

ЛЕКЦИЯ 1.

ОСНОВЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Структура дисциплины

8 семестр

Основы
токсикологической химии

Биохимическая
токсикология

- 4 контр. раб.

- 2 лаб. раб.

- **Зачет**

9 семестр

Аналитическая
токсикология

- 4 контр. раб.

- 2 лаб. раб.

- Курсовая работа

- **Экзамен**

ЛЕКЦИЯ 1

- Токсикологическая химия
 - Основные разделы и направления
 - Терминология
 - Классификации ядов
 - Классификации отравлений

1. Предмет и задачи токсикологической химии

Основу **токсикологической химии** составляют две естественно-научные дисциплины: **токсикология и химия**.

Токсикология (от греч. *toxikon* — яд и *logos* — учение) — наука, изучающая механизмы действия токсикантов химической природы и физических факторов на организм человека и разрабатывающая **методы** диагностики, лечения и профилактики отравлений.

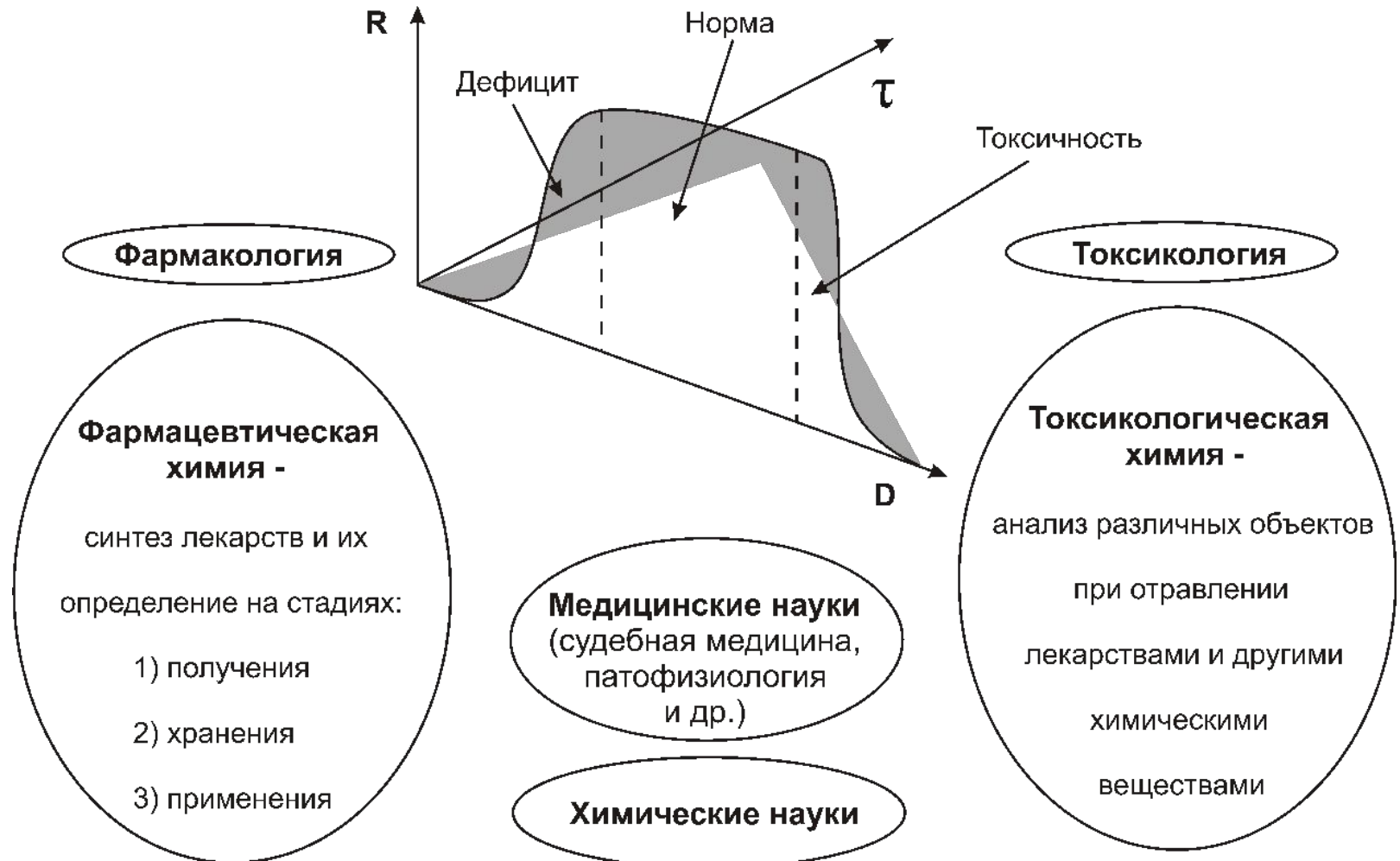
Уровни биологической организации и применяемые методы исследования токсичности

Уровни биологической организации		Методы
Популяция		Фармако-экономические, фармако-эпидемиологические
Индивидуальный организм	Пациент	Клинические испытания
	Доброволец	Клиническая фармакология
	Экспериментальные животные	Физиологические
Ткани и органы		
Клетки		Химические
Субклеточный и молекулярный уровни		

Токсикологическая химия

– наука о молекулярных и физиологических механизмах действия токсичных веществ и продуктов их метаболизма, химических методах их изолирования, идентификации и количественного определения в различных объектах (биологических материалах, окружающей среде - воде, воздухе, продуктах питания, лекарствах, других вещественных доказательствах отравления).

Кривая "доза-ответ-время", демонстрирующая связь токсикологии с дисциплинами медико-биологического и химического профиля.



Судебная химия

- Прикладная аналитическая химия
Выбор объекта исследования
Юридическая ответственность за
результат анализа
Основы биологии и материаловедения

2. Направления токсикологической химии

1. Клинико-токсикологическое направление

токсикологической химии

связано с вопросами оказания
лечебной помощи при острых и
хронических отравлениях.

Структура организации клинико-токсикологического направления токсикологической химии в РФ



Основы аналитической токсикологии.- Кенева-Москва: ВОЗ, 1997

**Государственная
(федеральная) лаборатория**
рассчитана на население 2 - 4
млн человек.

задачи

руководство **районным
аналитическим центром** (на
20-100 тыс чел) и
**региональными
лабораториями (1-2 млн чел),**
проведение научных исследований
и обучение специалистов.

Государственная (федеральная) лаборатория

Выполняет любые анализы, в том числе определение следовых количеств химических веществ. Для этого в 34 лабораториях располагаются руководитель, врачи (3-6), лаборанты (10-15).


При исследованиях используют УФ- и ИК-спектрофотометрию, газовую и высокоэффективную жидкостную хроматографию, иммунохимические методы, денситометрию, хромато - масс-спектрометрию (ВЖХ-МС).

Число анализов в год превышает для ядов 1000, для спирта - 5000.




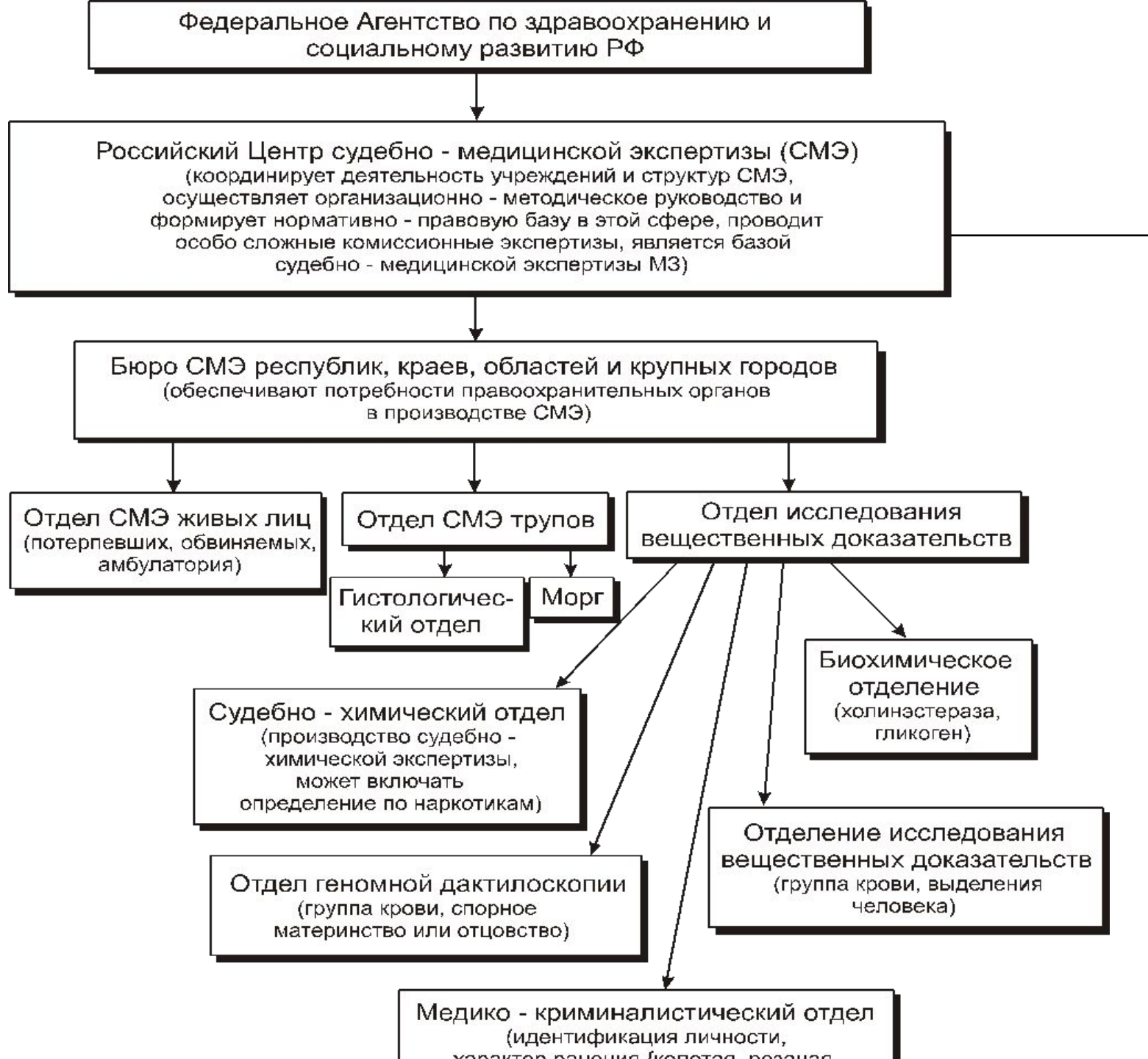
Наркологическое направление

По статистике из всех анализов биожидкостей при отравлениях 73% приходится на определение наркотических веществ.

- 
-
- **Структура организации
наркологического
направления
токсикологической химии в
РФ:**



- 
- **Структура организации судебно-медицинского направления аналитической токсикологии в РФ:**
 - **Около 60 тыс.** различных экспертных дел – 78 % СМЭ
 - **Около 500 тыс.** трупов ежегодно
 - **70-80 тыс. чел** в год умирает от отравлений (52-54 % - алкоголь и его суррогаты)



Экотоксикологическое направление токсикологической химии рассматривает вопросы:

- *Биомедицинской токсикологии.*
- *Профессиональной токсикологии.*
- *Токсикологии окружающей среды.*

Озеро Ниос



-
- Геологический карман (область, бедная кислородом)
 - Mazikus суахили и означает "злой ветер".
 - Газ без цвета и запаха накапливается в таком «кармане» очень близко к земле (например, CO₂).
 - 21 августа 1986 года, возможно из-за оползня, озеро Nyos испускает большое облако CO₂. В результате в близлежащих селах задохнулось 1700 человек и 3500 голов скота.
 - Существуют и другие озера с похожими условиями обитания: озеро Киву Гома, Конго



3. Структура токсикологической химии как научного направления и учебной дисциплины

3.1. Биохимическая токсикология изучает вопросы токсикодинамики и токсикокинетики ксенобиотиков и их метаболитов.

Закономерности, описывающие механизмы и скорости поступления, распределения, элиминации и экскреции, механизмы формирования токсического эффекта и биотрансформации ксенобиотиков – таков круг вопросов биохимической токсикологии.

3.2. Аналитическая токсикология

разрабатывает методы анализа для определения токсикантов в разнообразных объектах.

Стадии анализа:

- Отбор пробы
- Пробоподготовка
- Изолирование
- Собственно анализ

В результате химико-токсикологического исследования (ХТИ)

становится возможным:

- *идентифицировать* вещество или группу веществ, вызвавших отравление,
- провести *диагностику*,
- определить *фазу отравления*
- эффективно осуществить *детоксикацию*.

Токсикологическое исследование – установление причины заболевания

- 1997 г. - профессор химического факультета Дартмутского колледжа Карен Веттерхан работала с диметилртутью $\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$: опыт шел в вытяжном шкафу, на ее руках были резиновые перчатки.
- При переносе вещества из одной емкости в другую капля его попала на перчатку. По словам потерпевшей, она выбросила перчатки и забыла о происшествии.
- Через месяц проявились симптомы отравления: потеря чувствительности кожи, болезненные ощущения, затруднение речи.
- Анализы содержания ртути в волосах, крови и выделениях подтвердили подозрение в ртутном отравлении. Несмотря на интенсивную терапию, больную спасти не удалось, она скончалась через 10 месяцев.
- Липофильная природа (склонность ко взаимодействию с жирами) диметилртути позволяет, как теперь известно, этому веществу быстро проникать через резиновые оболочки и кожные покровы человека внутрь организма.

Отравление как заболевание химической этиологии

требует неотложной терапии.

NB!

Ненаправленный анализ, т.е. поиск «неизвестного» яда, требует значительно большего времени, чем **направленный анализ**, базирующийся на заключении врача-токсиколога о возможной природе токсиканта.

4. История возникновения и развития токсикологической химии

- Папирус 1500 г. **до н.э.** содержит информацию о применении **для отравления опиума и соединений металлов - свинца, меди, сурьмы.**
- **Диоскорид,** служивший при дворе римского императора Нерона (**37-68 гг.**) , первым попытался классифицировать **яды, разделив их на животные, растительные и минеральные («De material medica»)**

Средние века

- Маймонид (1135-1204 гг) создал трактат о лечении **отравлений при укусе насекомыми, змеями и бешеными собаками** (*Яды и их противоядия*, 1198 г.).

Впервые была описана причина снижения биоактивности ядовитого вещества - снижение его абсорбции в кишечнике после приема пищи - молока, масла.

Эпоха Возрождения (14-16 вв)

- В период раннего Ренессанса, под видом благотворительных поставок в фонд бедняков, **Екатерина Медичи сама контролировала подготовку ядовитых смесей, скрупулезно фиксируя момент наступления токсического воздействия, эффективность комбинации токсикантов**, ответ отдельных органов (специфичность воздействия), жалобы жертв (клиническую симптоматику).

Екатерина Медичи



«Черная королева»

Лукреция Борджиа



- 1480-1519 г.г.
(внебрачная дочь
Родриго Борджиа
– папы римского)

Парацельс (1493-1541) - врач-алхимик, успешно справился с описанием основополагающей в токсикологии зависимости **«доза-ответ»**.

- Детальное изучение действия различных ядов позволило сделать вывод: **все вещества яды**; нет ни одного вещества, которое не проявляло бы токсичных свойств. Только **правильно подобранная доза позволяет провести границу между лечебными и токсичными свойствами вещества**.

Парацельс



- **Филип Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенхайм (Гогенгейм)**
- «Химия – один из столбов, на которые должна опираться врачебная наука. Задача химии вовсе не в том, чтобы делать золото и серебро, а в том, чтобы готовить лекарства».

Одно из первых криминалистических исследований



М.Ж.Б. Орфила
(1787–1853)

- История Мари Лафарж
- обвинялась и была осуждена за отравление мужа мышьяком
- впервые на основании прямых доказательств судебной токсикологии

XVIII в

- **Петр I издает Воинский устав** – судебно-медицинская и судебно-химическая экспертиза приобретает законодательный характер. Исследования после вскрытия трупов проводятся только в С.-Петербурге и Москве.
- **М.В.Ломоносов** создает первую русскую химическую лабораторию. Развитие методов анализа химических веществ.
- **Создание врачебных управ в губерниях с должностью фармацевта**, в обязанности которого входит обнаружение ядов.

XIX В

- **Российский ученый Нелюбин А.П.** разрабатывает методы минерализации при определении металлических ядов, обнаружения мышьяка восстановлением его до летучего гидрида (арсина). Издал руководство «Общая и частная судебно-медицинская и полицейская химия».
- **Российский ученый Иовский А.А.** издает «Руководство к распознаванию ядов, противоядий и важнейшему определению первых как в организме, так и вне ононого посредством химических средств, названных реактивами».

-
- **Российский ученый Драгендорф Г.** Издал «Судебно-химическое открытие ядов», выделил судебную химию как самостоятельную дисциплину.
 - **Российский ученый Трапп Ю.К.** выпускает работу «Наставление к судебно-химическому исследованию».

- **Российский ученый Зинин Н.Н.** опубликовал описание разработанных им методик определения недоброкачества вин, примесей в китайском чае.
- **Знаменитый создатель Периодической системы элементов Менделеев Д.И.** выполнял химические экспертизы для судебно-следственных органов, **был членом высшей судебно-экспертной комиссии России – Медицинского совета.**

XX в.

Широкое использование "доступных" лекарств привело к многочисленным случаям отравлений. Особенная опасность – фальсификаты лекарств.

- Отравление неконтролируемыми БАДами
- Появляются случаи отравлений, связанные с использованием пищевых добавок, например, химических веществ для консервации пищевых продуктов.

- В США в 1938 г. происходит массовое отравление при приёме сульфаниламидных препаратов. Это явилось стимулом для создания **Food and Drug Administration (FDA)**.
- В 1947 г. выходит **закон о необходимости проверки на безопасность пестицидов**. Поводом для этого послужило неправильное **использование пестицидов в сельском хозяйстве США**, что привело к массовым отравлениям.
- В 1958 г. появляются законы, касающиеся тех **химических соединений, канцерогенность которых доказана в испытаниях на лабораторных животных**. Запрет на включение их в состав продовольственных товаров.

- **Создание в СССР Государственного научно-исследовательского института судебной медицины**, на базе которого разработаны многочисленные методики (определение ртути в биоматериалах, изолирование алкалоидов экстракцией в кислые водные среды, определение производных фенотиазина и многие др.)
- **Создание кафедр судебной химии** в Петербурге (Петрограде), Перми, Харькове, Москве и других городах.
- **Издание учебников:** «Судебная химия» - А.В.Степанов (1951), М.Д. Швайкова (1959, 1965, 1975), «Токсикологическая химия» (1987) – В.Ф. Крамаренко (Украина).

В настоящее время в мире выпускается более 120 журналов, публикующих материалы по токсикологии и смежным с ней дисциплинам.

- «Archiv fur Toxikologie», начал выпускаться в Европе в 1930 г.
- «Toxicology and Applied Pharmacology» начал издаваться в середине XX в.
- Международная ассоциация судебных токсикологов (TIAFT) издает журнал «Bulletin of the International association of forensic toxicologists».
- В России издаются три специализированных журнала «Судебно-медицинская экспертиза» и «Фармакология и токсикология», «Судебно-медицинская и экспертная практика».

o googl

NLM –

National Library of Medicine
(USA)

o **PubMed**

o **MedLine**

o **ToxNet !!!!!**



Характеристика ядов. Токсичные дозы.

Термины и определения:

Интоксикация (отравление)

(*intoxicatio*; ин- + греч. *toxikon* яд)

**патологическое состояние,
вызванное общим действием на
организм токсических веществ
эндогенного или экзогенного
происхождения.**


Яд

вещество, вызывающее отравление или смерть при попадании в организм в малом количестве.

К ядам могут быть отнесены не только химические соединения, но и другие материалы различной природы, например, асбестовые волокна, шерсть животных, зоотоксины, различные микроорганизмы

ТИПЫ токсичных агентов

- Химические вещества
 - неорганические
 - органические
- Биологические токсины
 - вирусы
 - бактерии
 - яды растений и животных
- Физические факторы
 - электромагнитное излучение
 - ионизирующая радиация

- 
- **Токсин** - вещество бактериального, растительного или **ЖИВОТНОГО** происхождения, способное при попадании в организм человека или животных вызывать заболевание или их гибель.

ТОКСИНЫ



ТОКСИНЫ



Толерантность

(лат. tolerantia способность переносить, терпеливость; переносимость)

способность организма переносить воздействие яда без развития токсического эффекта.

Таким образом, толерантность проявляется как снижение реакции организма на действие токсического вещества по сравнению с предыдущим воздействием.

Токсичность

способность вещества вызывать нарушения физиологических функций организма, в результате чего возникают симптомы интоксикации (заболевания), а при тяжелых поражениях - его гибель.

Кумуляция

(лат. ~~sumulo, simulatum~~ складывать,
накоплять)

накопление биологически активного вещества (материальная кумуляция) или вызываемых им эффектов (функциональная кумуляция) при повторных воздействиях ядов.

Кумуляция характерна для соединений ртути, мышьяка, многих алкалоидов (например, атропина), сердечных гликозидов, сульфаниламидов.

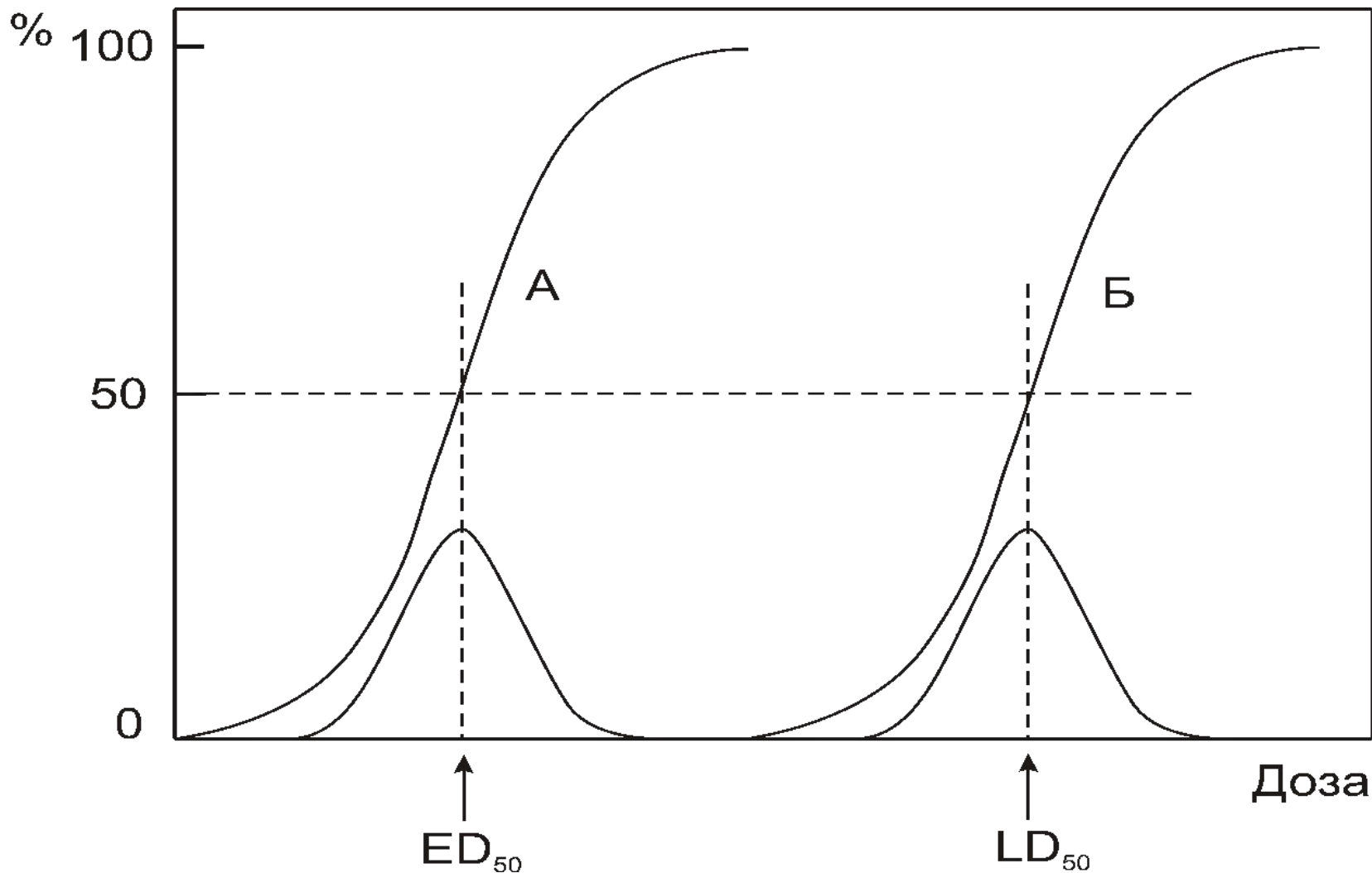
Типы токсических доз и концентраций

Доза токсическая - доза, вызывающая в организме патологические изменения, не приводящие к смертельному исходу. Токсические дозы занимают диапазон доз от минимальной токсической до минимальной смертельной.

- **Доза токсическая минимальная** - это пороговая доза в отношении эффекта, выходящего за пределы нормальных физиологических реакций.
- **Доза смертельная минимальная** - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель единичных, наиболее чувствительных подопытных животных; **принимается за нижний предел дозы смертельной (МЛД).**

- **Доза смертельная абсолютная** - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель не менее, чем 99% подопытных животных (LD_{100}).
- **Доза смертельная средняя** - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель 50% подопытных животных (LD_{50}).

Кривые «Доза ЛС - ответ в популяции, %»
(интегральные и дифференциальные), А –
фармакологический ответ, Б – токсический
ответ.



Степень токсичности вещества зависит от многих факторов:

- **аллотропной модификации** (например, желтый и красный фосфор);
- **степени окисления** элементов (ртуть(I) в каломели Hg_2Cl_2 и ртуть(II) в сулеме HgCl_2), фазового состояния (жидкая ртуть и ртутные пары);
- **степени дисперсности** (силикагель SiO_2 в виде высокодисперсного порошка, тальк);
- **растворимости** вещества и способности его диссоциировать с образованием ионных форм элементов (малорастворимый сульфат бария и хорошо растворимый бария хлорид; молекулярный тетраэтилсвинец и катионы свинца в жидких средах организма).

Значения LD_{50} при остром токсическом воздействии некоторых распространенных химических агентов

Токсический агент	LD_{50} , мг/кг
Этанол	10 000
Хлорид натрия	4 000
Сульфат железа	1 500
Морфина сульфат	900
Фенобарбитал натрия	150
Стрихнина сульфат	2
Никотин	1
D - тубокурарин	0,5
Гемихолин -3	0,2
Диоксин (TCDD)	0,001
Ботулиновый токсин	0,00001

- При внутривенном, внутримышечном, подкожном и пероральном введении, а также при накожной аппликации токсичные дозы имеют размерность мг/кг, мкг/кг, **моль/кг**. Но только последний способ соответствует международной системе единиц измерения СИ и однозначно отражает токсичную дозу, так как учитывает значение молярной массы токсичного вещества ($n = m/M$).

- Для **токсичных газов, паров и аэрозолей** доза может быть представлена в виде объемных _____ концентраций- мг/л, мг/м³, моль/м³. Только последний способ является системным, позволяющим сравнивать токсичности различных веществ. Иногда используют так называемые миллионные доли, выраженные в частях на миллион [ч/млн, parts per million] или в сантиметрах кубических на метр кубический [см³/м³]).

- При представлении результатов определения токсичности необходимо указывать продолжительность ингаляции и время гибели.

Например, **при ингаляции в течение 4 часов 50% особей погибло через 48 часов** после прекращения воздействия токсиканта.

Количественной характеристикой токсичности при ингаляционном действии вещества является также произведение концентрации на длительность экспозиции ($C \cdot t$).

- В некоторых странах широко используется термин **«допустимое суточное поглощение»** (acceptable daily intake - ADI), который позволяет оценить суточную дозу поглощаемого химического вещества, не представляющую ощутимого риска в течение жизни человека.

Значения ADI представляют в мг/кг массы тела в сутки для многих пестицидов и пищевых добавок, которые попадают в организм человека с пищей. Например, фирма «Кока-кола» дает информацию о величинах ADI некоторых компонентов, содержащихся в производимых напитках.

- Степень токсичности вещества характеризуется также **предельно допустимой концентрацией (ПДК)**. ПДК - это наибольшая концентрация вредного вещества в объектах окружающей среды, которая в условиях постоянного воздействия на организм или в отдаленные сроки после него не вызывает у человека каких-либо заболеваний или отклонений в состоянии здоровья.

5.3.Классификация токсикантов

Практическая классификация:

- промышленные яды
- пестициды
- лекарственные средства
- бытовые химикалии
- биологические растительные и животные яды
- боевые отравляющие вещества

Гигиеническая классификация

Показатель токсичности	Чрезвычайно токсичные	Высоко-токсичные	Умеренно токсичные	Мало-токсичные
ПДК в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	< 0.1	0.1 - 1	1.1 - 10	> 10
ЛД ₅₀ при введении в желудок, мг/кг	< 15	15-150	151 - 5 000	> 5 000
Средняя смертельная концентрация в воздухе, мг/м ³	< 500	500 - 5000	5001 - 50 000	> 50 000

Патофизиологическая классификация ядов

Токсичные вещества	Физиологические особенности их действия
Фосфорорганические инсектициды (хлорофос, карбофос и др.), никотин, анабазин; боевые отравляющие вещества - БОВ (зарин и др.).	Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи).
Дихлорэтан, гексахлоран; БОВ (иприт, люизит); уксусная эссенция, мышьяк и его соединения, сулема, пары металлической ртути.	Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими резорбтивными явлениями).

Классификация ядов по «избирательной» токсичности

Токсичные вещества	Органы (ткани) - мишени
Соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота и др.	«Почечные» яды. Нефротоксическое действие - токсическая нефропатия.
Анилин и его производные; летучие гидриды р-элементов (арсин, фосфин и др.), нитриты.	«Кровяные» яды Гематотоксическое действие — гемолиз, метгемоглобинемия
Концентрированные кислоты и щелочи; соединения тяжелых металлов и др.	«Желудочно-кишечные» яды Гастроэнтеротоксическое действие — токсический гастроэнтерит.

Типы классификаций токсикантов

1. По происхождению

1.1 Токсиканты естественного происхождения

1.1.1. Биологического происхождения

1.1.1.1. Бактериальные токсины

1.1.1.2. Растительные яды

1.1.1.3. Яды животного происхождения

1.1.2. Неорганические соединения

1.1.3. Органические соединения

небиологического происхождения

1.2. Синтетические токсиканты

Типы классификаций токсикантов

2. По способу использования человеком

- 2.1. Ингредиенты химического синтеза и специальных видов производств
- 2.2. Пестициды
- 2.3. Лекарства и пищевые добавки
- 2.4. Косметика
- 2.5. Топлива и масла
- 2.6. Растворители, красители, клеи
- 2.7. Побочные продукты химического синтеза, примеси и отходы

Типы классификаций токсикантов

3. По условиям воздействия

- 3.1. Загрязнители окружающей среды (воздуха, воды, почвы, продовольствия)
- 3.2. Профессиональные (производственные) токсиканты
- 3.3. Бытовые токсиканты
- 3.4. Вредные привычки и пристрастия (табак, алкоголь, наркотические средства, лекарства и т. д.)
- 3.5. Поражающие факторы при специальных условиях воздействия
 - 3.5.1. Аварийного и катастрофического происхождения
 - 3.5.2. Боевые отравляющие вещества и диверсионные агенты.

Источники и эффекты некоторых неорганических токсикантов – загрязнителей воздуха

Токсиканты-поллютанты	Источники поступления в окружающую среду	Эффекты
Оксиды серы	Продукты горения угля и нефти	Основные компоненты кислотных дождей; поражение легких
Окислы азота	Автомобильный транспорт; теплоэлектростанции	Фотохимические процессы в атмосфере; кислотные дожди; поражение легких
Монооксид углерода	Автомобильный транспорт; продукты горения	Нарушение кислородтранспортных свойств крови
Озон	Автомобильный транспорт	Фотохимические процессы в атмосфере; поражение легких
Асбест	Добыча;	Асбестоз; рак легких

Боевые отравляющие вещества (БОВ)

Первая мировая война – применено около 130 тысяч тонн высокотоксичных соединений примерно 40 наименований.

Вторая мировая война – химическое оружие применяли крайне ограничено.

Примеры БОВ: фосген, иприт, люизит, зарин, CS и др.

В 1993 году в Париже принята «Конвенция о запрещении применения, разработки и накопления химического оружия». Конвенцию подписали более 150 государств. В ближайшие годы запасы химического оружия на планете должны быть уничтожены.

6. Классификация отравлений

В развитых странах спектр острых отравлений выглядит примерно одинаковым. Преобладают отравления:

- психотропными средствами
- нестероидными противовоспалительными средствами
- препаратами бытовой химии.

Установлены 10 групп соединений, наиболее опасных по своим последствиям отравлений:

1. антидепрессанты,
2. анальгетики,
3. седативно-гипнотические средства,
4. уличные наркогены,
5. средства сердечно-сосудистого действия,
6. алкоголи,
7. токсичные дымы,
8. токсичные газы,
9. химические реагенты,
10. средства для лечения бронхиальной астмы.

6.1. Классификация в соответствии со способом отравления

Этиопатогенетический подход:

- **случайные** (авария на производстве, алкогольная или наркотическая интоксикация, передозировка лекарственных средств),
- **преднамеренные** (криминальные с целью убийства или создания беспомощного состояния; суицидальные, «полицейские» - например, с применением слезоточивого газа, боевые, например, при применении химического оружия),
- **производственные,**
- **бытовые.**

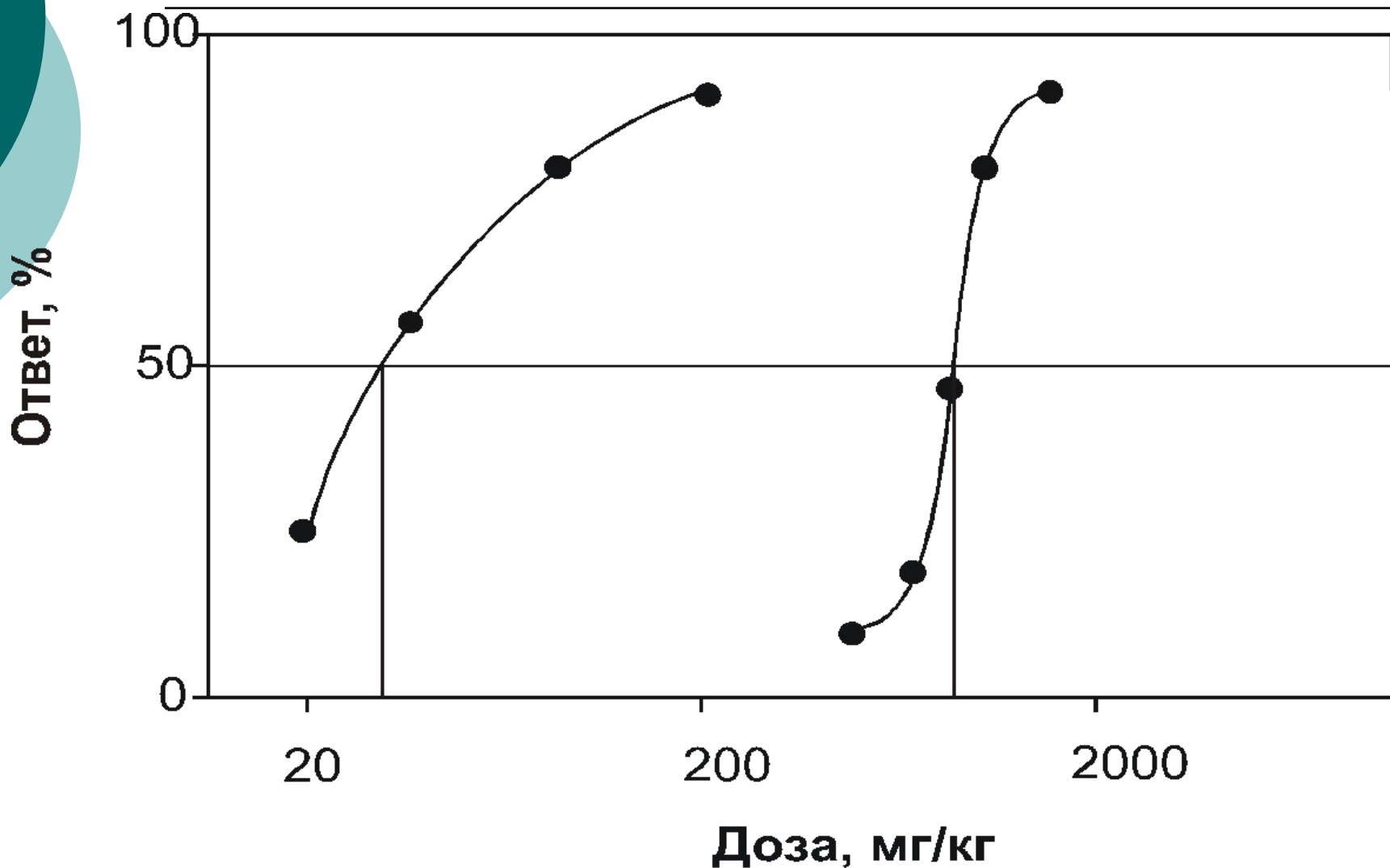
По способу введения яда в организм

- пероральные,
- ингаляционные,
- перкутантные (чрезкожные)
- инъекционные отравления
- полостные

Клиническая классификация отравлений

- **острое (однократное)** воздействие длится менее 24 часов , как правило, в течение от 1 до 4-х часов),
- **подострое** (повторное введение токсического вещества в интервале до 1 месяца)
- **субхроническое** (повторное введение токсического вещества в интервале от 1 месяца до 3-х)
- **хроническое** (повторное введение токсического вещества в интервале – более 3-х месяцев)

Сравнение ЛД₅₀ при исследовании хронической (А- время наблюдения 14 сут) и острой (В- время наблюдения 24 ч) токсичности индометацина



Стадии (периоды) отравлени:

- **Скрытый период** (отсутствие соответствующих симптомов)
- **Токсикогенный период** (от первых клинических симптомов до окончательной элиминации яда из организма)
- **Соматогенный период** (возникновение органных и полиорганных повреждений после элиминации яда из организма)
- **Восстановительный период** (достигает 2-х лет и более с сохранением остаточных признаков повреждений)

