

Тема 1. Шляхи надходження отруту до організму, всмоктування, розподіл і шляхи їх виведення

1. Предмет, задачі, методи та диференціація токсикологічної хімії.
2. Ксенобіотики. Шляхи надходження отруту до організму.
3. Розподіл речовин.
4. Детоксикація. Гемодіаліз. Гемосорбція. Антидотна терапія.
5. Метаболізм токсичних речовин.

1. Токсикологічна хімія вивчає властивості отруйних і сильнодіючих речовин, методи ізолювання з біологічних об'єктів та аналізу.

Основні розділи токсикологічної хімії (судово-хімічний, хіміко-токсикологічний аналіз в клініці гострих отруєнь).

Організація судово-хімічної та судово-медичної експертизи в Україні. Судово-хімічні відділення судово-медичних лабораторій, бюро судово-медичної експертизи органів охорони здоров'я. Правові та методологічні основи судово-хімічної експертизи. Основні документи, які регламентують роботу в області судово-хімічної експертизи. Організація спеціалізованої допомоги при гострих отруєннях. Хіміко-токсикологічна лабораторія центрів по лікуванню гострих отруєнь.

Токсикологічна хімія базується на ряді *фундаментальних* (хімія, фізика та біологія) та *прикладних* (фармацевтична та біологічна хімії, фармакогнозія, фармакологія) дисциплін, які входять до навчального плану підготовки. Основними розділами курсу токсикологічної хімії є *судова хімія*, яка обслуговує судово-медичну експертизу, *хіміко-токсикологічний аналіз* у клініці гострих інтоксикацій. Оволодіння практичними та теоретичними основами токсикологічної хімії необхідно для послідувочої спеціалізації в області судово-хімічної експертизи, клінічної токсикології, наркології, криміналістики, клінічної фармації, екології та санітарної хімії.

Специфіка токсикологічної хімії дозволяє в будь-якій послідовності викладення матеріалу, в залежності від методів ізолювання токсичних речовин. Сучасний розвиток токсикологічної хімії показує, що розуміння механізму токсичної дії речовин на організм не можливий без системного аналізу. *Організм є складною системою* – «біосистемою», сукупністю взаємодіючих частин. Все, що відбувається в одній частині організму, в тій чи іншій мірі відображається в інших його частинах. Тому аналіз токсичності нерозривно пов'язаний з кінетикою всмоктування, виділення, механізмом метаболічних реакцій.

При викладенні теоретичного курсу токсикологічної хімії особлива увага приділяється *системному підходу* до вивчення токсикологічної хімії: отруйних речовин, з урахуванням фізико-хімічних властивостей отрути, шляхів проникнення в організм, *токсикокінетики*, вибіркової дії, особливостей організму, додаткових факторів (температура і вологість оточуючого повітря, тиск та ін.), а також методів прижиттєвої і посмертної лабораторії діагностики. На основі одержаних даних можна зробити об'єктивний внесок результатів аналізів і профілактики отруєнь.

2. Основні шляхи надходження речовин до організму – через рот, легені, шкіру, слизові оболонки, плаценту. При надходженні через рот всмоктування отруту починається вже в ротовій порожнині (фенол, нікотин, спирт). Проте більшість отруту у молекулярному стані всмоктуються в шлунку і кишечнику.

У шлунку (рН = 1) у молекулярному стані знаходяться речовини кислого характеру (саліцилова кислота, барбітурати), у кишечнику (рН = 7-8) всмоктуються речовини основного характеру (алкалоїди, азотовмісні синтетичні речовини).

Через легені потрапляють леткі речовини (ацетон, хлороформ, чадний газ), сполуки ртуті (всмоктуються крізь мембрани альвеол шляхом дифузії).

Через шкіру потрапляють речовини, добре розчинні у ліпідах (нікотин, пестициди, солі ртуті). Парентеральне введення речовин дає можливість уникнути впливу соків травлення.

Речовини всмоктуються і потрапляють до плазми й лімфи крові, циркулюють в організмі і проникають у клітини через *систему мембран*. Мембранні системи організму мають однакову будову, але відрізняються за функціональними властивостями. Вони являють собою рухливі структури, утворені білково-фосфоліпідними комплексами, мають обмежену проникність для різних сполук.

3. З метою спрощення пояснення механізму виділяють *чотири основних* типи транспортування різноманітних речовин.

Тип 1 – характерний для *нейтральних* молекул. При цьому найшвидше дифундують молекули речовин, що мають високий коефіцієнт розподілу олія/вода, тобто *ліпофільні* властивості. Розчинні в ліпідах речовини (наприклад, наркотичні) можуть вільно, з мінімумом витрат енергії проходити крізь клітинні мембрани за законами *дифузії*. Коефіцієнт дифузії отрути або лікарської речовини залежить від їх молекулярної маси, ступеня розчинності в ліпідах та іонізації, а також від просторової конфігурації молекули. Більші молекули, наприклад білки, проникають крізь ці мембрани через щілини або шляхом піноцитозу (везикулярного транспорту).

Тип 2 трансмембранного транспорту пов'язаний із *певними структурами*, що забезпечують речовинам більш інтенсивну дифузю. Ці властивості мають деякі ділянки мембрани. Молекула, що транспортується зворотньо, з'єднується з носієм у мембрані, який вільно рухається (осцилює) між внутрішньою і зовнішньою її поверхнями. Прикладом є транспорт глюкози в еритроцитах людини.

Тип 3 трансмембранного транспорту пов'язаний із *споживанням енергії*, що утворюється в результаті метаболізму аденозин-трифосфатної кислоти (АТФ) у самій мембрані. Припускають, що при цьому так званому *активному транспорті* молекула речовини з'єднується з носієм, який зазнає певних хімічних перетворень. Прикладами можуть служити процеси транспорту іонів калію в клітинах, всмоктування й виведення речовин в іонізованій формі нирковими каналцями та ін.

Носіями звичайно служать ферменти, наприклад, калій- і натрійзалежна аденозинтрифосфатаза, що забезпечує активний транспорт цих іонів. В останні роки виявлено групу чужорідних речовин, названих *іонофорами*, що здатні змінювати бар'єрну функцію мембран і переносити крізь них тисячу іонів за секунду. Іонофори виробляються деякими мікроорганізмами (наприклад, антибіотиком валіноміцином), що використовуються в боротьбі за існування з іншими формами життя.

Тип 4 трансмембранного транспорту стосується *дифузії через пори*, у стінках яких є позитивно заряджені частки, що пропускають *тільки аніони*. Проте існують канали, що пропускають *неелектроліти*. Про максимальну величину цих каналів можна судити за розмірами найбільшої молекули, яку вони спроможні пропустити. Мембрани ниркових клубочків людини в нормі можуть пропускати всі молекули, менші за **молекули альбуміну** (молекулярна маса 70000).

Отже, у мембранах цього типу транспорт речовин здійснюється за принципом *фільтрації*. Деякі природні отрути, наприклад, **тетрадоксин, батрахотоксин**, що знаходяться в яєчниках риб родини голкочеревних, виявлено в маленькій колумбійській жаби. Вони своєю молекулою впливають на прохідність каналів. Перший з них може повністю, як пробкою, «закупорити» іонний канал для натрію, другий – ушкодити механізм закриття «воріт» цих каналів, і вони втрачать здатність вибірково пропускати іони.

Розподіл речовин залежить від впливу плазми й лімфи в органах і тканинах, від зв'язування з білками, від розчинності в жирах і воді, від складу та функцій органів і тканин.

Так, пестициди добре розчинні в жирах і легко потрапляють у мозок, сальник, де спостерігається найбільший вміст жирів. Важкі метали (ртуть, вісмут, миш'як та ін.) зв'язуються з функціональними групами білків. Має значення тривалість захворювання: якщо захворювання хронічне, то ртуть знаходиться в нервовій системі, миш'як – у волоссі; якщо аналіз здійснюють через 1-2 год. після надходження отрути, ртуть і миш'як переходять до печінки й нирок.

Головні шляхи виведення речовин та їх метаболітів – нирки, легені, слина, кишечник. Так, етанол виводиться із сечею, слиною, з повітрям – легенями. Нирки виводять речовини, розчинні у воді, переважно у вигляді іонів. Якщо сеча слабокисла, то більше виводиться органічних основ (алкалоїдів), якщо слаболужне середовище, то легше виводяться речовини кислого характеру (барбітурати). Через кишечник виводяться речовини, які з жовчю виділяються з печінки. Легені – органи виділення летких речовин (ефір, ацетон, бензол). Через шкіру, тобто через потові залози, виводяться леткі речовини і солі важких металів.

4. Детоксикація – це процес знешкодження отрут і прискорення виділення їх з організму. Звільнення організму від отрут відбувається внаслідок посилення від повідних природних фізіологічних процесів (викликання блювання, промивання шлунка, очищення кишок, форсований діурез, гіпервентиляція), штучної детоксикації (гемодіаліз, перитоніальний діаліз, гемосорбція, обмінне переливання крові) або методами антидотної терапії.

Форсований діурез – це один із методів прискореного виведення з організму токсичних речовин, які виділяються із сечею. При цьому хворому внутрішньовенно вводять 1,5-2 л ізотонічного розчину натрію хлориду, 5 %-вого розчину глюкози і для стимуляції діурезу – діуретичні засоби. Швидкість виведення деяких отрут залежить від значення рН сечі. Цей метод малоефективний у випадках, коли вони зв'язані з білками міцними зв'язками, а також якщо отрути належать до жиророзчинних речовин.

Гіпервентиляція. До цього методу вдаються при отруєнні леткими отрутами, що повністю виділяються з організму легенями з повітрям. Для гіпервентиляції застосовують апарат штучного дихання. Гіпервентиляція необхідна при отруєнні спиртами, ацетоном, хлороформом і вуглецю (II) оксидом.

Гемодіаліз. Метод прискореного виведення отруйних речовин, який базується на явищі діалізу. Гемодіаліз проводять за допомогою апарата «штучна нирка». Використовується при отруєнні речовинами невеликої молекулярної маси: барбітуратами, хлордиазепоксидом, етиленгліколем, метиловим спиртом,

чотирихлористим вуглецем, оцтовою кислотою, похі- дними фенотіазину, розчинними солями ртуті, миш'яку, свинцю та ін.

Гемосорбція. Метод базується на поглинанні отруйних речовин, що знаходяться в крові, різноманітними сорбентами. Як сорбенти використовують переважно активоване вугілля або іонообмінні смоли.

Антидотна терапія. Використання антидотів – ефективний метод детоксикації організму тільки на ранніх стадіях отруєння. Як антидот часто використовують активоване вугілля, а також групу речовин, які хімічно взаємодіють з отрутами, внаслідок чого відбувається інактивація отруту і перетворення їх на нетоксичні речовини, що виділяються з організму із сечею і калом. Крім наведених, існують і інші методи детоксикації організму, застосування яких залежить від природи отрути, що надійшла до організму.

5. Метаболізм токсичних речовин

Чужорідні хімічні речовини, що надходять у наш організм, можуть активно втручатися в хід нормальних і патологічних процесів, що обумовлює їх поведження або як отруту, або як ліків. В основі перетворень чужорідних хімічних речовин лежить вплив на них ферментів нашого організму, тобто метаболізм. Речовини, що утворюються в результаті метаболізму (метаболіти), характеризуються змінюваними хімічним складом і властивостями.

Метаболізуючи, речовини стають більш полярними, тобто мають більшу спорідненість із водою (гідрофільність). Відтак, метаболіти краще розчинні у водному середовищі і швидше виводяться з організму із сечею. Чим речовина ліпофільніша, тим більший термін її дії, тим складніше вона метаболізує і виводиться з організму. Метаболіти легше іонізуються, ніж нативні речовини, тому й більший термін їх існування у вигляді водорозчинних солей, що також полегшує їх виділення з організму із сечею. В основному метаболіти менш токсичні, ніж нативні речовини. Тому метаболізм вважається одним із шляхів детоксикації організму.

Вивчення метаболізму лікарських речовин зараз актуальне для різних спеціалістів. Лікарі бачать у метаболізмі не тільки чинник детоксикації організму, але й фактор, який впливає на терапевтичний рівень вмісту ліків, а також тривалість їх дії в організмі і тканинах.

Хіміки-токсикологи вивчають метаболізм речовин з ряду причин:

по-перше, деякі лікарські речовини й отрути з великою швидкістю метаболізують і можуть бути виявлені тільки у вигляді метаболітів;

по-друге, з огляду на те, що за фізичними і хімічними властивостями метаболіти відрізняються від нативних речовин, необхідно розробляти для них індивідуальні методи виділення з біологічного матеріалу, інакше метаболіти можуть бути втрачені;

по-третє, для повної оцінки дії отрути, що спричинила захворювання або загибель організму, необхідні ідентифікація й визначення дії як нативної отрути, так і її метаболітів. Проте метаболізм багатьох лікарських речовин вивчений недостатньо або не вивчений зовсім. Це пов'язано зі значними складностями в дослідженні метаболізму:

Більшість лікарських речовин *метаболізують у печінці*, де є цілий набір ферментних систем, що характеризуються великою потужністю і невисокою специфічністю. Ці системи локалізовані в мітохондріях, лізосомах клітин печінки. Метаболіти з печінки із жовчю надходять до кишечника і виводяться з калом або

надходять у нирки й виводяться із сечею. Метаболізм також частково відбувається в нирках, кишечнику, легенях та ін. Крім власних ферментів, у нашому організмі можуть утворюватися нові ферменти під впливом різних чужорідних речовин. Отже, ці *індуковані ферменти* будуть специфічними до речовин, що спричинили їх виникнення.

Метаболізм речовин має такі класифікації:

за фармакологічними властивостями метаболітів;

за спрямованістю і результатами метаболічних процесів;

за типом хімічних процесів, що лежать в основі метаболізму речовин.

На метаболізм лікарських речовин впливає багато факторів: *хімічна взаємодія між лікарськими речовинами; інгібітори та індуктори ферментів; харчування, вік; патологічні стани; вплив алкоголю, тютюну, пестицидів.*

Хімічна взаємодія між лікарськими речовинами. У результаті взаємодії різних лікарських засобів (судинорозширювальних, седативних та інших) лікар намагається домогтися ефективного і швидкого лікування, але можлива хімічна взаємодія речовин з утворенням нових речовин, неактивних у лікувальному плані, малотоксичних. Так, гепарин і його антагоніст протамін дають неактивні, нетоксичні і малодисоційовані сполуки.

Інгібітори та індуктори ферментів. Індуктори ферментів – це лікарські речовини, що посилюють активність ферментів і метаболізм. Так, барбітурати активують метаболізм левоміцетину; аміназин – метаболізм стероїдних гормонів; бутадіон – метаболізм амідопірину. Для індукторів загальною властивістю є здатність розчинятися в ліпідах.

Інгібітори ферментів – багато лікарських речовин знижують активність ферментів, тобто вони збільшують тривалість дії лікарських речовин. До них відносять морфін, фенамін, які інгібують оксидази печінки. Аміназин посилює дію антидепресантів, що використовуються для лікування хворих з ураженою психікою.

Харчування, вік. Склад і стабільність їжі, голодування або його відсутність – усе це впливає на діяльність кишкових бактерій, що здійснюють розпад глюкуронідів, які утворилися. Це пов'язано з тим, що вони містять фермент β-глюкуронідазу. Активно діють кишкові бактерії при розпаді складних естерів, глікозидів, сірчанокислих естерів. Так, завдяки бактеріям фталазол розпадається в товстому кишечнику до більш активного норсульфазолу. Дієта істотно впливає на метаболізм ксенобіотиків, викликаючи його зниження. Це обумовлено зменшенням вмісту в їжі білків, що, у свою чергу, знижує активність ферментів (оксидаз), уповільнюється виведення ліків з організму, збільшуються тривалість їх дії, а також токсичність. У людей похилого віку зменшується відносна маса печінки, змінюються форма клітин печінки і біохімічний склад – усе це знижує метаболізм. Із віком змінюється і характер метаболізму. Так, у молодих людей метаболізм ізоніазиду відбувається шляхом ацетилювання, а у похилому віці – шляхом окислення.

Патологічні стани (гепатит, нефрит, опромінення, замерзання) знижують активність кишкових бактерій, оксидаз у печінці, внаслідок чого зменшується метаболізм і збільшується тривалість дії лікарської речовини, підвищується токсичність речовин.

Вплив алкоголю, нікотину, пестицидів. Алкоголь, крім наркотичної і токсичної дії, може взаємодіяти з ліками в організмі. У мінімальних кількостях етанол, синтезуючись у тканинах організму, є метаболітом. Якщо алкоголь довго, у великих

кількостях (дозах) вводиться в організм, то вражається печінка і знижується метаболізм речовин. Алкоголь посилює дію барбітуратів, 1,4-бензодіазепінів, саліцилової кислоти. Токсичний ефект нікотину виражається в тому, що у людей, які палять, знижується сила анальгетичної дії різних речовин; седативної – для аміназину, заспокійливої дії 1,4-бензодіазепіну на нервову систему, бо прискорюється виведення їх з організму і здійснюється індукція ферментів.

Хлорорганічні пестициди індують активність ферментів, що знижують дію барбітуратів. У свою чергу, в осіб, що лікуються барбітуратами (фенобарбіталом), швидкість метаболізму пестицидів підвищується і знижується їх вміст в організмі.