

Днепропетровская государственная медицинская академия
Кафедра общей и клинической фармации



Токсикологическая химия



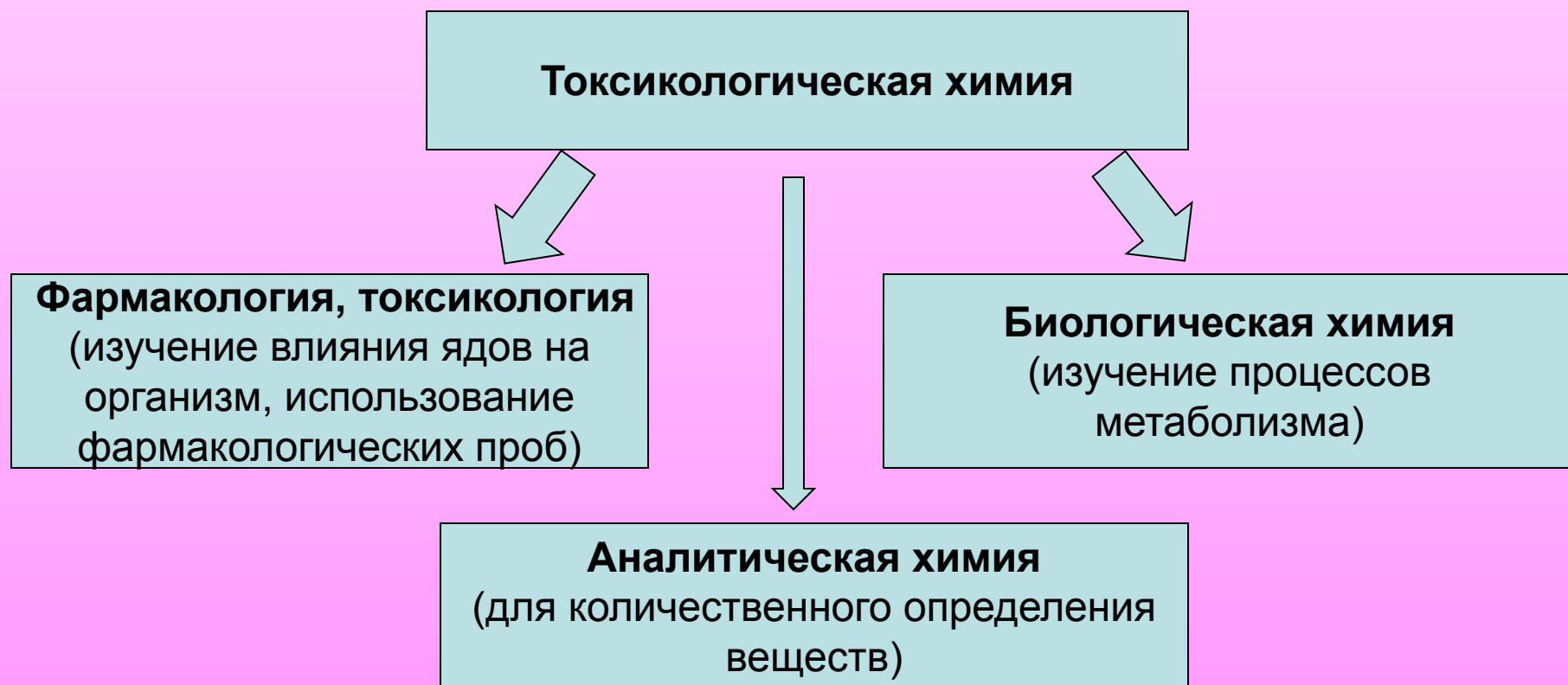
Классификация токсических веществ

Характеристика ядов, изолируемых дистилляцией с водным паром



Преподаватель к.б.н.
Слесарчук Владлена Юрьевна

Токсикологическая химия – наука, изучающая методы изолирования, очистки, выявления и количественного определения ядов и продуктов их метаболизма в разных объектах исследования (органах трупа, биологических жидкостях, продуктах питания и т.д.)



Классификация отравлений

- ***По причине возникновения:***
случайные
(передозировка);
преднамеренные
(криминальные,
суицидальные).
- ***По виду отравляющего в-ва:***
лекарства, бытовая химия, пестициды, растворители и т.д.
- ***По возрасту:***
взрослые; детские.
- ***По месту возникновения:***
бытовые,
производственные.
- ***По скорости развития отравления:*** острые, подострые, хронические.
- ***По конечному результату:***
смертельные,
не смертельные

Общие классификации ядовитых веществ

- **Химическая** – по химическому строению (органические, неорганические в-ва);
- **Практическая** – по цели применения (промышленные яды, бытовая химия, биологические яды, БОВ и т.д.)
- **Токсикологическая** – по виду токсического действия (нервно-паралитическое, кожно-резобтивное, психотическое, обще-токсическое и т.д.)

Классификация ядовитых веществ по избирательной токсичности

<i>«Сердечные» яды</i>	<i>Сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, некоторые алкалоиды</i>
<i>«Нервные» яды</i>	<i>Наркотики, транквилизаторы, ФОС, угарный газ, алкоголь и его суррогаты</i>
<i>«Печеночные» яды</i>	<i>Фенолы, альдегиды, хлорированные углеводороды</i>
<i>«Почечные» яды</i>	<i>Соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота</i>
<i>«Кровяные» яды</i>	<i>Анилин и его производные, нитриты</i>
<i>«Желудочно- кишечные яды»</i>	<i>Соединения тяжелых металлов и мышьяк, кислоты и щелочи</i>

Гигиеническая классификация ядовитых веществ

<i>Степень токсичности</i>	<i>DL₅₀ мг/кг энтеральный путь</i>
<i>Чрезвычайно токсичные</i>	<i>15</i>
<i>Высокотоксичные</i>	<i>15-150</i>
<i>Среднетоксичные</i>	<i>150-1500</i>
<i>Малотоксичные</i>	<i>1500-5000</i>
<i>Практически нетоксичные</i>	<i>Свыше 5000</i>

Специальные классификации ядовитых веществ

- **Патофизиологическая** — по типу развивающейся гипоксии
- **Патохимическая** — по механизму взаимодействия с ферментными рецепторами
- **Биологическая** — по характеру биологических последствий отравления
- **Канцерогенная** — по степени канцерогенной активности

Химическая классификация

(в зависимости от метода изолирования из биообъекта)

<i>Дистилляция с водяным паром</i>	<i>Синильная и уксусная кислота, хлороформ, хлоралгидрат, фенол, одноатомные спирты, формальдегид</i>
<i>Экстракция полярными растворителями</i>	<i>Производные салициловой, барбитуровой кислоты, пиразолона, фенотиазина</i>
<i>Экстракция органическими растворителями</i>	<i>ФОС, ХОС</i>
<i>Минерализация</i>	<i>Соединения тяжелых металлов и мышьяк</i>
<i>Экстракция водой</i>	<i>Минеральные кислоты, щелочи, аммиак</i>
<i>Специальные методы изолирования</i>	<i>Соединения фтора, бром, йод, угарный газ (прямое определение)</i>

Зависимость абсорбции органических веществ в организме от их свойств

Тонкий
кишечник



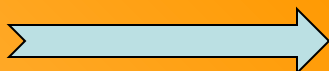
В-ва основного характера,
липидорастворимые

Ротовая
полость



Водорастворимые в-ва
(синильная к-та, этанол)

Желудок



В-ва кислого характера,
липидорастворимые

Легкие



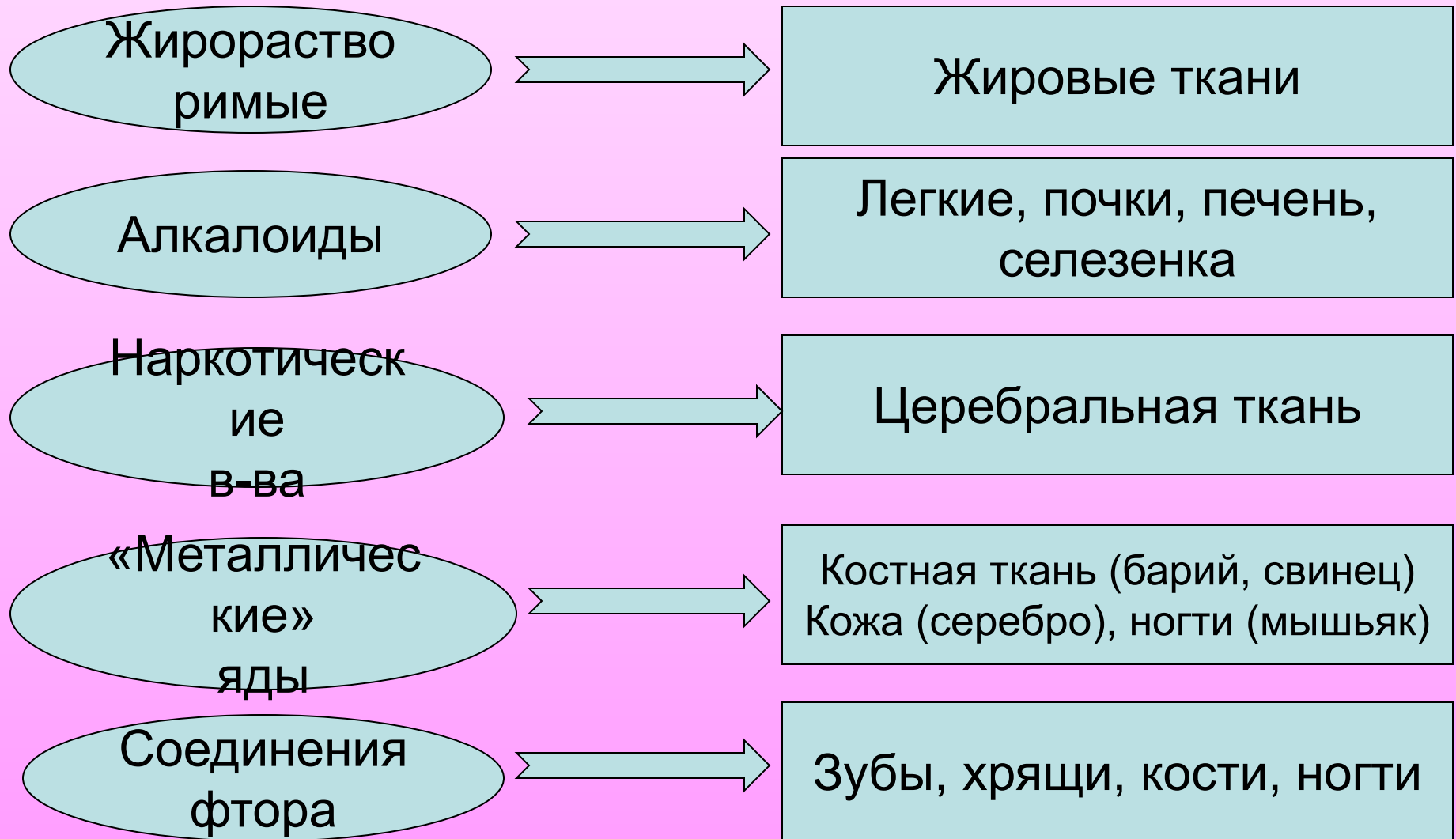
Летучие в-ва,
аэрозольное состояние в-в
(никотин, угарный газ)

Кожа



Липидорастворимые в-ва
(ХОС, соли талия, ртути, фенол)

Зависимость накопления токсических веществ от их свойств





План химико-токсикологического анализа объектов

- *Внешний осмотр объекта:*
 - Состав и свойства вещества
 - Запах
 - Свойства биоматериала(гнилостный или нет)
 - Наличие окрашивания
- *Определение pH среды вытяжки:*
 - pH=2,0 – наличие минеральных кислот
 - pH=4-6 – слабые кислоты и соли тяжелых металлов
 - pH=8 – аммиак, щелочи, соли щелочных металлов и угольной кислоты

Выбор объектов судебно-токсикологического исследования

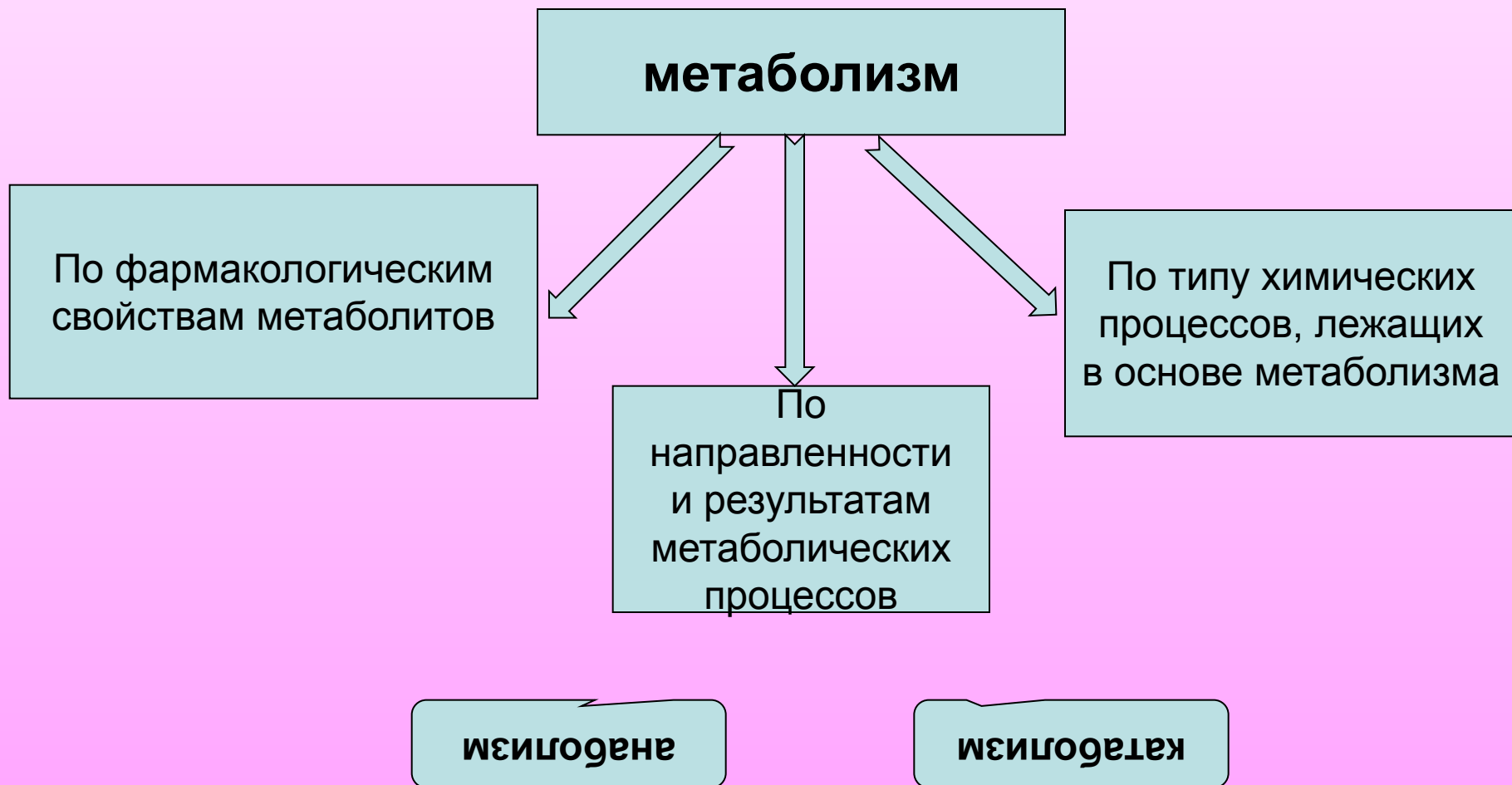
- Желудок с его содержимым
- Тонкий и толстый кишечник с содержимым (по 1 м)
- Печень с желчным пузырем
- Почка
- Мозг
- Селезенка
- моча



Зависимость выбора дополнительного объекта для СТИ от распределения и кумуляции яда в организме

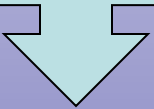
<i>Алкалоиды</i>	<i>Матка (в случае отравления хинином)</i>
<i>Барбитураты</i>	<i>Кровь (если возможно)</i>
<i>«Металлические» яды</i>	<i>Прямая кишка; волосы – на соединения ртути; + плоские кости соединения таллия; + ногти – соединения арсена</i>
<i>«Летучие» яды</i>	<i>Легкие – на ТЭС и спирты, сальник – на ХОС</i>
<i>ФОС ,производные карбаминовой кислоты</i>	<i>Легкие, Кровь (если возможно)</i>

МЕТАБОЛИЗМ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



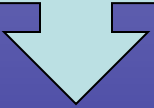
Классификация процессов метаболизма токсических веществ

Образование метаболитов, менее токсичных,
чем нативные в-ва



Новокаин →
п-аминобензойная кислота + диэтиламиноэтанол

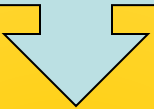
Образование метаболитов, более токсичных,
чем нативные в-ва



Метанол → формальдегид

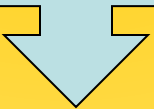
Классификация процессов метаболизма токсических веществ

Образование более токсичных веществ
«Летальный синтез»



Фторуксусная кислота (нетоксичная) →
Фторлимонная кислота (токсична)

Образование метаболитов, более активных
в фармакологическом отношении



фенацетин → парацетамол + уксусный альдегид

Фазы метаболизма

• I фаза

(специфическая смена молекулы лекарственного в-ва с образованием новых функциональных групп, которые повышают его гидрофильность)

- Окисление
- Гидроксилирование
- Восстановление
- Гидролиз
- Дезалкилирование

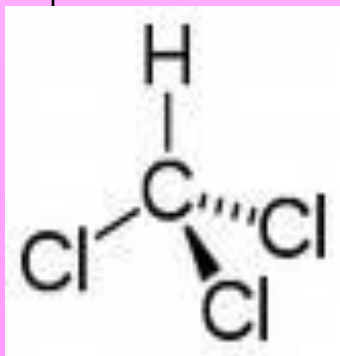
• II фаза (биосинтез

эндогенных соединений, более полярных и гидрофильных, которые являются менее токсичными и выводятся с мочой)

- Конъюгация
- Алкилирование
- Ацетилирование

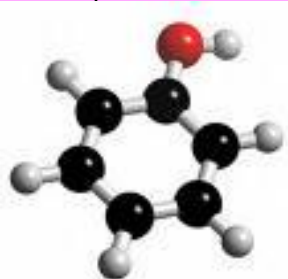
Вещества, изолируемые перегонкой с водяным паром

№ порции, Дистиллят	Вещества	Применение
1, Д 1	Кислота синильная	В медицине, в с/х, в промышленности
2, Д 2	Галогенпроизводные углеводородов:	
	- хлороформ	Ингаляционный наркоз, растворитель
	-хлоралгидрат	Противосудорожное, снотворное средство
	- тетрахлорметан	Глистогонное средство (в ветеринарии); при тушении пожаров; как растворитель
	- дихлорэтан	растворитель



Вещества, изолируемые перегонкой с водяным паром

№ порции, Дистиллят	Вещества	Применение
3, Д 2	формальдегид	Для дезинсекции; консервант; при получении пластмасс
4, Д 3	Спирты	
	- Метанол	Растворитель; при производстве формальдегида
	- Этанол	Растворитель; дезинфекции
	- изопентанол	Приготовление парфумов; лакокрасочная пром-сть
5 Д 3	Ацетон	Растворитель
6, Д 3	Фенол	Дезинфекция, при получении пластмасс

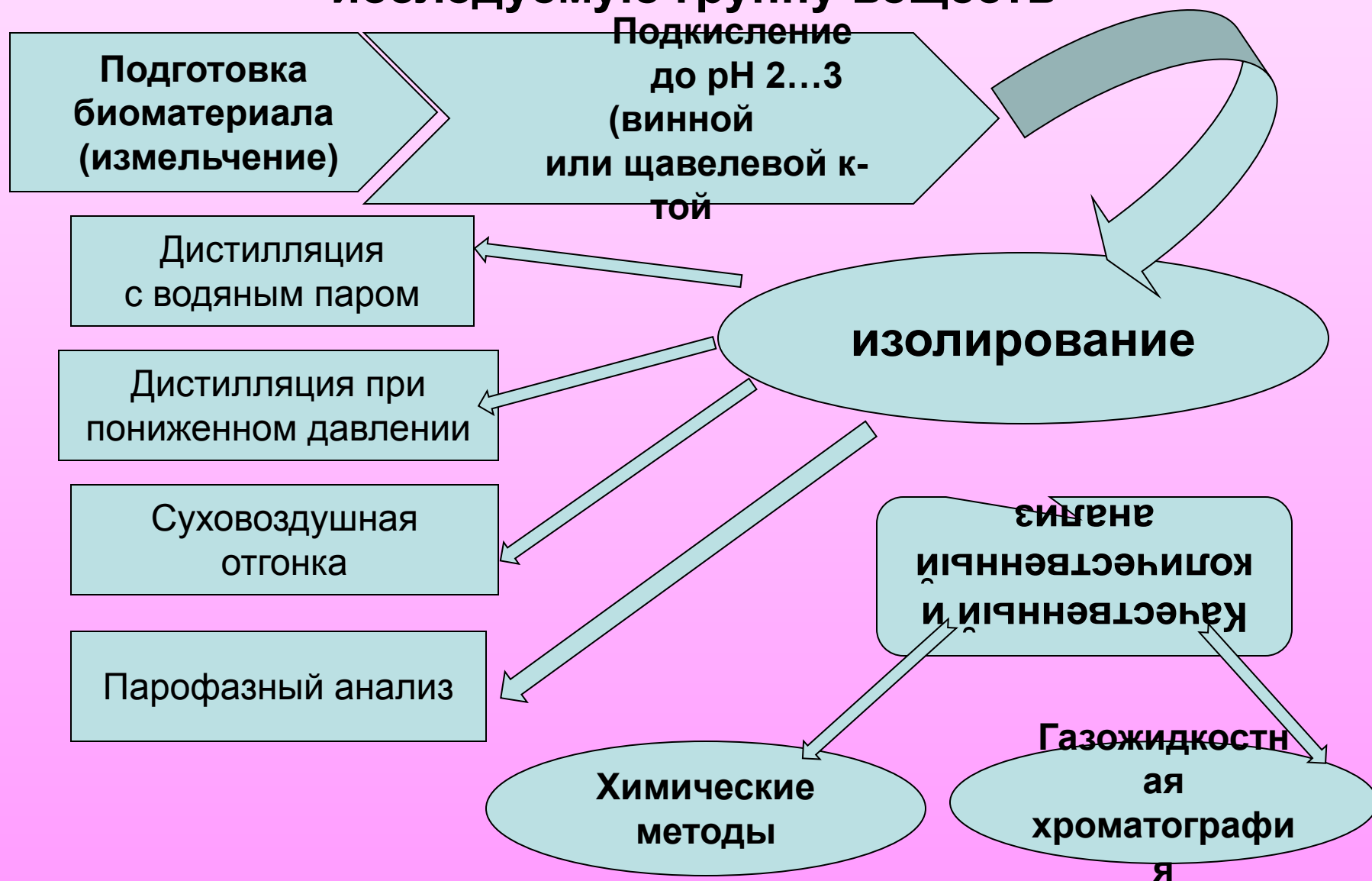


Вещества, изолируемые перегонкой с водяным паром

№ порции, Дистиллят	Вещества	Применение
7 Д 3	Уксусная кислота	Синтез красителей; в пищевой промышленности
8, Д 3	Этиленгликоль	растворитель; органический синтез; составная часть антифриза



Схема судебно-токсикологического анализа на исследуемую группу веществ



Аппарат для перегонки с водяным паром

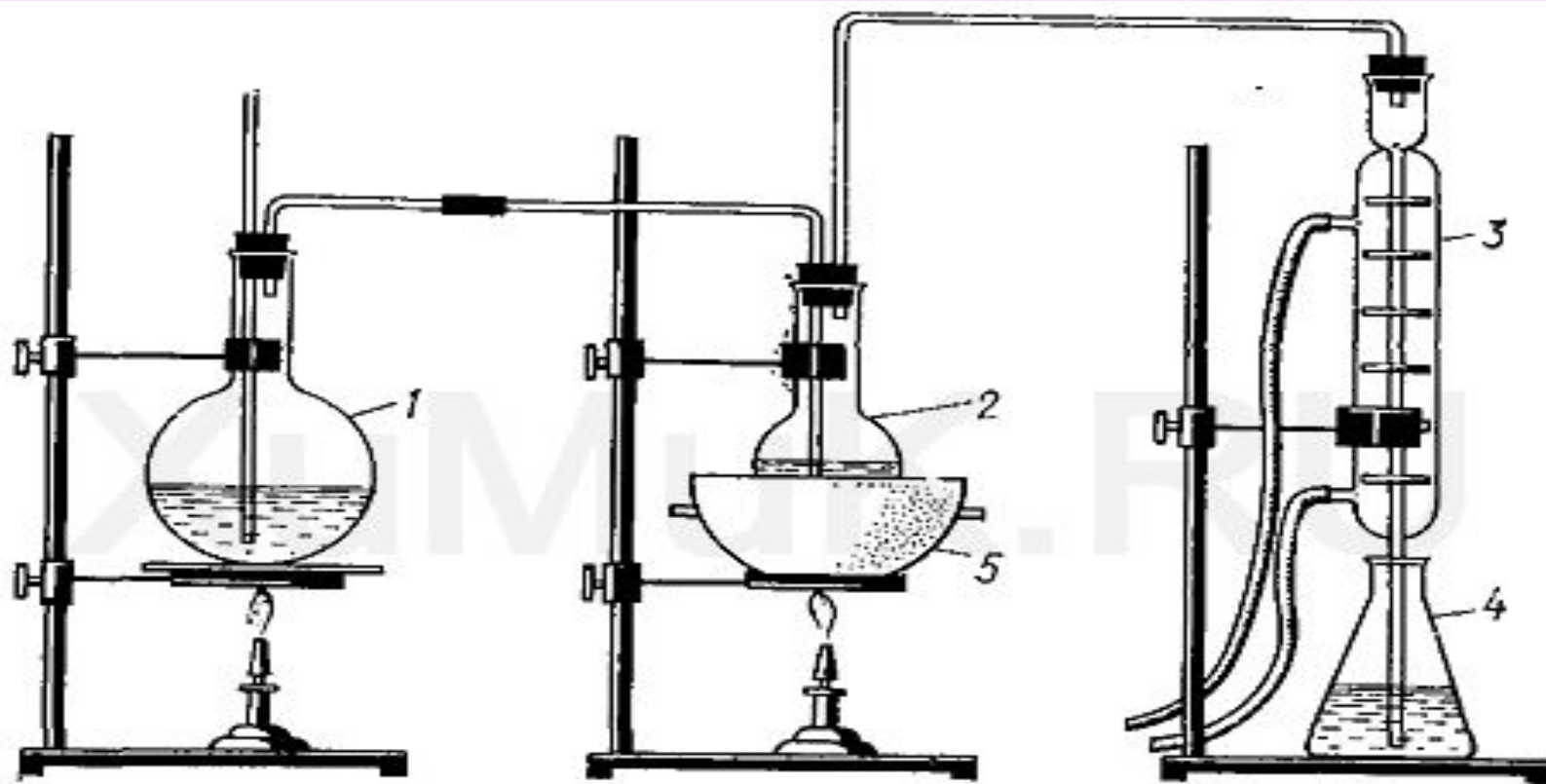


Рис. 2. Аппарат для перегонки ядовитых веществ с водяным паром.

Этот аппарат состоит из парообразователя 1, колбы для перегонки 2, холодильника 3, приемника 4 и водяной бани 5.

Особенности изолирования некоторых токсических веществ

<i>Кислота синильная</i>	<i>Сбор дистиллята в раствор натрия гидроксида</i>
<i>Метанол</i>	<i>Сбор дистиллята в охлажденный приемник</i>
<i>Этиленгликоль</i>	<i>Перегонка с селективным переносчиком - бензеном</i>
<i>Фенол, изопентанол</i>	<i>Концентрирование путем экстракции эфиром</i>
<i>Уксусная кислота</i>	<i>Объект для дистилляции подкисляется сульфатной кислотой или ортофосфорной</i>

Синильная кислота



- Синильная кислота содержится в некоторых растениях, коксовом газе, табачном дыме, выделяется при термическом разложении нейлона, полиуретанов
- Синильная кислота — сильный яд общетоксического действия, блокирует клеточную цитохромоксидазу, в результате чего возникает выраженная тканевая гипоксия.

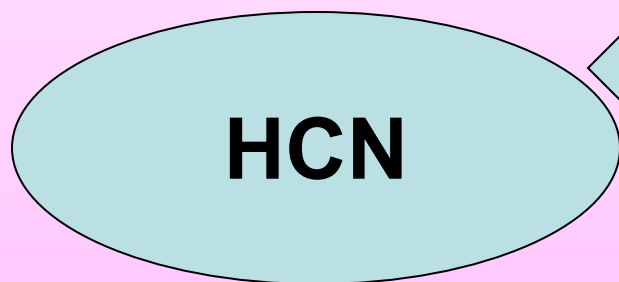
Синильная кислота

- При вдыхании небольших концентраций синильной кислоты наблюдается царапанье в горле, горький вкус во рту, головная боль, тошнота При вдыхании небольших концентраций синильной кислоты наблюдается царапанье в горле, горький вкус во рту, головная боль, тошнота, рвота При вдыхании небольших концентраций синильной кислоты наблюдается царапанье в горле, горький вкус во рту, головная боль, тошнота, рвота, боли за грудиной. При нарастании интоксикации уменьшается частота пульса, усиливается одышка, развиваются судороги, наступает потеря сознания. При этом цианоз отсутствует (содержание кислорода в крови достаточное, нарушена его утилизация в тканях).
- При вдыхании высоких концентраций синильной кислоты или при попадании её внутрь появляются клонико-тонические судороги и почти мгновенная потеря сознания При вдыхании высоких концентраций синильной кислоты или при попадании её внутрь появляются клонико-тонические судороги и почти

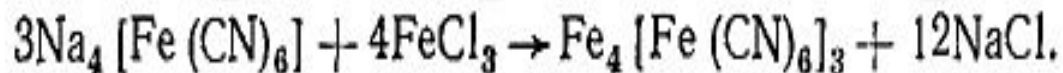
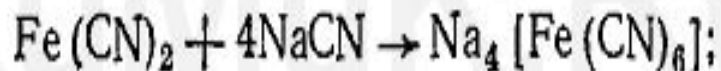
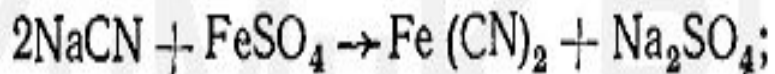
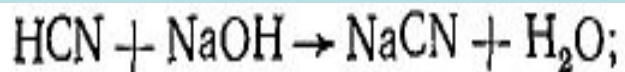


Синяя окраска дезинфекционной камеры в Аушвице-Биркенау. В дезинфекционных камерах Циклон Б применялся по своему прямому назначению – для уничтожения в одежде заключённых вшей и... самих заключенных.

Схема исследования дистиллята №1



**Предварительная проба –
реакция образования берлинской
лазури**



**Подтверждающие
пробы**

(высококчувствительные,
неспецифические):

- образование
ферума роданита;
- образование
полиметина;
- образование
бензидиновой сини

Группы антидотов при отравлении синильной кислотой

1 группа:

действие основано на взаимодействии с синильной кислотой с образованием нетоксичных продуктов. К таким препаратам относятся, например, коллоидная сера и различные политионаты, переводящие синильную кислоту в малотоксичную роданистоводородную кислоту, а также альдегиды и кетоны (глюкоза, диоксиацетон и др.), которые химически связывают синильную кислоту с образованием циангидринов

2 группа:

К этой группе антидотов относят препараты, вызывающие образование в крови метгемоглобина: синильная кислота связывается метгемоглобином и не доходит до цитохромоксидазы. В качестве метгемоглобинообразователей применяют метиленовую синь, а также соли и эфиры азотистой кислоты.

Схема исследования дистиллята №2

Таблица 4

Реакции обнаружения хлорпроизводных, имеющих токсикологическое значение.

Реакции	Исследуемые вещества			
	хлоро- форм	хлорал- гидрат	четырёх- хлористый углерод	дихлор- этан
Отщепление хлора	—	+	+	+
Фудживара	+	+	+	+
Образования изонитрила	+	+	+	—
С резорцином	+	+	+	—
С реактивом Фелинга	+	+	—	—
С реактивом Несслера	—	+	—	—
Образования этиленгликоля	—	—	—	+
Образования ацетиленда меди	—	—	—	+
С хинолином	—	—	—	+
С 2, 7-диоксинафталином	+	—	+	—

Примечание. Знаком плюс (+) обозначены положительные результаты реакций, знаком минус (—) отрицательные результаты реакций.

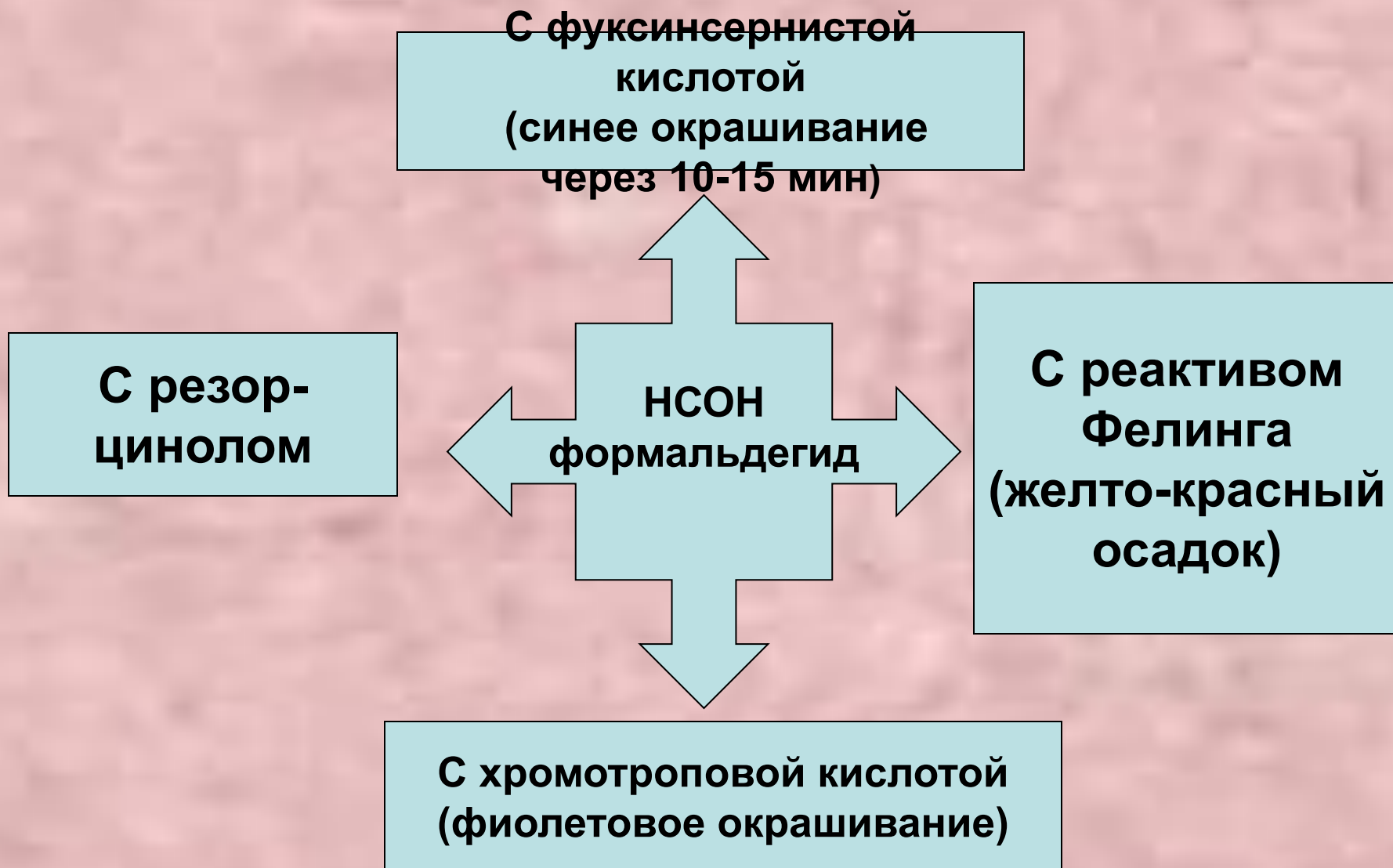
Схема исследования дистиллята №2

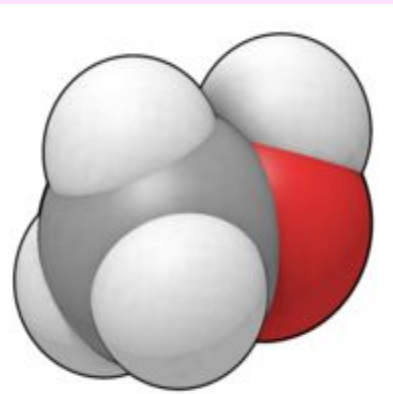
Формальдегид

- **Формальдегид**— бесцветный газ с острым запахом.
- широко используется в промышленности для получения **пластмасс** и фенолоформальдегидных смол, **дубления кож**, консервирования анатомических препаратов, получения **синтетического каучука**, протравливания зерна, обработки помещений, тары с целью дезинфекции.
- **Формальдегид** проявляет дубящее, антисептическое и дезодорирующее действие.
- Токсичен, оказывает отрицательное влияние на генетику, органы дыхания, зрения и кожный покров. Оказывает сильное воздействие на нервную систему. Формальдегид занесен в список канцерогенных веществ. 60—90 мл **формалина** являются смертельной **дозой**. Смерть может наступить в результате отека и спазма голосовой щели. При попадании **формальдегида** в **организм** через рот могут наступить некротические поражения слизистой оболочки рта, пищевого канала, появляется слюнотечение, тошнота, рвота, понос.



Схема исследования дистиллята №2





Метанол

Характерные токсические симптомы: сначала появляются головокружение и головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, слабость, позднее — нарушение зрения вплоть до полной слепоты, снижение АД, снижение температуры тела, уменьшение концентрации калия в сыворотке крови, одышка, цианоз, судороги; смерть наступает в результате остановки дыхания, токсического шока, отека мозга или легких.

- Первая помощь — провоцирование рвоты, солевое слабительное. Действия, направленные на поддержание основных жизненных функций организма. Экстренная доставка пациента в Медицинское учреждение для специализированного лечения.
Антидот-этанол.



Этанол

- **Этиловый спирт** широко используется в промышленности как растворитель и исходный продукт для получения многих химических соединений. Этот спирт используется в медицине как дезинфицирующее средство.

Схема метаболизма этанола

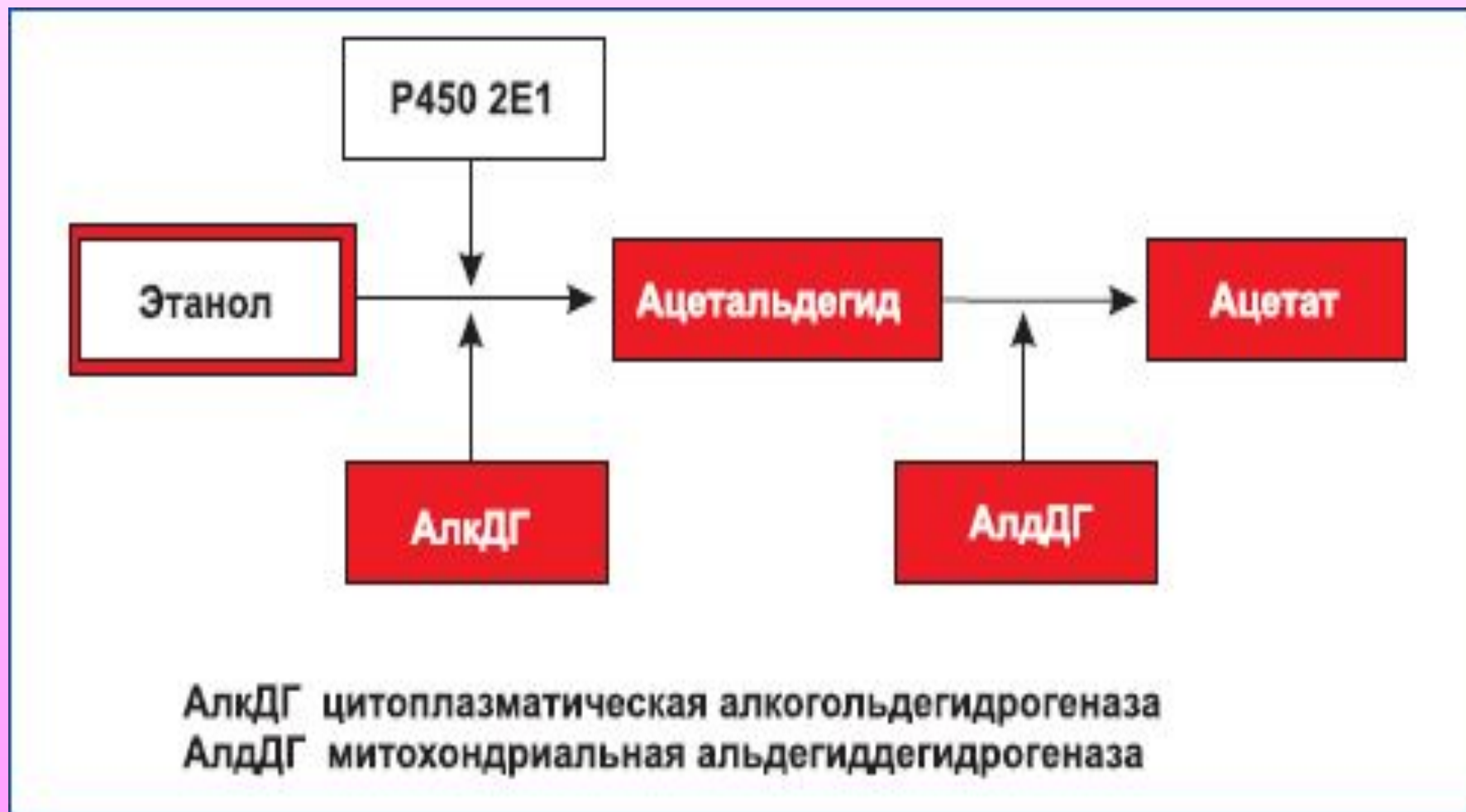


Рисунок 2. Схема метаболизма этанола в печени



Классическим примером могут быть представители народов Крайнего Севера. У них практически отсутствует толерантность к этанолу. По этой же причине, у многих вьетнамцев, китайцев, корейцев после употребления небольшого количества этанола развиваются состояния, подобные антабусной

реакции

Снижение выработки ферментов, которые принимают участие в разложении алкоголя, характерно для многих народов Юго-Восточной Азии. Из-за этой особенности азиаты значительно хуже, чем европейцы, переносят алкоголь, но при этом они менее склонны к риску развития алкоголизму.

Схема исследования дистиллята №3

<i>Метанол</i>	Окисление до формальдегида и его определение
	Образование метилсалицилата (характерный запах эфира, в 40 раз чувствительнее, чем с этанолом)
<i>Этанол</i>	Образование йодоформа
	Образование уксусно-этилового эфира; Окисление до уксусного альдегида
	Реакция образования этилбензоата (специфическая, запах)



Схема исследования дистиллята №3

Особенности изолирования:
биоматериал подкисляют
 H_2SO_4 или H_3PO_4 ;
собирают в 0,1 н NaOH

CH_3COOH
Уксусная
кислота

С раствором ферума (III)
хлорида

Образование уксусно-
этилового эфира

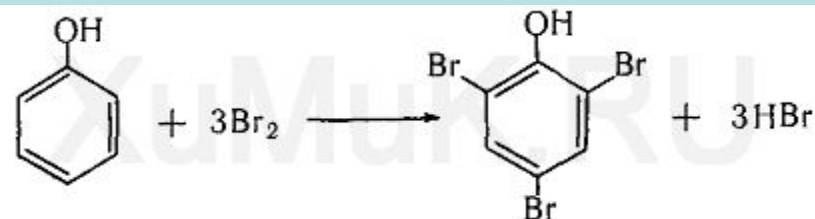
Образование индиго с
О-
нитробензальдегидом

Схема исследования дистиллята №3

Особенности изолирования:
Подщелачивание NaHCO_3 ;
экстракция диэтиловым
эфиром

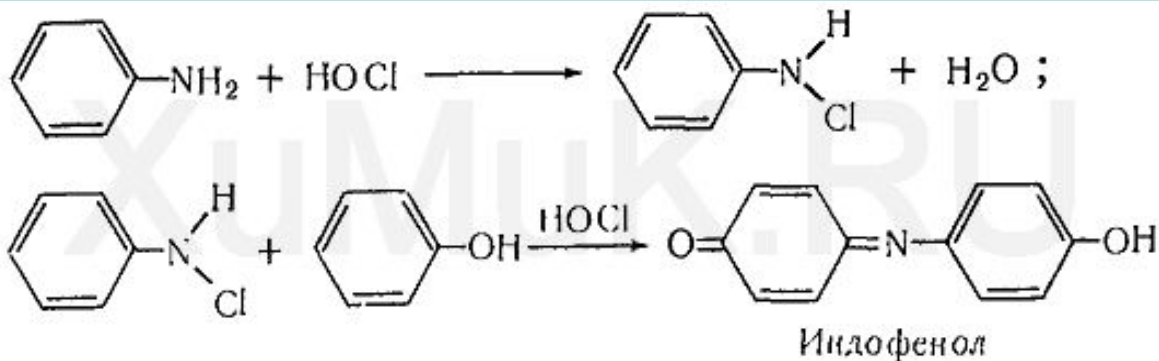
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$
фенол

С бромной водой



С раствором ферума
(III)
хлорида ***

Индифеноловая проба
(синий цвет раствора)



ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ БИОМАТЕРИАЛА НАСТАИВАНИЕМ С ВОДОЙ

Назва- ние	Физико- химически свойства	Использо- вание	Пути проник- новения в организм	Механизм токсич. действия
Серная кислота	Безцветная жидк., Хорошо смешивается с водой	Металлур., химич., лако крас. пром- сть	Рот	Вызывает коагуляцию белков
Азотная Кислота	Желтоватая жидк., Хорошо смешивается с водой	Удобрения, лакокраска, полиграфия	Рот, органы дыхания	Некроз тканей
Соляная кислота	Бесцв. или желтоватая жидк., специфич. запах	Медицина, Гидрометал ургия, текстильная пр-сть	Рот, органы дыхания	Вызывает коагуляцию белков

ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ БИОМАТЕРИАЛА НАСТАИВАНИЕМ С ВОДОЙ

Назва- ние	Физико- химически свойства	Использо- вание	Пути проник. в организм	Механизм токсич. действия
Едкий натр	Белое крист. в-во Раствор. в воде и спирте	Бумажная и нефтяная пром-сть	Рот, органы дыхания в виде пыли	Вызывает коагуляци белков
Калия гидрок- сид	Белое крист. в-во Раствор. в воде и спирте	Мыловаре- ние, получе- ние соеди- нений калия	Рот, органы дыхания в виде пыли	Влажный некроз тканей
Аммони я гидрок- сид	Бесцв. жидкость, специфич. резкий Запах	Химич.синтез, Холодильная пр-сть, при среблении	Рот, органы дыхания (пары)	Вызывает коагуляци Белков
Натрия нитрит	Бесцв. кристалы, хорошо раств. в воде	Медицина, про-во красителей	рот	Метгемогло- бинообразов тель

ВЫДЕЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВ ИЗ БИОМАТЕРИАЛА

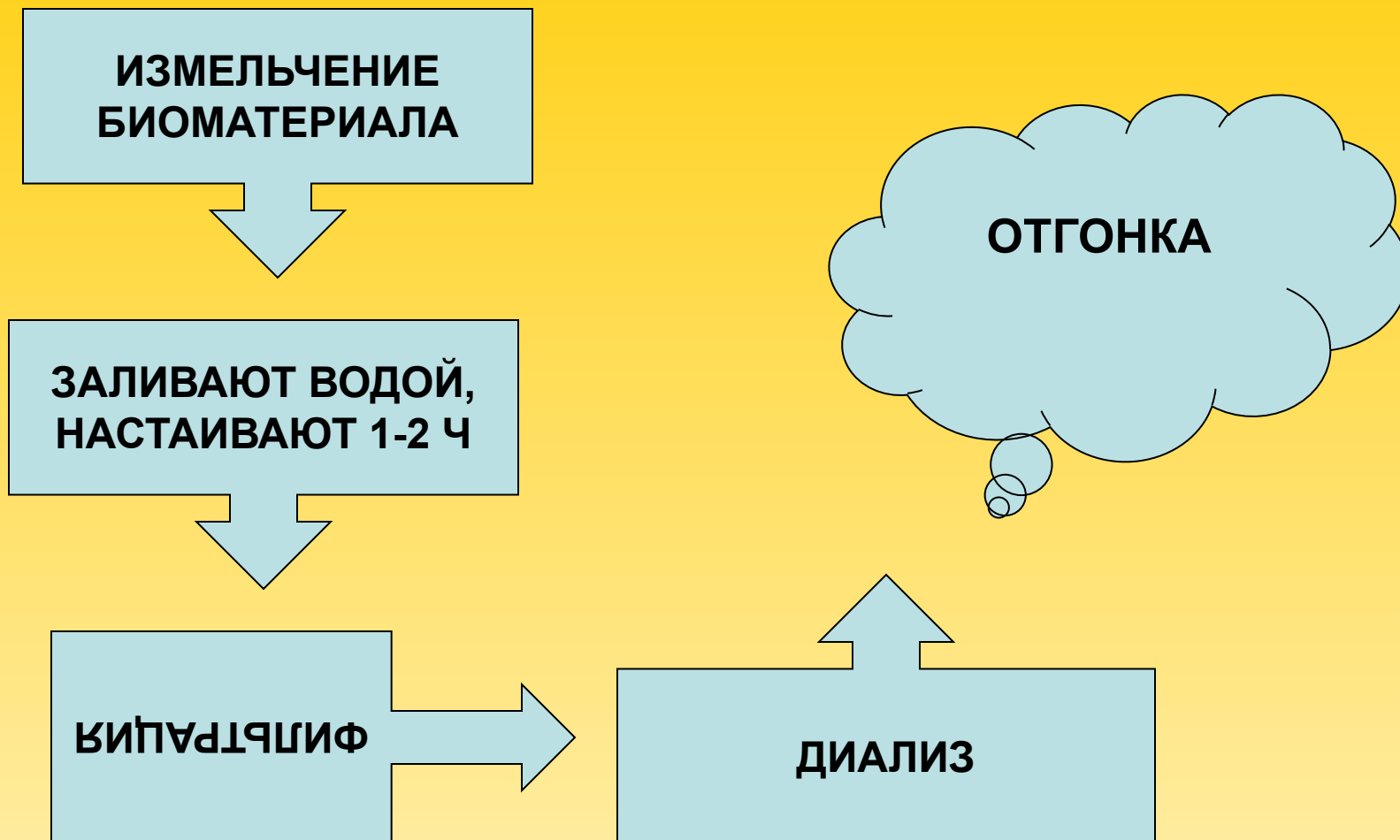
ИЗМЕЛЬЧЕНИЕ
БИОМАТЕРИАЛА

ЗАЛИВАЮТ ВОДОЙ,
НАСТАИВАЮТ 1-2 Ч

ФИЛЬТРАЦИЯ

ОТГОНКА

ДИАЛИЗ



ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ БИОМАТЕРИАЛА НАСТАИВАНИЕМ С ВОДОЙ

Назва- ние	Обнаружение		
Серная кислота	Реакция с хлоридом бария (появление белого осадка сульфата бария)	Реакция с ацетатом свинца (появление белого осадка сульфата свинца)	Реакция с родизонатом натрия и хлоридом бария (исчезновение красной окраски)
Азотная кислота	Реакция с дифениламином (синее окрашивание)	Реакция с бруцином (красное окрашивание)	Окрашивание белой шерсти в желтый цвет
Соляная кислота	Проверка диализата на наличие HCL – нитратом серебра; и H_2SO_4	Реакция с нитратом серебра (появление осадка белого – хлорида серебра)	Реакция с хлоратом калия (посинение йод-крахмальной бумаги)

ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ БИОМАТЕРИАЛА НАСТАИВАНИЕМ С ВОДОЙ

**pH
вытяжки > 8,0**

**Доказательство отравления
щелочами
(но индикаторы меняет окрас
и в присутствии карбонатов Me)**

**Добавляют
 BaCl_2**

Если есть MeCO_3 ,
то $\rightarrow \text{BaCO}_3 \downarrow$
и **исчезнет** окрас
индикатора

Если есть MeCO_3 и
щелочи,
то $\rightarrow \text{BaCO}_3 \downarrow$
и **не исчезнет** окрас
индикатора

ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ БИОМАТЕРИАЛА НАСТАИВАНИЕМ С ВОДОЙ

Назва- ние	Обнаружение (pH <7)	
КОН	Реакция с гидротартратом натрия pH кисл. (появление белого кристал. осадка, кот. раствор. в мин. кислотах	Реакция с кобальтинитритом натрия (появление желтого крист. осадка)
NaOH	Реакция с гидроксотибиатом калия (белый кристал. осадок)	Реакция с цинк-уранилацетатом (зеленовато-желтый кристал.осадок)

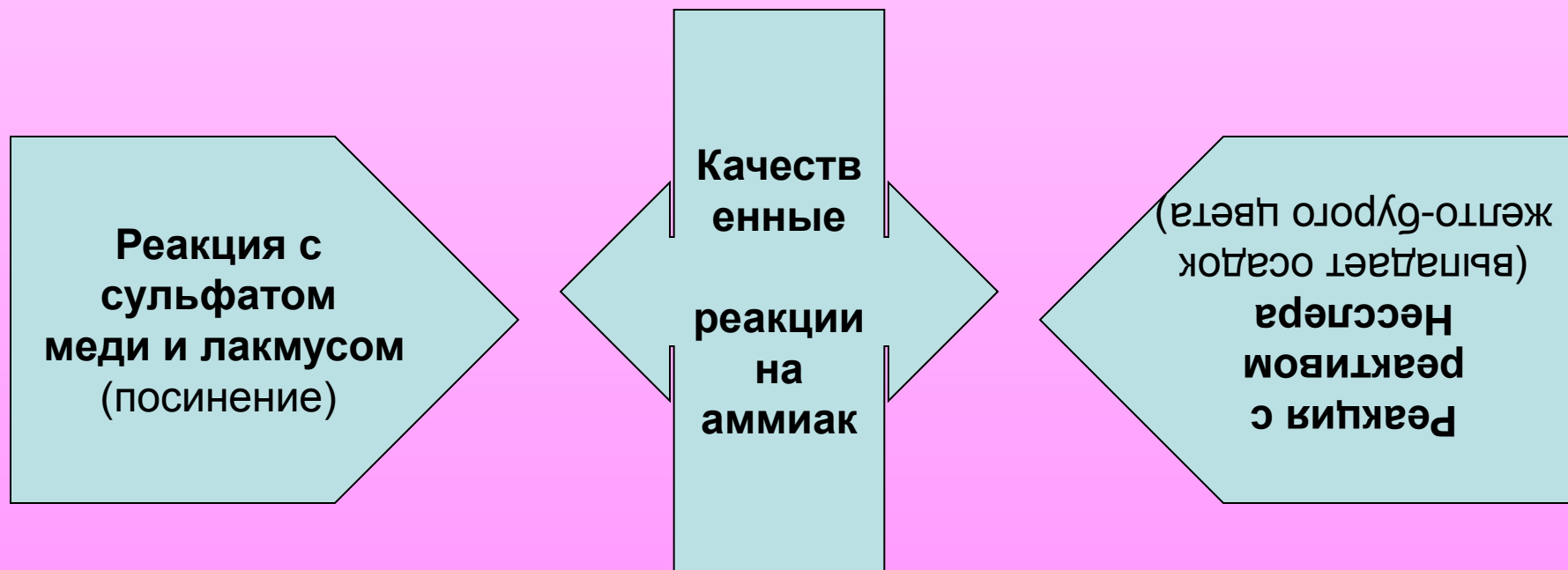
Обнаружение аммиака

- Обнаружение аммиака в водной вытяжке не всегда позволяет сделать вывод об отравлении этим препаратом, т.к. при гниении биоматериала он может образовываться в определенных количествах, а также сероводород (как один из продуктов гниения белковых в-в). Поэтому сначала химик-эксперт проверяет вытяжку на наличие H_2S . Если подтверждается наличие, то не целесообразно проводить исследование на наличие аммиака

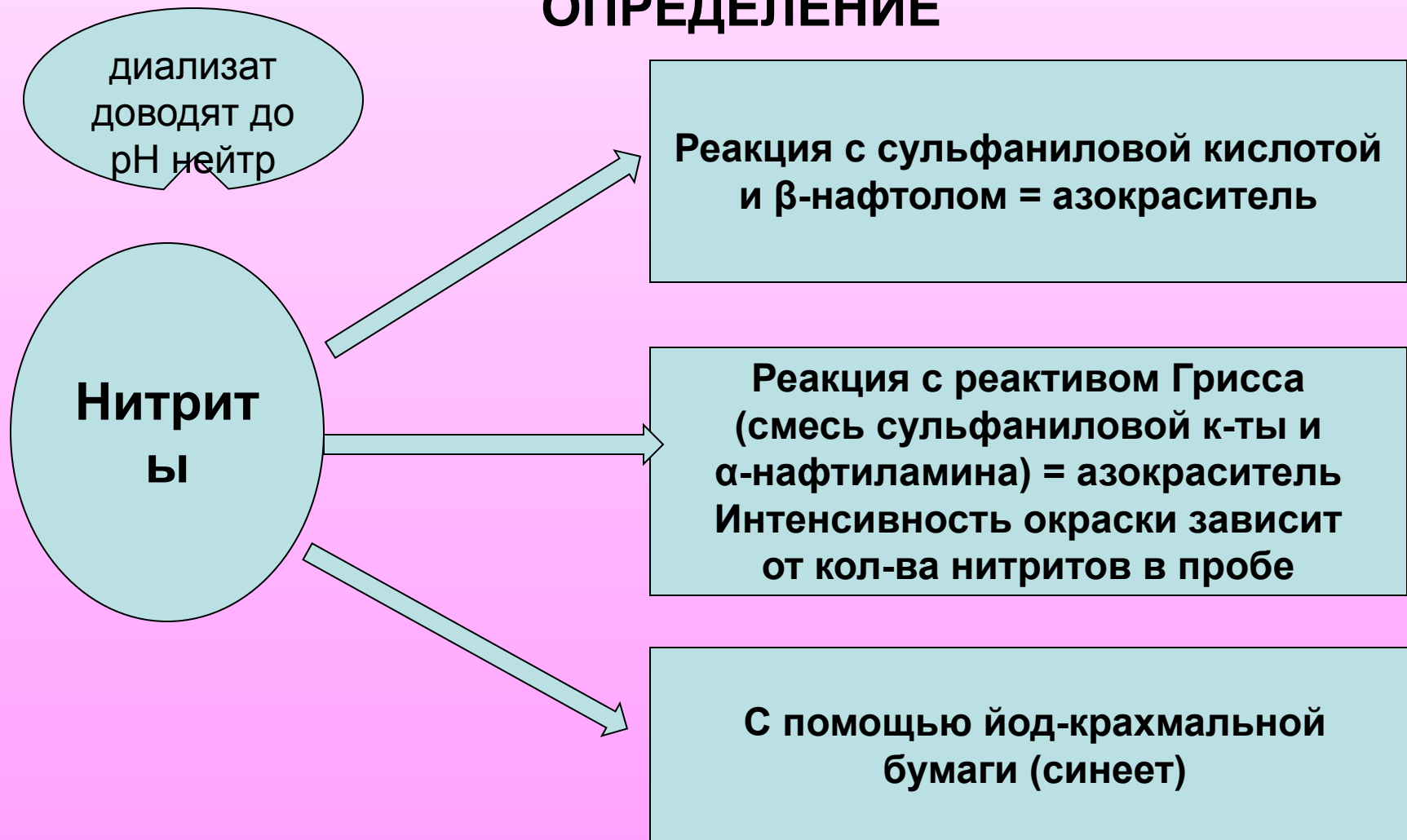
Обнаружение аммиака



- Обнаружение H_2S :
- В колбу : Диализат+соляная к-та, накрывают бумагой, смоченной ацетатом свинца, при наличии H_2S образуется сульфид свинца (PbS) → и фильтровальная бумага чернеет.



ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ БИОМАТЕРИАЛА НАСТАИВАНИЕМ С ВОДОЙ – НИТРИТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЕ





**Спасибо за
внимание !**