**Лекція 8 ДЕТОКСИКАЦІЯ ОРГАНІЗМУ**

*Детоксикацією* називають хімічні перетворення, в результаті яких отруйні або сторонні для організму речовини (ксенобіотики), що надходять із зовнішнього середовища (їжа, повітря, вода і т.д.) або утворюються в процесі метаболізму, переводяться в нешкідливі продукти і виводяться з організму. Природна детоксикація відбувається в основному в печінці і до деякої міри в нирках. Хімічні реакції, які каталізуються ферментами і відбуваються під дією інших агентів, в результаті яких шкідливі речовини видаляються з організму, можна поділити на кілька типів, з яких чотири є основними: реакції окислення, відновлення, гідролізу і синтезу.

*Реакції окислення* відбуваються у всіх тканинах організму під дією кисню, переносником якого є гемоглобін крові, а також за рахунок кисню, що виділяється при розпаді пероксидних сполук. Велику роль в процесах окислення відіграють і інші оксиданти, наприклад радикали. Типовим прикладом є окислення бензолу за схемою:

бензол → фенол → гідрохінон + пирокатехин → муконовой кислота

ароматичні та аліфатичні спирти окислюються до кислот:

фенілпропанол → фенілпропанова кислота → бензойна кислота.

Кофеїн окислюється, мабуть, в метильовану сечову кислоту. Метальні групи вуглеводнів легко окислюються в карбоксильні; первинні алкоголі і альдегіди є при цьому проміжними продуктами:

R-СН3 → R-СН2ОН → R-СОН → R-СООН.

З процесами окислення найчастіше пов'язаний і так званий летальний синтез. Відомо, що такі отрути, як метанол, етиленгліколь, анілін і багато інших, окислюються в організмі до метаболітів, за токсичністю перевершують своїх попередників. Наприклад, формальдегід токсичніший метанолу.

Ферменти типу оксидаз мають дуже велике значення для організму, так як безпосередньо беруть участь у використанні молекулярного кисню. Так, пероксидаза розкладає пероксид водню до води і кисню:

2Н2О2 → 2Н2О + О2.

Пероксидаза дає можливість організму використовувати пероксид дню як агента-окислювача. Крім того, в результаті розкладання Н2О2 зменшується можливість утворення в організмі інших шкідливих пероксидних сполук і радикалів.

*Реакції відновлення* характерні для ароматичних нітросполук. Наприклад, пікринова кислота (2,4,6-тринітрофенолу) відновлюється до пікрамінової кислот (2,6-динитро-4-аминофенол).

Реакції гідролізу беруть участь в процесах гідролізу ОР, що потрапили в організм; активну участь в них беруть гідролази (естерази), які каталізують гідроліз ефірів карбонових кислот, і аліестерази, що каналізують гідроліз аліфатичних спиртів. Арилестерази каталізують гідроліз фенолів та їх похідних. Холінесгераза гідролізує ацетилхолін.

В загальному вигляді естерази впливають на ефіри наступним чином:

R-СОО-R' + Н2О → R-СООН + R'ОН.

Гідроліз атропіну, аспірину і прокаїну відбувається також під дією естераз, наприклад:

ацетилсаліцилова кислота (аспірин) → саліцилова кислота → оцтова кислота.

Протеолітичні ферменти (пепсин, трипсин, хімотрипсин, так звані травні ферменти) здійснюють гідроліз пептидного зв'язку -С(О)NH- в білках:

R-С(О)NH-R' + Н2О → R-СООН + R'-NH2.

Реакції синтезу, або утворення при взаємодії з отрутами більш складних, але нетоксичних речовин, або виведення з організму речовин, являється також однією з форм детоксикації. Такі сполуки, як фенол і бензойна кислота, видаляються з організму у вигляді сполук з глюкуриновою кислотою, утворюючи прості і складні ефіри.

Сірчана кислота зв'язує фенол з утворенням ефіру, який виводиться з сечею:

С6Н5ОН + H2SO4 → С6Н5-O-SO3Н + Н2O.

Фенол Фенілсульфат

Амінокислота гліцин взаємодіє своєю аміногрупою з карбоксильною групою, що є у бензольного, фуранового або піридинового кільця, і утворює кислоти, які виводяться з організму з сечею. Саліцилова кислота реагує з гліцином з утворенням саліцилоілгліцину:

гліцин + саліцилова кислота → саліцілоілгліцин + Н2О.

Таким чином, в основі процесів природної детоксикації організму лежать основні хімічні процеси взаємодії отрут з ферментами, білками, вуглеводами та ін.

Видалення токсичних речовин, що надійшли в організм, та продуктів їх розкладу або синтезу інших сполук з їх участю є необхідною умовою припинення дії таких речовин на системи живих істот. Тому так важливі методи прискорення і посилення процесів природної детоксикації організму.

**8.1. Методи активної детоксикації організму**

В даний час широко застосовуються як випробувані методи активної детоксикації організму, так і нові методи, засновані на останніх досягненнях науки і техніки. За принципом дії виділяють такі групи методів активної детоксикації:

- Методи посилення природних процесів очищення організму;

- Методи штучної детоксикації;

- Методи антидотної (фармакологічної) детоксикації.

У кожну з цих груп входять декілька методів, що відрізняються один від одного ефективністю та складністю їх застосування. Застосування тих чи інших методів при отруєннях диктується конкретними умовами і можливостями. При наданні постраждалим невідкладної допомоги застосовують досить прості та ефективні методи посилення природної детоксикації організму.

До методів посилення природних процесів детоксикації відносяться:

- Очищення шлунково-кишкового тракту за допомогою застосування рвотних засобів (апоморфін, іпекуана тощо);

- Промивання шлунка (просте і зондове);

- Промивання кишечника (зондовий лаваж, клізма);

- Проносні засоби (сольові, масляні, рослинні);

- Електростимуляція кишечника.

Виклик блювотного рефлексу проводиться для якнайшвидшого видалення токсичних речовин з шлунку. Вважається, що при отруєннях опіковими (їдкими) рідинами - кислотами, лугами та іншими - блювотний рефлекс небезпечний, оскільки повторне проходження таких рідин по стравоходу може підсилити його опік. Однак, на нашу думку, при природній нейтралізації значно збільшується час контакту з тканинами шлунку і тим самим виявляється більший негативний вплив їдких речовин на шлунок і організм в цілому.

Існує також небезпека потрапляння опікової рідини в легені (аспірація) і розвиток важкого опіку дихальних шляхів. В токсичній комі можливість аспірації шлункового вмісту під час блювоти значно збільшується.

Викликати блювотний рефлекс можна, натискаючи на корінь язика пальцем або ложкою.

Зондовий метод промивання шлунка досить ефективний. Однак цей метод необхідно використовувати з певними заходами застороги, особливо при гострих отруєннях, коли потерпілий находиться в коматозному стані. Для запобігання потрапляння блювотних мас в легені необхідна інтубація трахеї (введення трубки). Процедура зондового промивання шлунка повинна проводитися медичним персоналом в присутності лікаря.

Застосування проносних засобів вважається виправданим, але слід мати на увазі, що сольові проносні сульфати натрію (Nа2SO4) і магнію(MgSO4, сірчанокисла магнезія) надають позитивний ефект через чотири-шість годин після їх прийому. Тому в разі гострих отруєнь вони неефективні.

**8.2. Методи штучної детоксикації**

До теперішнього часу розроблені і використовуються кілька ефективних методів штучної детоксикації організму. Їх особливістю є те, що вони можуть бути використані в стаціонарних умовах із застосуванням відповідної апаратури і кваліфікованим медичним персоналом. Ці методи суттєво доповнюють природні процеси детоксикації, що дуже важливо при пошкодженні органів виділення і систем організму. Наведемо коротку характеристику деяких методів штучної детоксикації організму.

**Форсований діурез** - спосіб прискореного виведення токсичних речовин з організму з сечею. Цей метод дозволяє видалити з кровоносної системи отруту, що вже всмокталася. Форсований діурез застосовується в основному при отруєнні речовинами, які легко виводяться з організму нирками. Однак цей метод малоефективний, якщо токсичні речовини звязані з білками міцними зв'язками, а також якщо отрути належать до жиророзчинних речовин. Швидкість виведення деяких отрут з організму залежить від pH сечі. Щоб сеча мала більш виражену лужну реакцію, постраждалим внутрішньовенно вводять розчини лактату натрію, гідрокарбонату натрію або трісамін. Для стимуляції діурезу застосовують розчини сечовини або маніту.

**Гіпервентиляція (форсоване дихання**) ефективна при отруєнні летючими ОР, які певною мірою виводяться з організму через легені з повітрям, що видихається. Для гіпервентиляції застосовують апарат штучного дихання. Цей метод показаний при отруєнні спиртами, бензином, ацетоном, трихлоретиленом, оксидом вуглецю (II), розчинниками фарб і ін.

**Гемодіаліз** - ефективний метод прискореного виведення токсичних речовин з організму. Він заснований на явищі діалізу, який використовується для звільнення крові від отрут і проводиться за допомогою апарата «штучна нирка». Цей апарат забезпечений напівпроникною мембраною, здатною пропускати низькомолекулярні речовини і іони, які відповідають розмірам її пор розміром її пор і затримувати більші макромолекули і колоїдні частинки. Як напівпроникні мембрани використовують природні (серозні оболонки) і штучні (целофан, купфоран та ін.) Сучасні прилади для гемодіалізу забезпечені високопроникною полісульфоновою мембраною, тому їх можна використовувати для ультрафільтрації.

Метод гемодіалізу ефективний для виведення барбітуратів (снодійні засоби), етиленгліколю, чотирихлористого вуглецю, аніліну, розчинних солей ртуті, миш'яку, кадмію, свинцю та ін. Особливо ефективний гемодіаліз на ранній стадії отруєння.

**Метод розведення** - процес розведення або заміщення біологічної рідини, що містить токсичні речовини, іншою подібною їй біологічною рідиною або штучним середовищем для зниження концентрації токсичних речовин і виведення їх з організму. До процесів розведення відносяться плазмоферез, лікувальна лімфорея, перфузія лімфатичної системи, лімфостимуляція. Зазвичай метод розведення є основою для форсованого діурезу, діалізу або сорбції.

Обмінне переливання крові засноване на кровопусканні і заміщенні видаленої крові потерпілого одногрупною кров'ю донора. Застосовується також заміщення плазми хворого плазмою донорів або плазмозамінника.

Сорбція - процес поглинання газів, парів або розчинених речовин поверхнею твердого тіла або рідиною. Найбільшими сорбційніми властивостями володіють речовини або матеріали, що мають велику сумарну поверхню. Наприклад, білки крові мають загальну площу розподілу фаз 8200 мкм2 в 1 мкм3 крові.

Розрізняють біологічні, рослинні і штучні сорбенти. У процесах біологічної сорбції виняткову роль грає альбумін. Серед рослинних сорбентів найбільш широко використовується деревне активоване вугілля. В останні роки для технічних і біологічних цілей створено велику кількість синтетичних сорбентів. У медичній практиці використовуються рослинні сорбенти серії СКТ-6а, ИГИ і т.д., а також штучні - СГУС, СКН та ін. На відміну від діалізу і фільтрації при гемосорбції з допомогою сорбентів можливе виведення з організму токсичних речовин з середньою і великою молекулярною масою. Сорбенти вводяться через рот, і виведення токсичних речовин відбувається природним шляхом.

**8.3. Антидотна (фармакологічна) терапія**

Основоположником антидотної терапії, очевидно, слід вважати Парацельса (1493-1541), який заклав основи сучасної токсикології, довівши, що отрута - хімічна речовина з певною структурою, від якої залежить його токсичність, і від лікарської речовини він відрізняється тільки величиною дози.

Надалі розвиток хімії та біології дозволив запропонувати для лікувальних цілей велике число лікарських хімічних препаратів. Хімічні речовини, що використовуються для лікування отруєнь тваринними, рослинними отрутами і отрутами хімічної етіології отримали назву антидотів, або протиотрут, а способи і методи їх застосування - антидотною терапією.

Антидоти за механізмом дії поділяють на такі групи:

- Запобігають надходження отрути в кров;

- Зумовлюють детоксикацію отрути на стадіях транспорту до біологічних мішеней, вступаючи у фізико-хімічну взаємодію з токсичними речовинами;

- Проявляють фізіологічний антагонізм до отрути і характеризуються конкретною дією;

- Реактивує біологічні мішені, уражені токсином;

- Стимулюючі біогенне утворення реактиваторів;

- Забезпечують відновлення біогенних речовин, запаси яких виснажуються при хронічних інтоксикаціях;

- Сприяють виведенню отрути з організму.

Докладне вивчення токсикокінетики хімічних процесів в організмі, механізмів їх біохімічних перетворень і токсичного впливу дії дозволило оцінити можливості антидотної терапії як при гострих, так і при хронічних отруєннях.

Встановлено, що при гострих отруєннях антидотна терапія достатньо ефективна тільки в ранній токсикогенній фазі, тривалість якої залежить від токсикокінетичних особливостей даної отруйної речовини. Найбільша тривалість цієї фази і, отже, термінів антидотної терапії відзначається при отруєннях сполуками важких металів (8-12 діб.), найменша - при впливі на організм високотоксичних, але швидко метаболізуючих речовин, наприклад ціанідів, ФОС, хлорованих вуглеводнів та ін.

Антидотна терапія відрізняється високою специфічністю і тому може бути використана тільки за умови достовірного клініко-лабораторного діагнозу даного виду гострого отруєння. В іншому випадку (при помилковому введенні антидоту у великій дозі) може проявитися і його токсична дія, що значно ускладнить лікування потерпілого. Ефективність антидотної терапії гострих отруєнь значно знижується при розвитку важких порушень системи кровообігу та газообміну, що вимагає одночасного проведення необхідних реанімаційних заходів.

Антидотна терапія грає істотну роль в профілактиці станів незворотності при гострих отруєннях, але не робить помітного лікувального ефекту при їхньому розвитку, особливо в соматогенній фазі. Соматогенна фаза характеризується практичною відсутністю отрути в організмі внаслідок її виведення або метаболізму, але також і проявляється ускладненнями – серцево-судинною недостатністю, запаленням легенів і т д.

Антидотна терапія при підгострих і хронічних отруєннях має свої особливості.

По-перше, виведення з організму токсичних речовин утруднено в тих випадках, коли спостерігається їх депонування в різних органах і тканинах, так як виникає міцний зв'язок отрути зі структурами клітин. При цьому найбільш розповсюджені методи прискореного очищення організму, такі як гемодіаліз і гемосорбція, виявляються малоефективними, і антидотна терапія стає основним методом детоксикації.

По-друге, основне місце в лікуванні хронічних отруєнь займає застосування лікарських препаратів, що безпосередньо впливають на ксенобіотик, який потрапив в організм, і продукти його метаболізму.

Особливістю застосування лікарських засобів при антидот ній терапії є необхідність їх тривалого використання повторними курсами.

Велику групу антидотів становлять речовини, що вступають з отрутами в хімічну взаємодію, в результаті якої виходять речовини, нешкідливі для організму і виділяються з сечею або калом. В якості антидотів можуть застосовуватися і суміші декількох речовин, що вводяться в організм в певній послідовності або одночасно.

Наведемо коротку характеристику найбільш поширених антидотів.

*Амілнітрит (ізоаміловий ефір азотистої кислоти)* - є ефективним антидотом синильної кислоти НСN, токсична дія якого полягає в придушенні залізовмісних дихальних ферментів клітин за рахунок зв'язування тривалентного атома заліза цих ферментів. Амілнітрит перетворює частину гемоглобіну крові в метгемоглобін, здатний «знімати» НСN з блокованих нею залізовмісних ферментів з утворенням ціанметгемоглобіну, в результаті чого синильна кислота виводиться у вигляді нешкідливих роданідів. Амілнітрит являється судиннорозчинним засобом.

*Антидот ТУМ* - змішана протиотрута, що складається з 25 г таніну, 50 г активованого вугілля і 25 г паленої магнезії (оксиду магнію). Застосовується при отруєнні алкалоїдами (нікотин, атропін тощо). Однак цей так званий універсальний антидот виявився малоефективним, оскільки його компоненти частково нейтралізують один одного.

*Антидот метиленовий синій (1%-ний розчин)* застосовують при отруєннях метгемоглобіноутворювачами (аніліном і його похідними, нітратами, нітритами, ціанідами, в тому числі синильною кислотою, оксидом вуглецю(II), сірководнем). Широко застосовується як антисептик у вигляді 1-3%-ного спиртового розчину при опіках, фолікуліту та ін. Володіє окислювально-відновними властивостями, в організмі може перетворювати гемоглобін в метгемоглобін і назад. На цьому засноване застосування метиленового синього в якості антидоту при отруєнні зазначеними вище отруйними речовинами. У малих дозах метиловий синій антидот відновлює порушену дихальну функцію тканин, відіграє роль каталізатора при перетворенні метгемоглобіну в гемоглобін, послаблює утворення тиреотропного гормону (що викликає каліцтва організмів) гіпофіза. Метиленовий синій антидот у великих дозах - гемолітична («кров'яна») отрута.

*Атропін* та деякі похідні гідроксиламіну NH2OH є антидотами проти отруйних ФОС. Останні придушують фермент холінестеразу, регулюючу вміст ацетилхоліну, який, накопичуючись в організмі, призводить до отруєння. Ацетилхолін грає важливу роль в процесі нервової діяльності людини і тварин, будучи передатчиком (медіатором) нервових імпульсів. Дія похідних гідроксиламіну і йому подібних речовин виражається в основному у відновленні активності самої холінестерази.

*Вітамін В6 (пірідоксол)* є антидотом тубазіда і фтивазида (останній за хімеотерапевтичній дії близький до тубазіда, але менш токсичний). Вітамін В6 є і антидотом пара-аміносаліцилової кислоти (ПАСК), застосовуваної при лікуванні туберкульозу. Вітамін В6 володіє високою бактеріологічною активністю по відношенню до бактерій туберкульозу. Це перший з похідних ізонікотинової кислоти, який знайшов застосування як протитуберкульозний засіб. На виробництві вітамін В6 викликав контактні дерматити (шкірні захворювання) і сенсібілізацію шкіри (підвищення чутливості до шкідливих речовин).

*Ліпоєва кислота* - антидот отрути блідої поганки. Відіграє важливу роль в біохімічних перетвореннях, що протікають в живій клітині, функціонуючи в якості коферменту систем, що здійснюють окисне декарбоксилювання α-кетокислот. Роль ліпоєвої кислоти в цих системах полягає в проміжному перенесенні водню та ацильних залишків. Виокремлюють ліпоєву кислоту з печінки великої рогатої худоби шляхом гідролізу розбавленою сірчаною кислотою з наступною екстракцією і очищенням на оксиді алюмінію. З 10 т вихідної сировини отримують близько 30 мг кристалічного продукту.

*Натрію тіосульфат* застосовується як антидот при отруєннях сполуками важких металів і як антихлорний засіб. Тіосульфат-іон легко окислюється і іншими галогенами до тетратионат-іона:

2Na2S2О3 + С12 = Na2S4О6 + 2NaCl.

Взаємодія хлору з тіосульфатом натрію може бути використана для нейтралізації великих кількостей рідкого хлору в аварійних ситуаціях:

Na2S2О3 + 4С12 + 5Н2О = 2Na2SО4 + H2SО4 + 8 HCl.

У результаті цієї реакції виникає кисле середовище, що вимагає подальшій обробці місця аварійного викиду (розливу) хлору.

*Унітіол, 5%-ний розчин (2,3-димеркаптопропансульфонат натрію)* - антидот сполук важких металів: ртуті, міді, хрому, а також миш'яку, вісмуту і інших речовин (але не свинцю!). Близький до 2,3-дімеркаптопропанолу (БАЛ), але менш токсичний, ніж останній, і завдяки гарній розчинності у воді швидше всмоктується в організм. Унітіол належить до групи меркаптосполук. Він містить у молекулі дві сульфгідрильні SH-групи, здатні взаємодіяти з іонами багатьох металів з утворенням міцних сполук. Унітіол використовують також при лікуванні гепатолентикулярної дегенерації (захворювання, пов'язаного з порушенням обміну міді в організмі). Унітіол та інші тіолові з'єднання застосовують при ураженнях галогенарсинами, люізітом та іншими речовинами, блокуючими сульфгідрильні SH-групи деяких ферментативних систем, а тіолові сполуки регенерують ці групи, відновлюючи тим самим їх нормальну біохімічну діяльність.

Унітіол взаємодіє не тільки з сполуками миш'яку та іонами важких металів, що знаходяться в крові, але і з тими, що вже вступили у взаємодію з ферментами та іншими білковими речовинами в організмі. При цьому звільняються раніше пов'язані з іонами металів SH-групи білків і відновлюються їх функції. Такий механізм пояснюється тим, що зв'язок унітіолу з іонами важких металів більш міцний, ніж зв'язок тих же металів з SH-групами білків. Сполуки унітіолу з іонами важких металів є малотоксичними, водорозчинними і тому легко виводяться з організму з сечею.

*Димеркаптоянтарна кислота* (так званий *сукцімер*) містить в молекулі дві SH-групи та діє аналогічно унітіолу.

*Пеніциламін (диметилцистеин)* також відноситься до антидотів, які містять SH-групи. Крім того, в молекулу пеніцилламіна включені аміногрупи і карбоксильна група. У зв'язку з наявністю зазначених функціональних груп пеніциламін легко утворює міцні сполуки з металами, що володіють токсичними властивостями. Пеніциламін використовується як антидот при отруєннях сполуками свинцю та ртуті.

*Цистеїн* - сірковмісна амінокислота. Є ефективним антидотом при отруєнні однозаміщений галоідопроізводние алі ¬ фатіческій вуглеводнів (бромистий і іодістий метил, хлористий етил та ін.) Ці речовини утворюють з цистеїном з'єднання, у вигляді яких вони і виводяться з організму з сечею. Зі збільшенням кількості атомів галоида в молекулах галоїдопохідних вуглеводнів ефективність дії цистеїну як антидоту знижується.

Ацетилцистеїн є ефективним антидотом при отруєннях дігалоідопроізводнимі аліфатичних вуглеводнів.

Крім зазначених вище, в якості антидотів широко використовуються речовини, що містять групи ОН, СООН, SН, NН2, здатні утворювати з іонами важких металів внутрішньокомплексні сполуки (хелати).

*Тетацин-кальцій (ЕДТА*) відноситься до антидотів, які утворюють хелати з іонами важких металів. Тетацин-кальцій добре розчинний у воді, розчині глюкози, тому його вводять в організм внутрішньовенно (крапельно) або призначають внутрішньо у вигляді таблеток.

Відомо багато й інших антидотів, відомості про яких можна знайти в спеціальній і довідковій літературі.