Возможно образование из нитритов нитрозаминов и аминов непосредственно в ЖКТ. При отравлении характерна сине-черная окраска губ, носа, ушных раковин, ногтей, кровь приобретает шоколадный цвет.

6.2 Особенности химико-токсикологического анализа кислот, щелочей, минеральных солей

Химико-токсикологическое исследование биологических объектов и вещественных доказательств на присутствие минеральных кислот, щелочей и некоторых солей проводится на основании положительных результатов предварительных испытаний. Для исследования можно использовать желудок с содержимым (посмертный судебно-химический анализ), рвотные массы, остатки пищи и другие вещественные доказательства. Кислоты и щелочи могут быть изолированы из биоматериалов водной экстракцией (настаиванием в воде). Концентрирование определяемых веществ из водных вытяжек проводят методом диализа. Для доказательства присутствия минеральных кислот и щелочей в диализатах определяют рН и проводят испытания на соответствующие анионы.

Обнаружение сульфат- или хлорид-ионов в водных вытяжках или диализатах не является доказательством природы яда, поскольку многие ионы имеют биогенную природу. На отравление серной кислотой может указывать внешний вид объектов исследования. Так, например, у отравившихся концентрированной серной кислотой обычно повреждены ткани губ, языка, пищевода, желудка. При отравлениях концентрированной азотной кислотой поражаются ткани языка, пищевода, слизистая оболочка желудка, а иногда и кожа лица, которые приобретают желтую окраску. Если произошло отравление разбавленной азотной кислотой (<10%), то желтая окраска кожи может отсутствовать.

Для обнаружения серной кислоты в дистилляте применяют реакции с хлоридом бария, ацетатом свинца. Для обнаружения азотной кислоты применяют реакцию с дифениламиноом (синее окрашивание). Реакция с дифениламиноом неспецифична и протекает с другими окислителями (нитратами, нитритами).

При отравлении едкими щелочами водные извлечения имеют высокие значения рН и содержат катионы щелочных и щелочноземельных металлов.

Обнаружение аммиака в биологическом материале не всегда позволяет сделать вывод об отравлении этим веществом, поскольку аммиак образуется при гниении органов трупов и других объектов биологического происхождения. Перед исследованием водных вытяжек из биологического материала или диализатов на аммиак необходимо проверить эти жидкости на присутствие сероводорода как одного из продуктов гниения белковых веществ. При его обнаружении аммиак не определяют. В химико-токсикологические лаборатории могут поступать, биологические объекты, содержащие соли щелочных металлов. Для выделения этих солей также применяют метод основанный на изолировании веществ водой (экстракция, диализ).

Вопросы для самоконтроля

1. Токсикологическое значение минеральных солей, кислот, щелочей и некоторых солей
2. Особенности химико-токсикологического анализа кислот, щелочей, минеральных солей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Под ред Н.И. Калетиной. – М.: Геотар-Медиа, 2010.-1016 с.
2. Токсикологическая химия. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2008.- 512 с
3. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2007.- 352 с
4. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.—М.: МИА, 2008.—576 с.

Дополнительная

1. Граник В.Г. Токсикология лекарств.-М.: Вузовская книга, 2008.-428с.
2. Общая токсикология. Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. –М.:Медицина, 2006.- 729с.
3. Боев Ю.Г. Военная ветеринарная токсикология. / Ю. Г. Боев, И. С. Колесниченко, О. Ю. Марковский, Л. С. Михайлов/ -М.:Гринлайт, 2009.-425с.

Лекция 7

ЛЕТУЧИЕ ЯДЫ

7.1 Общая характеристика летучих ядов

Под термином «летучие яды» подразумевают класс токсичных жидких органических веществ высокой липофильности и летучести; летучим ядам также относят токсичные газы. Исторически в судебной химии считали летучим ядом вещество, изолируемое из биоматериала перегонкой с водяным паром.

Включение органического вещества в группу летучих ядов определяется: во-первых, его летучестью, т.е. низкой температурой фазового перехода жидкость-газ. Токсиканты этой группы в обычных условиях находятся в газовой фазе или легко в нее переходят из жидкого состояния.

Во-вторых, летучие яды можно изолировать из биологических материалов методом перегонки (дистилляции) или микродиффузии. В-третьих, токсиканты этой группы идентифицируют и количественно определяют методом газовой хроматографии (ГХ) и газожидкостной хроматографии (ГЖХ) (парофазный метод).

К летучим ядам относятся продукты перегонки нефти и большинство органических растворителей, применяемых в промышленности и быту, которые используют для растворения, разбавления или диспергирования материалов, нерастворимых в воде. Многие летучие растворители, например, керосины и бензины, являются сложными смесями сотен химических компонентов. В число летучих ядов включают алифатические углеводороды и их хлорпроизводные, спирты, эфиры, альдегиды, кетоны, разнообразные ароматические соединения и многочисленные токсичные газы. Летучие яды классифицируют в основном согласно их химической природе с учетом молекулярного строения и присутствующих в молекуле функциональных групп. Незначительные различия химической структуры летучего яда могут привести к ощутимым различиям токсичности.

Рассмотрим некоторые примеры летучих ядов различных химических классов: алифатические углеводороды и их галогенпроизводные (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и др.); циклические алканы и их галогенопроизводные (гексан, гексахлороциклогексан и др.); алканола (алифатические спирты: метанол, этанол, и др.); альдегиды (муравьиный, уксусный и др.); кетоны (ацетон и др.); карбоновые кислоты (муравьиная, уксусная кислоты и др.); ароматические соединения (бензол, хлорзамещенные производные бензола, нитробензол, толуол, этилбензол, ксилолы и др.); фенолы (фенол, крезолы, пентахлорфенол и хлорофенолы и др.) и т.д.

Летучие яды легко абсорбируются через легкие, кожу и желудочно-кишечный тракт. Липофильность растворителей возрастает с увеличением молярной массы, а летучесть при этом уменьшается. Несмотря на различную степень опасности, все летучие яды дают токсические эффекты. Например, при воздействии органических растворителей наблюдаются наркотический эффект, раздражение кожных покровов и слизистых оболочек. Многие растворители - канцерогены для животных, но только часть из них проявляет канцерогенные свойства у человека.

7.2 Токсикодинамика и токсикокинетика летучих ядов

Токсикодинамика и токсикокинетика летучих ядов устанавливают связь между

дозой, скоростью и механизмами при абсорбции, распределении и выведении летучего яда.

Летучесть и липофильность органических растворителей влияют на степень абсорбции, механизмы и пути распределения и выведения. Поскольку многие летучие яды липофильны и имеют относительно низкую молекулярную массу, они свободно проникают через биологические мембраны путем пассивной диффузии.

Абсорбция. Всасывание паров летучего соединения происходит преимущественно в альвеолах, хотя отчасти абсорбция начинается в верхних отделах дыхательных путей. Практически сразу устанавливается равновесие между молекулами газообразного соединения в альвеолярном воздухе и крови капилляров легких.

Гидрофильные растворители, например, спирты и гликоли, имеют относительно высокие коэффициенты распределения в системе кровь-альвеолярный воздух, что связано с их высокой растворимостью в водной фазе (кровь). При абсорбции в кровь для восстановления концентрации токсиканта в альвеолярном воздухе дыхание учащается, соответственно возрастает кровоток к легким. Таким образом, восстанавливается соотношение концентраций $C_{\text{кровь}}/C_{\text{альвеолы}}$, что вновь приводит к увеличению легочной абсорбции.

Органические растворители хорошо абсорбируются также из желудочно-кишечного тракта. Большинство растворителей полностью всасывается при приеме внутрь. Их всасывание начинается уже в ротовой полости как через слизистую оболочку, так и в результате заглатывания слюны, которая содержит растворенный яд. Максимальное содержание токсиканта в крови достигается в течение нескольких минут после приема внутрь. Содержимое желудочно-кишечного тракта препятствует абсорбции растворителей.

Поступление растворителей в организм через кожу путем пассивной диффузии может сопровождаться локальными или системными эффектами. Скорость абсорбции через кожу зависит от концентрации растворителя, площади абсорбирующей поверхности, продолжительности воздействия, повреждений на коже и толщины ороговевшего слоя, липофильности и молярной массы летучего вещества.

Распределение. Растворители, всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта в систему портальной вены, попадают в печень и выделяются с желчью. Они могут также элиминироваться органами дыхания. Растворители, которые легко метаболизируются, подвержены элиминации еще до проникновения в артериальную кровь. Константа скорости печеночной элиминации зависит от количества токсиканта. Элиминация через легкие, напротив, представляет собой процесс первого порядка и константа скорости легочной элиминации не зависит от концентрации растворителя в крови.

Скорость переноса летучих ядов зависит от скорости артериального кровотока и коэффициента распределения растворителя в системе ткань-кровь. Относительно гидрофильные вещества имеют разную растворимость в плазме. Липофильные растворители не взаимодействуют с белками плазмы и гемоглобином, но способны проникать в гидрофобные части их молекул. Липофильные растворители проникают в фосфолипиды, липопротеины и холестерин крови.

Содержание органических растворителей в крови быстро падает на начальной стадии элиминации. Это связано с интенсивной диффузией растворителя из крови в различные ткани. Жировые ткани увеличивают объем распределения липофильных растворителей, но равновесие с жировой тканью устанавливается медленно из-за незначительной (около 3 %) доли кровотока к ней.

В процессе биотрансформации токсичность летучих ядов может изменяться.

Многие растворители плохо растворимы в воде и превращаются в относительно растворимые гидрофильные метаболиты, которые легко выводятся с мочой и/или желчью. Некоторые растворители в процессе метаболизма превращаются в активные метаболиты с цитотоксическими и/или мутагенными свойствами

Предшествующее введение индукторов или ингибиторов ферментов биотрансформации приводит к потенцированию или уменьшению токсичности растворителей, подвергающихся метаболизму. Ингибиторы метаболических ферментов обычно увеличивают токсичность растворителей. Защита от токсичных растворителей повышается при активации метаболических ферментов.

7.3 Механизмы токсичности летучих ядов

Летучие яды поражают в первую очередь легкие. Прямое повреждение легочных капилляров может вызвать химический пневмонит и геморрагическую бронхопневмонию, что способствует возникновению отека легких. Основным органом-мишенью паров летучих органических растворителей является ЦНС. Многие токсичные газы, например

угарный газ, и летучие гидриды р-элементов замещают и/или восстанавливают кислород в геме, проявляя, таким образом, свойства гемолитических токсикантов. Несмотря на общие черты токсичности, отдельные представители этой многочисленной группы токсичных веществ имеют некоторые особенности.

Хлорированные углеводороды

Трихлорэтилен (1,1,2-трихлорэтилен) ($\text{C}_2\text{Cl}_2\text{-CHCl}$) - растворитель, широко используемый для обезжиривания металлов. Возможна связь между воздействием растворителя и возникновением множественной миеломы, аденокарциномы простаты, рака кожи, опухолей цервикального канала и почек.

Токсичность трихлорэтлена связана преимущественно с воздействием его метаболитов, а не исходного вещества. Например, один из метаболитов - трихлорэтанол угнетает ЦНС. Пероральное введение растворителя не вызывает рак легкого в связи с детоксикацией вещества в печени, которая снижает доступ трихлорэтлена в легкие.

Хлороформ (трихлорметан) (CHCl_3) используется в основном в производстве хладагента дифторхлорметана. Хлороформ обладает гепатотоксичностью и нефротоксичностью. В небольших дозах он может провоцировать симптомы, напоминающие алкогольное отравление, в высоких дозах повышает чувствительность миокарда к катехоламинам.

Один из метаболитов хлороформа — фосген ковалентно связывается с белками и липидами печени и почек. При этом происходит повреждение клеточных мембран и внутриклеточных структур, наблюдаются некроз клеток и последующая клеточная пролиферация, что стимулирует формирование опухолей у грызунов. В настоящее время хлороформ рассматривается как возможный канцероген человека.

Ароматические углеводороды

Бензол получают преимущественно из нефти и используют в синтезе химических соединений и в качестве антидетонатора в бензинах, не содержащих свинца

Хроническое отравление бензолом сопровождается нарушениями гемопоэза в виде анемии, лейкопении, тромбоцитопении или комбинации этих нарушений. У животных и людей наблюдаются дозозависимые дегенеративные изменения костного мозга. При длительных воздействиях возможна аплазия костного мозга, часто с летальным

исходом.

Различные метаболиты бензола ковалентно связываются с глутатионом, белками, ДНК и РНК. Это может приводить к нарушению функционирования темпоэтической системы через ингибирование ферментных систем. Токсичность бензола связывают также с окислительным стрессом. Поскольку в костном мозге высока активность пероксидазы, фенольные метаболиты бензола могут превращаться в реакционные производные хинона. Последние вызывают повреждения ДНК, что может привести к нарушениям гомопоэза. Летальная концентрация бензола в плазме крови составляет 0,95 мг/л.

Толуол ($C_6H_5CH_3$) входит в состав изделий бытовой химии: красок, лаков, клеящих пленок, чистящих веществ, клея, а также используется в химическом синтезе

Ингаляция — основной путь поступления толуола в организм, хотя часто происходят отравления при кожной абсорбции.

Толуол хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и легких, быстро накапливается в мозге и депонируется в других тканях, богатых липидами. Толуол почти полностью биотрансформируется, но некоторая его часть выводится легкими в неизменном виде.

ЦНС—главный орган-мишень толуола и других алкилбензолов. Симптомы токсического воздействия толуола — от незначительного головокружения и головной боли до бессознательного состояния, подавления дыхания и смерти. Острые нарушения ЦНС обратимы после прекращения воздействия

Часть попавшего в организм вещества выделяется через легкие в неизменном виде. Так, 16—20% толуола выводится легкими, но 80% трансформируется в бензойную кислоту, которая в свою очередь превращается в гиппуровую кислоту, выводимую почками.

Одноатомные спирты

Этанол (C_2H_5OH). Большинство экспериментальных результатов по биохимической токсикологии летучих ядов получено для этанола. Этанол применяется в промышленности как растворитель, является компонентом фармацевтических препаратов и алкогольных напитков.

Содержание этанола в крови зависит от количества потребленного этанола и скорости поступления его в организм. В связи с гидрофильными свойствами этанол распределяется в жидких средах организма и лишь его небольшое количество попадает в жировую ткань. Этанол подвергается биотрансформации и выводится из организма преимущественно почками и легкими.

Биотрансформация этанола до ацетальдегида происходит с участием 3 ферментов:

При поступлении этанола в организм наблюдаются резкое возбуждение, головная боль, тошнота, рвота, тахикардия, тахипноэ.

При ферментативном окислении этанола в организме образуются чрезвычайно реакционноспособные кислородсодержащие радикалы, которые участвуют в окислении липидов.

При избыточном поступлении этанола в организм наблюдается снижение абсорбции биологически активных веществ из пищи, нарушается метаболизм фолиевой кислоты, витаминов А и D. Метаболизм этанола с участием АДГ и АЛДГ приводит к сдвигу кислотно-основных и окислительно-восстановительных равновесий, в результате могут накапливаться токсичные продукты биотрансформации.

Метанол (древесный спирт) (CH_3OH) входит как антиобледенитель в состав жидкостей для очистки ветрового стекла автомобилей, используется в производстве

формальдегида. При биотрансформации метанола образуются более токсичные, чем метанол, соединения — формальдегид и муравьиная кислота. Накопление муравьиной кислоты приводит к снижению рН (ацидоз), что вызывает снижение активности цитохромоксидазы. Образующийся при биотрансформации метанола формат-ион или муравьиная кислота (в зависимости от рН среды) подвергаются дальнейшему превращению в CO_2

После приема внутрь небольших доз метанола отравление остается бессимптомным в течение 12-24 ч. затем появляются головная боль, тошнота, рвота, боль в области желудка, головокружение, нарушение зрения (мелькание «мушек», «туман» перед глазами). При легком отравлении нарушение зрения проходит, при среднетяжелом через 2—3 дня может наступить слепота. При тяжелом отравлении симптомы нарастают, появляются боль в ногах, жажда; наблюдается синюшность кожных покровов и слизистых оболочек. Смерть наступает от паралича дыхательного центра в течение 2—3 ч.

Ацетон

Ацетон (диметилкетон, пропанон) — жидкость с резким запахом, используется в качестве растворителя лаков, красок, клея.

Прием внутрь вызывает резкое раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Симптомы отравления включают в себя тошноту, рвоту (нередко с примесью крови), понос. Может развиваться токсический гепатит, возможно нарушение функции почек с олигурией, протеинурией, гематурией.

Вдыхание паров ацетона в зависимости от его концентрации может вызвать раздражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей и угнетение ЦНС. В небольших концентрациях ацетон вызывает состояние, напоминающее опьянение. При отравлении появляются головокружение, шаткость походки, слабость. Токсическая концентрация ацетона в плазме крови составляет 200-400 мг/л, легальная — 550 мг/л. Вдыхание больших концентраций ацетона может вызвать глубокое угнетение ЦНС, коллапс и кому. Смерть может наступить от остановки дыхания или острой сердечно-сосудистой недостаточности. У вышедших из комы нередко возникает пневмония с последующей деструкцией легочной ткани.

Тяжелое отравление ацетоном может развиваться и при его аппликации на кожу.

Вопросы для самоконтроля

1. Общая характеристика летучих ядов
2. Токсикодинамика и токсикокинетика летучих ядов
3. Механизмы токсичности хлорированных и ароматических углеводов
4. Механизмы токсичности одноатомных спиртов и ацетона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Под ред Н.И. Калетиной. – М.: Геотар-Медиа, 2010.-1016 с.
2. Токсикологическая химия. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2008.- 512 с
3. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2007.- 352 с
4. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.—М.: МИА, 2008.—576 с.

Дополнительная

1. Граник В.Г. Токсикология лекарств.-М.: Вузовская книга, 2008.-428с.
2. Общая токсикология. Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. –М.:Медицина, 2006.-729с.
3. Боев Ю.Г. Военная ветеринарная токсикология. / Ю. Г. Боев, И. С. Колесниченко, О. Ю. Марковский, Л. С. Михайлов/ -М.:Гринлайт, 2009.-425с.

Лекция 8

ГРУППА ВЕЩЕСТВ, ТРЕБУЮЩИХ ОСОБЫХ МЕТОДОВ ИЗОЛИРОВАНИЯ (НА ПРИМЕРЕ СОЕДИНЕНИЙ ФТОРА).

8.1 Характеристика фтора и его соединений

Фтор - химический элемент VIIA группы Периодической системы Д.И. Менделеева, относится к галогенам, легчайший из них. Известно более 100 фторсодержащих минералов, важнейшие из них флюорит (плавиковый шпат), фторапатит, криолит.

Отравления соединениями фтора возможны в условиях производства. Главным потребителем фторсодержащих минералов является металлургическая и химическая промышленность. Плавиковый шпат используется при промышленном производстве плавиковой (40% водный раствор HF) и фторводородной (более разбавленные растворы) кислот. Безводную или концентрированную (не более 5% воды) кислоту называют жидкой плавиковой кислотой.

Газообразный и жидкий фтороводород в свою очередь является основным сырьем для производства неорганических фторидов и фторуглеродов, катализаторов для ряда органических реакций, реагентов для травления металлов, стекла.

Фторорганические производные - фторуглероды - применяются в качестве хладагентов, аэрозолей, пластических масс, диэлектриков, смазочных масел, смачивателей, огнетушащих жидкостей, растворителей, теплоносителей, лекарственных средств.

Газообразные фторуглероды - идеальные хладагенты: они нетоксичны, не имеют запаха, стабильны, не вызывают коррозии аппаратуры и негорючи. Фтор входит в состав синтетических высокомолекулярных соединений, наиболее важным из них является тефлон. Эти вещества практически нетоксичны, так как термостабильны и негорючи, нерастворимы в органических растворителях, очень устойчивы к химическим воздействиям.

Из неорганических фторидов наибольшее значение имеет фторид натрия, который используется для получения «молочного» стекла, для

консервирования древесины и в инсектицидных композициях. Тетрафторборат (III) водорода $H[B\text{F}_4]$ применяется в гальваническом производстве и в органическом синтезе. Кремнистофторводородная кислота $H_2[\text{SiF}_6]$ и ее соли используются в гальваностегии, а также для пропитки древесины, для получения фторсиликатов и фторидов металлов.

Разнообразие химических соединений фтора объясняет различие в молекулярных механизмах и клинических проявлениях токсичности. Встречающийся в литературе неопределенный термин «отравление фтором» с позиций токсикологической химии, в частности ее клинического направления, не имеет практического смысла.

8.2 Токсическое действие соединений фтора

Дифтор

Газообразный фтор - дифтор (F_2) — чрезвычайно активное вещество, вступающее в реакции с большинством органических соединений. Даже следовые количества F_2 раздражают слизистые оболочки глаз и органы дыхания. При контакте с кожей газообразный фтор вызывает сильные ожоги. ПДК в воздухе 0.15 мг/м³. Дифтор, реагируя с водой, образует фтороводород и чрезвычайно реакционноспособные атомарный кислород и дифториды кислорода.

При контакте фтора с плазмой крови происходит окисление хлоридионов плазмы с образованием молекулярного хлора, что приводит к отеку легких

Таким образом, по прямому и косвенному действию газообразный фтор является сильным разъедающим ядом. что связано с высоким значением стандартного окислительно-восстановительного потенциал пары $F_2/2F$ (+2,77 В).

Фтороводород

Фтороводород (HF) является разъедающим ядом. ПДК в воздухе 0,5 мг/м'. Вызывает ожог слизистых оболочек рта, гортани, бронхов, бронхиол, легких, сопровождающийся острой болью. Вдыхание фтороводорода может вызвать кашель, приступы удушья, лихорадку, одышку, цианоз и отек легких. При проглатывании фтористоводородной кислоты могут наблюдаться тошнота, рвота, диарея и боли в животе, а при кожном контакте – глубокое и болезненное изъязвление. Системные токсические эффекты включают слабость, тетанию, судороги, угнетение дыхания и острую почечную и печеночную недостаточность.

При попадании на кожу жидкого фтороводорода возникает болезненная язва. Фтороводород вследствие высокой плотности заряда на ионе F⁻ прочно притягивает диполи воды, обезвоживая и разрушая близлежащие ткани. При этом прекращается отделение слюны и мочи. Кроме того, фторид-ион реагирует с ионами кальция с образованием малорастворимого фторида кальция. Это сопровождается нарушением фосфорно-кальциевого обмена.

Неорганические фториды

Фторид ионы, связанные с неорганическими катионами, обнаружены в тканях животных, преимущественно в костях и зубах. На каждый килограмм свежей костной ткани приходится 100-300 мг фторидов. Ежедневно человек получает с пищей в среднем 0.2-0.3 мг фторидов. Верхний безопасный предел содержания фторидов может быть оценено по содержанию фторид-ионов в моче - около 5 мг/сут.

Растворимые фториды легко всасываются. Скорость экскреции фторид ионов, напротив, мала, что приводит к их накоплению в организме. Токсическое действие растворимых фторидов, например NaF, связано преимущественно с образованием малорастворимого кальция фторида (CaF₂). При этом нарушаются все многочисленные биохимические процессы с участием Ca²⁺. Фториды служат энзигичными ингибиторами многих ферментов (липазы, эстеразы, уреазы, фосфатазы и некоторых каталаз). Отравление фторидами влияет на метаболизм в организме в целом, включая и некоторые процессы фосфорилирования. Симптомы острого отравления фторидами становятся, таким образом, результатом сложного комбинированного действия.

Натрия фторид (NaF) входит в состав многих порошков, предназначенных для истребления тараканов, мышей, крыс (те. инсектицидов и родентицидов). Ранее в состав многих зубных паст вводили фторид натрия, но теперь более безопасным считается использование смешанной соли — фторфосфата натрия.

Острые отравления NaF чаще всего случайны. Если выпить раствор, содержащий фторид-ионы, возникнет острое воспаление слизистой оболочки желудка и кишечника, появляются чувство жжения в полости рта и горле, жажда, избыточное слюноотделение, рвота и диарея. В тяжелых случаях отмечаются мышечные судороги, слабость и тремор с последующим развитием дыхательной и сердечной недостаточности.

Смертельная доза фторида натрия для взрослого человека составляет 5-10 г (по другим данным, летальной для взрослых считается доза 1-4 г). Симптомы отравления появляются при поступлении в организм 0,25 г натрия фторида. Доза ниже смертельной

вызывает нефрит и поражение печени.

Хроническое отравление фторидами называется флюорозом. Флюороз развивается у людей, работающих с порошками криолита, фторида кальция, если ежедневная доза фторида превышает 20 мг. Там, где в почве или в воде находятся значительные количества фторида, крупный рогатый скот и овцы, как правило, больны хроническим эндемическим флюорозом. Поражение фторидной пылью возможно также в районах, где имеются цементные или керамические заводы. Признаки хронического флюороза: поражение зубов (пятна на зубной эмали), хромота. При воздействии фторидов происходит замена гидроксила в молекуле гидроксиапатита фторид-анионами.

Флюороз зубной эмали отмечается в тех областях, где питьевая вода содержит от $2 \cdot 10^{-4}$ до $13,7 \cdot 10^{-4}\%$ фторида натрия. Если питьевая вода совсем не содержит фторид-ионов, велика вероятность появления зубного кариеса.

Противокариесное действие фторид-ионов объясняют образованием на зубной эмали более устойчивого к кислотной эрозии фторапатита. Кроме того, предполагают, что фторид-ионы оказывают антибактериальное действие.

Утверждение о необходимости фторирования питьевой воды как меры борьбы с кариесом весьма спорно ввиду токсичности фторидов. Более безопасным и эффективным способом борьбы с кариесом считают введение в зубные пасты кислой натриевой соли монофторфосфорной кислоты.

При лечении острых отравлений фторидами необходимо немедленное промывание желудка. Внутрь дают раствор хлорида кальция для связывания фторид-ионов в нерастворимый фторид кальция. Полезно также внутривенное медленное введение растворимой соли кальция (например, глюконата кальция). Химико-токсикологическое исследование при отравлении фтором включает определение избыточного количества F в рвотных массах или в моче.

Фторорганические соединения

Исследования токсичности органических соединений, содержащих фтор, получили значительное развитие в результате разработки боевых отравляющих веществ во время второй мировой войны. Специфическое действие оказывают соединения, содержащие связь P-F, типичную для фторофосфатов, и соединения, содержащие связь C-F, характерную, например, для фторацетатов.

Фторофосфаты. В начале второй мировой войны были синтезированы фторсодержащие отравляющие вещества – диалкилфторофосфаты. Эти соединения представляют собой чрезвычайно токсичные бесцветные стабильные жидкости, почти лишенные запаха. Вещества этого класса проявляют антихолинэстеразную активность. Первые признаки отравления – это сужение зрачков (миоз) и затруднение дыхания.

Диизопропилфосфат используют как эталонное антихолинэстеразное вещество при токсикологических исследованиях. Это вещество токсично для насекомых и теплокровных.

Отравляющие вещества – зарин и зоман – оказывают нервно-паралитическое действие. Зарин – изопропиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты. При вдыхании в течение 10 мин воздуха с концентрацией зарина 7 мкг/л наступает смерть. При кожной абсорбции смертельная доза выше и составляет 0,12 мг/л. При приеме внутрь DL_{50} для человека равно 0,14 мг/кг.

Зоман – пинаколиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты. Действие зомана на организм аналогично действию зарина, но более выражены кумулятивные свойства яда и отравление труднее поддается лечению. Смертельная концентрация зомана в воздухе при действии через органы дыхания в течение 10 мин 0,003 мг/л. при кожной

абсорбции около 2 мг/кг.

Мускариноподобное действие фторфосфатов до некоторой степени облегчается атропином, гоматропином и родственными парасимпатическими антагонистами. Эфедрин уменьшает бронхоспазм. При острых отравлениях необходима искусственная вентиляция легких.

Фторацетаты, Термин «фторацетаты» объединяет многочисленные производные фторуксусной кислоты $-\text{CH}_2\text{FCOOH}$, например эфиры (метилфторацетат, этилфторацетат, 2-фтор-этилфторацетат), фтороацетилхлорид, ангидрид фторуксусной кислоты. и др. Некоторые из этих соединений используют в качестве родентицидов. Фторуксусная кислота и ее производные – высокотоксичные вещества, действие которых связано с блокированием цикла трикарбоновых кислот. Производное кофермента А – фтор-ацетил кофермента А – включается в процесс синтеза лимонной кислоты. Это приводит к ингибированию аконитазы – фермента, обеспечивающего превращение лимонной кислоты в изолимонную. Применение фторуксусной кислоты и ее производных в жилых и общественных помещениях запрещено.

Для фторацетатов DL_{50} находится в интервале от 0,22 до 4 мг/кг (мыши). Смертельная доза фторацетата натрия при попадании в организм человека около 50 мг.

У животных обычно симптомы отравления проявляются не сразу. При экспозиции летальных концентраций паров через 30-60 мин (в зависимости от концентрации) начинаются судороги и обычно через несколько часов наступает гибель. Для кроликов и морских свинок CL_{50} при 10-минутной экспозиции составляет около 0,1 мг/л. Действие ядов этой группы замедлено даже при очень больших дозах.

Исследования показали, что токсичность этих соединений связана с присутствием FCH_2CO -группы. Так, фторацетамид $\text{FCH}_2\text{CONH}_2$, представляет собой такой же судорожный яд замедленного действия, как и фторуксусная кислота. Степень и механизмы их токсичности позволяют предполагать, что в организме они гидролизуются до фторуксусной кислоты.

Фторацетаты высокотоксичны для всех млекопитающих, это чрезвычайно опасные вещества. У человека, макак резусов и свиней фторацетаты вызывают депрессию миокарда, аритмии и фибрилляцию желудочков, поражение центральной нервной системы. Причиной смерти являются остановка сердца, токсическое расстройство дыхания и вазомоторных центров.

Большинство насекомых очень чувствительны к фторацетатам. Фторацетаты и подобные им соединения не поражают растения и могут использоваться в качестве сельскохозяйственных инсектицидов.

Фторацетаты чрезвычайно легко абсорбируются из желудочно-кишечного тракта и распределяются по всему организму.

При пероральном отравлении фторацетатами необходимо вызвать рвоту и немедленно сделать промывание желудка. Полагают, что внутривенное введение больших доз глицерилмоноацетата может рассматриваться как антидотная терапия.

Фторированные углеводороды (фторуглероды) малотоксичны. Их токсичность значительно меньше по сравнению с хлорированными углеводородами. Например, объемная концентрация хлорпроизводных в парах для умерщвления морских свинок при 10-минутной экспозиции составляет 7% для CHCl_3 , 21 % для CHCl_2F 63% для CHClF_2 . Таким образом, замена одного атома хлора атомом фтора в этом ряду снижает токсичность втрое.

Хладоны (фреоны), насыщенные газообразные фторуглероды или полифторуглеводороды (часто содержащие атомы Cl, реже – Br), негорючи,

взрывобезопасны, химически инертны, обладают незначительной токсичностью. Например, вдыхание 20% смеси с воздухом фреона CCl_2F_2 , используемого в качестве хладагента в холодильных установках, не вызывает потери сознания, хотя наблюдаются потеря чувствительности и беспокойство. Через 10 мин после прекращения вдыхания все эти признаки исчезают. Фторатан (1,1,1 трифтор-2-хлор-2 бромэтан) применяют как средство для ингаляционного наркоза.

Перфторалканы $\text{C}_n\text{F}_{2n+2}$ например политетрафторэтилен (тефлон, фторопласт) химически инертны и нетоксичны, применяются в качестве высокотемпературных смазок. Однако при нагревании до 500-800 °С образуются токсичные продукты разложения, содержащие фтороводород и фторуглероды, в том числе перфторизобутилен. Симптомы отравления горячими испарениями тефлона – кашель, стеснение в груди, одышка и в серьезных случаях судороги.

Фторированные алкены высокотоксичны, например для перфторизобутилена ПДК составляет 1 мг/м³. Механизмы токсичности фторированных алкенов обусловлены присутствием двойной связи.

Вопросы для самоконтроля

1. Характеристика фтора и его соединений
2. Токсическое действие дифтора
3. Токсическое действие фторводорода
4. Токсическое действие неорганических фторидов
5. Токсическое действие фторорганических соединений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Под ред Н.И. Калетиной. – М.: Геотар-Медиа, 2010.-1016 с.
2. Токсикологическая химия. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2008.- 512 с
3. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2007.- 352 с
4. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.—М.: МИА, 2008.—576 с.

Дополнительная

1. Граник В.Г. Токсикология лекарств.-М.: Вузовская книга, 2008.-428с.
2. Общая токсикология. Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. –М.: Медицина, 2006.- 729с.
3. Боев Ю.Г. Военная ветеринарная токсикология. / Ю. Г. Боев, И. С. Колесниченко, О. Ю. Марковский, Л. С. Михайлов/ -М.:Гринлайт, 2009.-425с.

Лекция 9

ГРУППА ВЕЩЕСТВ, НЕ ТРЕБУЮЩИХ ОСОБЫХ МЕТОДОВ ИЗОЛИРОВАНИЯ. ВРЕДНЫЕ ПАРЫ И ГАЗЫ.

9.1 Химико-токсикологическая характеристика оксида углерода (II)

Оксид углерода(II), монооксид углерода, угарный газ. Это газ без цвета и запаха, горит синим пламенем с образованием CO_2 . В смеси с воздухом взрывается при зажигании. Он образуется при неполном сгорании топлива, в процессе выплавки и переработки черных и цветных металлов. Оксид углерода (II) содержится в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания, образуется при взрывных работах, при пожарах.

Оксид углерода (II) наряду с диоксидом азота и цианидом водорода является опаснейшим летучим продуктом горения.

Действие оксида углерода(II) на организм выражается в угнетении кислородпереносящей функции крови. Механизм основан на взаимодействии оксида углерода (II) с железом (II) гемоглобина и образовании карбоксигемоглобина. Сродство гемоглобина к оксиду углерода (II) в 250-300 раз выше, чем к кислороду. Даже небольшое количество оксида углерода (II) во вдыхаемом воздухе приводит к образованию больших количеств НЬСО. Обратная реакция диссоциации карбоксигемоглобина происходит в 3600 раз медленнее, чем диссоциация оксигемоглобина, что приводит к выраженной гипоксии тканей.

Оксид углерода(II) способен угнетать тканевое дыхание. Это происходит за счет его соединения с железосодержащим комплексом цитохромоксидазой, что снижает способность тканей утилизировать кислород. Оксид углерода (II) фиксируется и задерживается тканями достаточно длительное время (более 16 сут.). Это объясняется прочной связью с миоглобином, основным белком мышечной ткани,

На течение отравления оксидом углерода (II) оказывают влияние следующие факторы:

этиловый спирт сдерживает насыщение крови оксидом углерода (II) и чем больше спирта в крови, тем меньше процент образования НЬСО;

синильная кислота способна усилить токсическое действие оксида углерода(II). Синильная кислота выделяется при сгорании шерсти, полимеров, синтетических материалов (на пожарах);

Оксиды азота (II и IV) усиливают токсическое действие оксида углерода (II).

При отравлении наибольшие количества оксида углерода (II) обнаруживаются в синусах мозговых оболочек, сосудах бедра и плеча. Оксид углерода (II) выводится из организма через дыхательные пути за 1 ч на 60-70%, а за 4 ч - на 90-96%.

Для диагностики острого отравления угарным газом следует незамедлительно определить содержание либо карбоксигемоглобина в крови, либо оксида углерода CO в выдыхаемом воздухе. Предварительно можно провести сравнительно простое качественное определение CO в крови. Для анализа используют цельную кровь, обработанную гепарином или другим стабилизатором, предохраняющим ее от свертывания. К разбавленным пробам (1:4) исследуемой и нормальной крови добавляют примерно тройной объем 1% раствора танина. Нормальная кровь приобретает серую окраску, а кровь, содержащая карбоксигемоглобин, не изменяется. Аналогичное испытание проводился при добавлении формалина. При этом нормальная

кровь принимает грязно-бурую окраску, а исследуемая кровь, содержащая карбоксигемоглобин, сохраняет свою окраску в течение нескольких недель. При отсутствии в лаборатории указанных реагентов можно использовать 30% раствор гидроксида натрия, который добавляют к пробам крови, разбавленным водой 1:100. Кровь, не содержащая карбоксигемоглобина, приобретает зелено-черную окраску. В присутствии карбоксигемоглобина сохраняется розовый цвет крови. Карбоксигемоглобин можно обнаружить в крови, используя метод микродиффузии, основанный на реакции с хлоридом палладия, и спектрофотометрически.

Количественное определение карбоксигемоглобина ($\text{Hb} \times \text{CO}$) в крови основано на том, что как оксигемоглобин, так и метгемоглобин могут быть восстановлены дитионитом натрия, а $\text{Hb} \times \text{CO}$ с этим реагентом не взаимодействует.

Клинические признаки острого отравления CO: головная боль, тошнота, рвота, гипервентиляция, сердечная аритмия, отек легких, кома и острая почечная недостаточность. Цианоз, как правило, отсутствует, поэтому кожа и слизистые оболочки остаются розовыми даже при тяжелой гипоксии тканей. Смерть часто наступает вследствие дыхательной недостаточности.

Лечение заключается в удалении пострадавшего из загрязненной атмосферы и подаче 100% кислорода через хорошо подогнанную маску. В некоторых случаях может быть показан кислород под повышенным давлением, что особенно эффективно для предупреждения отдаленных последствий. Как только пострадавшего удаляют из загрязненной атмосферы, карбоксигемоглобин быстро распадается, особенно если лечение проводится с применением кислорода. Измерение концентрации $\text{Hb} \times \text{CO}$ в крови как показателя тяжести отравления становится бесполезным, за исключением случаев, имеющих отношение к судебной токсикологии.

Объекты исследования кровь, мышцы (редко).

Обнаружение и определение оксида углерода (II) проводится непосредственно в крови. С этой целью используются газохроматографический, химический, спектроскопический и спектрофотометрический методы анализа

9.2 Химико-токсикологическая характеристика хлора

Хлор - желто-зеленый газ с резким удушающим запахом, растворим в неполярных растворителях, хуже - в воде. Хлор применяется для хлорирования воды, для получения пластмасс, инсектицидов, растворителей, дезинфицирующих, отбеливающих. Моющих средств, в производстве глицерина, оксида этилена, в металлургии для хлорирующего обжига руд цветных металлов.

Хлор является высокотоксичным элементом, его использовали во время Первой мировой войны как боевое отравляющее вещество. Отравления хлором, в том числе массовые, могут наблюдаться в результате аварий на химических производствах, а также при транспортировке хлора или при избыточном хлорировании воды в бассейнах. Содержание хлора в воздухе 0,006 мг/л оказывает раздражающее действие на дыхательные пути. Хлор в организме реагирует с влагой на слизистых дыхательных путях и образует хлороводородную и хлорноватистую кислоты, что и обуславливает его раздражающее действие. Концентрация хлора в воздухе 0.1 мг/л опасна для жизни. Пострадавший задыхается, лицо синеет, он мечется, девает попытку бежать, но тотчас падает, движения становятся нескоординированным, сознание теряется, пульс делается частым, затем нитевидным. Остановка дыхания может наступить через 5-25 мин после вдыхания газа. Вдыхание более высокой концентрации может привести к мгновенной

смерти в результате рефлекторного торможения дыхательного центра. Смертельный исход объясняется химическим ожогом легких.

При вскрытии легкие кажутся уменьшенными в размере и имеют характерный желтовато-бурый глинистый цвет, ткань легких теряет, эластичность.

Обнаружить в организме свободный хлор невозможно. Чаще всего обнаружение хлора проводят в атмосфере или в производственных помещениях.

Для обнаружения хлора в воздухе около 20 л его прокачивают через два поглотителя. Первый поглотитель содержит раствор йодида калия и крахмала, второй раствор о-толидина. В первом случае при наличии хлора в воздухе наблюдается появление синего окрашивания за счет вытеснения свободного йода, который с крахмалом образует окрашивание.

Такое окрашивание могут давать оксиды азота, озон. Поэтому в качестве теста для проверки используют вторую реакцию с о-толидином. О-толидин подвергается окислению с образованием желто-оранжевого окрашивания.

Для количественного определения хлора в воздухе применяют два метода. Фотокolorиметрический метод основан на реакции с йодидом калия и крахмалом и спектрофотометрический метод по реакции с о-толидином.

Вопросы для самоконтроля

1. Химико-токсикологическая характеристика оксида углерода (II)
2. Химико-токсикологическая характеристика хлора

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов. Под ред Н.И. Калетиной. – М.: Геотар-Медиа, 2010.-1016 с.
2. Токсикологическая химия. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2008.- 512 с
3. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Т.В. Плетневой. - М.: Геотар-Медиа, 2007.- 352 с
4. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.—М.: МИА, 2008.—576 с.

Дополнительная

1. Граник В.Г. Токсикология лекарств.-М.: Вузовская книга, 2008.-428с.
2. Общая токсикология. Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. –М.: Медицина, 2006.- 729с.
3. Боев Ю.Г. Военная ветеринарная токсикология. / Ю. Г. Боев, И. С. Колесниченко, О. Ю. Марковский, Л. С. Михайлов/ -М.:Гринлайт, 2009.-425с.

Библиографический список

1. Гуськова, Т.А. Токсикология лекарственных средств. – Москва : Рус. врач, 2003. – 154 с.
2. Другов, Ю.С. Пробоподготовка в экологическом анализе. – Москва : Лаб-Пресс, 2005. – 756 с.
3. Ершов, Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.В. Плетнева. - Москва : Медицина, 1989. – 271 с.
4. Жебентяев, А.И. Токсикологическая химия : учебное пособие /А.И. Жебентяев, Н.А. Алексеев. – Витебск : 2003.
5. Иванов, А.Т. Ветеринарная токсикология / А.Т. Иванов, В.С. Петрова, Я.Э. Кенигсберг. – Минск : Ураджай, 1988. – 184 с.

6. Избирательная токсичность : физико-химические основы терапии : в 2-х т. / под ред. А.Альберта. – Москва : Медицина, 1989. – 2 т.
7. Клиническая лабораторная аналитика : в 2 т. / под ред. В.В. Меньшикова. Основы клинического лабораторного анализа. – Москва : Агат-Мед, 2002.
8. Крамаренко, В.Ф. Токсикологическая химия : учебник для фармацевтических и медицинских институтов / В.Ф. Крамаренко. – Киев : Выща школа, 1989. – 446 с.
9. Лабораторные исследования в ветеринарии. Химико-токсикологические методы / под ред. Б.И. Антонова. – Москва : Агропромиздат, 1989. – 319 с.
10. Лужников, Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников. – Москва : Медицина, 1994. – 416 с.
11. Лужников, Е.А. Острые отравления : руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. – Москва : Медицина, 1989. – 431 с.
12. Парк, Д.В. Биохимия чужеродных соединений / Д.В. Парк. – Москва : Медицина, 1973. – 288 с.
13. Полюдек-Фабини, Р. Органический анализ : руководство по анализу органических соединений, в том числе лекарственных веществ / Р. Полюдек-Фабини, Т. Бейрих. – Ленинград : Химия, 1981. – 622 с.
14. Роудер, Д.Д. Ветеринарная токсикология / Д.Д. Роудер. – Москва : Аквариум-бук, 2003. – 416 с.
15. Справочная книга по ветеринарной токсикологии пестицидов / сост. М.В. Загороднов. – Москва : Колос, 1976. – 262 с.
16. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов : учебное пособие для студентов медицинских и фармацевтических вузов / Е.Ю. Афанасьева [и др.] ; под ред. Н.И. Калетина. – Москва : ГЭОТАР – Медиа, 2008. – 1015 с. : ил.
17. Швайкова, М.Д. Токсикологическая химия / М.Д. Швайкова. – Москва : Медицина, 1975. – 289 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
Лекция 1 Введение в токсикологическую химию	4
1.1. Предмет и задачи токсикологической химии. Взаимосвязь с другими дисциплинами..	4
1.2. Основные разделы токсикологической химии.....	6
Вопросы для самоконтроля	
Список литературы	
Лекция 2 Яды. Классификация ядов и отравлений	8
2.1. Клиника и происхождение отравлений.....	8
2.2. Условия действия ядов.....	8
2.3. Общая характеристика и классификация веществ, вызывающих отравление.....	11
2.4. Клиника и происхождение отравлений.....	12
Вопросы для самоконтроля.....	13
Список литературы.....	13
Лекция 3 Токсикокинетика чужеродных соединений	14
3.1 . Всасывание и распределение чужеродных соединений.....	14
3.2 Метаболизм чужеродных соединений.....	15
3.3 Выделение чужеродных соединений.....	17
Вопросы для самоконтроля.....	19
Список литературы.....	19
Лекция 4 Методология химико-токсикологического анализа	20
4.1. Цели и задачи химико-токсикологического анализа.....	20
4.2 Методы токсикологической химии (общая характеристика).....	23
Вопросы для самоконтроля.....	24
Список литературы.....	24
Лекция 5 Химико-токсикологическая характеристика металлических ядов	25
5.1 Микро- и макроэлементы. Примесные и необходимые элементы.....	25
5.2 Поступление металлических ядов в организм, их распределение, метаболизм и выведение	
5.3 Механизмы токсичности металлов.....	26
5.4 Химико-токсикологические характеристики токсичных элементов.....	27
Вопросы для самоконтроля.....	30
Список литературы.....	30
Лекция 6 Химико-токсикологическая характеристика веществ, изолируемых водой в сочетании с диализом (кислоты, щелочи, минеральные соли и др.)	31
6.1 Токсикологическое значение минеральных солей, кислот, щелочей и некоторых солей.....	31
6.2 Особенности химико-токсикологического анализа кислот, щелочей, минеральных солей.....	33
Вопросы для самоконтроля.....	34
Список литературы.....	34
Лекция 7 Летучие яды	35
7.1 Общая характеристика летучих ядов.....	35
7.2 Токсикодинамика и токсикокинетика летучих ядов.....	35
7.3 Механизмы токсичности летучих ядов.....	37
Вопросы для самоконтроля.....	38
Список литературы.....	39
Лекция 8 Группа веществ, требующих особых методов изолирования (На примере соединений фтора)	41

8.1 Характеристика фтора и его соединений.....	41
8.2 Токсическое действие соединений фтора.....	41
Вопросы для самоконтроля.....	45
Список литературы.....	45
Лекция 9 Группа веществ, не требующих особых методов изолирования. (Вредные пары и газы)	46
9.1 Химико-токсикологическая характеристика оксида углерода (II).....	46
9.2 Химико-токсикологическая характеристика хлора.....	47
Вопросы для самоконтроля.....	48
Список литературы.....	48