

# Тема 2. Інтоксикації та їх класифікація.

Основні закономірності поведінки отруйних речовин в організмі.  
Метаболізм отрут. Перша і друга фази метаболізму. Летальний синтез.

**Отравления определяются как заболевания химической этиологии, возникающие вследствие токсического воздействия химических соединений на организм человека.**

**Яд - это вещество, которое будучи введено в организм извне в минимальных дозах, вызывает расстройство здоровья или смерть.**

Этиология отравлений определяется специфическим влиянием конкретного токсического вещества (Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова, 1989).

Яды и отравления ими изучает **ТОКСИКОЛОГИЯ**.

## Классификация ядов

1. Промышленные яды.
2. Ядохимикаты, используемые для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур.
3. Лекарственные средства.
4. Бытовые химикаты.
5. Биологические растительные и животные яды.
6. Боевые отравляющие вещества.

Хімічна класифікація отрут передбачає розподіл всіх речовин на органічні, неорганічні і елементоорганічні.

Існують ще гігієнічна, токсикологічна і класифікація отрут по виборчої токсичності (приклад: «серцеві, нервові, печінкові, ниркові»), по типу розвитку гіпоксії; крім цього, є патохімічний варіант систематизації.

**Химическая классификация ядов предусматривает деление всех веществ на органические, неорганические и элементоорганические.**

**Существуют гигиеническая, токсикологическая и классификация ядов по избирательной токсичности («сердечные, нервные, печеночные, почечные и др.»), по типу развития гипоксии; патохимический вариант систематизации.**

## **Класифікація ксенобіотиків по токсичності:**

1. Сильнодіючі або надзвичайно токсичні -  
 $LD_{50} < 50$  мг/кг маси тіла
2. Високотоксичні –  $LD_{50} = 50-200$  мг/кг маси
3. Середньої токсичності –  $LD_{50} = 200$ мг-1 г/кг маси
4. Малотоксичні –  $LD_{50} > 1$  г/кг маси тіла

## **ЧАСТОТА ОТРУЄНЬ:**

1. **В США** – понад 1 млн. випадків в рік, з яких біля 56 000 помирають
2. **В країнах Європи** – в рік госпіталізується в середньому 1 чол. на 1 тис. населення, що в 2 рази більше, ніж з інфарктом міокарда
3. **В Івано-Франківську** – щорічно госпіталізуються біля 100 отруєних

## **Классификация ксенобиотиков по токсичности**

1. Сильнодействующие или чрезвычайно токсичные -  $LD_{50} < 50$  мг/кг массы тела
2. Высокотоксичные -  $LD_{50} = 50-200$  мг/кг массы
3. Средней токсичности -  $LD_{50} = 200$  мг-1 г/кг массы
4. Малотоксичные -  $LD_{50} > 1$  г/кг массы тела

## **ЧАСТОТА ОТРАВЛЕНИЙ (в год)**

В США - более 1 млн. случаев, из которых около 56000 пораженных умирают

2. В странах Европы - госпитализируется в среднем 1 чел. на 1 тыс. населения, что в 2 раза больше, чем с инфарктом миокарда

3. В Ивано-Франковске - госпитализируются около 100 отравленных

Класифікація отруень.

Класифікація отруень як захворювань хімічної етіології має в своїй основі 3 провідних принципа:

**етіопатогенетичний, клінічний і нозологічний.**

Классификация отравлений.

Классификация отравлений как заболеваний химической этиологии имеет в своей основе 3 ведущих принципа:

**этиопатогенетический, клинический и нозологический.**



**Етіопатогенетична класифікація отруєнь:**

**випадкові, навмисні, виробничі, побутові.**

**Шляхи надходження отрут в організм:**

**пероральні, інгаляційні, перкутанні (нашкірні),**

**ін'єкційні, порожнинні (при попаданні отрути в різні порожнини організму: пряма кишка, піхва і т. д.)**

**Отруєння, викликані надходженням отрути з навколишнього середовища, носять назву екзогенних,**

На відміну від **ендогенних** інтоксикацій токсичними метаболітами, які можуть утворюватися і накопичуватися в організмі при різних захворюваннях, найчастіше за все пов'язаних з порушенням функції видільних органів , насамперед печінки, нирок.

**Клінічна класифікація** отруєнь передбачає врахування особливостей їх клінічного перебігу та виділяє **гострі, підгострі і хронічні** отруєння.

# КЛІНІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ОТРУТ

1. Серцеві (порушення ритму, міокардит) – глікозиди, хінін,  $\beta$ -адреноблокатори, блокатори  $Ca^{++}$  каналів, клофелін, солі барію та калію, трициклічні антидепресанти, чемериця, беладонна
2. Нервові (психоз, судоми, кома) – опіати, снодійні, седативні, ФОС, СО, алкоголь та його сурогати
3. Печінкові (гепатопатія, гепатаргія) – хлоровані вуглеводні, отруйні гриби, феноли, альдегіди
4. Кров'яні (гемоліз, метНв, НвСО) – аміак, нітрати, нітрити, анілінові похідні
5. Легеневі (набряк, фіброз) – нітрогену оксиди, СІ, фосген
6. Ниркові (нефропатія, ГНН) – етиленгліколь, солі важких металів, щавелева кислота
7. Шлунково-кишкові (гастроентерит) – корозивні отрути, важкі метали, арсен

**Нозологічна класифікація** отруєнь заснована  
**на назвах окремих хімічних препаратів**  
*(отруєння метиловим спиртом, чадним газом і пр. )*

**або групи речовин**

*(отруєння барбітуратами, хлорорганічними  
речовинами, кислотами та ін.)*

# ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ЯДОВ В ОРГАНИЗМ

**Рот:** цианиды, никотин, фенол, нитроглицерин и др.

**Желудок:** pH  $\approx$  1,

недиссоциированные молекулы и

Кислоты  $\text{RCOO}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{RCOOH}$  – всасывание;

Алкалоиды  $\text{RNH}_2 + \text{H}^+ \rightarrow \text{RNH}_3^+$  – плохое всасывание

Тонкая кишка pH = 5,07 - 7,07

Алкалоиды  $\text{RNH}_2 + \text{H}^+ \leftarrow \text{RNH}_3^+$  – всасывание

**Ингаляционный путь:** газы, пары или пыль

Особенность: быстро проникают в кровь.

# ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ЯДОВ В ОРГАНИЗМ

**Рот:** цианиды, никотин, фенол, нитроглицерин и др.

**Желудок:**  $\text{pH} \approx 1$ ,

недиссоциированные молекулы и

Кислоты  $\text{RCOO}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{RCOOH}$  – всасывание;

Алкалоиды  $\text{RNH}_2 + \text{H}^+ \rightarrow \text{RNH}_3^+$  – плохое всасывание

Тонкая кишка  $\text{pH} = 5,07 - 7,07$

Алкалоиды  $\text{RNH}_2 + \text{H}^+ \leftarrow \text{RNH}_3^+$  – всасывание

**Ингаляционный путь:** газы, пары или пыль

Особенность: быстро проникают в кровь,

газы – диффузия, аэрозоли – оседание и всасывание.

**Кожа:** в основном растворимые в липидах вещества  
Проникновению водорастворимых веществ в организм препятствует секреторный жировой слой сальных желез. Легко проникают никотин, тетраэтилсвинец, хлорпроизводные углеводов, хлорсодержащие ядохимикаты, ароматические амины, углеводороды жирного ряда (от C<sub>6</sub> до C<sub>10</sub> ), мелкоизмельченные соли таллия, ртути и других металлов.

**При парентеральном введении ядов (инъекции) они минуют пищевой канал и поступают в кровь.**

**Поступление ядов в организм через плаценту от матери к плоду.**

Описаны случаи отравлений плода этиловым спиртом, хлорсодержащими ядохимикатами, солями тяжелых металлов и др.

**Ядовитые вещества могут также поступать в организм через влагалище, прямую кишку и некоторыми другими путями.**

**Уильям Шекспир. Гамлет, принц датский  
Призрак:**

**...Когда я спал в саду,  
Как то обычно делал пополудни,  
Мой мирный час твой дядя подстерег  
С проклятым соком белены в сосудце  
И тихо мне в преддверия ушей  
Влил прокажающий настой, чье свойство  
Так глубоко враждебно нашей крови...**



## ВСАСЫВАНИЕ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ

Распространение в организме поступивших ядов обеспечивается системой крово- и лимфообращения.

Переход токсического вещества в клетку через мембрану:

- **диффузия** - из-за градиента концентраций

Скорость диффузии ( $C_d$ ) прямо пропорциональна площади поверхности, через которую переносится вещество, и градиенту концентрации этого вещества и определяется законом Фика:  $C_d = KA(C_1 - C_2) / d$

$K$  - коэффициент диффузии данного соединения,  $C_1 - C_2$  - разность концентраций по обе стороны мембраны,  $A$  - площадь поверхности мембраны, через которую осуществляется транспорт,  $d$  - толщина мембраны.

# ВСАСЫВАНИЕ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ

## Закон Фика

$$C_d = KA(C_1 - C_2) / d$$

$K$  - коэффициент диффузии данного соединения,  $C_1 - C_2$  - разность концентраций по обе стороны мембраны,  $A$  - площадь поверхности мембраны, через которую осуществляется транспорт,  $d$  - толщина мембраны.

**Коэффициент диффузии  $K$**  зависит от молекулярной массы, пространственной конфигурации, степени ионизации, растворимости вещества в липидах.

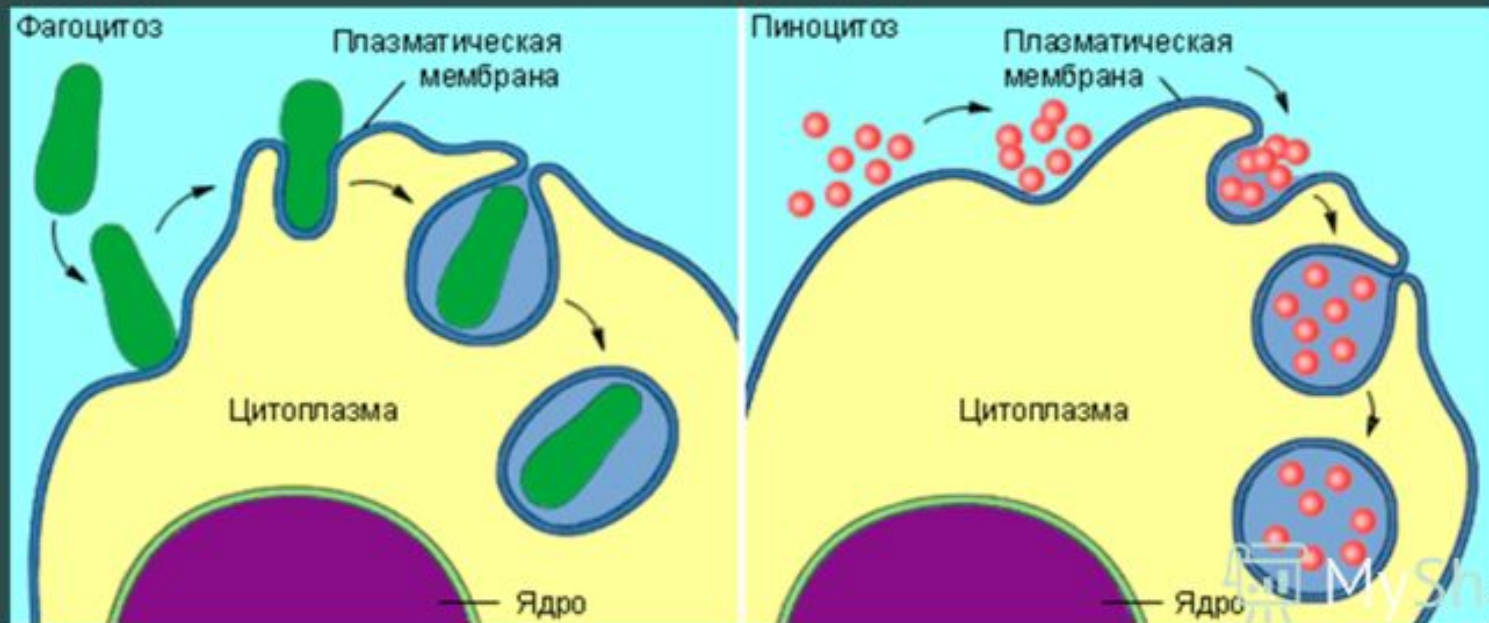
# ВСАСЫВАНИЕ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ

- **ПИНОЦИТОЗ** - выпячивание и обволакивание крупной молекулы
- **образование комплексов** при взаимодействии молекул с токсических веществ с молекулами переносчика (транспортной системы), входящего в состав мембраны.

# Активный транспорт

Фагоцитоз — захват и поглощение крупных частиц (например, фагоцитоз лимфоцитов, простейших и др)

Пиноцитоз — процесс захвата и поглощения капелек жидкости с растворенными в ней веществами.

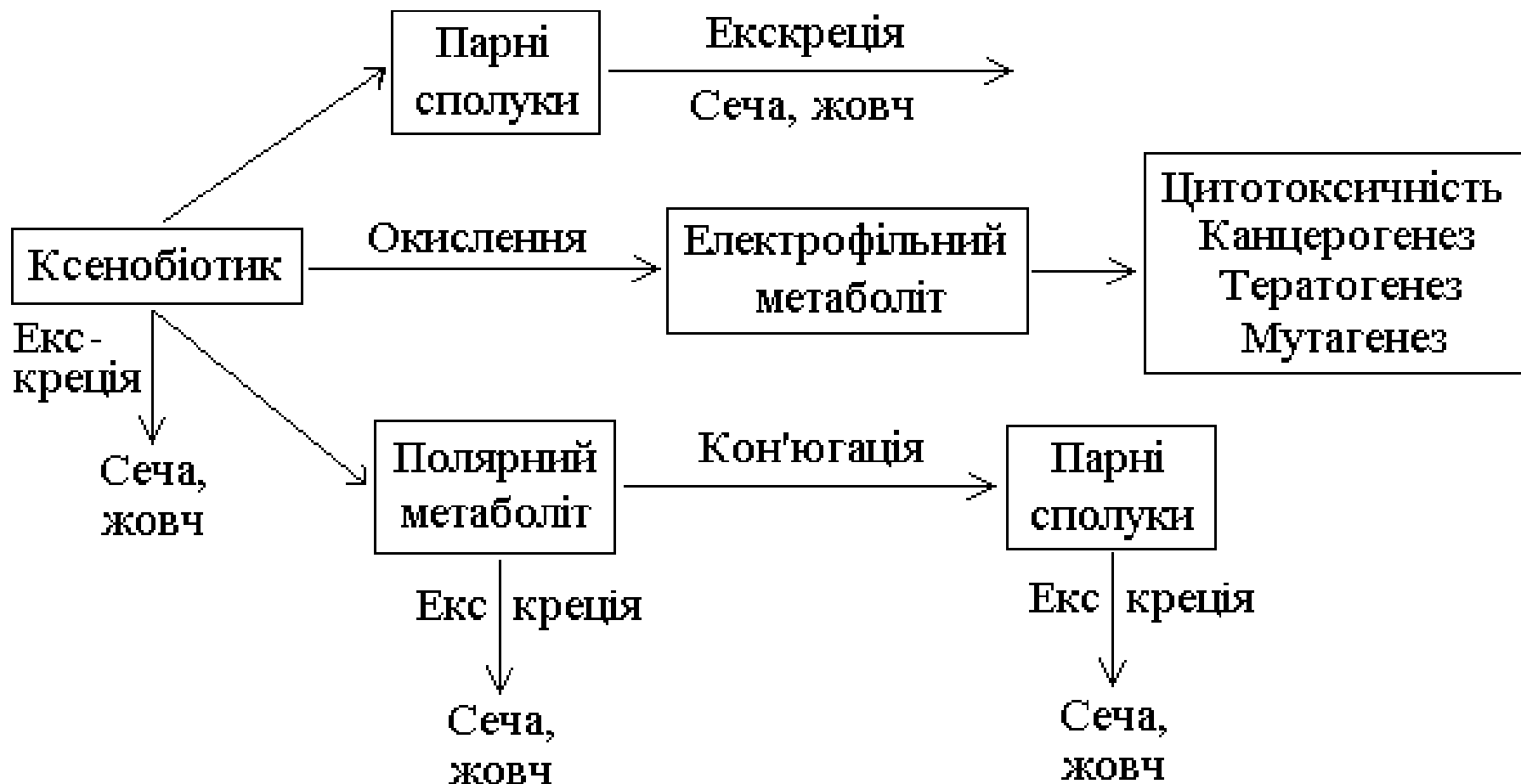


Метаболизм ядов. Первая и вторая фазы метаболизма.  
Летальный синтез.

**лекарственные вещества и яды +**  
**+ белки, липопротеиды, форменные элементы крови**  
→ **комплексы или химические соединения** →  
→ **метаболизируются с участием ферментов**  
почек, лёгких, кожи и ЖКТ, но наиболее активно в  
печени, в которой продуцируется значительное число  
ферментов.

Ферменты – конститутивные и индуцибельные -  
локализуются в митохондриях, микросомах, лизосомах  
печени.

К группе микросомальных ферментов относят специфические оксидазы, различные гидролазы и ферменты конъюгации.



Превращения ксенобиотиков (первая фаза)	Схема реакции
Гидроксилирование	$RH \rightarrow ROH$
Окисление по атому серы (сульфоокисление)	$R_1-S-R_2 \rightleftharpoons R_1-\underset{\text{O}}{\underset{  }{S}}-R_2$
Окислительное дезаминирование	$R_2CH-NH_2 \rightarrow R_2CH=O + NH_3$
Деалкилирование по азоту, кислороду, сере	$RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + H_2C=O$ $ROCH_3 \rightarrow ROH + H_2CO$ $RSCH_3 \rightarrow RSH + H_2CO$
Эпоксидирование	$R_1CH=CHR_2 \longrightarrow R_1CH-\underset{\text{O}}{\text{CHR}_2}$

**Вторая фаза - реакции конъюгации**, в результате которых чужеродное вещество, модифицированное ферментными системами ЭР, **связывается с эндогенными субстратами - глюкуроновой кислотой, серной кислотой, глицином, глутатионом.**

Образовавшийся конъюгат удаляется из организма. Ферменты, функционирующие во второй фазе обезвреживания ксенобиотиков, относят к классу трансфераз. Они характеризуются широкой субстратной специфичностью.



**Ферменты,  
участвующие в конъюгации**

**Метаболит,  
используемый для  
конъюгации /  
Активная форма**

Глутатионтрансфераза

Глутатион (GSH)

УДФ-глюкуронилтрансфераза

Глюкуронат / УДФ-  
глюкуронат

Сульфотрансфераза

Сульфат / ФАФС

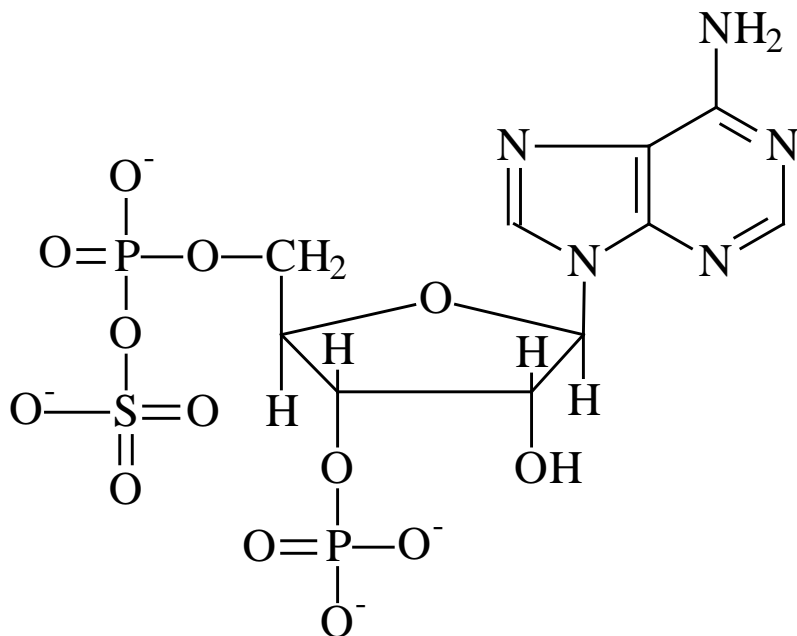
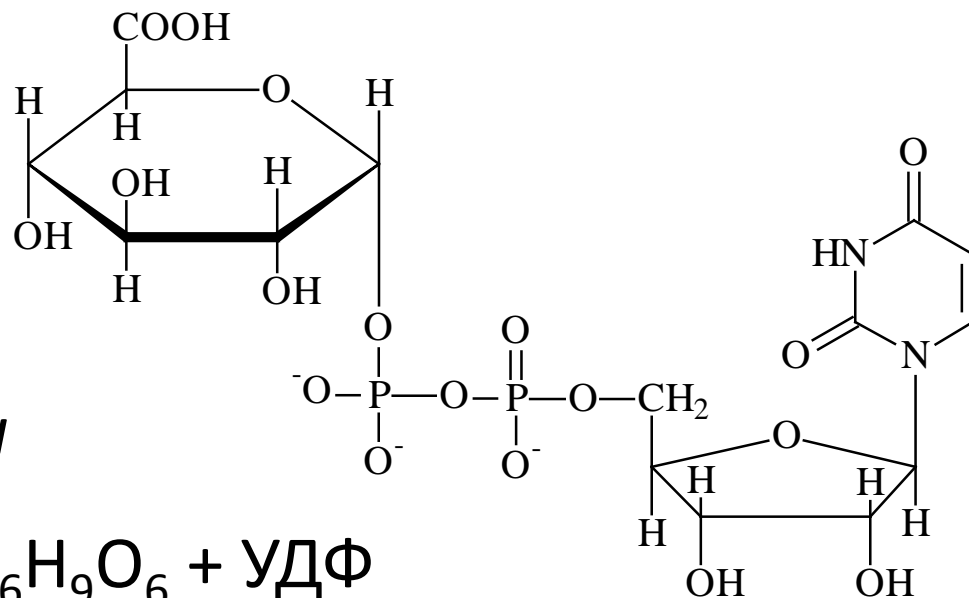
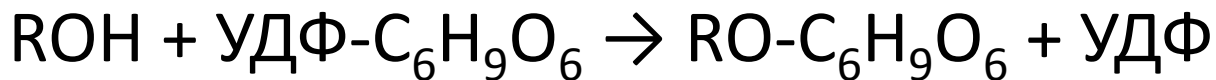
Ацетилтрансфераза

Ацетат / Ацетил КоА

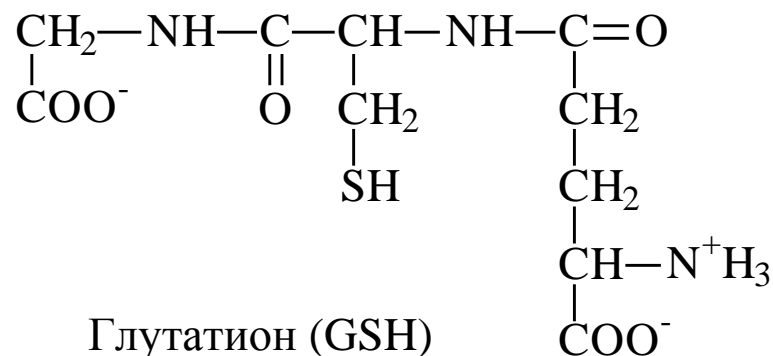
Метилтрансфераза

Метил / SAM

# Реакция с участием УДФ- глюкуронилтрансферазы



3'-Фосфоаденозин-5'-фосфосульфат(ФАФ-SO<sub>3</sub>H).



Глутатион (GSH)  
(Глу-Цис-Гли)

## Индукция защитных систем

Многие ферменты, участвующие в I и II фазе обезвреживания - индуцируемые белки.

Легенда: Ещё в древности царь Митридат знал, что если систематически принимать небольшие дозы яда, можно избежать острого отравления.

"Эффект Митридата" основан на индукции определённых защитных систем.

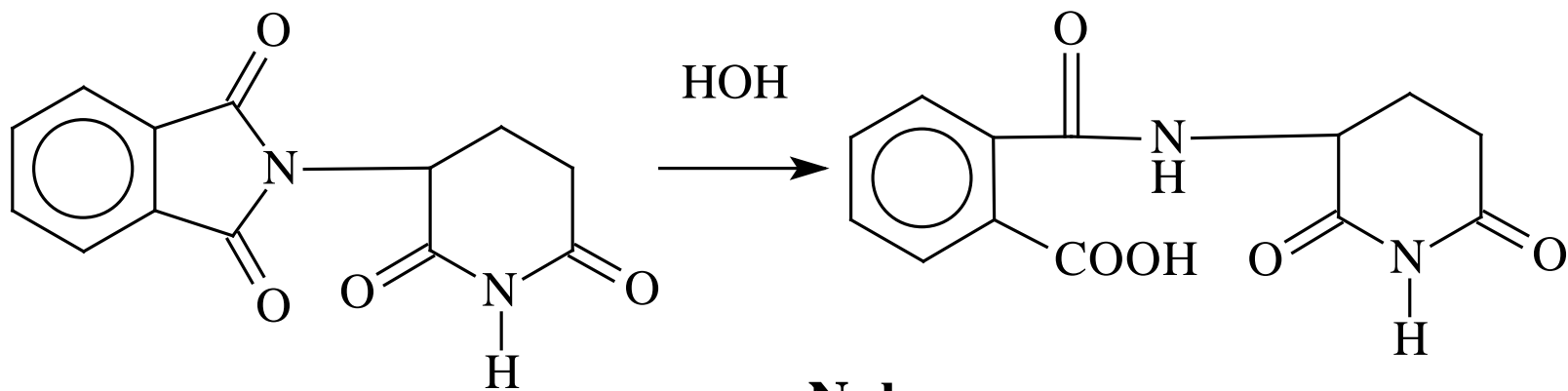
## ЛЕТАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ –

это синтез в организме в процессе биотрансформации веществ, которые имеют большую токсичность по сравнению с исходным продуктом .

ФОС → параоксон,

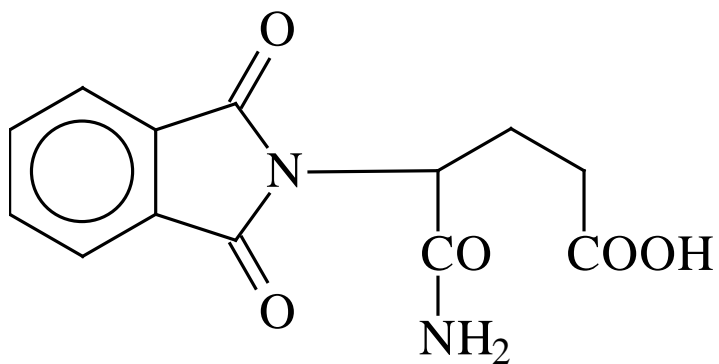
метанол → формальдегид и муравьиная кислота,

этиленгликоль → щавелевая кислота)

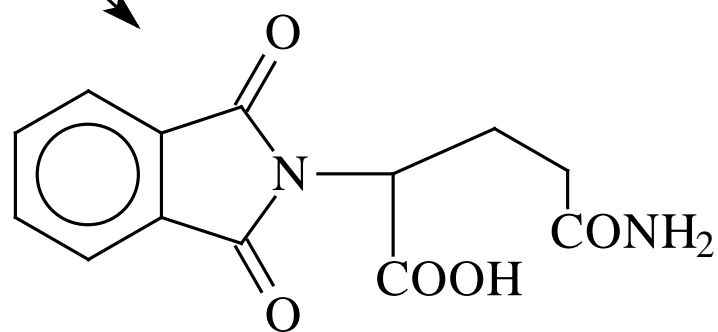


**талидомид**

**N-фталоилглутаримид**



**N-фталилизоглутамин**



**N-фталилглутамин**

# Посмертные изменения лекарственных веществ и ядов в трупах

При разложении тканей трупов

- образуются вещества, мешающие обнаружению и количественному определению ядов, вызвавших отравление;
- вещества, образующиеся при гниении трупов, дают такие же реакции, как и некоторые яды;
- изменениям подвергаются и некоторые ядовитые вещества, вызвавшие отравление.

Под влиянием специфических клеточных ферментов, **катепсинов**, происходит аутолиз (самопереваривание) клеток.

**Белковые вещества → более простые соединения**

**Аутолиз:** поджелудочная железа, печень, почки и др.

**Процесс гниения (путрификации) органов и тканей трупов под влиянием ферментов микроорганизмов:**

бактерии, находящиеся в кишках, проникают через их стенки и по кровеносным сосудам распространяются почти по всему трупу.