

**Введение в токсикологическую химию.
Объекты химико-токсикологического
исследования и вопросы, решаемые
химико-токсикологическим анализом**

Лекция 1

**Лектор: д.фарм.н.
Пантюхин Андрей Валерьевич**

Аббревиатура, используемая в токсикологической химии

- **ТХ** – токсикологическая химия
- **ХТА** – химико-токсикологический анализ
- **СХА** – судебно-химический анализ
- **ХТИ** – химико-токсикологическое исследование
- **СМЭ** – судебно-медицинская экспертиза (эксперт)
- **СХЭ** – судебно-химическая экспертиза (эксперт)
- **СХЛ** – судебно-химическая лаборатория
- **ВД** – вещественные доказательства
- **БО** – биологический объект

1. Предмет, разделы и задачи ТХ

Токсикологическая химия фармацевтическая дисциплина, которая занимается изучением свойств ядов, их поведением в организме и трупе, разработкой методов изолирования, очистки, качественного обнаружения и количественного определения токсических веществ и их метаболитов в биологических материалах и объектах окружающей среды.

- **Токсикология** (от греч. toxikon – яд, logos – изучение, наука)- наука о ядах и отравлениях, изучает законы взаимодействия живого организма и яда.
- **Ядовитым веществом** или ядом называют вещество, которое, будучи введено в организм в малых количествах и действуя при определённых условиях на организм, способно вызвать болезнь или смерть организма.
- **Отравлением или интоксикацией** называют нарушение функций организма под влиянием яда, что может закончиться расстройством здоровья или смертью.

Основные разделы ТХ:

- Биохимическая токсикология - область науки о механизмах взаимодействия токсических веществ и живого организма, т.е. токсикокинетика и биотрансформация чужеродных соединений в организме.
- Аналитическая токсикология (химико-токсикологический анализ) - раздел токсикологической химии, в котором рассматриваются способы и методы аналитической химии в применении к биологическим объектам.

Основные направления использования химико-токсикологического анализа:

- Судебно - химическая экспертиза (в судебно - химических лабораториях);
- Аналитическая диагностика острых отравлений (в химико-токсикологических лабораториях центров по лечению острых отравлений);
- Химико - токсикологическая диагностика наркомании (в судебно - химических лабораториях).

Задачи ТХ

1. Разработка и совершенствование методов изолирования, очистки, обнаружения и количественного определения ядовитых и сильнодействующих веществ в органах и тканях трупа, а также в биологических жидкостях у живых лиц.
2. Разработка методов анализа ядов без их предварительного выделения из биологического материала.
3. Оказание помощи судебно-следственным органам в решении тех вопросов, которые требуют специальных знаний в области судебной химии.
4. Оказание помощи органам здравоохранения в области предупреждения развития наркоманий и отравлений различными химическими веществами.

2. Организация судебно-медицинской, судебно-химической и наркологической экспертизы

Структура судебно-медицинской службы России:

Бюро судебно-медицинской экспертизы (республиканское, краевое, областное)

Отделы:

- Отдел СМЭ потерпевших, обвиняемых и других лиц;
- Организационно методический отдел;
- Дежурная служба;
- Отдел судебно-медицинской экспертизы трупов с гистологическим отделением;
- Отдел сложных экспертиз;

■ Судебно-медицинская лаборатория:

- судебно-биологическое отделение;
- медико-криминалистическое отделение;
- судебно-химическое отделение;
- бактериологическое отделение;
- цитологическое отделение;
- молекулярно-генетическое отделение;
- спектральное отделение;
- биохимическое отделение.

Анализ биологических объектов на наличие токсических, в том числе и наркотических веществ проводится в судебно-химическом отделении.

3. Права и обязанности СХЭ

- Основной обязанностью химика-эксперта является производство экспертизы по предложению суда, органов дознания и следствия.
- Эксперт обязан:
по вызову судебно-следственных органов явиться и участвовать в осмотрах и освидетельствованиях и давать заключения.
В случае неявки или отказа от дачи заключения он привлекается к уголовной ответственности.
- Эксперт обязан давать заключения в соответствии с обстоятельствами дела.

Эксперт имеет право

1. Знакомиться с материалами дела, относящимися к предмету экспертизы.
2. Затребовать дополнительные материалы, необходимые для дачи заключения (история болезни, протокол осмотра места происшествия).
3. С разрешения лица, проводящего дознание, следователя, прокурора или суда присутствовать на допросах, задавать вопросы, относящиеся к предмету экспертизы.

Эксперт не имеет право:

1. Разглашать данные предварительного следствия без разрешения прокурора или следователя, о чем дает расписку.
2. Вести переговоры с участниками уголовного процесса по вопросам, связанным с проведением экспертизы.
3. Самостоятельно собирать материалы для исследования.
4. Проводить исследования, которые могут повлечь полное или частичное уничтожение объектов экспертизы.

4. Объекты СХИ и задачи, решаемые судебными химиками

1. В случае отравления на СХЭ могут быть направлены различные объекты:

- внутренние органы и ткани трупов людей и животных;
- выделения;
- волосы;
- одежда;
- пищевые продукты и напитки;
- воздух, земля, посуда и др.

2. Для оказания быстрой медицинской помощи пострадавшим при острых отравлениях на исследование могут быть направлены:

- кровь;
- моча;
- рвотные массы;
- промывные воды желудка и др.
- Основной задачей СХЭ является качественное и количественное определение токсических веществ.

5. Методы ТХ

Методы изолирования:

- Перегонка с водяным паром
- Метод минерализации
- Извлечение полярными растворителями
- Извлечение органическими растворителями
- Настаивание с водой
- Особые методы изолирования

Методы очистки:

- Дистилляция
- Перекристаллизация
- Экстракция
- Реэкстракция
- Сорбция
- Диализ
- Электродиализ
- Хроматографические методы

Методы анализа:

- Химические
- Спектральные
- Электрохимические
- Хроматографические
- Белоксвязывающие
- Масс-спектрометрический метод.

6. Особенности СХИ

- Разнообразие объектов исследования.
- Трудность изолирования малых количеств токсических веществ из биологического материала.
- Влияние сопутствующих веществ (т.е. эндогенных) на результаты качественного и количественного определения токсических веществ.
- Необходимость применения высокочувствительных методов.
- Необходимо учитывать естественное содержание определяемых веществ.
- Трудность в оценке результатов, т.к. нет количественного выхода при изолировании.

Яды и отравления. Метаболические превращения ядовитых веществ

Классификация ядов.

Общая характеристика токсического действия.

Формирование токсического эффекта.

Физико-химические характеристики токсических веществ.

Применение при решении вопросов биохимической и аналитической токсикологии.

Яд – вещество, вызывающее отравление или смерть при попадании в организм.

Абсолютных ядов в природе не существует, то есть нет таких химических веществ, которые способны приводить к отравлению при любых условиях.

Интоксикация (отравление) (intoxicatio; ин- + греч. toxikon яд) - патологическое состояние, вызванное общим действием на организм токсических веществ эндогенного или экзогенного происхождения.

Отравление – это «химическая травма»



Токсическое действие химического вещества зависит от:

- его дозы (токсической);
- физических и химических свойств;
- условий применения (путь введения, наличие и качество пищи в желудке);
- состояние организма человека (пол, возраст, болезнь, вес, генетические факторы и др.)
- присутствия других веществ, вместе с которыми вводится яд в организм. При этом действие ядов может усиливаться – проявляется синергизм (например, барбитураты или алкалоиды с алкоголем), или ослабляться.

Классификация веществ, вызывающих отравление.

1. Химическая классификация:

- Органические
- Неорганические
- Элементорганические.

Классификация веществ, вызывающих отравление.

2. Практическая классификация:

- Промышленные яды: органические растворители (дихлорэтан, четыреххлористый углерод), топливо (пропан, бутан), красители (анилин, индофеноловые соединения), хладоагенты (фреоны), химические реагенты (метанол, уксусный ангидрид), пластификаторы (диметилфталат).
- Пестициды – инсектициды, зооциды, фунгициды, бактерициды и т.д.
- Лекарственные средства
- Бытовые токсиканты – пищевые добавки, средства санитарии, личной гигиены, средства ухода за одеждой, мебелью, автомобилями и др.
- Биологические растительные и животные яды
- Боевые отравляющие вещества (зарин, иприт, фосген и др.)

Классификация веществ, вызывающих отравление.

3. Гигиеническая классификация:

- Чрезвычайно токсичные

(DL₅₀ при введении в желудок < 15 мг/кг)

- Высокотоксичные (DL₅₀ 15 -150 мг/кг)
- Умереннотоксичные (DL₅₀ 151 -5000 мг/кг)
- Малотоксичные (DL₅₀ > 5000 мг/кг)

4. Токсикологическая классификация:

Токсичные вещества	Особенности действия
Цианиды и синильная кислота, угарный газ, этанол, этиленгликоль	Общетоксическое действие (гипоксические судороги, отек мозга, параличи)
Летучие яды (хлорпроизводные углеводородов, уксусная кислота, арсин, пары металлической ртути)	Кожно-резорбтивное действие с общетоксическими явлениями
Фосфорорганические инсектициды (карбофос), алкалоиды (никотин)	Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи)
Наркотические и психотропные вещества	Психотропное действие (нарушение психической активности)
Оксиды азота, фосген	Удушающее действие (токсический отек легких)
Хлорпикрин (трихлорнитрометан), пары кислот и щелочей	Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение слизистых оболочек)

5. Классификация по «избирательной токсичности»:

Характер «избирательной токсичности»	Токсичные вещества
«Сердечные яды» - Кардиотоксическое действие (нарушение ритма и проводимости сердца, токсическая дистрофия миокарда)	Сердечные гликозиды, трициклические антидепрессанты, растительные яды, животные яды, соли бария и калия
«Нервные яды» - Нейротоксическое действие (нарушение психической активности, токсическая кома, параличи)	Психофармакологические средства (наркотики, транквилизаторы, снотворные), фосфорорганические соединения, угарный газ, алкоголь и его суррогаты
«Печеночные яды» - Гепатотоксическое действие (токсическая гепатопатия)	Хлорированные углеводороды, ядовитые грибы, фенолы и альдегиды
«Почечные яды» - Нефротоксическое действие (токсическая нефропатия)	Соединения тяжелых металлов, этиленгликоль, щавелевая кислота
«Кровяные яды» - Гематоксическое действие (гемолиз, метгемоглобинемия)	Анилин и его производные, нитриты, мышьяковистый водород
«Желудочно-кишечные яды» - Гастроэнтеротоксическое действие (токсический гастроэнтерит)	Концентрированные кислоты и щелочи, соединения тяжелых металлов и мышьяка.

6. Классификация веществ, вызывающих отравление при ХТА.

I. Токсические вещества органической природы.

1. Группа токсикологически важных веществ, изолируемых дистилляцией («летучие яды»): синильная кислота, спирты, этиленгликоль, алкилгалогениды (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан), формальдегид, ацетон, фенол, уксусная кислота.

2. Группа токсикологически важных веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией:

- лекарственные средства (барбитураты, алкалоиды, синтетические лекарственные вещества – 1,4-бензодиазепины, производные фенотиазина, фенилалкиламины);
- наркотические вещества (каннабиноиды, эфедрон);
- пестициды (ФОС, хлорорганические – гептахлор, гексахлорциклогексан, производные карбаминовой кислоты – севин).

6. Классификация веществ, вызывающих отравление при ХТА.

II. Токсикологические вещества неорганической природы.

1. **Группа токсикологически важных веществ, изолируемых минерализацией:** «металлические яды» - соединения Ba, Pb, Mn, As, Cu, Sb, Bi, Hg и др.
2. **Группа токсикологически важных веществ, изолируемых экстракцией водой:** кислоты (серная, азотная, соляная), щелочи (гидроксиды натрия, калия, аммония), нитраты и нитриты.
3. **Группа токсикологически важных веществ, требующих особых методов изолирования:** соединения фтора.
4. **Группа веществ, не требующих особых методов изолирования:** вредные пары и газы, оксид углерода.

Доза – количество вещества, введенное или попавшее в организм (отнесенное как правило, единице массы тела человека или животного) и дающее определенный токсический эффект.

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 (MTD) - это пороговая доза в отношении эффекта, выходящего за пределы нормальных физиологических реакций.

Доза смертельная минимальная (MLD) - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель единичных, наиболее чувствительных подопытных животных; принимается за нижний предел дозы смертельной.

Доза смертельная средняя (DL_{50}) - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель 50% подопытных животных.

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

размерность мг/кг, мкг/кг, моль/кг (СИ).

Полный (общий, ненаправленный) судебно-химический анализ проводится обязательно на вещества 1,2 групп из веществ органической природы и 1 группу из веществ неорганической природы, т.е. на группы «летучих», «лекарственных» и «металлических» ядов и пестициды.

Формирование токсического эффекта включает 4 стадии:

- доставка токсиканта к органу- мишени;
- взаимодействие с эндогенными молекулами –мишенями и другими рецепторами токсичности;
- инициирование нарушений в структуре и/или функционировании клеток;
- восстановительные процессы на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

Биотрансформация ксенобиотика с образованием токсичных продуктов называется **метаболической активностью** или **летальным синтезом**.

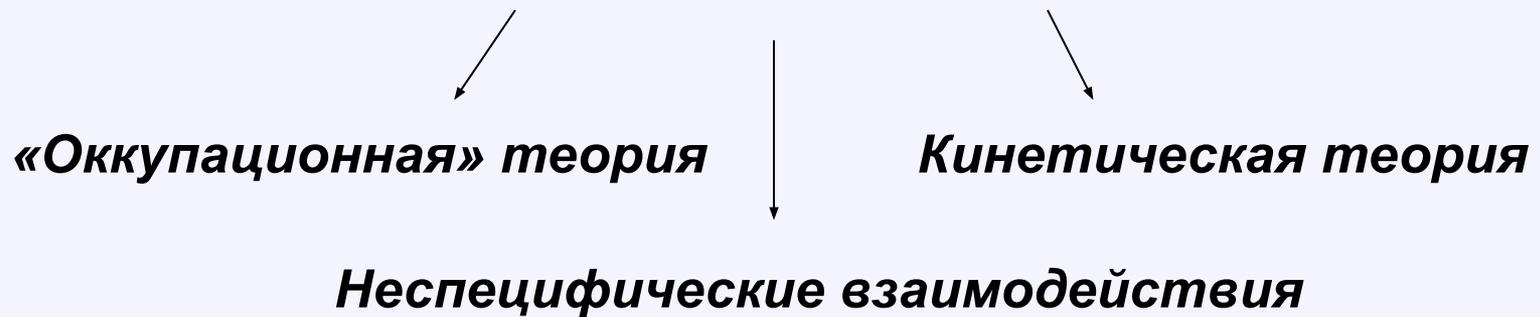
Биотрансформация, сопровождающаяся снижением содержания токсиканта в организме, называется **детоксикацией**.

Мишени для токсикантов – практически все эндогенные соединения:

1. Макромолекулы, находящиеся либо на поверхности, либо внутри отдельных типов клеток (чаще всего это внутриклеточные ферменты).
2. Нуклеиновые кислоты (особенно ДНК)
3. Белки
4. Клеточные мембраны
5. Ферменты (мишень в основном для токсического метаболита), т.к. сам фермент ответственен за синтез этого метаболита.

на молекулярном уровне токсичность – это химическое взаимодействие между токсикантом и молекулой-мишенью.

Взаимодействие химических веществ с рецепторами токсичности.

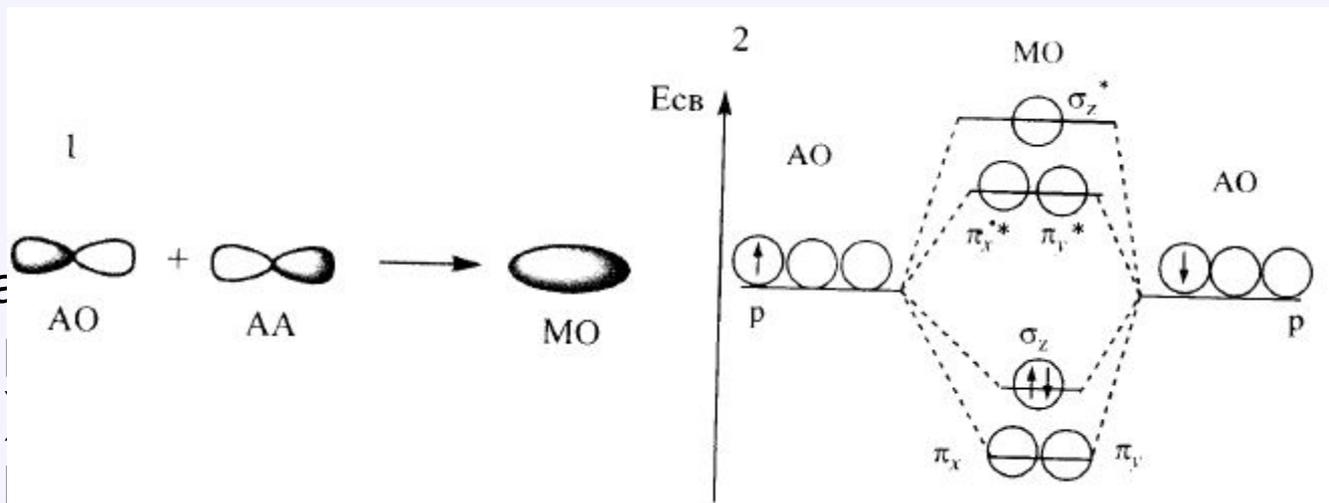


Рецептор токсичности (Пауль Эрлих 1900 г) – это химически активная группировка, в норме участвующая в метаболизме клетки, к которой способна присоединиться молекула ксенобиотика.

Механизм - лиганд-рецепторный

«Оккупационная» теория

максимальный токсический эффект наблюдается при полном заполнении рецепторов токсикантом



К – константа
 [Tox] – концентрация
 радикала
 [R] – концентрация
 клеточного);

[Tox-R] – равновесная концентрация продукта взаимодействия.

иона,
 парного,

Кинетическая теория

максимальный ответ на токсическое воздействие определяется скоростью и механизмом связывания токсиканта с рецептором.

Внутренняя активность токсиканта ($R/N_{\text{зан}}$) - способность давать токсический эффект (ответ организма R) при минимальном заполнении рецепторов ($N_{\text{зан}}$).

Классы токсикантов, взаимодействующих с рецепторами:

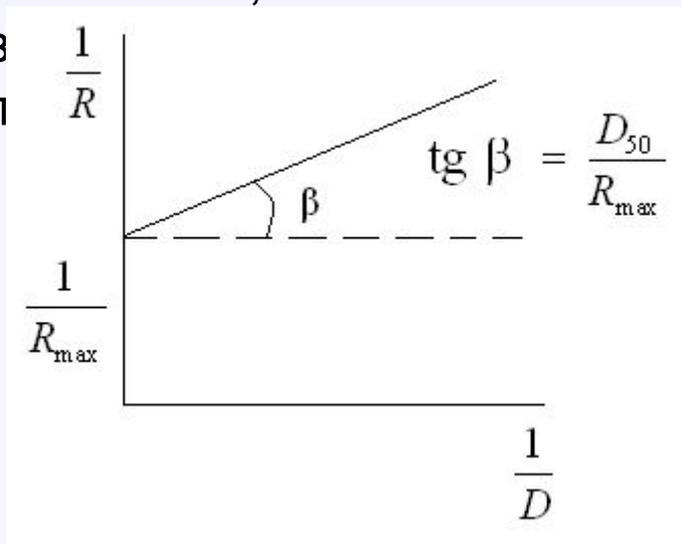
- антагонисты (ингибирует действие нативных субстратов (эндогенных соединений), блокируя их связывание с рецепторами),
- агонисты,
- частичные агонисты (активируют рецепторы, взаимодействуя с ними, и дают токсический эффект, равный или превышающий эффект нативного субстрата). - «**токсикомиметики**»

Математическая зависимость между ответом и дозой (концентрацией)

R – ответ при дозе токсиканта D ;

R_{\max} – максимально возможный ответ;

D_{50} – доза токсиканта, вызывающая ответ, равный половине максимального.



и;

равный

половине

ТОКСИЧНОСТЬ КСЕНОБИОТИКА

**Физико-химические свойства
ксенобиотика**

**Физико-химические свойства
биологической среды**

**Устойчивость вещества –энергия
Гиббса**

**Проницаемость клеточных
мембран**

Кислотно-основные свойства

**Окислительно-
восстановительный потенциал**

**Способность к электрической
диссоциации (ионизации)**

Растворимость

Липофильность

Диффузионная способность

Поверхностная активность

Адсорбционные свойства

Способность к комплексообразованию

Физико-химические характеристики токсиканта и биологической среды, влияющие на механизмы токсичности.

1. Влияние растворимости ксенобиотика в биологических средах на его токсичность.

а) Межфазные переходы $тв \leftrightarrow ж$, диаграммы рН-растворимость.

б) Межфазные равновесия $ж_1 \leftrightarrow ж_2$, коэффициент распределения.

в) Влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и рН биосред на межфазные равновесия $ж_1 \leftrightarrow ж_2$.

г) Влияние окислительно-восстановительного потенциала E^0 и рН среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы рН-потенциал для биосред и токсикантов.

***2. Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности.
Топологические индексы.***

а) Межфазные переходы тв↔ж, диаграммы pH-растворимость

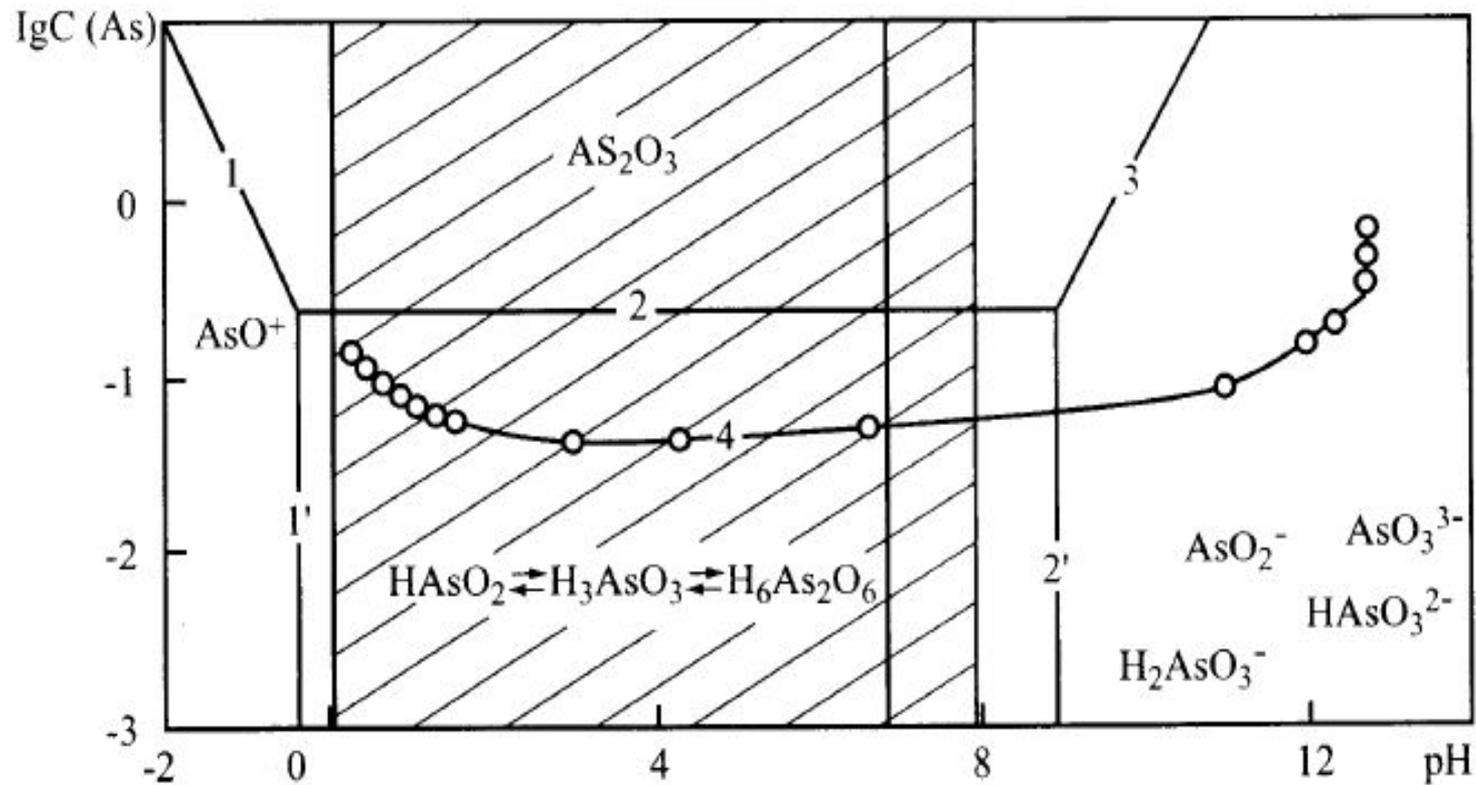


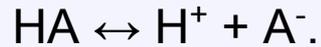
Рис. 9. Диаграмма pH — растворимость оксида мышьяка (III).

1,2,3 — расчетные и 4 — экспериментальная кривая растворимости;

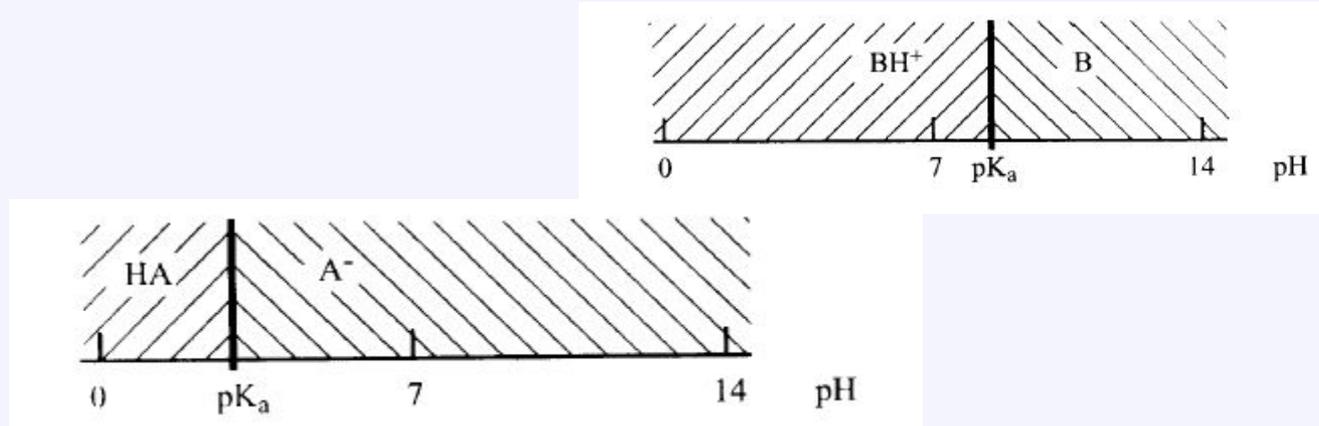
1', 2' — равновесные прямые кислотно-основной ионизации различных форм As (III).

в) Влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и pH биосред на межфазные равновесия $ж_1 \leftrightarrow ж_2$

для кислот:



для оснований:



при $pH = pK_a$ $[A^-] = [HA]$.

$pH = pK_a$ $[BH^+] = [B]$.

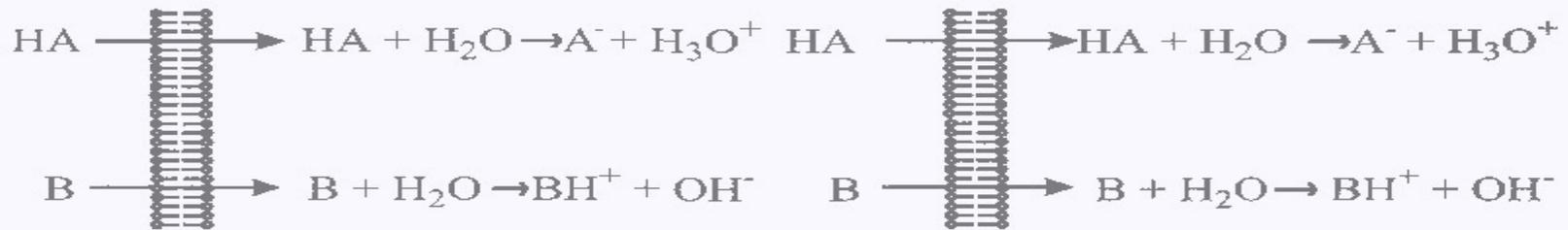
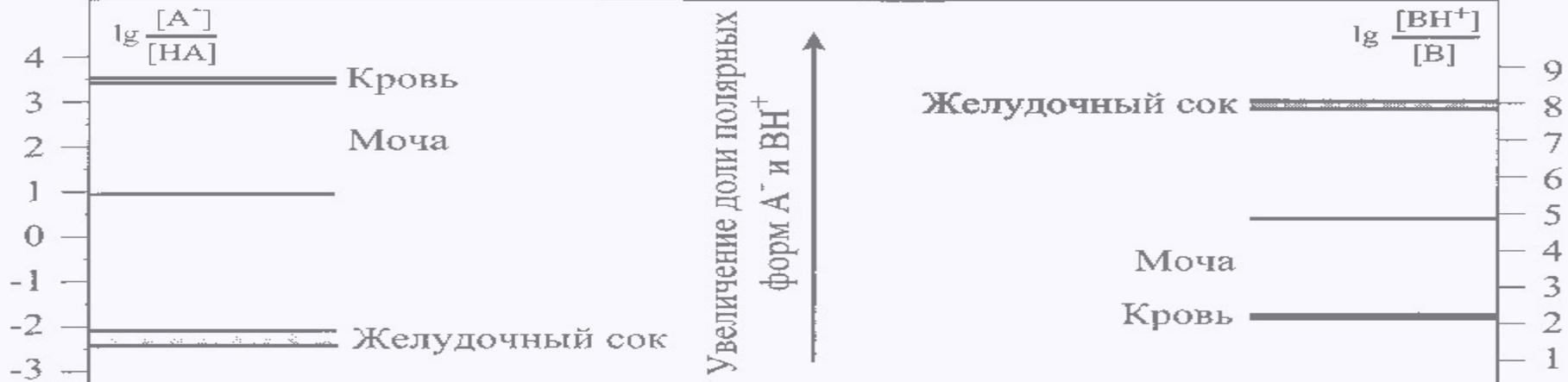
моча (pH 4,8-7,4), плазма крови (pH 7,35-7,45) желудочный сок (pH 1,5-1,8).

Фуросемид ($pK_a = 3,9$)

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = pH - pK_a$$

Эфедрин ($pK_a = 9,6$)

$$\lg \frac{[BH^+]}{[B]} = pK_a - pH$$



Содержимое желудка

Плазма крови

Моча

Рис. Распределение слабой кислоты (фуросемид) и слабого основания (эфедрин) между жидкими средами организма.

г) Влияние окислительно-восстановительного потенциала E^0 и pH среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы pH-потенциал для биосред и токсикантов.

