

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	4
Предисловие .....	6
<b>Часть I. Основы токсикологической химии .....</b>	<b>9</b>
Глава 1. Содержание и задачи токсикологической химии. Определения и понятия .....	11
Глава 2. История возникновения и развития токсикологической химии .....	20
Глава 3. Классификация ядов. Токсические дозы. ....	24
Глава 4. Классификация отравлений. ....	39
Глава 5. Методы детоксикации. Антидоты. ....	45
<b>Часть II. Основы биохимической токсикологии .....</b>	<b>65</b>
Глава 6. Токсикодинамика .....	67
Глава 7. Поступление, абсорбция, распределение и выведение ксенобиотиков .....	103
Глава 8. Биотрансформация ксенобиотиков .....	122
Глава 9. Токсикокинетика. ....	155
Глава 10. Комбинированная токсичность. Клеточные модели. . .	175
<b>Часть III. Аналитическая токсикология .....</b>	<b>195</b>
Глава 11. Методология химико-токсикологического и судебно-химического анализа .....	197
Глава 12. Инструментальные методы, применяемые в химико-токсикологическом и судебно- химическом анализе .....	226
<b>Часть IV. Химико-токсикологические характеристики ксенобиотиков . . .</b>	<b>303</b>
Глава 13. Наркотические вещества .....	305
Глава 14. Лекарственные средства .....	350
Глава 15. Органические растворители и токсичные газы — «летучие» яды .....	377
Глава 16. Пестициды. ....	410
Глава 17. Яды неорганической природы. ....	436
Список рекомендуемых ресурсов в сети Интернет для поиска актуальной информации о токсичности веществ. ....	504
Список рекомендуемой литературы .....	505
Предметный указатель. ....	507

# Глава 1

## СОДЕРЖАНИЕ И ЗАДАЧИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ПОНЯТИЯ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ДРУГИХ ХИМИЧЕСКИХ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН

**Токсикологическая химия** — наука о молекулярных и физиологических механизмах действия ксенобиотиков и продуктов их биотрансформации, химических методах их изолирования, идентификации и количественного определения в различных объектах. Объектами анализа могут быть биологические материалы, вода, воздух, продукты питания, лекарственные средства и вещественные доказательства с места происшествия.

Название дисциплины объясняется использованием химических подходов к решению проблем токсикологии. Один из разделов токсикологической химии так и называется — «Аналитическая токсикология». Токсикологическая химия, как и токсикология (от греч. *toxikon* — «яд» и *logos* — «учение»), изучает механизмы действия ксенобиотиков на организм человека, а также подходы к диагностике, лечению и профилактике отравлений.

Для исследования механизмов воздействия химических агентов и физических факторов используют биологические объекты различного иерархического уровня (рис. 1.1) — от молекулярного до популяционного. Чем выше уровень биологической организации, тем сложнее методы токсикологического исследования. К химическим и биологическим методам прибегают для изучения действия токсиканта на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях. Воздействие токсиканта на отдельные органы и ткани, а также на организм в целом изучают с применением методов нормальной и патологической физиологии. Клинические испытания новых лекарственных средств проводят с привлечением добровольцев (организменный уровень) и на больших группах людей (рандомизированные статистические исследования). На популяционном уровне используют токсико-эпидемиологические методы.

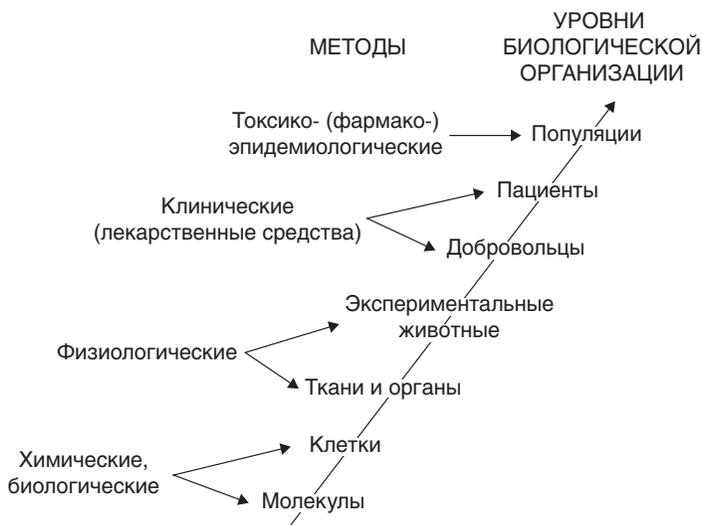


Рис. 1.1. Уровни биологической организации и применяемые методы исследования токсичности ксенобиотиков

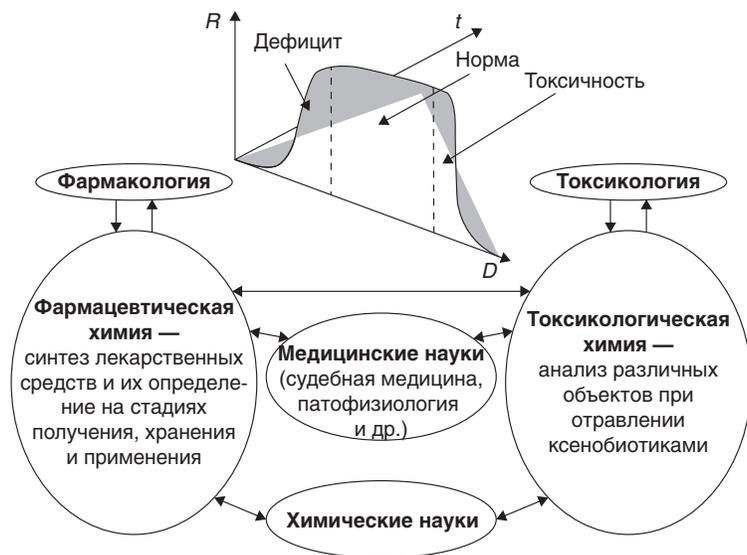


Рис. 1.2. Диаграмма «доза–ответ–время» ( $D-R-t$ ) и взаимосвязь токсикологической химии с дисциплинами медико-биологического и химического профиля

Зависимость «доза—ответ—время» (рис. 1.2) отражает ответ организма ( $R$  — *Response*) на воздействие различных доз ( $D$ ) ксенобиотика во времени ( $t$ ). Область, соответствующая постоянному ответу, — гомеостатическая область. В общем случае снижение или превышение нормального уровня поступления вещества в организм приводит к отклонениям в состоянии последнего и необходимости участия фармакологов и токсикологов в восстановлении гомеостаза.

Медицинская и химико-аналитическая составляющие токсикологической химии тесно взаимосвязаны. Так, необходимость снижения предела обнаружения токсикантов в биоматериалах для безошибочной диагностики и лечения при отравлениях стимулирует развитие аналитического приборостроения и совершенствование методик химического анализа.

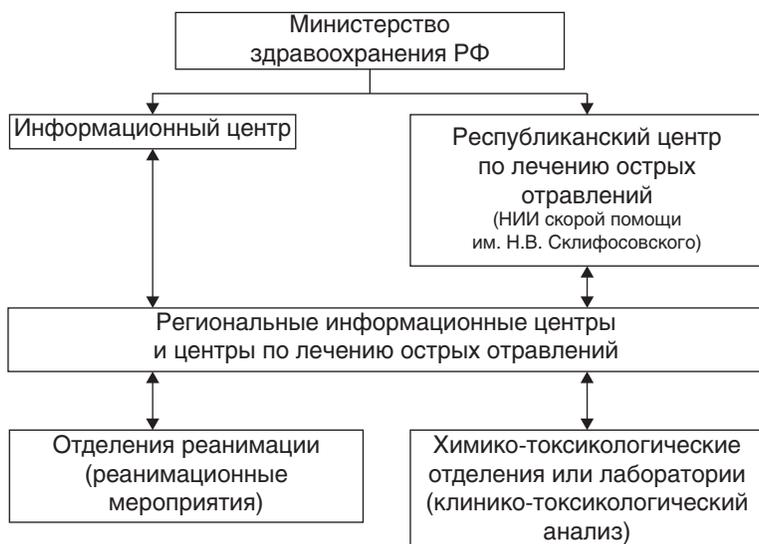
Новое направление в токсикологической химии — токсигеномика, изучающая генетические аспекты ответа организма на химические и физические воздействия. На основе врожденных особенностей индивидуального организма становится возможным безошибочно выбирать дозировку лекарственных средств. В результате такого подхода удается избежать или снизить побочное действие лекарственных средств на конкретного пациента. Кроме того, оказывается доступной процедура выявления лиц, наиболее подверженных риску воздействий производственных факторов или окружающей среды.

Токсикологическая химия тесно связана с фармацевтической химией, что объясняется, с одной стороны, использованием лекарственных средств в лечении отравлений, а с другой — возможностью интоксикации организма при приеме многих лекарственных средств, особенно в случае их передозировки или при иных ошибках применения. Однако разнообразие ксенобиотиков, рассматриваемых в токсикологической химии, намного шире перечня лекарственных веществ, способных вызвать интоксикацию.

## **НАПРАВЛЕНИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

В период своего становления токсикологическая химия была связана в основном с задачами судебно-медицинской токсикологии, поэтому до 70-х гг. XX в. в фармацевтических вузах изучали не токсикологическую, а судебную химию. В настоящее время токсикологическая химия, кроме судебно-химического, имеет и другие направления: клинико-токсикологическое, наркологическое и экотоксикологическое.

**Клинико-токсикологическое направление** токсикологической химии связано с вопросами оказания медицинской помощи при острых и хро-



**Рис. 1.3.** Организационная структура клинко-токсикологического направления токсикологической химии в России

нических отравлениях. Его организационная структура в России представлена на рис. 1.3.

В качестве примера организации службы химико-токсикологического анализа сравним типы лабораторий для регионов с различной численностью населения [данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)].

*Районный аналитический центр* (население — 20–100 тыс. человек) имеет клиническую лабораторию, где выполняют качественный анализ лекарственных препаратов, в том числе барбитуратов в биожидкостях, определение метгемоглобина, карбоксигемоглобина. Штат такой лаборатории состоит из квалифицированного лаборанта, использующего, кроме методов химического анализа, инструментальные методы: ультрафиолетовую спектрофотометрию и тонкослойную хроматографию (ТСХ). В такой лаборатории в течение года производится около 50 анализов.

В *региональной лаборатории* (население — 1–2 млн человек) выполняют качественный анализ лекарственных препаратов, в том числе в биоматериалах, определение этанола и некоторых органических растворителей в крови. Штат региональной лаборатории включает директора, двух-трех врачей и не менее шести лаборантов. Помещение лаборатории — 9 отдельных комнат. Для выполнения анализов используют спектрофотометрию,

ГХ и ВЭЖХ. В течение года в лаборатории анализируют более 2 тыс. образцов, причем преимущественно на наличие этанола. На другие яды приходится примерно 10% общего числа анализов.

*Государственная (федеральная) лаборатория* (население — 2–4 млн человек). Все задачи входят руководство районным аналитическим центром и региональными лабораториями, проведение научных исследований и обучение специалистов. Штат такой лаборатории (включающей более 30 подразделений) состоит из трех-шести врачей и 10–15 химиков-аналитиков, применяющих в своей работе УФ- и ИК-спектроскопию, ГХ и ВЭЖХ, иммунохимические методы, денситометрию, хромато-МС. В течение года в государственной лаборатории производится не менее 1 тыс. определений токсикантов различной природы и более 5 тыс. анализов биоматериалов на содержание этанола.

В настоящее время в связи с широким распространением наркомании особое значение приобрело **наркологическое направление** аналитической токсикологии. Так, в РФ 73% всех анализов биожидкостей при отравлениях приходится на определение наркотических веществ. Схема организации наркологического направления токсикологической химии (рис. 1.4) включает центры аналитической диагностики наркотических средств и психотропных веществ (имеются во всех городах федерального значения) и наркологические диспансеры, основная задача которых — аналитическая и клиническая диагностика, коррекция лечения наркотической зависимости.

Особое место в структуре токсико-химических исследований занимает *судебно-медицинская* составляющая (рис. 1.5). ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» (РЦСМЭ) Минздрава России координирует деятельность учреждений и структур СМЭ, осуществляет организационно-методическое руководство и формирует нормативно-правовую базу в этой сфере. Бюро СМЭ республик, краев, областей, крупных городов обеспечивают потребности медицинских учреждений, судебно-медицинских служб и правоохранительных органов в судебно-медицинских исследованиях и экспертизах. В судебно-химическом отделении проводят судебно-химическую экспертизу, оно может включать также и подразделение по определению наркотиков. В отделении генетической дактилоскопии устанавливают группу крови, материнство или отцовство. Специфические вопросы решают на базе биохимического и медико-криминалистического отделений, также являющихся структурными подразделениями отдела вещественных доказательств.



**Рис. 1.4.** Организационная структура наркологического направления токсикологической химии в России

В состав указанных служб входят около 35 тыс. человек. Ежегодно рассматривается около 60 тыс. различных экспертных дел, 78% которых составляют СМЭ; исследуется около 500 тыс. трупов. От отравлений погибают 70–80 тыс. человек в год, при этом 52–54% всех отравлений приходится на отравления алкоголем и его суррогатами.

*Экотоксикологическое направление* токсикологической химии рассматривает вопросы профессиональной токсикологии, а также токсикологии окружающей среды.

*Профессиональная токсикология* оценивает риск работы с химическими веществами, применяемыми в промышленности, в частности фармацевтической. На промышленных и сельскохозяйственных предприятиях воздействие токсикантов на организм возможно в процессе производства, хранения, упаковки и применения химических веществ. Например, отравление пестицидами наблюдается при использовании



**Рис. 1.5.** Организационная структура судебно-медицинского направления аналитической токсикологии в России

в пищу загрязненных продуктов сельскохозяйственного производства. Отравление лекарственными средствами встречается не только при неправильном их приеме, но и при несоблюдении условий техники безопасности в процессе синтеза фармацевтических субстанций и производства готовых лекарственных форм.

*Токсикологическая химия окружающей среды* имеет дело с влиянием на биологические объекты токсикантов, содержащихся в воде, воздухе, почве. Хотя человек является главной мишенью действия токсических веществ, другие наземные и водные живые организмы (включая растения)

также важны и как потенциальные биологические мишени, и как промежуточное звено между окружающей средой и организмом человека.

## **СТРУКТУРА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ КАК НАУЧНОГО НАПРАВЛЕНИЯ И УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ**

Многообразие направлений токсикологии (экспериментальной, клинической, профессиональной, экологической) объясняется разнообразием задач токсикологической химии.

Независимо от объекта и цели исследования основной задачей токсикологической химии является разработка методов *изолирования, идентификации и количественного определения* яда в «живом веществе» и других объектах окружающей среды, а также изучение молекулярных механизмов токсического воздействия яда и возможностей его дезактивации.

Традиционно токсикологическую химию как учебную дисциплину делят на 2 взаимосвязанных раздела: биохимический и аналитический.

*Биохимическая составляющая токсикологической химии* посвящена изучению:

- механизмов равновесных процессов при формировании токсического эффекта в системе «токсикант–рецептор» (токсикодинамика);
- скорости поступления, распределения, биотрансформации, элиминации и экскреции ксенобиотика (токсикокинетика).

*Аналитическая составляющая токсикологической химии* посвящена разработке и применению методик определения токсикантов в разнообразных объектах. Соответствующие методики включают этап пробоподготовки — подготовки объекта к анализу. На этом этапе проводятся выделение (изолирование, извлечение) ксенобиотика из анализируемого объекта и его концентрирование. Требуется тщательно продумать отдельные этапы анализа биожидкостей (мочи, крови, слюны, пота, желчи, спинномозговой жидкости), органов и тканей (печени, почек, костей, волос, ногтей), рвотных масс и других выделений человека, остатков лекарственных средств, пищи, напитков. В зависимости от природы самого объекта анализа и токсичного вещества для его извлечения используют экстракцию, дистилляцию (перегонку), диализ, микродиффузию, минерализацию и другие подходы.

Своевременное проведение анализа позволяет определить причину отравления (диагностика) и оказать быструю помощь (лечение) при отравлении (*клиническое направление токсикологической химии*). Несомненно, что правильная клиническая диагностика способствует

быстрому решению задачи выбора направления поиска токсиканта. Химико-токсикологическое исследование должно осуществляться в предельно сжатые сроки, поскольку *отравление как заболевание химической этиологии* требует неотложной терапии. *Ненаправленный анализ* (то есть поиск неизвестного яда) требует значительно большего времени, чем *направленный* (то есть определение конкретного токсиканта). В результате химико-токсикологического исследования удастся идентифицировать вещество или группу веществ, вызвавших отравление, провести диагностику, определить период отравления и эффективно осуществить *детоксикацию*.

Провизору овладение теоретическими и практическими основами токсикологической химии необходимо для последующей специализации в области судебно-химической экспертизы, клинической токсикологии, наркологии, криминалистики, клинической фармации и экологии.

## Глава 2

# ИСТОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Токсикологическая химия имеет интересную и разнообразную историю. Она зародилась и развивалась, заимствуя черты и содержание многих дисциплин, в первую очередь судебно-медицинской токсикологии. При проведении судебно-медицинских исследований был накоплен богатый фактический материал, послуживший основой для формирования токсикологической химии как науки.

Первые сведения об использовании ядов животных и растений для лечения раненых при военных действиях или во время охоты можно обнаружить в древних рукописях. Древнеегипетский папирус (ок. 1500 г. до н.э.) содержит информацию о применении опиума, соединений свинца, меди и сурьмы. Гиппократ (460–370 гг. до н.э.) одним из первых разработал способы лечения отравлений. Описание ядовитых растений содержится в трудах ученика Аристотеля, Теофраста (372–287 гг. до н.э.).

Врач Диоскорид, служивший при дворе римского императора Нерона (37–68 гг. н.э.), в трактате «О лекарственных веществах» («*De materia medica*») впервые классифицировал яды, разделив их на животные, растительные и минеральные. Маймонид (1135–1204) подготовил трактат о лечении отравлений, вызванных укусами насекомых, змей и бешеных собак («Яды и их противоядия», 1198). Он впервые описал причину снижения активности ядовитого вещества, уменьшение его всасывания в кишечнике после приема пищи (молока, масла).

В Средние века Парацельс (Теофраст фон Гогенгейм, 1493–1541) — основоположник ятрохимии (медицинской химии) — разработал свою классификацию болезней и факторов, влияющих на здоровье человека (в современном понимании — отравляющих веществ и возбудителей инфекций). Ему принадлежит высказывание: «Все есть яд, одна лишь доза делает вещество или ядом, или лекарством». В своих сочинениях он впервые пытался связать болезни рудокопов и литейщиков с профессиональными отравлениями свинцом, ртутью, сурьмой.

В период Возрождения супруга короля Франции Генриха Второго Екатерина Медичи (1519–1589) прославилась своим увлечением —

приготовлением ядовитых смесей и опробованием их действия на людях. Имеются документальные подтверждения о ее наблюдениях за симптомами отравления, эффектами комбинированного воздействия токсикантов.

Классический трактат Бернардино Рамаццини (1633–1714) «О болезнях ремесленников» стал основой профессиональной токсикологии. Английский хирург Персиваль Потт (1714–1788) впервые указал на токсичность сажи и риск заболевания раком легких у трубочистов. С точки зрения современной токсикологической химии, его исследование связано с оценкой канцерогенности полиароматических гидроксикарбоновых кислот.

Открытие механизма действия яда кураре и исследование физиологического воздействия угарного газа Клодом Бернаром (1813–1878) послужили новым этапом развития токсикологической химии.

Значительный вклад в развитие дисциплины внес немецкий фармаколог Луис Левин (1850–1929), опубликовавший работы по классификации наркотических веществ в соответствии с их воздействием на центральную нервную систему (ЦНС) (стимуляторов, транквилизаторов, галлюциногенов и т.д.), а также по токсичности метанола, глицерина, акролеина и хлороформа.

С появлением в России Аптекарского приказа (XVI в.) стало возможным решение судебных дел, «касающихся врачей и аптекарей». Они были связаны с установлением причин смерти, психического состояния людей, врачебных ошибок. Химико-токсикологические исследования в тот период сводились в основном к органолептическим оценкам (определению запаха, вкуса, цвета вещества или растения).

Развитие химии способствовало зарождению научных судебно-химических исследований. Во времена М.В. Ломоносова (XVIII в.) в обязанности штатного фармацевта входило обнаружение ядов.

Российский ученый А.П. Нелюбин (1785–1858) впервые описал способ минерализации биоматериала для определения металлических ядов и мышьяка. Он подготовил руководство «Общая и частная судебно-медицинская и полицейская химия» (1852). Профессор А.А. Иовский (1796–1857) издал «Руководство к распознаванию ядов, противоядий и важнейшему определению первых как в организме, так и вне ононого посредством химических средств, названных реактивами» (1826). Профессор Ю.К. Трапп (1814–1908) обобщил свои результаты в работе «Наставление к судебно-химическому исследованию» (1877). Профессор Г. Драгендорф (1836–1898) опубликовал книгу «Судебно-химическое

открытие ядов», впервые выделив судебную химию в самостоятельную химическую дисциплину.

В XX в. большой вклад в токсикологическую химию внесли известные отечественные ученые, в частности авторы учебников по судебной и токсикологической химии профессора А.В. Степанов, М.Д. Швайкова, В.Ф. Крамаренко, Е.М. Саломатин. Учебники А.В. Степанова «Судебная химия» (1951), М.Д. Швайковой «Судебная химия» и «Токсикологическая химия» (1959, 1965, 1975), В.Ф. Крамаренко «Токсикологическая химия» (1987) служили основой для изучения дисциплины студентами фармацевтических факультетов и институтов.

Клиническая токсикология в России получила развитие благодаря отечественной научной школе академика РАН Е.А. Лужникова (1934–2018). Научно-организационная деятельность его единомышленников и последователей способствовала улучшению результатов лечения острых отравлений.

Токсикологическая химия развивалась вместе со смежными химическими и медико-биологическими дисциплинами. Так, основы токсикокинетики базируются на классических работах биохимиков. Уравнение кинетики ферментативных процессов (уравнение Михаэлиса–Ментен) широко используется в современной токсикокинетики для описания метаболизма ксенобиотиков. В России становление токсикологической химии также связано с активным развитием ее биокинетических аспектов (В.А. Филов, В.Н. Соловьев, С.Д. Варфоломеев, К.Г. Гуревич).

В настоящее время межгосударственное сотрудничество в области аналитической токсикологии и экологической безопасности осуществляется в рамках деятельности ряда международных организаций. В зависимости от характера и направлений деятельности, целей и задач их можно дифференцировать по нескольким группам, таким как:

- охрана окружающей природной среды (ЮНЕП — Программа ООН по окружающей среде, англ. *United Nations Environment Programme* — UNEP; МСОП — Международный союз охраны природы, фр. *l'Union Internationale pour la Conservation de la Nature* — UICN);
- комплексный природоохранный мониторинг (ФАО — Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН, англ. *Food and Agriculture Organization* — FAO; ВОЗ, англ. *World Health Organization* — WHO); ВМО — Всемирная метеорологическая организация, англ. *World Meteorological Organization* — WMO);
- специальные природоохранные мероприятия (охрана дикой природы, рыбных запасов, международных озер, рек, безопас-

ность ядерных источников энергии при координирующей роли МАГАТЭ, англ. *International Atomic Energy Agency* — ИАЕА).

Защита окружающей природной среды — одна из приоритетных целей Организации Объединенных Наций и ее специализированных учреждений. ВОЗ, образованная в 1946 г., координирует решение вопросов охраны здоровья человека применительно к проблемам его взаимодействия с окружающей средой. Направления деятельности ВОЗ: санитарно-эпидемиологический мониторинг окружающей среды; анализ статистических данных о заболеваемости людей в зависимости от состояния окружающей среды; санитарно-гигиеническая экспертиза окружающей среды, анализ ее качества. ВОЗ исследует способы и методы решения проблем оздоровления городов, организации отдыха и санаторно-курортного лечения граждан, участвует в реализации международных программ по улучшению санитарно-гигиенических условий жизни человека.

Текущие сведения по развитию токсикологической химии можно получить из интернет-ресурсов, в первую очередь это сайты Национальной медицинской библиотеки США (*US National Library of Medicine*) — PubMed и PubChem, где можно найти перечень современной научной литературы (журналов и монографий по токсикологической химии), а также получить доступ к нужным публикациям. Один из первых в Европе специализированных журналов по экспериментальной токсикологии — «*Archiv für Toxikologie*» стал выходить в 1930 г., а в настоящее время он издается на английском языке — «*Archives of Toxicology*». В середине XX в. начал издаваться первый американский журнал, посвященный вопросам токсикологической химии, — «*Journal of Toxicology and Applied Pharmacology*». Международная ассоциация судебных токсикологов (TIAFT) выпускает журнал «*Bulletin of the International association of forensic toxicologists*». В России издаются специализированные журналы: «Судебно-медицинская экспертиза», «Экспериментальная и клиническая фармакология», «Токсикологический вестник». Вопросы ХТА рассматриваются в журналах аналитического профиля: «Журнал аналитической химии», «Химико-фармацевтический журнал», «Заводская лаборатория. Диагностика материалов».