

## ЛЕКЦИЯ №1.

Введение в токсикологическую химию. Основные разделы токсикологической химии. Организация проведения химико-токсикологической экспертизы в РФ. Токсикокинетика. Общие закономерности распределения ядов в организме. Факторы влияния на токсичность ксенобиотиков.

### Токсикологическая химия



**Токсикология** (от греч. **toxikon** – яд, **logos** – учение) – наука, изучающая свойства ядов и физических факторов, механизмы их действия на организм человека и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики отравлений.



**Химия** – наука, изучающая вещества и процессы их превращения, сопровождающиеся изменением состава и строения.

**Токсикологическая химия** – это наука о химических превращениях токсических веществ и их метаболитов в организме, методах их выделения из объектов биологического происхождения, обнаружения и количественного определения.

## **Задачи современной токсикологической химии:**

1. Разработка новых и усовершенствование уже применяемых методов изолирования токсических веществ из соответствующих объектов.
2. Разработка эффективных методов очистки вытяжек, полученных из объектов химико-токсикологического анализа.
3. Внедрение в практику ХТА новых чувствительных и специфических реакций и методов обнаружения токсических веществ, выделенных из соответствующих объектов.
4. Разработка и внедрение в практику ХТА чувствительных методов количественного определения токсических веществ.
5. Изучение метаболизма токсических веществ в организме и разработка способов анализа метаболитов.

**Токсикологическая химия** является специальной фармацевтической дисциплиной и **взаимосвязана с другими дисциплинами:**

- медицинскими (фармакология, судебно-медицинская и клиническая токсикология);
- биологическими (биохимия, биология, фармакогнозия);
- химическими (фармацевтическая, аналитическая, неорганическая, органическая, физическая и др. химии)

## Разделы токсикологической химии

```
graph TD; A[Разделы токсикологической химии] --> B[Биохимическая токсикология]; A --> C[Аналитическая токсикология];
```

### Биохимическая токсикология

- вопросы механизмов токсического действия веществ на такую сложную систему как живой организм:

- кинетика всасывания, распределения, выделения
- механизмы метаболических реакций
- пути и механизмы транспорта веществ.

### Аналитическая токсикология

- способы и методы химического анализа в приложении к биологическим объектам.

# Направления токсикологической химии

```
graph TD; A[Направления токсикологической химии] --> B[Наркологическое]; A --> C[Клинико-токсикологическое]; A --> D[Судебно-химическое]; A --> E[Экотоксикологическое];
```

## Наркологическое

– определение наркотических веществ

## Клинико-токсикологическое

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

## Судебно-химическое

– устанавливает причины отравления на основе вещественных доказательств (предметы, которые служили орудием совершения преступления, сохранили следы преступления, были объектом преступления и служат средством к раскрытию преступления).

## Экотоксикологическое

- вопросы биомедицинской токсикологии (оценка безопасности лекарств и вспомогательных веществ),
- профессиональной токсикологии (оценка риска работы с химическими веществами),
- токсикологии окружающей среды (действие токсикантов, содержащихся в воде, воздухе и почве на биологические объекты).

**Химико-токсикологический анализ (ХТА)** – совокупность научно обоснованных методов, применяемых на практике для выделения, обнаружения и количественного определения токсических веществ.

### **Особенности ХТА:**

- 1. Многообразие и разнохарактерность объектов исследования:** 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, почва и т.д.
- 2. Необходимость изолирования (извлечения) малых количеств (от мг до мкг) искомым химическим веществ из сравнительно большого количества объекта исследования.**
- 3. Работа со следовыми количествами вещества 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 максимально чувствительных и специфичных методов анализа.**
- 5. Правильная оценка результатов анализа – экспертное заключение.** Эксперт имеет возможность говорить лишь об обнаружении или не обнаружении искомого вещества.
- 6. Трудности обнаружения и определения ядовитого вещества, особенно в органах трупа, обусловлены также поведением химического вещества в организме и трупе.**

# Организационная структура судебно-медицинской и судебно-химической экспертизы в РФ

**Министерство здравоохранения РФ**

**Российский Центр судебно-медицинской экспертизы (СМЭ)** - координирует деятельность учреждений и структур СМЭ, осуществляет организационно-методическое руководство и формирует нормативно-правовую базу, проводит особо сложные комиссионные экспертизы, является базой СМЭ МЗ

**Бюро СМЭ республик, краев, областей и крупных городов** - обеспечивают потребности правоохранительных органов в производстве СМЭ

**Отдел СМЭ живых лиц - потерпевших, обвиняемых амбулатория**

**Отдел исследования вещественных доказательств**

**Отдел СМЭ трупов**

**Отдел геномной дактилоскопии** - группа крови, спорное материнство или отцовство

**Судебно-химический отдел** - производство судебно-химической экспертизы

**Гистологический отдел**

**Морг**

**Отделение исследования вещественных доказательств** - группа крови, выделения человека

**Медико-криминалистический отдел** - идентификация личности, характер ранения

**Биохимическое отделение** - холинэстераза, гликоген

**Правовые и методологические основы судебно-химической экспертизы** в настоящее время регламентируются:

- 1. Приказом Минздравсоцразвития РФ № 346/н от 12 мая 2010 г. "Об утверждении порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации»**
- 2. Приказом Минздравсоцразвития РФ № 40 от 27 января 2006 г. «Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ»**

## **Изъятие объектов для СХ исследования:**

1. С целью обнаружения и количественного определения ядовитых веществ для СХА изымают и направляют различные внутренние органы, кровь, мочу с учетом природы яда и путей введения его в организм, распределения, путей и скорости выведения, длительности течения интоксикации и лечебных мероприятий. Направляются также рвотные массы, первые порции промывных вод, остатки лекарственных и химических веществ, пищи, напитков и другие объекты.

2. При подозрении на отравление ядовитым веществом направляют комплекс внутренних органов: желудок с содержимым, 1м тонкой кишки, 1/3 печени, 1 почку, всю мочу и не менее 200 мл крови.

3. При подозрении на введение яда через влагалище или матку дополнительно направляют отдельно матку и влагалище.

4. При подозрение на подкожное или внутримышечное введение – участок кожи или мышцы из области места введения.

5. При подозрении на ингаляционное введение – 1/4 легкого, 1/3 головного мозга.

6. При обнаружении в содержимом желудка крупинок, кристаллов, таблеток они также направляются на исследование.

## **В случае подозрения на отравление дополнительно направляют:**

1. Кислотами, щелочами – глотку, трахею и пищевод, участок кожи со следами действия яда.
2. Летучими органическими веществами (хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан, хлорорганические пестициды и другие алкилгалогениды) – сальник, 1/3 головного мозга.
3. Метиловым спиртом – 1/3 головного мозга.
4. Гликозидами - 1/3 печени с желчным пузырем.
5. Фосфорорганическими соединениями – обязательно кровь (для определения активности холинэстеразы).
6. Солями ртути – прямую кишку, волосы.
7. Хронические отравления соединениями свинца, талия – плоские кости.
8. Хронические отравления соединениями мышьяка – волосы, ногти, плоские кости.
9. Тетраэтилсвинцом – мозг, легкие.
10. Окисью углерода – кровь, мышечную ткань.
11. Этанолом – кровь из крупных вен, мочу, при невозможности – около 500г мышечной ткани.
12. Метгемоглобинообразующими ядами (анилин, нитробензол, перманганат калия, формальдегид, хроматы, ацетальдегид) – кровь на метгемоглобин.
13. Грибами и ядовитыми растениями – непереваренные кусочки из содержимого желудка, рвотные массы, промывные воды.

# **Правила производства судебно-химической экспертизы вещественных доказательств в СХО СМЛ Бюро СМЭ органов здравоохранения**

## **Задачи судебно-химической экспертизы:**

- определение токсикологически важных веществ для установления причины смерти;
- идентификация лекарственных и наркотических веществ, которые могут повлиять на состояние человека;
- качественный и количественный анализ наркотических веществ в биологическом материале и других образцах, имеющих значение для судебно-медицинской и судебно-следственной практики;
- получение аналитических результатов, последующая интерпретация которых может быть полезной для судебно-следственных органов, первостепенное значение придают правильному выбору, изъятию и направлению объектов для судебно-химической экспертизы.

## **Основания для производства судебно-химической экспертизы:**

- судебно-химическую экспертизу вещественных доказательств проводят на основании постановления органов дознания и следствия, определению суда;
- судебно-химические исследования внутренних органов, тканей, биологических жидкостей трупов людей могут производиться по письменным направлениям судебно-медицинских экспертов;
- судебно-химическое исследование биологических жидкостей, выделений человека, смывов с поверхности кожи при подозрении на отравление или немедицинское потребление наркотических и других средств производят по направлениям врачей наркологических диспансеров и других медицинских учреждений.

## **Вместе с вещественными доказательствами направляют документы:**

- постановление органов дознания или следствия о назначении экспертизы или определение суда, в котором излагаются обстоятельства дела, перечисляются предметы, направляемые на исследование и точно формулируются вопросы, требующие разрешения;
- выписка из акта судебно-медицинского исследования трупа, содержащую предварительные сведения, основные данные исследования трупа и указания на цель исследования, подписанную судебно-медицинским экспертом;
- заверенную медицинским учреждением копию карты стационарного больного, если пострадавший пользовался медицинской помощью;
- при повторных экспертизах направляют заверенную копию «Акта (первичного) судебно-химического исследования»
- одновременно с объектами исследования из наркологических диспансеров направляют акт изъятия образцов с указанием лиц, в присутствии которых брали объекты (понятые), подписей обследуемых лиц, а также лиц, направляющих объекты на исследование и производящих отбор проб.

## Обязанности и права лиц, допущенных к производству

### судебно-химической экспертизы:

- судебно-химические экспертизы проводят лица, допущенные к занятию должности врача судебно-медицинского эксперта СХО, прошедшие специальную подготовку по токсикологической химии;
- судебно-химические эксперты СХО должны повышать свой теоретический уровень и профессиональную квалификацию на курсах усовершенствования не реже одного раза в пять лет;

### обязанности врача-эксперта:

- прием вещественных доказательств (ВД) и документов к ним;
- контроль за регистрацией экспертиз;
- производство судебно-химических экспертиз на современном уровне достижений науки и в установленные сроки;
- ведение записей в рабочем журнале;
- проведение консультативной работы в пределах своей компетенции с лицами, направившими объекты и ведущими расследование уголовных дел;
- составление акта судебно-химического исследования;
- обеспечение сохранности вещественных доказательств, объектов исследования и документов по экспертизе

## Прием и хранение объектов исследования ВД и сопроводительных документов

**1. Объекты исследования (ВД) поступают через канцелярию Бюро или непосредственно в СХО согласно правил направления трупного материала на СХЭ:**

- объекты регистрируются вместе с сопроводительными документами к ним в регистрационном журнале СХО (журнал должен быть пронумерован, прошнурован, опечатан и подписан заведующим СХО);
- объекты подвергаются подробному осмотру и описанию, отмечая характер упаковки, надписей, печати, проверяя соответствие данным, указанным в направлении (постановлении).

**2. Вещественные доказательства до начала судебно-химической экспертизы, в процессе проведения анализа и до его окончания хранят в условиях, обеспечивающих сохранность:**

- не подвергающиеся гниению – в закрытом опечатанном металлическом шкафу;
- подвергающиеся гниению (внутренние органы, биожидкости) – в герметически закрывающейся посуде в холодильнике, который опечатывают по окончании работы.

**3. По окончании экспертизы:**

- не подвергающиеся гниению объекты возвращают вместе с заключением приславшему учреждению;
- подвергающиеся гниению оставляют на хранение в СХО в течении 1 г по окончанию экспертизы, после чего уничтожают согласно нормативных документов.
- сопроводительные документы хранят в архиве вместе с копией «акта судебно-химического исследования».

## **Порядок проведения судебно-химической экспертизы (СХЭ).**

### **Основные правила судебно-химического анализа (СХА)**

1. СХЭ должна быть начата в день поступления объектов на анализ. Если это невозможно, то объекты хранят в холодильнике.
2. Приступая к СХА, эксперт тщательно осматривает объекты и описывает в рабочем журнале, устанавливая полное соответствие полученных объектов с их описанием в сопроводительном документе.
3. Эксперт тщательно изучает все сопроводительные документы и составляет план исследования.
4. Для проведения СХА расходуют  $2/3$  присланных объектов,  $1/3$  остается в архиве для повторного анализа в случае необходимости. Однако при ограниченном количестве расходуют весь объект по согласованию с приславшей организацией.
5. Исследование в зависимости от поставленных вопросов может быть проведено на определенное соединение, группу веществ или на неизвестное вещество по схеме общего СХА (скрининг-анализа).
6. Для исследования всегда нужно применять только те методы и процедуры, с которыми эксперт ранее ознакомился, владеет ими, знает все условия, сможет учесть все ошибки, которые могут возникать. Все методики должны быть заранее апробированы. Основной задачей СХА является выбор оптимального метода изолирования. Для качественного обнаружения используют предварительные и подтверждающие методы, с учетом чувствительности и специфичности их.

## **Порядок проведения судебно-химической экспертизы (СХЭ). Основные правила судебно-химического анализа (СХА)**

7. Каждое судебно-химическое исследование следует проводить как количественное, в которое оно может превратиться на любой стадии работы.

8. Количественное определение производят во всех случаях, где это возможно и имеются соответствующие методики определения. Количество найденных веществ относится к 100 г навески объекта и выражается в весовых единицах.

9. Все методы количественного определения должны быть апробированы на той биологической матрице, которая будет использоваться для анализа (кровь, моча, ткани органов) по схеме модельных опытов.

10. Следует убедиться в химической чистоте используемых для анализа реактивов, при этом на чистоту реактивы проверяют в тех максимальных количествах, в которых они будут использоваться для анализа и теми же методами и реакциями, которые будут применены в ходе СХА.

11. Для обеспечения высокого качества производства экспертизы рекомендуется проводить внутрिलाбораторный и внешний контроль качества, ориентированный как на метод, так и на определяемое вещество. Судебно-химическое отделение должно быть лицензировано.

## Документация при производстве судебно-химической экспертизы

- Документация оформляется в соответствии с нормативными документами.
- Каждый эксперт имеет рабочий журнал, куда вносит все данные по производимому исследованию.
- По каждой завершенной экспертизе оформляется «Акт судебно-химического исследования» («Заключение эксперта»). Акт составляется в двух экземплярах: один направляется лицу, назначавшему экспертизу, второй храниться в архиве СХО. Акт должен иметь подпись эксперта, печать, и дату окончания оформления.
- Акт составляется лично экспертом, проводившим исследование, от своего имени по определенной форме. Акт состоит из основных разделов: вводной части, описания объектов исследования, исследовательской части (химическое исследование) и заключения (выводов).
- В вводной части указывают: на основании каких документов проводили экспертизу, отделение, в котором проводили исследование, должность, ФИО эксперта, стаж работы, категорию, перечисляют полученные объекты, указывают ФИО погибшего (пострадавшего), отмечают дату начала и окончания исследования, перечисляют вопросы, подлежащие решению. Затем излагают обстоятельства дела, приводят сведения из полученных документов.
- Акт должен иметь подпись эксперта, печать, дату оформления.
- Для обеспечения конфиденциальности в СХО должны применяться предосторожности (выдача информации и документации только уполномоченному лицу).

# Этапы становления токсикологической химии

Древнеегипетский папирус 1500 г. до н.э. содержит информацию о применении для отравления опиума и соединений металлов - свинца, меди, сурьмы.

**Диосцидор**, служивший при дворе римского императора Нерона (37-68 гг.н.э.), первым попытался классифицировать яды, разделив их на животные, растительные и минеральные

## Эпоха Возрождения (XIV-XVI века)

В период раннего Ренессанса, под видом благотворительных поставок для 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).

**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.

## 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.

## XVIII век

**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.

# Этапы становления токсикологической химии

## **XIX век**

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».

**Иовский А.А.** издает «Руководство к распознаванию ядов, противоядий и важнейшему определению первых как в организме, так и вне оногo посредством химических средств, названных реактивами».

**Драгендорф Г.** издал «Судебно-химическое открытие ядов», выделил судебную химию как самостоятельную дисциплину.

**Трапп Ю.К.** выпускает работу «Наставление к судебно-химическому исследованию».

**Зинин Н.Н.** опубликовал описание разработанных им методик определения недоброкачества вин, примесей в китайском чае.

**Менделеев Д.И.** выполнял химические экспертизы для судебно-следственных органов, был членом высшей судебно-экспертной комиссии России – Медицинского совета.

# Этапы становления токсикологической химии

## XX век

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.

В России издаются 3 специализированных журнала:

- «Судебно-медицинская экспертиза»
- «Фармакология и токсикология»
- «Судебно-медицинская и экспертная практика».

## **Токсикокинетика. Общие закономерности распределения ядов в организме. Факторы влияния на токсичность ксенобиотиков**

**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.

# Классификация веществ, вызывающих отравление.

## 1. Химическая классификация:

- Органические
- Неорганические
- Элементарорганические.

## 2. Гигиеническая классификация:

- Чрезвычайно токсичные

(DL<sub>50</sub> при введении в желудок < 15 мг/кг)

- Высокотоксичные (DL<sub>50</sub> 15 -150 мг/кг)
- Умереннотоксичные (DL<sub>50</sub> 151 - 5000 мг/кг)
- Малотоксичные (DL<sub>50</sub> > 5000 мг/кг)

## 3. 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.)

#### 4. Токсикологическая классификация:

| <b>Токсичные вещества</b>  | <b>Особенности действия</b>   |
|--|---|
| 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).

### 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.

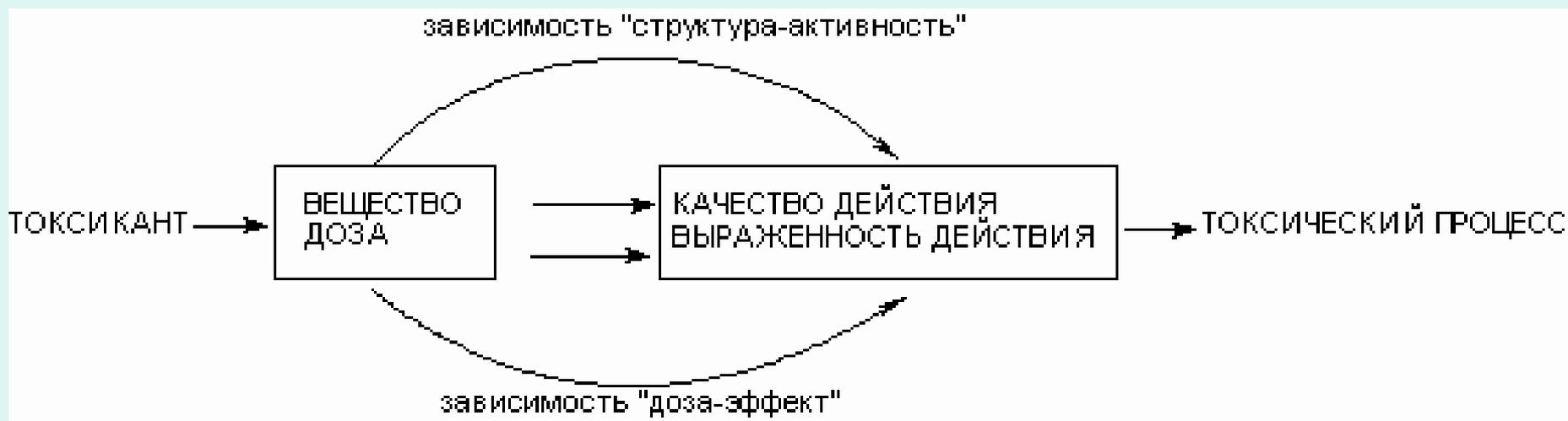
**2. Группа токсикологически важных веществ, изолируемых экстракцией водой:** кислоты (серная, азотная, соляная), щелочи (гидроксиды натрия, калия, аммония), нитраты и нитриты.

**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.

**Отравление** – нарушение функции организма под влиянием токсиканта, которое может привести к расстройствам здоровья или даже смерти.

*Отравление – это «химическая травма»*



## **Факторы, определяющие токсичность:**

- Природа яда (физические и химические свойства);
  - Доза;
  - Способ, скорость и время суток проникновения;
  - Возможность кумуляции;
  - Толерантность к ядам;
  - Совместное действие с другими ядами и ЛВ;
  - Условия окружающей среды;
  - Возраст человека, пол;
  - Этнические особенности;
  - Масса тела, пищевой рацион, социальные условия.
1. **Острые О** – развиваются в результате однократного или повторного действия веществ в течении ограниченного времени.
  2. **Подострые О** – в результате непрерывного или прерываемого во времени действия токсиканта (продолжительностью до 3 мес.)
  3. **Хронические О** – в результате продолжительного действия токсиканта (в течении многих лет)

# Отравления:

1. **Экзогенные** -возникающие при поступлении яда из окружающей среды:

- **Пероральные отравления**, происходят в результате поступления ядов через рот. Яды, могут всасываться как во рту, так и в соответствующих отделах ЖКТ.
- **Ингаляционные отравления**, возникающие при вдыхании токсичных веществ, находящихся в воздухе в виде газов, паров или пыли. Быстро проникают в кровь.
- **Перкутанные отравления** - проникновение ядовитых веществ через кожные покровы (в основном растворимые в липидах вещества, водорастворимые вещества проникают в незначительных количествах).
- **Инъекционные отравления**, наблюдаются при парентеральном введении яда, при укусах змей и насекомых.
- **Полостные отравления**, возникающие при попадании яда в прямую кишку и влагалище.
- **Медикаментозные отравления.**

2. **Эндогенные** - токсичные метаболиты образуются и накапливаются в организме при различных заболеваниях, связанных чаще всего с нарушением функции органов выделения.

**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<sub>50</sub>)** - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель 50% подопытных животных.

**Доза смертельная абсолютная (DL<sub>100</sub>)** - доза, вызывающая за фиксированный период времени гибель не менее, чем 99% подопытных животных.

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

## **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.*

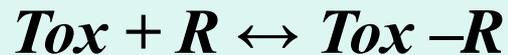


**Рецептор токсичности** (Пауль Эрлих 1900 г) – это химически активная группировка, в норме участвующая в метаболизме клетки, к которой способна присоединится молекула ксенобиотика.

**Механизм - лиганд-рецепторный**

## *«Оккупационная» теория*

*максимальный токсический эффект наблюдается при полном  
заполнении рецепторов токсикантом*



$$K = \frac{[Tox - R]}{[Tox] \cdot [R]}$$

K – константа равновесия;

[Tox] – равновесная концентрация токсиканта (молекулы, иона, радикала);

[R] – равновесная концентрация рецептора (молекулярного, клеточного);

[Tox-R] – равновесная концентрация продукта взаимодействия.

## *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»

# 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**

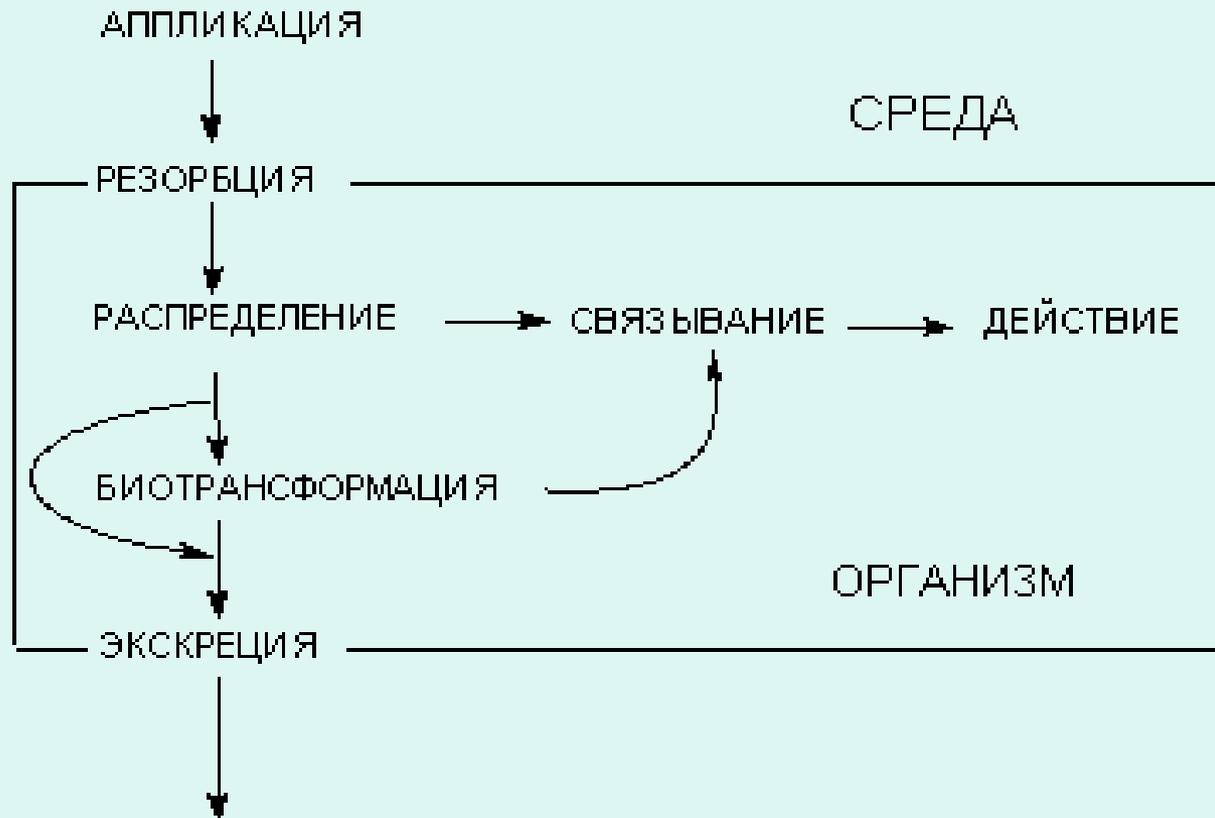
**Диффузионная способность**

**Поверхностная активность**

**Адсорбционные свойства**

**Способность к комплексообразованию**

**Токсикокинетика – раздел биохимической токсикологии, в рамках которого изучаются закономерности, а также качественные и количественные характеристики резорбции, распределения, биотрансформации ксенобиотиков в организме и их элиминации.**



## **Важнейшие характеристики веществ, влияющие на его токсикокинетические параметры:**

- коэффициент распределения в системе масло/вода;
- размер молекулы;
- константа диссоциации;
- химические свойства.

## **Свойства организма, влияющие на токсикокинетическую ксенобиотиков:**

- соотношение воды и жира в клетках, тканях и органах;
- наличие молекул, активно связывающих токсикант.

## **Свойства биологических барьеров:**

- толщина;
- наличие и размеры пор;
- наличие или отсутствие механизмов активного или облегченного транспорта химических веществ.

# Транспорт токсичных веществ через клеточные мембраны

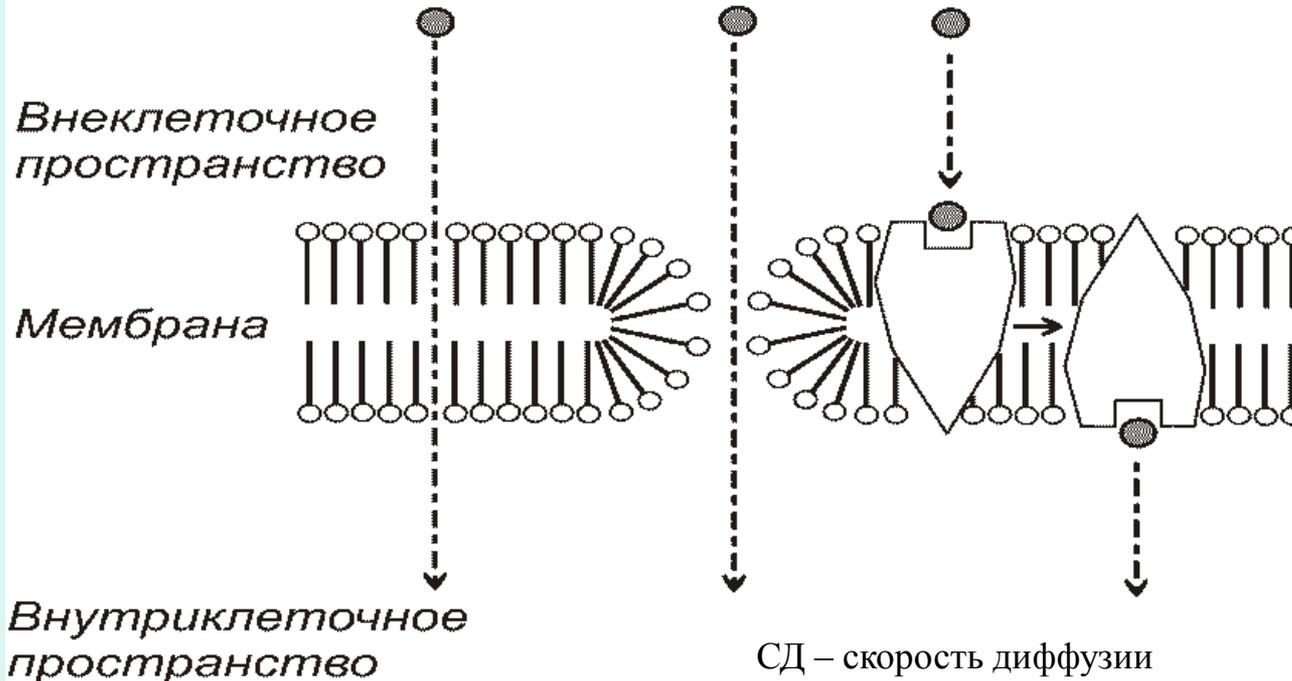
Пассивный

Специальный

Диффузия  
через  
липидный  
бислой

Диффузия  
через  
гидрофильный  
канал

Активный  
транспорт  
с участием белков -  
переносчиков



СД – скорость диффузии

$K$ , ( $m^2/c$ ) – коэффициент диффузии ксенобиотика;

$A$ , ( $m^2$ ) – площадь поверхности мембраны;

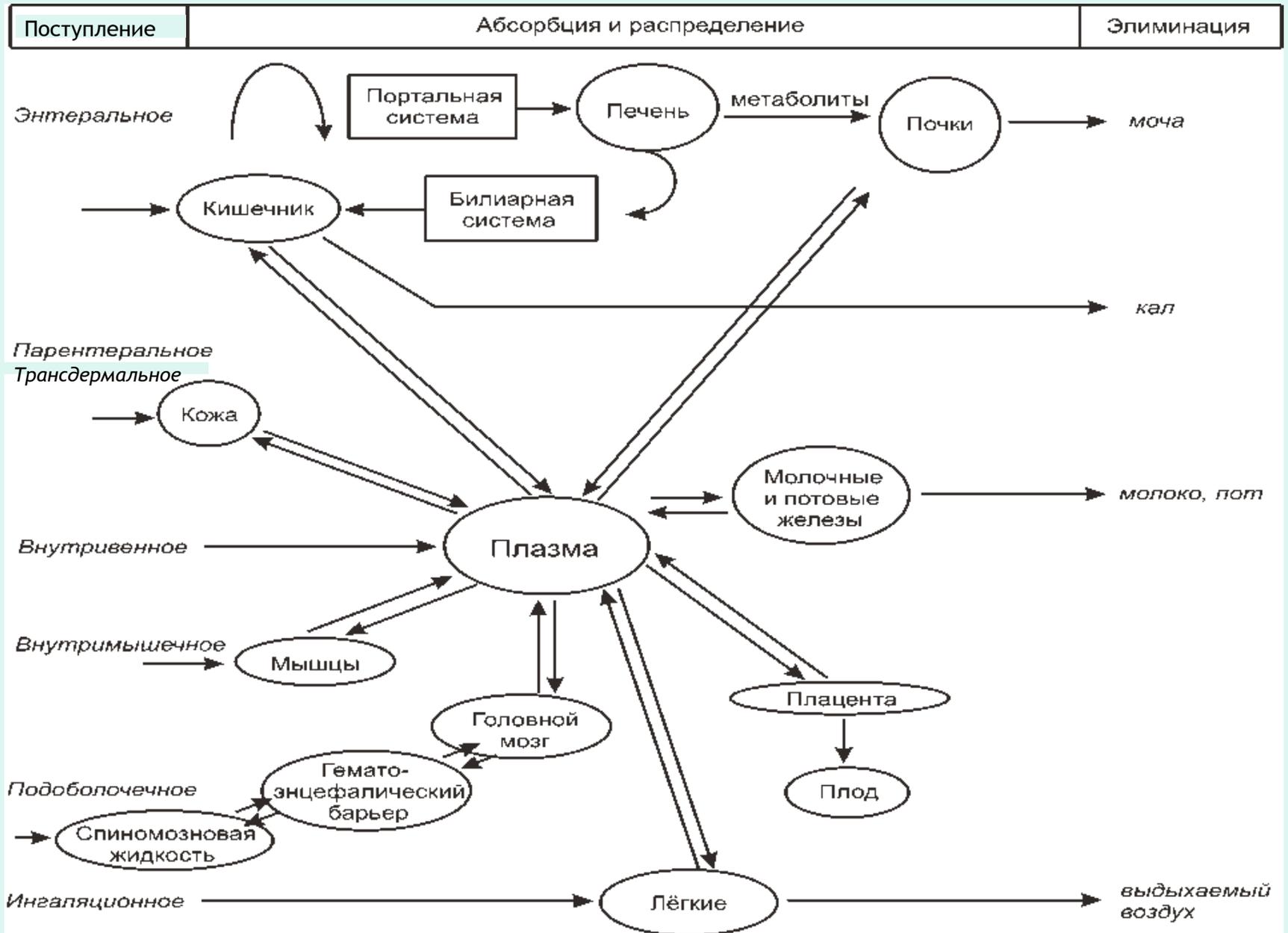
$C_1 - C_2$  (моль/ $m^3 \cdot m$ ) – градиент концентрации ксенобиотика по обе стороны мембраны;

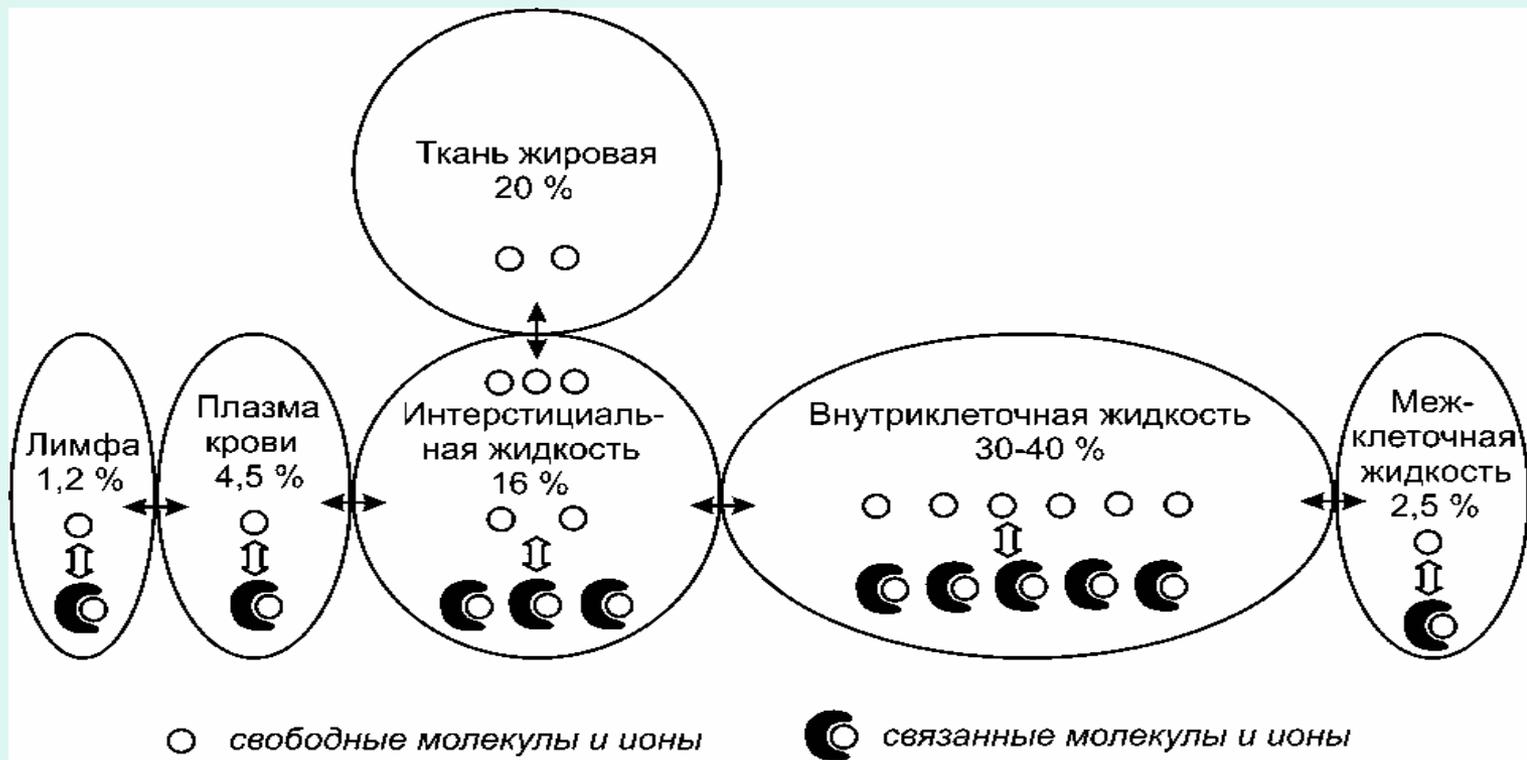
$d$ , (м) – толщина мембраны.

Закон Фика:

$$СД = K \frac{A(C_1 - C_2)}{d}$$

# Пути поступления, абсорбции, распределения и выведения токсикантов.





**На распределение органических веществ влияют следующие факторы:**

- 1. Индекс липорастворимости**
- 2. Способность проникать через клеточные мембраны.**
- 3. Сродство к макромолекулярным структурам и белкам.**

**Распределение неорганических веществ связано с физико-химическим взаимодействием с биологическими структурами тканей.**

# Барьеры при распределении ксенобиотиков.



## Гематоэнцефалический

1. Эндотелиальные клетки ЦНС тесно примыкают друг другу;
2. Клетки содержат АТФ-зависимый белок переносчик;
3. Эндотелий капилляров ЦНС покрыт снаружи глиальными клетками, липидные мембраны которых играют роль дополнительной защиты;
4. Концентрация белка в межтканевой жидкости ЦНС намного меньше, чем в других клетках организма.



## Плацентарный

1. Активная транспортная система
2. Биотрансформационные ферменты

# **Выделение ксенобиотиков из организма**

**Экскреция** – это удаление (выведение) ксенобиотиков во внешнюю среду.

**Элиминация** – полное выведение токсиканта из организма, включающее биотрансформацию и экскрецию.

**1. Почечная экскреция.**

**2. Кишечная экскреция.**

**3. Легочная экскреция.**

**4. Другие способы элиминации:**

- **Молочные железы**
- **Потовые железы**
- **Слюнные железы**

## **Периоды отравления:**

- **скрытый** период, характеризуется отсутствием симптомов отравления;
- **токсикогенный** период, начинается с первыми клиническими симптомами и заканчивается выделением яда из организма, наблюдается поражение органов и тканей;
- **соматогенный** период, возникают повреждения органов;
- **восстановительный** период может длиться 2 года и более с сохранением остаточных признаков нарушения нервной, эндокринной и иммунной систем.

**Длительность периодов отравления зависит от токсико-кинетических особенностей токсичного вещества.** Например, продолжительность токсикогенного периода для соединений тяжелых металлов может достигать 8-12 суток, а для цианидов может составлять доли минут.

## **Принципы лечения отравлений. Методы детоксикации.**

Методы детоксикации зависят от периода отравления, физико-химических свойств, природы и дозы яда, тяжести отравления.

В токсикогенном периоде - этиотропное лечение. Эффективность выше, если детоксикация была начата как можно раньше – до распределения яда в организме.

В соматогенном периоде (детоксикационные функции органов нарушены) – патогенетическая детоксикация.

Для лечения отравлений необходимы прекращение воздействия ядов и удаления их из организма:

- стимуляция естественной детоксикации
- применение методов искусственной детоксикации
- антидотная детоксикация.

1. Усиление **естественных механизмов детоксикации** может быть достигнута следующими методами:

- **Очищение ЖКТ** (рвотные и слабительные средства, осмотические диуретики и салуретики, препараты, обеспечивающие вводно-электролитный гомеостаз)

- **Форсированный диурез** – токсические вещества выводятся почками

- Простое и зондовое **промывание желудка**

- Лечебная **вентиляция легких** при отравлении токсичными газами

- **Гипербарическая оксигенация** для усиления ферментной активности

2. Методы **искусственной детоксикации** основаны на разведении, замещении, диализе и сорбции.

**3. Антидотная терапия** – высокоспецифична, используется только при установленном диагнозе, эффективна только в раннем токсикогенном периоде острых отравлениях.

Средства антидотной детоксикации воздействуют на токсичное вещество или его рецепторы.

