

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстык Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

ТУПНУСКА

ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина

«Токсикологическая химия-1»

Код дисциплины

TH 5201-1

Название и шифр ОП

6B10106 «Фармация»

Объем учебных часов/кредитов

120 часов (4 кредита)

Курс и семестр изучения

5, 9

Объем лекций

10

Шымкент, 2025

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстык Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

Лекционный комплекс разработан в соответствии с рабочей учебной программой дисциплины (силлабусом) «Токсикологическая химия-1» и обсужден на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии

Протокол № 25а, 26.06.2025г.

Зав.кафедрой, профессор



Ордабаева С.К.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

Кредит № 1

1. Тема 1 – Введение в токсикологическую химию. Основные разделы токсикологической химии. Основные направления химико-токсикологического анализа (ХТА). Организация проведения судебно-медицинской экспертизы в РК.

2. Цель: Ознакомить студентов с предметом токсикологическая химия и химико-токсикологическим анализом; с проблемами ХТА на современном этапе; задачами судебно-химической экспертизы отравлений; основными документами, регламентирующими производство судебно-химической экспертизы, чтобы студент знал и мог руководствоваться ими в своей практической деятельности.

3. Тезисы лекции

Токсикологическая химия – наука непосредственно связанная с токсикологией и химией.

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

Токсикологическая химия изучает и объясняет теоретические основы методов выделения, обнаружения и количественного определения токсичных веществ не только из объектов биологического происхождения, но и из других объектов исследования.

Основные задачи, стоящие перед токсикологической химией, это разработка новых и совершенствование известных методов выделения, обнаружения и количественного определения как самих токсикологически важных веществ, так и продуктов их метаболизма. А также внедрение этих методов в практику ХТА.

Возникла токсикологическая химия из потребностей судебно-медицинской токсикологии, изучающей умышленные, случайные и другие отравления.

В прошлом, до 1965 г, токсикологическая химия называлась – судебная химия, т.к. все исследования проводились в основном по заданию судебных органов. Заключения играли большую роль в вынесении приговора.

Программой фармацевтического образования предусмотрено изучение только этих 3-х разделов:

1. раздел – ХТА токсикологически важных веществ,
2. раздел – экспресс-анализ острых отравлений живых лиц,
3. раздел – ХТА объектов исследования на наличие наркотических и других одурманивающих веществ.

4. Иллюстративный материал: слайды, таблицы

5. Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь)

1. Предмет и задачи токсикологической химии.
2. Основные разделы токсикологической химии:
 - судебная химия – самый крупный и лучше всего разработанный раздел;

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

- ХТА объектов исследования на наличие наркотических и других одурманивающих средств;
 - экспресс-анализ острых отравлений.
3. Связь токсикологической химии с другими дисциплинами преподаваемыми на фармацевтическом факультете.
4. Основные направления токсикологической химии.
5. Объекты исследования.
6. Особенности ХТА.

1. Тема 2 – Группа веществ, изолируемых из биологического материала дистилляцией.

2. Цель: Ознакомить обучающихся с методиками проведения судебно-медицинских экспертиз химико-токсикологических исследований «летучих» ядов в соответствии с НД.

3. Тезисы лекции

Общая характеристика летучих ядов

Под термином «летучие яды» подразумевают класс токсичных жидким органических веществ высокой липофильности и летучести; летучим ядам также относят токсичные газы. Исторически в судебной химии считали летучим ядом вещество, изолируемое из биоматериала перегонкой с водяным паром. Включение органического вещества в группу летучих ядов определяется: впервых, его летучестью, т.е. низкой температурой фазового перехода жидкость- газ. Токсиканты этой группы в обычных условиях находятся в газовой фазе или легко в нее переходят из жидкого состояния. Во-вторых, летучие яды можно изолировать из биологических материалов методом перегонки (дистилляции) или микродиффузии. В-третьих, токсиканты этой группы идентифицируют и количественно определяют методом газовой хроматографии (ГХ) и газожидкостной хроматографии (ГЖХ) (парофазный метод). К летучим ядам относятся продукты перегонки нефти и большинство органических растворителей, применяемых в промышленности и быту, которые используют для растворения, разбавления или диспергирования материалов, нерастворимых в воде. Многие летучие растворители, например, керосины и бензины, являются сложными смесями сотен химических компонентов. В число летучих ядов включают алифатические углеводороды и их хлорпроизводные. спирты, эфиры, альдегиды, кетоны, разнообразные ароматические соединения и многочисленные токсичные газы. Летучие яды классифицируют в основном согласно их химической природе с учетом молекулярного строения и присутствующих в молекуле функциональных групп. Незначительные различия химической структуры летучего яда могут привести к ощущим различиям токсичности. Рассмотрим некоторые примеры летучих ядов различных химических классов: алифатические углеводороды и их галогенпроизводные (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и др.); циклические алканы и их галогенопроизводные (гексан, гексахлороциклогексан и др.); алканолы (алифатические спирты: метанол, этанол, и др.); альдегиды (муравьиный, уксусный и др.); кетоны (ацетон и др.); карбоновые кислоты (муравьиная, уксусная кислоты и др.); ароматические соединения (бензол, хлорзамещенные производные бензола, нитробензол, толуол, этилбензенол, ксиолы и др.); фенолы (фенол, крезолы, пентахлорфенол и хлорофенолы и др.) и т.д. Летучие яды легко абсорбируются через легкие, кожу и желудочно-кишечный тракт. Липофильность растворителей возрастает с увеличением молярной массы, а летучесть при этом уменьшается. Несмотря на различную степень опасности, все летучие яды дают токсические эффекты. Например, при воздействии органических растворителей наблюдаются наркотический эффект, раздражение кожных покровов и слизистых оболочек. Многие растворители - канцерогены для животных, но только часть из них проявляет канцерогенные свойства у человека.

Токсикодинамика и токсикокинетика летучих ядов. Токсикодинамика и токсикокинетика летучих ядов устанавливают связь между дозой, скоростью и механизмами при абсорбции, распределении и выведении летучего яда. Летучесть и липофильность органических растворителей влияют на степень абсорбции, механизмы и пути распределения и выведения. Поскольку многие летучие яды липофильны и имеют относительно низкую молекулярную массу, они свободно проникают через биологические мембранны путем пассивной диффузии.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

Абсорбция. Всасывание паров летучего соединения происходит преимущественно в альвеолах, хотя отчасти абсорбция начинается в верхних отделах дыхательных путей. Практически сразу устанавливается равновесие между молекулами газообразного соединения в альвеолярном воздухе и крови капилляров легких. Гидрофильные растворители, например, спирты и гликоли, имеют относительно высокие коэффициенты распределения в системе кровь-альвеолярный воздух, что связано с их высокой растворимостью в водной фазе (кровь). При абсорбции в кровь для восстановления концентрации токсиканта в альвеолярном воздухе дыхание учащается, соответственно возрастает кровоток к легким. Таким образом, восстанавливается соотношение концентраций С кровь/С альвеолы, что вновь приводит к увеличению легочной абсорбции. Органические растворители хорошо абсорбируются также из желудочно-кишечного тракта. Большинство растворителей полностью всасывается при приеме внутрь. Их всасывание начинается уже в ротовой полости как через слизистую оболочку, так и в результате заглатывания слюны, которая содержит растворенный яд. Максимальное содержание токсиканта в крови достигается в течение нескольких минут после приема внутрь. Содержимое желудочно-кишечного тракта препятствует абсорбции растворителей. Поступление растворителей в организм через кожу путем пассивной диффузии может сопровождаться локальными или системными эффектами. Скорость абсорбции через кожу зависит от концентрации растворителя, площади абсорбирующей поверхности, продолжительности воздействия, повреждений на коже и толщины ороговевшего слоя, липофильности и молярной массы летучего вещества.

Распределение. Растворители, всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта в систему портальной вены, попадают в печень и выделяются с желчью. Они могут также элиминироваться органами дыхания. Растворители, которые легко метаболизируются, подвержены элиминации еще до проникновения в артериальную кровь. Константа скорости печеночной элиминации зависит от количества токсиканта. Элиминация через легкие, напротив, представляет собой процесс первого порядка и константа скорости легочной элиминации не зависит от концентрации растворителя в крови. Скорость переноса летучих ядов зависит от скорости артериального кровотока и коэффициента распределения растворителя в системе ткань-кровь. Относительно гидрофильные вещества имеют разную растворимость в плазме. Липофильные растворители не взаимодействуют с белками плазмы и гемоглобином, но способны проникать в гидрофобные части их молекул. Липофильные растворители проникают в фосфолипиды, липопротеины и холестерин крови. Содержание органических растворителей в крови быстро падает на начальной стадии элиминации. Это связано с интенсивной диффузсией растворителя из крови в различные ткани. Жировые ткани увеличивают объем распределения липофильных растворителей, но равновесие с жировой тканью устанавливается медленно из-за незначительной (около 3 %) доли кровотока к ней. В процессе биотрансформации токсичность летучих ядов может изменяться. 37 Многие растворители плохо растворимы в воде и превращаются в относительно растворимые гидрофильные метаболиты, которые легко выводятся с мочой и/или желчью. Некоторые растворители в процессе метаболизма превращаются в активные метаболиты с цитотоксическими и/или мутагенными свойствами. Предшествующее введение индукторов или ингибиторов ферментов биотрансформации приводит к потенцированию или уменьшению токсичности растворителей, подвергающихся метаболизму. Ингибиторы метаболических ферментов обычно увеличивают токсичность растворителей. Защита от токсичных растворителей повышается при активации метаболических ферментов.

Механизмы токсичности летучих ядов. Летучие яды поражают в первую очередь легкие. Прямое повреждение легочных капилляров может вызвать химический пневмонит и геморрагическую бронхопневмонию, что способствует возникновению отека легких. Основным органом мишенью паров летучих органических растворителей является ЦНС. Многие токсичные газы, например угарный газ, и летучие гидриды р-элементов замещают и/или восстанавливают кислород в геме, проявляя, таким образом, свойства гемолитических токсикантов. Несмотря на общие черты токсичности, отдельные представители этой многочисленной группы токсичных веществ имеют некоторые особенности.

СИНИЛЬНАЯ КИСЛОТА

Синильная кислота (цианистоводородная кислота) - газ или бесцветная жидкость (г. кип. 25,6 °C, т. пл. - 13,3 °C, плотность 0,699), имеет запах горького миндаля, легко смешивается с водой и с рядом органических растворителей. При - 13,3 °C синильная кислота затвердевает, образуя волокнистую кристаллическую массу. Синильная кислота является слабой кислотой. Ее вытесняют из солей даже углекислоты и слабые органические кислоты.

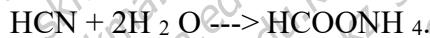
ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстик Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

В свободном состоянии в природе сиnilльная кислота не встречается. Она встречается в виде химических соединений, к числу которых относятся гликозиды (амигдалин, пруназин, дур-рин и др.). Амигдалин содержится в семенах горького миндаля, косточках персиков, абрикосов, слив, вишен, в листьях лавровишины и др. Этот гликозид под влиянием фермента эмульсина, а также под влиянием кислот разлагается на глюкозу, бензальдегид и сиnilльную кислоту. Пруназин содержится в пенсильванской вишне, а дурринг — в просе. Сиnilльная кислота может образовываться при горении целлULOИда. Следы этой кислоты содержатся в табачном дыме.

Соли сиnilльной кислоты (цианиды) легко гидролизуются в воде. При хранении водных растворов цианидов при доступе диоксида углерода они разлагаются:



В водных растворах разлагаются не только цианиды, но и сама сиnilльная кислота:



Применение. Действие на организм. Сиnilльная кислота и ее соли применяются для синтеза ряда органических соединений, при добывче золота, для дезинфекции и дезинсекции, для борьбы с вредителями растений и т. д. Из соединений сиnilльной кислоты, применяемых в народном хозяйстве, большое значение имеют цианиды натрия и калия.

Сиnilльная кислота и ее соли очень ядовиты. По токсичности сиnilльная кислота превосходит многие известные яды. Поэтому с сиnilльной кислотой и ее солями следует обращаться очень осторожно. Следует помнить, что от прибавления сильных кислот к цианидам сразу же выделяется сиnilльная кислота, которая может быть причиной тяжелых, а иногда и смертельных отравлений. Отравления могут давать и различные соединения сиnilльной кислоты (хлорциан, бромциан и др.). Отмечены случаи отравления людей семенами миндаля. По данному М. Д. Швайковой (1975), смерть у взрослых может наступить при поедании 40-60 штук, а у детей 10-12 штук семян миндаля. При вдыхании больших концентраций сиnilльной кислоты смерть может наступить мгновенно от остановки дыхания и сердца. Учитывая высокую токсичность сиnilльной кислоты и ее солей, работать с ними в лаборатории можно только в вытяжном шкафу с хорошей вентиляцией.

Сиnilльная кислота угнетает внутриклеточные железосодержащие дыхательные ферменты. При угнетении цитохромоксидазы сиnilльной кислотой клетки организма не усваивают кислород, поступающий с кровью. В результате этого наступает клеточное кислородное голодание, несмотря на то, что кровь насыщена кислородом. Цианиды также могут блокировать гемоглобин крови, нарушая его функции.

Сиnilльная кислота может поступать в организм с вдыхаемым воздухом и частично через неповрежденную кожу, а цианиды — через пищевой канал.

Метаболизм. Метаболитом сиnilльной кислоты является тиоцианат (роданид), который образуется в организме при конъюгации цианидов с серой под влиянием фермента роданазы.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA —1979—	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65	

Обнаружение синильной кислоты и цианидов

Изолирование синильной кислоты и цианидов из биологического материала производят перегонкой с водяным паром. Для этой цели собирают 3-5 мл первого дистиллята в пробирку,

содержащую 2 мл 2 %-го раствора гидроксида натрия. Поскольку синильная кислота быстро разлагается в организме, исследование биологического материала на наличие этой кислоты и ее солей желательно проводить сразу же после вскрытия трупов.

При отравлении синильной кислотой и цианидами на химико-токсикологическое исследование берут желудок с содержимым, печень и почки. Ввиду быстрого разложения синильной кислоты и цианидов в тканях организма эти яды можно обнаружить в содержимом желудка и не обнаружить в паренхиматозных органах.

При заключении об отравлении синильной кислотой и цианидами (на основании результатов химико-токсикологического анализа биологического материала) следует учитывать то, что цианиды в небольших количествах (около 6 мкг %) могут быть в моче лиц, неподвергавшихся воздействию этих соединений. В моче курящих количество цианидов может быть почти в 3 раза больше, чем в крови некурящих. В крови цианиды могут образовываться и посмертно.

Для обнаружения синильной кислоты в дистиллятах применяют несколько реакций, из которых наиболее доказательной является реакция образования берлинской лазури. Другие описанные ниже реакции используют как вспомогательные, а также для обнаружения цианидов в порошках, жидкостях и в других объектах.

Реакции на синильную кислоту и ее соли выполняют под тягой.

Реакция образования берлинской лазури.

Реакция образования роданида железа.

Реакция образования бензидиновой сини.

Реакция с пикриновой кислотой.

Обнаружение цианидов методом микродиффузии.

ФОРМАЛЬДЕГИД

Формальдегид (альдегид муравьиной кислоты)-газ, хорошо растворимый в воде, обладающий острым специфическим запахом. Водный раствор, содержащий 36,5—37,5 % формальдегида, называется формалином. Формальдегид образуется при неполном сгорании метана, при окислении метилового спирта и т. д. Газообразный формальдегид при комнатной температуре легко полимеризуется с образованием параформальдегида.

Известно несколько продуктов полимеризации газообразного формальдегида. Один из полимеров формальдегида называется триоксиметилен ($\text{CH}_2\text{O})_3$. Он имеет температуру плавления 63—64°C. В водных растворах также образуется параформальдегид, относящийся к полиоксиметиленам, которые являются продуктами полимеризации

ОНДҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

значительно большего числа молекул формальдегида. Параформальдегид при нагревании, особенно в присутствии кислот, частично деполимеризуется с образованием газообразного формальдегида.

Формальдегид изолируют из биологического материала путем перегонки с водяным паром. Однако этим методом перегоняется только незначительная часть формальдегида. Считают, что формальдегид в водных растворах находится в виде гидрата (метиленгликоля), который трудно отгоняется с водяным паром:



Применение. Действие на организм. Формальдегид широко используется в промышленности для получения пластических масс и фенолоформальдегидных смол, дубления кож, консервирования анатомических препаратов, получения гексаметилентетрамина, синтетического каучука, протравливания зерна, обработки помещений, тары с целью дезинфекции.

Формальдегид проявляет дубящее, антисептическое и дезодорирующее действие,. При вдыхании небольших количеств формальдегида он раздражает верхние дыхательные пути. При вдыхании больших концентраций формальдегида может наступить внезапная смерть в результате отека и спазма голосовой щели. При попадании формальдегида в организм через рот могут наступить некротические поражения слизистой оболочки рта, пищевого канала, появляется слюнотечение, тошнота, рвота, понос. Формальдегид угнетает центральную нервную систему, в результате этого может произойти потеря сознания, появляются судороги. Под влиянием формальдегида развиваются дегенеративные поражения печени, почек, сердца и головного мозга. Формальдегид оказывает влияние на некоторые ферменты. 60—90 мл формалина являются смертельной дозой.

Метаболизм. Метаболитами формальдегида являются метиловый спирт и муравьиная кислота, которые, в свою очередь, подвергаются дальнейшему метаболизму.

Обнаружение формальдегида

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения формальдегида $\text{H}-\text{CHO}$ применяют реакции с хромотроповой кислотой, фуксинсернистой кислотой, с раствором кодеина в серной кислоте, с резорцином и др.

Реакция с хромотроповой кислотой.

Реакция с фуксинсернистой кислотой.

Реакция с метиловым фиолетовым.

Реакция с кодеином и серной кислотой.

Реакция восстановления ионов серебра.

Реакция с реагентом Фелинга.

Обнаружение формальдегида методом микродиффузии.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

Обнаружение ацетона

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения **ацетона** применяют реакции с **растворами йода, нитропруссида натрия, фурфурова, о -нитробензальдегида** и метод **микродиффузии.**

Реакция образования йодоформа.

Реакция с нитропруссидом натрия.

Реакция с о -нитробензальдегидом.

Метод микродиффузии.

ХЛОРОФОРМ

Хлороформ (трихлорметан) CHCl_3 — бесцветная прозрачная летучая **жидкость** с характерным запахом. Смешивается с **диэтиловым эфиром, этиловым спиртом** и другими органическими **растворителями**, слабо растворяется в **воде** (см. табл. 1). Под влиянием света, **воздуха**, влаги и **температуры** **хлороформ** постепенно разлагается. При этом могут образовываться **фосген**, муравьиная и **соляная кислоты**.

Применение. Действие на организм. **Хлороформ** широко используется в **химической промышленности** и в **химических лабораториях** как **растворитель**. Раньше он применялся в медицине для наркоза. В настоящее время **хлороформ** в смеси с другими лекарственными препаратами используется для растирания. **Пары хлороформа** легко проникают в **организм** с вдыхаемым **воздухом**. **Хлороформ** действует на центральную нервную систему, вызывая наркоз. Он накапливается в **тканях**, богатых **жиром**. При больших количествах **хлороформа**, поступившего в **организм**, могут появляться дистрофические изменения во внутренних органах, особенно в печени. При отравлении **хлороформом** смерть наступает от остановки **дыхания**.

Метabolизм. **Хлороформ**, поступивший в **организм**, быстро исчезает из крови. Через 15—20 мин с выдыхаемым **воздухом** в неизмененном виде выделяется 30—50 % **хлороформа**. В течение часа через легкие выделяется до 90 % **хлороформа**, поступившего в **организм**. Однако еще и через 8 ч в крови можно обнаружить незначительные количества **хлороформа**. Часть **хлороформа** подвергается биотрансформации. При этом в качестве **метаболитов** образуются **оксид углерода (IV)** и **хлороводород**. При химико-токсикологических исследованиях основными объектами анализа на наличие **хлороформа** в **организме** являются выдыхаемый **воздух**, богатые **жиром ткани** трупов и печень.

Обнаружение хлороформа

Хлороформ, содержащийся в дистилляте, можно обнаружить по наличию **хлора** в его **молекуле**, а также при помощи реакций Фудживара, образования **изонитрила**, реакций с **резорцином**, с **реактивом Фелинга** и др. Большинство этих реакций **дают** и некоторые другие хлорсодержащие **вещества**, имеющие токсикологическое значение.

Реакция отщепления хлора.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстик Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

Реакция Фудживара.

Реакция с резорцином.

Реакция образования изонитрила.

Реакция с реагентом Фелинга.

Предварительная проба на хлороформ и другие хлорпроизводные в моче. Для обнаружения хлороформа и других хлорпроизводных в моче применяют предварительную пробу, основанную на реакции Фудживара. В пробирку вносят 1 мл мочи, прибавляют 1 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия и 1 мл свеже-перегнанного пиридина.

Содержимое пробирки взбалтывают и нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 мин. Появление розовой или красной окраски указывает на наличие в моче хлороформа или других трихлорпроизводных углеводородов. При этом необходимо производить «холостой» опыт, так как пары некоторых веществ, которые могут находиться в воздухе, тоже дают эту реакцию.

ХЛОРАЛГИДРАТ

Хлоралгидрат - бесцветные кристаллы или мелкокристаллический порошок с характерным острым запахом и слегка горьковатый, растворяется в воде, этиловом спирте, диэтиловом эфире и хлороформе. Хлоралгидрат гигроскопичен и медленно улетучивается на воздухе.

Применение. Действие на организм. Хлоралгидрат применяется в медицине как спокаивающее, снотворное и анальгезирующее средство. В больших дозах хлоралгидрат может вызывать отравление. По токсическому действию хлоралгидрат близкий к хлороформу. Он применяется при психических возбуждениях и как противосудорожное средство при столбняке, эклампсии и при других заболеваниях. В определенных дозах хлоралгидрат применяется как снотворное средство.

Метаболизм. Хлоралгидрат быстро вс�ывается в кровь из пищевого канала. В организме он подвергается метаболизму. Метаболитами хлоралгидрата являются трихлорэтанол и трихлоруксусная кислота. Считают, что токсическое действие хлоралгидрата на организм объясняется образованием трихлорэтанола. Трихлоруксусная кислота в организме может образовываться двумя путями: непосредственно из хлоралгидрата и из трихлорэтанола.

Трихлорэтанол из организма выделяется с мочой в виде глюкуронида. После смерти, наступившей в результате отравления хлоралгидратом, определенное количество его в неизмененном виде можно обнаружить в печени и желудке.

Обнаружение хлоралгидрата

Хлоралгидрат дает все реакции, которые в химико-токсикологическом анализе применяются для обнаружения хлороформа. Это объясняется тем, что применяемые в химико-токсикологическом анализе реакции на хлороформ производятся в присутствии щелочи, под влиянием которой хлоралгидрат разлагается с выделением хлороформа:



ОНДҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

Для отличия хлоралгидрата от хлороформа может быть использована реакция с реактивом Несслера. Эту реакцию дает хлоралгидрат, содержащий альдегидную группу. Не дает этой реакции хлороформ.

Реакция с реактивом Несслера.

Отличие хлоралгидрата от хлороформа.

Предварительная проба на хлоралгидрат в моче.

ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫЙ УГЛЕРОД

Четыреххлористый углерод CCl_4 — прозрачная жидкость со своеобразным запахом (т. кип. 75—77 °C). Он смешивается в любых соотношениях с ацетоном, бензолом, бензином, сероуглеродом и другими органическими растворителями. В воде при 20 °C растворяется около 0,01 % четыреххлористого углерода. Четыреххлористый углерод не огнеопасен, его пары в несколько раз тяжелее воздуха.

Применение. Действие на организм. Четыреххлористый углерод широко применяется в промышленности как растворитель жиров, смол, каучука. Он используется как консервант при обработке меха, а также применяется для удаления жирных пятен из одежды.

Четыреххлористый углерод входит в состав жидкостей для наполнения огнетушителей. Тяжелые пары четыреххлористого углерода нарушают контакт горящих предметов с кислородом воздуха. Это приводит к прекращению процесса горения. Однако при высокой температуре в результате разложения четыреххлористого углерода могут образовываться фосген и другие ядовитые вещества, вызывающие отравление.

Четыреххлористый углерод применяется в ветеринарии в качестве противоглистного средства.

Четыреххлористый углерод поступает в организм при вдыхании его паров, а также может поступать через неповрежденную кожу и пищевой канал. Четыреххлористый углерод неравномерно распределяется в организме. Количество его в ткани, богатой жирами, в несколько раз больше, чем в крови. Содержание четыреххлористого углерода в печени и в костном мозгу значительно выше, чем в легких. В эритроцитах крови трупов содержится четыреххлористого углерода примерно в 2,5 раза больше, чем в плазме. Он обладает наркотическим действием, поражает центральную нервную систему. Поступление в организм больших его доз вызывает тяжелые дистрофические изменения в печени, почках, сердце и в других органах. Смертельная доза четыреххлористого углерода составляет 30—60 мл.

Метаболизм. Четыреххлористый углерод быстро выделяется из организма. Уже через 48 ч после поступления в организм его нельзя обнаружить в выдыхаемом воздухе. Его метabolитами являются хлороформ и оксид углерода (IV).

Обнаружение четыреххлористого углерода

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения четыреххлористого углерода ССЦ в дистиллятах применяют ряд реакций, большинство которых дают и другие хлорпроизводные углеводородов.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

Реакция отщепления хлора.

Реакция Фудживара.

Реакция образования изонитрила.

Реакция с резорцином.

Реакция с 2,7-диоксинафталином.

Предварительная проба на четыреххлористый углерод в моче.

ДИХЛОРЭТАН

Известны два изомера дихлорэтана ($C_2H_4Cl_2$): 1,1-дихлорэтан и 1,2-дихлорэтан.

1,1-Дихлорэтан (хлористый этилиден) CH_3CHCl_2 — бесцветная жидкость (плотность 1,189 при 10 °C), кипящая при 58 °C. 1,2-Дихлорэтан (хлористый этилен) $Cl—CH_2—CH_2—Cl$ — жидкость (плотность 1,252 при 20 °C), кипящая при 83,7 °C. В промышленности 1,2-дихлорэтан более широко используется, чем 1,1-дихлорэтан.

1,2-Дихлорэтан слабо растворяется в воде, хорошо растворяется в большинстве органических растворителей. Он стоек к действию кислот и щелочей. Воспламеняется с трудом. Технический 1,2-дихлорэтан содержит примесь трихлорэтилена $Cl—CH=CCl_2$.

Применение. Действие на организм. 1,2-Дихлорэтан является более токсичным, чем 1,1-дихлорэтан. В промышленности 1,2-дихлорэтан используется как растворитель жиров, восков, смол, парафинов и других веществ. Его применяют и в химических лабораториях для экстракции многих органических веществ из водных растворов. 1,2-Дихлорэтан используется для извлечения жира из шерсти животных, для химчистки одежды. Пары 1,2-дихлорэтана проникают в организм через дыхательные пути. Этот препарат в жидком состоянии может проникать в организм через неповрежденную кожу. Известны случаи отравления 1,2-дихлорэтаном, ошибочно принятым внутрь вместо спиртных напитков. Картина отравления 1,2-дихлорэтаном подобна картине отравления четыреххлористым углеродом. 1,2-Дихлорэтан вызывает поражения центральной нервной системы, печени, почек и сердечной мышцы.

После приема токсической дозы 1,2-дихлорэтана внутрь наблюдаются рвота, понос, боли в области печени, вздутие живота, уремия. 15—50 мл 1,2-дихлорэтана в большинстве случаев вызывают смерть. В литературе имеются сведения о том, что 1,2-дихлорэтан оказывает канцерогенное и мутагенное действие на организм (по Р. Лудевигу и К. Лосу, 1983).

Выделение дихлорэтана из биологического материала. Выделение дихлорэтана из биологического материала производится путем перегонки с водяным паром. На исследование берут первые порции дистиллята. В тех случаях, когда имеются специальные указания провести исследование биологического материала на наличие 1,2-дихлорэтана, получают около 300 мл дистиллята, который подвергают повторной перегонке и собирают первые 200 мл дистиллята. Этот дистиллят дважды подвергают перегонке с дефлегматором. Последний дистиллят (объемом 10 мл), полученный при

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

отгонке жидкости с дефлэгматором, подвергают исследованию на наличие 1,2-дихлорэтана.

Обнаружение 1, 2-дихлорэтана

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения дихлорэтана (1,2-дихлорэтана) C1—CH₂—CH₂—C1 применяют ряд реакций, которые дают и другие хлорпроизводные углеводородов. Кроме общих реакций на хлорпроизводные углеводородов для обнаружения 1,2-дихлорэтана используются и некоторые специфические реакции.

Реакция Фудживара.

Реакция отщепления атомов хлора.

Реакция образования этиленгликоля и обнаружение его после переведения в формальдегид.

Реакция образования ацетиленида меди.

Реакция с хинолином.

Предварительная проба на дихлорэтан в моче.

ТЕТРАЭТИЛСВИНЕЦ

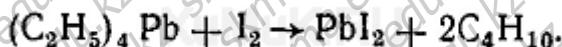
Тетраэтилсвинец (ТЭС) (C₂H₅)₄Pb — прозрачная бесцветная жидкость (т. кип. 195—200 °C с разложением), имеющая раздражающий запах. Очень разбавленные растворы ТЭС имеют приятный фруктовый запах. ТЭС почти нерастворим в воде, легко растворяется в бензине, хлороформе, этиловом спирте, диэтиловом эфире и в ряде других органических растворителей. Он так же хорошо растворяется в жирах и маслах. ТЭС перегоняется с водяным паром. Он горит на воздухе, образуя желтовато-белый дым. ТЭС разлагается под влиянием температуры, солнечных, ультрафиолетовых и рентгеновских лучей. Он начинает разлагаться при 135 °C, а при 400 °C разлагается со взрывом. Под влиянием кислот и галогенов ТЭС разлагается с образованием триэтил- и диэтилпроизводных свинца, а при дальнейшем разложении образуются неорганические соли свинца.

Применение. Действие на организм. ТЭС составляет свыше 50 % так называемой этиловой жидкости, которую прибавляют к бензину или керосину как антидетонатор. Бензин и керосин, к которым прибавлен ТЭС (этиловая жидкость), называются этилированными. Жидкость, применяемую для этилирования бензина или керосина, подкрашивают в красный, оранжевый или синий цвет. ТЭС, этиловая жидкость, этилированные бензин и керосин являются токсичными. ТЭС и содержащие его жидкости вызывают отравление после поступления их в организм с вдыхаемым воздухом или через неповрежденную кожу. Наблюдаются расстройство центральной нервной системы: появляется головная боль, состояние возбуждения, бессонница, расстройство зрения, судороги. Смерть наступает в течение первых 2—5 суток. Если смерть не наступила, то в дальнейшем развиваются признаки хронического отравления свинцом.

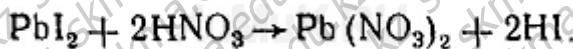
ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстик Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

Выделение ТЭС из биологического материала. Органы трупов, подлежащие исследованию на наличие ТЭС, измельчают и вносят в колбу аппарата для перегонки ядовитых веществ с водяным паром. Дистиллят собирают в приемник и уловитель, в которые вносят по 30 мл насыщенного спиртового раствора иода. Затем производят перегонку ТЭС с водяным паром, собирая 50—100 мл дистиллята.

После окончания перегонки ТЭС с водяным паром содержимое приемника и уловителя соединяют и оставляют при комнатной температуре на 30 мин. При этом ТЭС разлагается раствором иода:



После отстаивания жидкости в течение 30 мин ее переносят в фарфоровую чашку и на водяной бане выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 50%-м растворе азотной кислоты. Полученный раствор снова выпаривают досуха. При этом образуется нитрат свинца:



Сухой остаток, содержащий нитрат свинца, растворяют в воде и исследуют на наличие ионов свинца.

Описанный метод позволяет выделить 0,3 мг ТЭС из 100 г биологического материала. Исследование биологического материала на наличие ТЭС производят сразу же после получения соответствующих объектов. Не обнаружив ТЭС в биологическом материале его подвергают исследованию на наличие продуктов разложения этого препарата. С этой целью содержимое колбы, из которой производилась отгонка ТЭС, вносят в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане почти досуха. Оставшийся при этом биологический материал разрушают смесью серной и азотной кислот, а затем минерализуют исследуют на наличие ионов свинца.

При исследовании пищевых продуктов растительного происхождения и одежды на наличие ТЭС из этих объектов его изолируют путем настаивания с органическими растворителями.

Обнаружение ионов свинца

Для обнаружения ионов свинца, образующихся в результате разложения ТЭС, применяют реакции с иодидом калия, хроматом калия, сероводородной водой и др. Выполнение этих реакций описано ниже.

Обнаружение ТЭС в нефтепродуктах.

4. Иллюстративный материал: слайды, таблицы

5. Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь)

- Что изучает токсикокинетика?

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстик Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

2. Объясните поведение токсичных веществ в организме с точки зрения классической токсикокинетики.
3. Чем определяется практическая цель токсикокинетики?
4. От каких факторов зависят токсикокинетические характеристики ксенобиотика?
5. В каких случаях кинетика ксенобиотика может быть описана однокамерной моделью?
6. В каких случаях кинетика ксенобиотика может быть описана многокамерной моделью?
7. Что собой представляет структурная основа физиологической токсикокинетической модели?

1. Тема 3 – Группа веществ, изолируемых из биологического материала дистилляцией.

2. Цель: Ознакомить обучающихся с методиками проведения судебно-медицинских экспертиз химико-токсикологических исследований «летучих» ядов в соответствии с НД.

3. Тезисы лекции

МЕТИЛОВЫЙ СПИРТ

Метиловый спирт (метанол) - бесцветная жидкость (т. кип. 64,5 °C, плотность 0,79), смешивающаяся во всех соотношениях с водой и многими органическими растворителями. Метиловый спирт ядовит, он горит бледно-голубым некоптящим пламенем, с хлоридом кальция дает соединение $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{CH}_3\text{OH}$, а с оксидом бария образует кристаллы $\text{BaO} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$. Метиловый спирт по запаху и вкусу почти не отличается от этилового. Известны случаи отравления метиловым спиртом, ошибочно принятным вместо этилового.

В природе метиловый спирт в свободном состоянии почти не встречается.

Распространены его производные — эфирные масла, сложные эфиры и др. Раньше метиловый спирт получали путем сухой перегонки дерева. Поэтому и до сих пор неочищенный метиловый спирт, полученный сухой перегонкой дерева, называют древесным спиртом. В настоящее время используется несколько промышленных синтетических способов получения метилового спирта.

Применение. Действие на организм. Метиловый спирт широко используется в промышленности как растворитель лаков, красок, как исходное вещество для получения хлористого метила, диметилсульфата, формальдегида и ряда других химических соединений. Он применяется для денатурации этилового спирта, входит в состав антифриза.

Метиловый спирт может поступать в организм через пищевой канал, а также с вдыхаемым воздухом, содержащим пары этого спирта. В незначительных количествах метиловый спирт может проникать в организм и через кожу. Токсичность метилового спирта зависит от обстоятельств отравления и индивидуальной восприимчивости. Под влиянием метилового спирта происходит поражение сетчатки глаза и зрительного нерва, а иногда наступает неизлечимая слепота. Появление слепоты ряд авторов объясняют не действием метилового спирта, а действием его метаболитов (формальдегида и муравьиной кислоты). Метиловый спирт нарушает окислительные процессы и кислотно-щелочное равновесие в клетках и тканях. В результате этого наступает ацидоз. Отравление метиловым спиртом в

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстик Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

ряде случаев заканчивается смертью. Опасность появления слепоты возникает уже после приема 4—15 мл метилового спирта. Смертельная доза принятого внутрь метилового спирта составляет 30—100 мл. Смерть наступает в результате остановки дыхания, отека головного мозга и легких, коллапса или уремии. Местное действие метилового спирта на слизистые оболочки проявляется сильнее, а наркотическое действие — слабее, чем у этилового спирта.

Одновременное поступление метилового и этилового спиртов в организм уменьшает токсичность метилового спирта. Это объясняется тем, что этиловый спирт уменьшает скорость окисления метилового спирта почти на 50 %, а следовательно, и уменьшает его токсичность.

Метаболизм. Метиловый спирт, поступивший в организм, распределяется между органами и тканями. Наибольшее количество его накапливается в печени, а затем в почках. Меньшие количества этого спирта накапливаются в мышцах, жире и головном мозгу. Метаболитом метилового спирта является формальдегид, который окисляется до муравьиной кислоты. Часть этой кислоты разлагается на оксид углерода (IV) и воду. Некоторое количество метилового спирта, не подвергшегося метаболизму, выделяется с выдыхаемым воздухом. Он может выделяться с мочой в виде глюкуронида. Однако с мочой могут выделяться и небольшие количества неизмененного метилового спирта. Метиловый спирт окисляется в организме медленнее, чем этиловый спирт.

При заключении об отравлении метиловым спиртом следует иметь в виду, что в организме (в норме) может содержаться 0,01—0,3 мг % метилового спирта и около 0,4 мг % муравьиной кислоты.

Обнаружение метилового спирта

Учитывая летучесть метилового спирта при изолировании его из биологического материала путем перегонки с водяным паром, приемник для дистиллята необходимо охлаждать холодной водой или льдом. Полученный дистиллят в большинстве случаев содержит незначительные количества метилового спирта. Поэтому этот дистиллят подвергают двух- или трехкратной перегонке с дефлегматором. Только после дефлегмации в дистилляте определяют наличие метилового спирта.

Для обнаружения метилового спирта применяют ограниченное число реакций на этот спирт. Большинство из них проводят после переведения его в формальдегид. Наличие метилового спирта можно доказать реакцией с калициловой кислотой.

ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ

Этиловый спирт C_2H_5OH (этанол, этиловый алкоголь, винный спирт) — бесцветная, летучая жидкость с характерным запахом, жгучая на вкус (пл. 0,813—0,816, т. кип. 77—77,5 °C). Этиловый спирт горит синеватым пламенем, смешивается во всех соотношениях с водой, диэтиловым эфиром и многими другими органическими растворителями, перегоняется с водяным паром.

Этиловый спирт получают путем брожения крахмалсодержащих продуктов (зерно, картофель), фруктов, сахара и т. д. Полученный брожением этиловый спирт отгоняют и получают спирт-сырец, который очишают путем ректификации. Спирт-сырец и самогон,

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

изготовленные в домашних условиях, содержат некоторое количество сивушных масел, состав и свойства которых описаны ниже (см. гл. IV, § 10). Сивушные масла относительно медленно метаболизируются в организме. Поэтому продолжительность действия их на организм большая, чем этилового спирта.

Применение этилового спирта. Этиловый спирт широко используется в промышленности как растворитель и исходный продукт для получения многих химических соединений. Этот спирт используется в медицине как дезинфицирующее средство.

В химических лабораториях он применяется как растворитель, входит в состав многих спиртных напитков.

Действие на организм и токсичность. Этиловый спирт может поступать в организм несколькими путями: при приеме внутрь, при внутривенном введении, а также через легкие в виде паров с вдыхаемым воздухом.

Поступивший в организм этиловый спирт действует на кору головного мозга. При этом наступает опьянение с характерным алкогольным «возбуждением». Это возбуждение не является результатом усиления возбудительного процесса, а возникает из-за ослабления процесса торможения. Таким образом, под влиянием алкоголя проявляется преобладание процессов возбуждения над процессами торможения. В больших дозах этиловый спирт вызывает угнетение функций как спинного, так и продолговатого мозга. При этом может наступить состояние длительного глубокого наркоза с потерей рефлексов и угнетением жизненно важных центров. Под влиянием этолового спирта может наступить смерть в результате паралича дыхательного центра.

О токсичности этилового спирта свидетельствует наличие случаев острых отравлений этим спиртом. В последнее десятилетие острые отравления этоловым спиртом занимают первое место (около 60%) среди отравлений другими токсическими веществами. Алкоголь не только вызывает острые отравления, но и способствует скоропостижной смерти от других заболеваний (прежде всего, от заболеваний сердечно-сосудистой системы).

Степень токсичности этилового спирта зависит от дозы, концентрации его в напитках, от наличия в них сивушных масел и других примесей, прибавляемых для придания напиткам определенного запаха и вкуса. Ориентировочно смертельной дозой для человека считается 6—8 мл чистого этолового спирта на 1 кг массы тела. В пересчете на всю массу тела это составляет 200—300 мл этолового спирта. Однако эта доза может изменяться в зависимости от чувствительности к этоловому спирту, условий его приема (крепость напитков, наполненность желудка пищей) и т. д. У одних лиц смерть может наступить после приема 100—150 г чистого этолового спирта, в то время как у других лиц смерть не наступает и после приема 600—800 г этого спирта.

Длительное злоупотребление этоловым спиртом приводит к хроническому отравлению (алкоголизму). Повторные приемы алкоголя приводят к развитию привыкания, в результате которого малые дозы этого спирта перестают вызывать прежнее эйфорическое состояние. Чтобы вызвать эйфорическое состояние, таким лицам со временем требуется повышенная доза этилового спирта. Одновременно с привыканием вырабатывается пристрастие, а затем развивается алкогольная зависимость (алкоголизм), которая

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SKMA —1979—	SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65	

характеризуется тягостными переживаниями без употребления алкоголя и сильным желанием повторных его приемов.

В результате длительных приемов этанола происходит ряд тяжелых нарушений функций организма: может наступить цирроз печени, перерождение сердечной мышцы и почек, стойкое расширение сосудов лица (особенно сосудов носа), дрожание мышц, галлюцинации, буйный бред (белая горячка), перерождение мужских и женских половых желез, в результате чего от алкоголиков рождаются дети с умственной и физической недостаточностью. Кроме этого, алкогольное опьянение часто является причиной несчастных случаев в быту, на производстве, транспорте и т. д. Значительное число нарушений социалистической законности и преступлений совершается в состоянии алкогольного опьянения.

Таким образом, алкоголизм является большим социальным злом, с которым необходимо вести решительную борьбу.

Распределение в организме. Этиловый спирт неравномерно распределяется в тканях и биологических жидкостях организма. Это зависит от количества воды в органе или биологической жидкости. Количественное содержание этанола прямо пропорционально количеству воды и обратно пропорционально количеству жировой ткани в органе. В организме содержится около 65 % воды от общей массы тела. Из этого количества 75—85 % воды содержится в цельной крови. Учитывая большой объем крови в организме, в ней накапливается значительно большее количество этанола, чем в других органах и тканях. Поэтому определение этанола в крови имеет большое значение для оценки количества этого спирта, поступившего в организм. Имеется определенная зависимость между количеством этанола в крови и моче. В первые 1—2 ч после приема этанола (спиртных напитков) концентрация его в моче несколько ниже, чем в крови. В период эliminacji содержание этанола в моче, взятой катетером из мочеточника, превышает содержание его в крови. Эти данные имеют большое значение для установления времени, прошедшего с момента приема этанола до момента исследования.

Большое значение в диагностике опьянений и отравлений этанолом имеют результаты количественного определения этого спирта, которые выражают в промилле (% 0), что означает тысячную долю.

При оценке результатов количественного определения этанола в крови необходимо учитывать, что этот спирт может образовываться при гнилостном разложении трупов. При гниении в крови трупов может образовываться от ничтожных количеств до 2,4 % 0 этанола. В первые 2—3 сут после смерти этанол в определенной степени разлагается под влиянием алкогольдегидразы, которая в это время еще сохраняет ферментативную активность.

В отличие от крови в моче трупов образование этанола не происходит. Поэтому для оценки степени опьянения производят определение этанола как в крови, так и в моче.

Выходы о степени опьянения и о смертельных отравлениях этанолом делают на основании результатов определения этого спирта в крови. При обнаружении в крови

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

менее 0,3 % 0 этилового спирта делают вывод об отсутствии влияния этого спирта на организм. Легкое опьянение характеризуется наличием в крови 0,5—1,5 % 0 этанола. При опьянении средней степени в крови обнаруживается 1,5—2,5 % 0, а при сильном опьянении — 2,5—3,0 % 0 этанола. При тяжелом отравлении в крови содержится 3—5 % 0, а при смертельном отравлении — 5—6 % 0 этанола.

Метаболизм. Часть этанола (2—10 %) выделяется из организма в неизмененном виде с мочой, выдыхаемым воздухом, потом, слюной, калом и т. д. Остальное количество этого спирта подвергается метаболизму. Причем метаболизм этилового спирта может происходить несколькими путями. Определенное количество этанола окисляется с образованием воды и оксида углерода (IV). Несколько большее количество этого спирта окисляется до уксусного альдегида, а затем до уксусной кислоты.

Если ввести в организм антабус, циамид и некоторые другие вещества, то происходит задержка превращения уксусного альдегида в уксусную кислоту. Это приводит к накоплению уксусного альдегида в организме, который вызывает отвращение к алкоголю.

Обнаружение этилового спирта

При исследовании органов трупов (желудок с содержимым, печень, почки и др.) на наличие этанола его отгоняют с водяным паром. Обнаружение этанола производят при помощи описанных ниже реакций. Для обнаружения этанола в крови и моче применяют метод газожидкостной хроматографии.

Метод микродиффузии.

Реакция образования йодоформа.

Реакция этерификации.

1. Реакция образования уксусно-этанолового эфира.

2. Реакция образования этилбензоата.

Реакция образования ацетальдегида.

Окисление этилового спирта и обнаружение его по ацетальдегиду.

Предварительная проба на наличие этилового спирта в моче и крови.

Обнаружение этилового спирта в напитках и растворах методом газожидкостной хроматографии

ИЗОАМИЛОВЫЙ СПИРТ

Изоамиловый спирт (CH_3)₂—CH—CH₂—CH₂—OH (2-метил-бутил-4 или изобутилкарбинол) представляет собой оптически неактивную жидкость (т. кип. 132,1 °C, пл. 0,814 при 20 °C), имеющую неприятный запах.

Изоамиловый спирт (2-метилбутил-4) является главной составной частью сивушных масел. В состав сивушных масел входят также оптически активный изоамиловый спирт

ОНДҮСТІК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

CH₃—CH₂—CH(CH₃)—CH₂—OH (2-метилбутанол-1), изобутило-вый спирт и нормальный пропиловый спирт. Кроме этих спиртов в сивушных маслах в незначительных количествах содержатся жирные кислоты, их эфиры и фурфурол. Наличием 2-метилбутанола-4 в сивушных маслах объясняется его резкий неприятный запах и высокая токсичность. Изоамиловый спирт (2-метилбутанол-4) является побочным продуктом спиртового брожения углеводов, содержащихся в свекле, картофеле, фруктах, зернах пшеницы, ржи, ячменя и других сельскохозяйственных культурах.

Основным продуктом спиртового брожения является этиловый спирт, содержащий определенное количество сивушных масел. Однако при спиртовом брожении сивушные масла образуются не за счет углеводов, а за счет аминокислот, являющихся продуктами гидролиза белков. Так, в условиях спиртового брожения изоамиловый спирт (2-метилбутанол-4) образуется из лейцина, а оптически активный изоамиловый спирт (2-метилбутанол-1) — из изолейцина. Для освобождения от сивушных масел спиртасырца, полученного при спиртовом брожении, производят ректификацию этого спирта. Ниже будет рассмотрено применение и действие на организм только 2-метилбутанола-4.

Применение. Действие на организм. Изоамиловый спирт применяется в промышленности как растворитель, а также используется для приготовления эссенций, имеющих приятный фруктовый запах. Некоторые из этих эссенций применяются в парфюмерии. Изоамиловый спирт используется для получения амилацетата, применяемого для приготовления нитроцеллюлозных лаков. Этот спирт используется для получения амилнитрита, нашедшего применение в медицине.

Изоамиловый спирт в 10—12 раз токсичнее, чем этиловый. Он действует на центральную нервную систему, обладает наркотическими свойствами. При приеме изоамилового спирта появляется головная боль, тошнота, рвота. Симптомы отравления проявляются уже после приема внутрь 0,5 г изоамилового спирта. Смерть может наступить после приема внутрь 10—15 г этого спирта. Отмечены случаи смертельных отравлений самогоном и другими спиртоводочными изделиями кустарного производства, которые содержат изоамиловый спирт и другие компоненты сивушных масел.

Метаболизм. Часть дозы изоамилового спирта, поступившего в организм, превращается в альдегид изовалериановой кислоты, а затем в изовалериановую кислоту. Некоторое количество неизмененного изоамилового спирта и указанных выше метаболитов выделяются из организма с мочой и с выдыхаемым воздухом.

Обнаружение изоамилового спирта

Для изолирования изоамилового спирта из объектов биологического происхождения применяют метод перегонки с водяным паром. Исследование дистиллятов на наличие изоамилового спирта производят для решения вопроса об отравлении самогоном, спиртом-сырцом или другими суррогатами этилового спирта.

Для обнаружения изоамилового спирта применяют реакцию Комаровского, основанную на переведении высших спиртов в окрашенные соединения при помощи ванилина, бензальдегида, n-диметиламинобензальдегида, калицилового альдегида и других ароматических альдегидов. Кроме реакции Комаровского для обнаружения изоамилового

ОНДҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

спирта используется реакция окисления его до изовалериановой кислоты и реакция образования изоамил ацетата.

Все указанные реакции дают положительный эффект только при отсутствии воды или при наличии небольших ее количеств в смеси реагирующих веществ. Поэтому перед выполнением перечисленных реакций из дистиллята изоамиловый спирт экстрагируют дизтиловым эфиром. Эфирную вытяжку разделяют на четыре части, каждую из которых помещают в фарфоровую чашку, а затем выпаривают. В полученных остатках определяют наличие изоамилового спирта.

Реакция с салициловым альдегидом.

Реакция с п -диметиламинобензальдегидом.

Реакция образования изоамилацетата.

Реакция окисления изоамилового спирта.

4. Иллюстративный материал: слайды, таблицы

5 Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь)

1. Дайте определение метаболизму или биотрансформации.
2. Что такое детоксикация?
3. Фазы метаболизма их особенности?
4. Приведите пример реакции гидроксилирования.
5. Назовите пути метаболизма бензола.
6. Как происходит гидроксилирование пропилбензола?
7. Какие продукты образуются в результате гидроксилирования анилина?
8. N-гидроксилирование. Какое вещество подвергается ему?
9. Какие продукты образуются при окислении спиртов и альдегидов?
10. Какие продукты образуются в результате гидролиза сложных эфиров и амидов?
11. Дезалкилирование. Какие бывают виды дезалкилирования?
12. Приведите пример реакции десульфирования.
13. Как называются конъюгаты с глюкуроновой кислотой?
14. Что такое гипуровые кислоты?

1. Тема - Методы изолирования соединений тяжелых металлов и мышьяка из биологических объектов.

Цель: Ознакомить студентов с современными общими и частными методами изолирования металлических ядов из биологических объектов

Тезисы лекции:

В химико-токсикологическом анализе метод минерализации применяется при исследовании биологического материала (органов трупов, биологических жидкостей, растений, пищевых продуктов и др.) на наличие так называемых «металлических ядов». Эти яды в виде солей, оксидов и других соединений в большинстве случаев поступают в

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

организм через пищевой канал, в соответствующих отделах которого они всасываются в кровь и вызывают отравления.

Важнейшими «металлическими ядами» являются соединения бария, висмута, кадмия, марганца, меди, ртути, свинца, серебра, таллия, хрома, цинка и некоторых других металлов. В токсикологии к группе «металлических ядов» относятся и соединения некоторых неметаллов (мышьяка, сульфиды и др.). Ряд перечисленных выше химических элементов, соединения которых являются токсичными, в небольших количествах содержатся в тканях организма как нормальная их составная часть. Ввиду незначительных количеств этих химических элементов, содержащихся в организме, их называют микроэлементами.

Выше указано, что «металлические яды», вызвавшие отравление, могут находиться в организме в виде соединений с белками, пептидами, аминокислотами и некоторыми другими веществами, выполняющими важную роль в жизненных процессах. Связи металлов с большинством указанных веществ являются проч-

ными (ковалентными). Поэтому изолировать «металлические яды» из биологического материала путем настаивания его с органическими растворителями или с другими извлекающими жидкостями (подкисленный этанол, подкисленная вода) не представляется возможным.

Для исследования биологического материала на наличие «металлических ядов» необходимо разрушить органические вещества, с которыми связаны металлы, и перевести их в ионное состояние. Методы, применяемые для этой цели, можно подразделить на две группы: методы сухого озоления и методы мокрого озоления, или мокрой минерализации.

Выбор метода минерализации органических веществ зависит от свойств исследуемых элементов, количества пробы биологического материала, поступившего на анализ, и т. д.

СУХОЕ ОЗОЛЕНИЕ И СПЛАВЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

В литературе описан ряд способов минерализации органических веществ, основанных на нагревании исследуемых объектов до высокой температуры. Ниже мы остановимся только на тех способах минерализации, которые в ряде случаев применяются в химико-токсикологическом анализе (метод сухого озоления и метод сплавления).

Метод сухого озоления основан на нагревании органических веществ до высокой температуры при доступе воздуха. Сухое озоление производят в фарфоровых, кварцевых или платиновых тиглях. При разрушении органических веществ с помощью этого метода на исследование берут относительно небольшие навески (1—10 г) исследуемых объектов (пищевые продукты, биологический материал и др.) и нагревают их в тигле до 300—400 °C. Увеличение навесок исследуемых объектов является нежелательным, так как это значительно увеличивает время озоления.

Этот метод минерализации имеет ряд недостатков, главными из которых являются улетучивание некоторых металлов или их соединений в процессе нагревания, а также взаимодействие отдельных металлов с материалом тиглей. При сухом озолении трудно контролировать температуру исследуемого материала непосредственно в тигле. При перегреве содержимого тигля некоторые металлы могут улетучиваться. В процессе сухого

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

озоления биологического материала даже при относительно невысокой температуре частично или полностью улетучиваются соединения ртути, таллия и др. При температуре выше 400 °C хлориды кадмия, свинца, серебра, цинка, марганца, мышьяка являются летучими. При несколько более высокой температуре могут улетучиваться некоторые соединения меди, никеля, хрома и др.

В процессе сухого озоления органических веществ при высокой температуре цинк, серебро, свинец и некоторые другие металлы могут взаимодействовать со стенками кварцевых и фарфоровых тиглей, а кобальт способен сплавляться со стенками платиновых тиглей или взаимодействовать с материалом фарфоровых тиглей.

Метод сплавления органических веществ с нитратами в химико-токсикологическом анализе применяется чаще, чем метод сухого озоления. Пользуясь методом сплавления, биологический материал или другие органические вещества нагревают с расплавленными нитратами щелочных металлов. С повышением температуры окислительные свойства нитратов усиливаются. При этом может происходить быстрое окисление органических веществ, сопровождающееся выбрасыванием из тигля мелких частиц сожженной пробы. Отмечены случаи взрыва при нагревании некоторых органических веществ с нитратами. Для предотвращения протекания слишком бурной реакции, которая может сопровождаться взрывом, при сплавлении применяют не нитраты, а их смеси с карбонатами щелочных металлов.

РАЗРУШЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА АЗОТНОЙ И СЕРНОЙ КИСЛОТАМИ

Метод разрушения биологического материала азотной и серной кислотами является основным методом, применяемым в химико-токсикологических лабораториях нашей страны.

В начале минерализации концентрированная серная кислота играет роль водоотнимающего средства. Ее роль как водоотнимающего средства усиливается с повышением температуры. Благодаря водоотнимающему действию концентрированная серная кислота нарушает структуру клеток и тканей биологического материала. При повышении температуры (выше 110°C) и концентрации (до 60—70 %) серной кислоты она проявляет окислительные свойства и разлагается с выделением оксида серы (IV).

Азотная кислота, находящаяся в смеси с серной кислотой, вначале минерализации является слабым окислителем. Со временем часть азотной кислоты при окислении биологического материала превращается в оксиды азота и азотистую кислоту, которые являются автокатализаторами дальнейшего более интенсивного процесса окисления органических веществ азотной кислотой. С образованием оксидов азота и азотистой кислоты, а также с повышением температуры азотная кислота проявляет себя как сильный окислитель.

В процессе нагревания биологического материала со смесью азотной и серной кислот происходит не только разрушение органических веществ этими кислотами, но и ряд побочных реакций, к числу которых относятся реакции сульфирования и нитрования органических соединений. Нитрованию и сульфированию в основном подвергаются фенильные группы аминокислот, образующихся при гидролизе белковых веществ кислотами. Нитрование и сульфирование органических веществ при разрушении

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

биологического материала смесью азотной и серной кислот является нежелательным, так как нитро- и сульфосоединения довольно трудно разрушаются смесью этих кислот.

При разбавлении серной и азотной кислот водой степень нитрования и сульфирования органических соединений этими кислотами значительно уменьшается. Поэтому разрушение биологического материала производится не концентрированными, а частично разбавленными азотной и серной кислотами.

В процессе разрушения биологического материала смесью азотной и серной кислот образуется некоторое количество нитро-зиллерной кислоты HOSO_2ONO , которая мешает обнаружению катионов некоторых металлов в минерализатах.

В первой стадии минерализации происходит деструкция биологического материала азотной и серной кислотами, которая заканчивается за 30—40 мин (о деструкции см. § 25). В результате деструкции получается прозрачная жидкость (деструктат), имеющая желтоватую или бурую окраску.

Во второй стадии минерализации происходит разрушение (окисление) органических веществ, находящихся в жидкой фазе (деструктате), полученной после деструкции биологического материала. Эта стадия разрушения более длительная, чем стадия деструкции.

Для окончательного разрушения органических веществ, находящихся в жидкой фазе, к ней при нагревании по каплям прибавляют азотную кислоту. Полное разрушение органических веществ в жидкой фазе зависит от количества прибавляемой азотной кислоты. От прибавления больших количеств азотной кислоты происходит обильное выделение оксидов азота, выходящих из колбы и загрязняющих атмосферу лаборатории. От прибавления в колбу недостаточных количеств азотной кислоты находящиеся в ней органические вещества обугливаются горячей серной кислотой, о чем свидетельствует потемнение жидкости в колбе. При обугливании органических веществ серной кислотой из жидкости с выходящими газами могут улетучиваться соединения мышьяка и ртути.

Разрушение биологического материала азотной и серной кислотами считается законченным тогда, когда после прекращения добавления азотной кислоты (при нагревании колбы) будут выделяться белые пары серной кислоты и не будет происходить почернение минерализата.

Полученный минерализат используют для обнаружения и количественного определения «металлических ядов». Однако обнаружению и количественному определению катионов некоторых металлов мешают азотная и азотистая кислоты, а также оксиды азота, находящиеся в минерализатах. В связи с этим минерализаты, полученные после разрушения биологического материала, подвергают денитрации.

Денитрация — процесс освобождения минерализатов от азотной, азотистой, нитрозилсерной кислот и оксидов азота. На первых этапах применения метода разрушения органических веществ азотной и серной кислотами для денитрации минерализатов применялся так называемый гидролизный метод. Этот метод основан на разбавлении минерализатов водой и на последующем нагревании полученных жидкостей. При нагревании минерализатов, разбавленных водой, улетучиваются азотная, азотистая

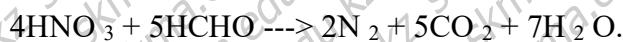
ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстик Казахстан медицина академия» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

кислоты и оксиды азота, а нитрозилсерная кислота при указанных условиях практически не улетучивается. Она постепенно разлагается водой (гидролизуется).

Азотистая кислота, образовавшаяся при разложении водой нитрозилсерной кислоты, улетучивается при нагревании. Для освобождения минерализаторов от азотсодержащих кислот и оксидов азота (включая нитрозилсерную кислоту) с помощью этого метода требуется 15—17 ч рабочего времени.

Для денитрации минерализаторов позднее были предложены мочевина, сульфит натрия и др. С помощью мочевины процесс денитрации минерализаторов заканчивается за 3—5 мин (при 135—145°C), а с помощью сульфита натрия — за 10—15 мин (при температуре выше 100°C).

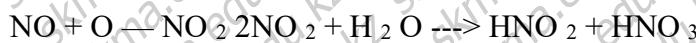
В 1952 г. Ф. В. Зайковский предложил метод денитрации минерализаторов формальдегидом. При взаимодействии формальдегида с азотной кислотой, которая почти всегда находится в минерализаторе, выделяется азот:



В результате взаимодействия азотистой кислоты с формальдегидом выделяются азот, оксид азота (II), оксид углерода (IV) и вода:



Оксид азота (II) окисляется кислородом воздуха до оксида азота (IV), который при взаимодействии с водой дает азотную и азотистую кислоты:



Образовавшиеся при этом азотная и азотистая кислоты реагируют с формальдегидом, как указано выше.

Нитрозилсерная кислота при нагревании с водой разлагается. Образовавшаяся при этом азотистая кислота реагирует с формальдегидом, как указано выше.

Для денитрации минерализаторов, полученных при разрушении биологического материала азотной и серной кислотами, к ним прибавляют 10—15 мл воды. В эту жидкость, нагретую до 110—130°C, осторожно по каплям прибавляют формалин (40 %-й раствор формальдегида). При этом наблюдается обильное выделение пузырьков газа (N_2 и NO), иногда имеющего оранжево-бурую окраску (NO_2). Процесс денитрации минерализаторов формалином заканчивается за 1—2 мин. Для этой цели требуется от нескольких капель до нескольких миллилитров формалина. Избыток формальдегида, не вступившего в реакцию с азотной и азотистой кислотами, удаляют нагреванием жидкости в течение 5—10 мин.

Для проверки полноты денитрации минерализаторов проводят реакцию с раствором дифениламина (0,5 г дифениламина растворяют в 100 г концентрированной серной кислоты и прибавляют 20 мл дистиллированной воды). На предметное стекло или на фарфоровую пластинку с углублением наносят 1—2 капли минерализатора, к которому прибавляют 1 каплю указанного выше раствора дифениламина в серной кислоте. При

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстик Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

наличии азотной, азотистой кислоты или оксидов азота в минерализате появляется синяя окраска. Эта реакция основана на окислении дифениламина азотной кислотой и продуктами ее разложения. Вначале при окислении дифениламина образуется бесцветный дифенилбензи-дин, при окислении которого образуется соединение, имеющее синюю окраску. Денитрация считается оконченной тогда, когда реакция минерализата с раствором дифениламина будет отрицательной. Если от прибавления раствора дифениламина к минерализату он окрашивается в синий цвет, то денитрацию проводят повторно.

4. Иллюстративный материал: слайды, таблицы

5. Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь)

- Что такое экстракция? Перечислите основные стадии процесса экстракции из биологического материала.
- Назовите общие методы изолирования лекарственных веществ из биологического объекта.
- От чего зависит степень извлечения?
- Назовите частные методы изолирования лекарственных веществ из биологического объекта.
- В чем заключается сущность метода изолирования подкисленным спиртом (метод Стаса-Отто)?
- Сущность метода изолирования подкисленной водой (метод А.А.Васильевой)?
- Для чего получают кислое и щелочное хлороформное извлечение?
- Перечислите способы очистки вытяжек из биологического материала.

ТЕМА - Дробный метод анализа «металлов». Методы количественного определения «металлических» ядов.

- Цель: Ознакомить студентов с методами обнаружения и количественного определения металлических при проведении ХТИ, чтобы студент знал и мог применить их в своей практической деятельности.

3. Тезисы лекции

Для обнаружения ионов металлов, содержащихся в минерализатах, применяют реакции образования осадков, микрокристаллоскопические и цветные реакции. В ряде случаев для этой цели применяются физико-химические методы.

Поскольку отравления соединениями металлов происходит после поступления в организм малых количеств различных химических соединений, содержащих металлы, в трупном материале эти металлы могут находиться только в незначительных количествах. Для обнаружения этих количеств ионов металлов в минерализатах требуются специфические и чувствительные реакции. Однако к чувствительности реакций на «металлические яды» в химико-токсикологическом анализе предъявляются и другие требования. Поскольку некоторые токсикологически важные металлы являются нормальной составной частью тканей организма (см. табл. 7), реакций, применяемые для обнаружения этих металлов в минерализатах, по чувствительности должны быть такими, которые не дают

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

положительного результата с микроточками ионов металлов, входящих в состав тканей организма. Желательно, чтобы эти реакции были положительными только с относительно большими количествами ионов металлов, соединения которых вызвали отравление. Однако такие реакции в ряде случаев подобрать трудно.

Большинство окрашенных соединений, образующихся при взаимодействии ионов металлов с соответствующими реагентами, являются комплексами или ионными ассоциатами.

Ионные ассоциаты. В аналитической химии и химико-токсикологическом анализе для идентификации и фотометрического определения ряда веществ применяются реакции образования ионных ассоциатов. Особенно часто эти реакции используются для обнаружения и количественного определения алкалоидов и «металлических ядов».

Ионные ассоциаты (ионные пары) представляют собой не полностью диссоциированные солеобразные соединения. Они образуются в результате ассоциации противоположно заряженных ионов. Их не следует отождествлять с недиссоциированными молекулами, так как в ассоциатах ионы удерживаются лишь слабыми силами Ван-дер-Ваальса. При усилении взаимодействия между ионами в пределах одного ионного ассоциата характер связи может изменяться от электростатического до ковалентного. Способностью образовывать ионные ассоциаты в основном обладают крупные ионы.

В анализе используются реакции образования ионных ассоциатов при взаимодействии хлорантимонатов с метиловым фиолетовым, бронзово-зеленым и др. Описаны ионные ассоциаты цезия с тетрарадионисмутатом. Ионные ассоциаты образуются катионами основных красителей с анионами, представляющие собой ацидокомплексы металлов ($[HgCl_4]^{2-}$, $[HgI_4]^{2-}$, $[BiI_4]$ — и др.). Для обнаружения мышьяка используются ионные ассоциаты, которые образуются при взаимодействии мышьяковистого водорода с диэтилдитиокарбаминатом серебра в пиридине, и т. д.

Реакции образования внутриструктурных соединений. Для идентификации и количественного определения катионов металлов в химико-токсикологическом анализе широко используются реакции образования внутриструктурных соединений. В качестве реагентов для указанной цели часто применяются дитизон, диэтилдитиокарбаминат аммония и др.

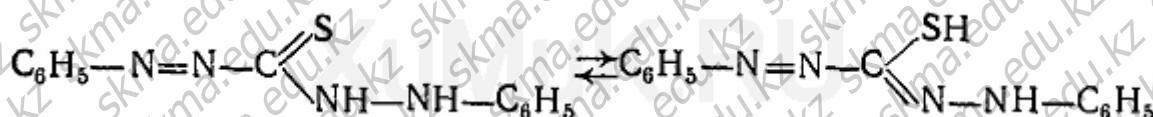
Дитизон (дифенилтиокарбазон) представляет собой тонкие сине-черные иглы с фиолетовым оттенком. Дитизон практически не растворим в воде, но хорошо растворяется во многих органических растворителях. В аналитической и токсикологической химии для растворения дитизона применяют четыреххлористый углерод или хлороформ. Растворы дитизона в хлороформе и в некоторых других органических растворителях обладают дихроматизмом (темно-красная окраска растворов дитизона в толстых слоях при разбавлении переходит в ярко-зеленую).

В молекуле дитизона содержится два атома водорода, которые способны замещаться на ионы металлов. Наличие в молекуле дитизона группы $—C—S$ увеличивает подвижность ближайшего к сере атома водорода в $—NH$ -группе, т. е. увеличивает кислотные свойства этого реагента. Поэтому дитизон в кислых растворах с катионами металлов образует только однозамещенные соединения. Подвижность атома водорода во второй $—NH-$

ОНДҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

группе дитизона значительно меньшая, чем в первой. В связи с этим замещение второго атома водорода в молекуле дитизона может происходить только в сильнощелочной среде.

Дитизон может быть в двух таутомерных формах:



В анализе имеют значение только однозамещенные (кислые) дитизонаты.

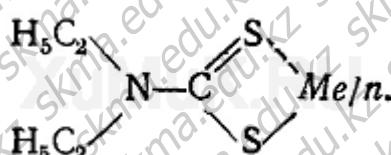
Растворы дитизона в органических растворителях имеют два максимума поглощения в видимой области спектра. Так, спектр раствора дитизона в четыреххлористом углероде имеет две полосы поглощения с максимумами при 450 и 620 нм. Молярные коэффициенты светопоглощения дитизона в этом растворе соответственно равны 20 000 и 32 800. Более интенсивным является максимум при длине волны, равной 620 нм.

Дитизонаты железа и марганца являются нестойкими и быстро разлагаются. Дитизон при хранении подвергается окислению. Поэтому перед употреблением дитизона для аналитических целей он должен быть очищен от примесей. Способ очистки дитизона и приготовление его растворов приведен в Приложении 1, реактив 12.

Диэтилдитиокарбаматы. В химико-токсикологическом анализе для разделения и фотометрического определения ионов некоторых металлов широко используются соли диэтилдитиокарбаминовой кислоты:



Диэтилдитиокарбаминовая кислота (ДДТК) нестойкая. Для аналитических целей в качестве реагентов применяются натриевая и аммониевая соли диэтилдитиокарбаминовой кислоты. Эти соли хорошо растворяются в воде, их растворы бесцветны. Натриевая и аммониевая соли диэтилдитиокарбаминовой кислоты с катионами тяжелых металлов образуют внутриструктурные соединения (диэтилдитиокарбаматы):

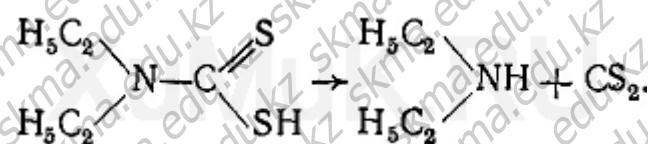


Эти соединения слабо растворяются в воде и хорошо — в некоторых органических растворителях. Большинство внутриструктурных соединений тяжелых металлов с диэтилдитиокарбаминовой кислотой в органических растворителях бесцветны. Только некоторые растворы этих соединений имеют окраску. Так, диэтилдитиокарбамат меди имеет бурую окраску ($\lambda_{\max} = 440$ нм), висмута — желтую ($\lambda_{\max} = 370$ нм), железа (II) и (III) — бурую ($\lambda_{\max} = 515$ нм), никеля — желто-зеленую ($\lambda_{\max} = 395$ нм), cobальта — зеленую ($\lambda_{\max} = 650$ нм), олова (II) и (IV) — оранжевую, хрома (III) — зеленую.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

Для выделения диэтилдитиокарбаматов металлов из растворов и для разделения их смесей применяют метод экстракции. При этом в ряде случаев пользуются маскирующими средствами (цитратами, цианидами, комплексоном III и др.). Из аммиачной среды, содержащей цитраты и комплексон III, органическими растворителями экстрагируются диэтилдитиокарбаматы меди, ртути (II), серебра и висмута. При наличии цианидов экстрагируются диэтилдитиокарбаматы висмута, кадмия, свинца и галлия (III).

От прибавления минеральных кислот к диэтилдитиокарбаматам натрия и аммония они разлагаются и выделяется диэтилдитиокарбаминовая кислота, которая является нестойкой. При pH = 4 и ниже эта кислота разлагается с выделением диэтиламина и сероуглерода:



Для экстракции катионов тяжелых металлов из растворов в виде диэтилдитиокарбаматов поступают так: исследуемый раствор доводят до pH = 5 и прибавляют раствор диэтилдитиокарбамата аммония или натрия. При этом образуются диэтилдитиокарбаматы соответствующих катионов. Затем прибавляют раствор минеральной кислоты, в которой диэтилдитиокарбаматы тяжелых металлов не разлагаются, а в течение 2—3 мин разлагается избыток диэтилдитиокарбамата аммония, являющегося реагентом, с образованием диэтиламина и сероуглерода. После разложения избытка реагента минеральными кислотами экстрагируют диэтилдитиокарбаматы тяжелых металлов органическими растворителями.

Для количественного определения «металлических ядов» в химико-токсикологическом анализе применяются гравиметрические, титриметрические и фотоколориметрические методы. Большинство этих методик изложено в методических указаниях, изданных Главной судебно-медицинской экспертизой Министерства здравоохранения СССР. Описание этих методик приведено в работе А. Н. Крыловой «Исследование биологического материала на «металлические яды» дробным методом» (М., Медицина, 1975).

Для количественного определения некоторых «металлических ядов» разработано по несколько методик, которые перечислены ниже.

Гравиметрический метод предложен для количественного определения бария (в виде осадка BaSO₄).

Титриметрические методы, предложенные для количественного определения «металлических ядов», отличаются друг от друга применяемыми для этой цели титрованными растворами. Для количественного определения соединений висмута, свинца, меди, бария, кадмия и цинка рекомендован комплексонометрический метод. Определение свинца производят с помощью иодометрического метода. Для количественного определения серебра предложен роданидометрический метод. Аргентометрический метод предложен для количественного определения мышьяка.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

Большинство ионов металлов, находящихся в минерализате (или в деструктате), определяют фотоколориметрическим методом. С этой целью в качестве реактивов применяют дитизон (для определения ртути, свинца, серебра и таллия), малахитовый или бриллиантовый зеленый (для определения сурьмы и таллия), дифенилкарбазид (для определения хрома), диэтилдитиокарбаматы (для определения меди и мышьяка), тиомочевину (для определения висмута). Фотоколориметрический метод определения ионов марганца основан на переведении этих ионов в перманганат.

Визуальные колориметрические методы (методы стандартных серий) рекомендованы для количественного определения ртути и мышьяка. Ртуть определяют по интенсивности окраски сuspensionи $\text{Cu}_2[\text{HgI}_4]$, а мышьяк — по окраске индикаторных бумажек, пропитанных бромидом или хлоридом ртути.

4. Иллюстративный материал: слайды, таблицы

5. Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь)

- Что означает направленный анализ на барбитураты?
- Какими методами проводят изолирование барбитуратов из биологического материала при направленном ХТА?
- Как проводится ТСХ скрининг на барбитураты?
- Перечислите общие реакции на барбитураты.
- Объясните, почему на барбитураты после проведения общих реакций, проводятся обязательно частные реакции?
- Перечислите частные реакции на барбитураты.
- На чем основан принцип спектрофотометрического определения барбитуратов в ХТА

1. ТЕМА - Группа веществ, изолируемых из биологического материала настаиванием водой в сочетании с диализом

2. Цель: Ознакомить студентов с методами обнаружения и количественного определения веществ, изолируемых из биологического материала настаиванием водой в сочетании с диализом.

1. Тезисы лекции

К группе веществ, которые изолируются из различных объектов настаиванием их с водой, относятся минеральные кислоты, щелочи и соли некоторых минеральных кислот. Для очистки водных вытяжек из исследуемых объектов применяют фильтрование или центрифугование, а затем метод диализа.

Некоторые авторы минеральные кислоты, щелочи и их соли относят к группе веществ, которые изолируются из исследуемых объектов методом диализа. Такая характеристика данной группы веществ не совсем точная, так как диализ не является методом изолирования, а применяется как метод очистки водных вытяжек.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

Химико-токсикологическое исследование соответствующих объектов на наличие минеральных кислот, щелочей и некоторых солей проводится тогда, когда материалы дела указывают на возможность отравления этими веществами, а также в случае положительных результатов предварительных проб на кислоты, щелочи и другие соединения в исследуемых объектах.

Для исследования на наличие минеральных кислот и ёдких щелочей берут желудок с содержимым, остатки пищи, рвотные массы и другие объекты. При исследовании биологического материала на наличие солей берут те же объекты и печень.

Если в трупном материале минеральные кислоты или ёдкие щелочи после отравления превратились в соответствующие соли, то обнаружение этих солей в биологическом материале не проводится, так как некоторые соли в определенных количествах всегда содержатся в органах и тканях людей и животных.

Изолирование минеральных кислот, щелочей и солей из биологического материала. Подлежащие исследованию объекты измельчают и прибавляют к ним дистиллированную воду до получения кашицеобразной массы, которую оставляют на 1—2 ч, а затем фильтруют. Для ускорения фильтрования применяют воронки или стаканчики с пористым дном, которые через соответствующие приспособления присоединяют к водоструйному насосу. Вместо фильтрования можно применять центрифugирование.

Для более полного освобождения вытяжек из биологического материала от белковых веществ и некоторых других примесей применяют метод диализа. С этой целью полученные водные вытяжки 2—3 раза подвергают диализу (по 4—6 ч). Диализаты соединяют и упаривают на водяной бане до небольшого объема.

(5—10 мл). Упаренные диализаты исследуют на наличие кислот, щелочей и солей.

При исследовании одежды и некоторых других объектов на наличие кислот, щелочей и солей могут быть использованы водные вытяжки, которые не подвергались диализу.

МИНЕРАЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ И ЩЕЛОЧИ

Для доказательства присутствия минеральных кислот в диализатах определяют кислотность этих жидкостей и наличие в них анионов соответствующих кислот.

Определение кислотности диализатов проводится с помощью кислотно-основных индикаторов, которые изменяют свою окраску в кислой среде (метиловый фиолетовый, метиловый оранжевый, конго красный и др.).

К небольшому объему диализата прибавляют несколько капель раствора индикатора, изменение окраски которого указывает на наличие кислот в исследуемых жидкостях. От прибавления раствора метилового фиолетового (интервал pH перехода окраски 0,1—1,5 и 1,5—3,2) к исследуемой жидкости с pH=1,5...3,2 зеленая окраска индикатора переходит в фиолетовую. Красная окраска метилового оранжевого при pH = 3,0...4,4 переходит в желтую. Сине-фиолетовая окраска конго красного при pH = 3,0...5,2 переходит в красную. Для проверки кислотности вытяжек (диализатов) и для

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстик Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

ориентировочного определения pH среды может быть использована [бумага](#), пропитанная универсальным [индикатором](#).

После того как установлена ярко выраженная кислая реакция вытяжек из биологического материала или диализатов, проводят исследование этих [жидкостей](#) на наличие [анионов](#) серной, азотной, соляной и других кислот.

Обнаружение сульфат-ионов, хлорид-ионов и [ионов](#) других кислот в вытяжках (диализатах) еще не является доказательством отравлений серной, соляной или другой кислотой. Это объясняется тем, что [анионы](#) указанных кислот могут быть в [организме](#) как составная часть органов и [тканей](#).

Для доказательства отравлений минеральными кислотами необходимо отогнать их из диализатов. При этом отгоняются только свободные кислоты. [Соли](#) этих кислот, поступившие в вытяжки из исследуемых объектов, не перегоняются. Учитывая то, что серная и [азотная кислоты](#) перегоняются при относительно высокой [температуре](#), вначале эти кислоты переводят в более летучие соединения, которые в процессе [перегонки](#) легко переходят в дистилляты.

5. Иллюстративный материал: слайды, таблицы

6. Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь)

1. Что означает направленный анализ на алкалоиды?
2. Каким методом проводят изолирование алкалоидов из биологического материала при направленном ХТА?
3. Как проводится ТСХ скрининг на алкалоиды?
4. На чем основан принцип действия общеалкалоидных осадительных реактивов? Их чувствительность и специфичность.
5. Микрокристаллоскопические реакции на алкалоиды. Техника их исполнения, чувствительность и специфичность.
6. Реакции окрашивания на алкалоиды. Техника их исполнения, чувствительность и специфичность.
7. Методы количественного определения алкалоидов в ХТА?

1. Тема - Введение в клиническую токсикологию. Роль ХТА в диагностике острых отравлений.

2. Цель: Ознакомить студентов с клинической токсикологией ее задачами, характером острых отравлений, их причинами и организацией оказания специализированной помощи при острых отравлениях.

3. Тезисы лекции

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

В наше время интенсивного развития химической и фармацевтической промышленности все новые химические вещества внедряются в жизнедеятельность человека. Они призваны облегчить жизнь и быт, способствовать урожайности сельскохозяйственных культур, оказывать влияние на сохранение здоровья и устранение страданий человека от различных болезней. При определенных же условиях многие из химических веществ оказывают неблагоприятное влияние на организм, вызывают отравления различной тяжести, становятся опасными для жизни. Потенциальные возможности отравлений заложены в широком использовании химических средств в медицине, промышленности и быту, в доступности различных химических веществ широким слоям населения, не всегда достаточно знакомым с токсическими свойствами средств, применяемых в качестве лекарств, пестицидов, препаратов бытовой химии, в попытках самолечения и т. п. Наука о механизмах действия ядов на организм, методах диагностики, лечения и профилактики отравлений, а также принципов неотложной медицинской помощи при острых отравлениях — токсикология (от греч. *toxikon* — яд, *logos* — учение) — изучает токсичность веществ и определяет их уровни, безопасные для человека. Для врача любой специальности обязательным является знание основ токсикологии. Токсическое действие ксенобиотиков рассматривается как патология, связанная с нарушением функции гомеостатических систем разных уровней. Влияя на молекулярные механизмы функционирования биохимических систем (рецепторы, ферменты, биологические мембранны), токсические вещества нарушают процессы гомеостаза. По данным ВОЗ больные с острым отравлением составляют 15–20 % всех лиц, экстренно поступающих на стационарное лечение. Исход отравления зависит от того, насколько быстро будет поставлен диагноз, эффективно и целенаправленно оказана медицинская помощь пострадавшему. Медицинская и химическая составляющие токсикологии тесно связаны между собой. Только с помощью химических методов можно произвести определение токсикантов и поставить окончательный диагноз отравления. Химические аспекты токсикологии (токсикодинамика, токсикокинетика, определение ксенобиотиков) является предметом токсикологической химии. Токсикологическая химия — наука о химических, физических, физико-химических и биологических методах изолирования, обнаружения и количественного определения ядовитых и сильнодействующих веществ, продуктов их превращений в тканях и жидкостях организма, а также в окружающих человека среде и предметах (вода, почва, воздух, пищевые продукты, лекарства и т. п.). Решение задач клинической токсикологической химии (изолирование, обнаружение и определение ядов в живом организме) направлено, в первую очередь, на диагностику отравлений и оказание эффективной помощи пострадавшему, на мониторинг лечения отравлений, а также на их предупреждение.

4. Иллюстративный материал: слайды, таблицы

5. Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь)

1. Клиническая токсикология, задачи и основные разделы.
2. Распространенность острых отравлений, характер, причины.
3. Организация оказания специализированной помощи при острых отравлениях.
4. Методы дезинтоксикационной терапии.
5. Какими документами регламентируется аналитическая диагностика острых отравлений?

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстик Казахстан медицина академия» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

1. Тема: Аналитическая диагностика острых отравлений оксидом углерода (II).

2. Цель: Ознакомить студентов с аналитической диагностикой острых отравлений оксидом углерода (II).

3. Тезисы лекции

Монооксид углерода (СО, угарный газ) - бесцветный газ, в чистом виде не имеющий ни запаха, ни вкуса. Его молекулярный вес 28,0, удельный вес 0,967 и он легче воздуха. Монооксид углерода в воде почти не растворяется. Горит синеватым пламенем.

Монооксид углерода входит в состав ряда газовых смесей, образующихся на производстве. Это светильный, водяной, доменный, генераторный, коксовый газы, а также взрывные газы, в которых содержится до 60 % монооксида углерода, 20-25 % углекислоты, 15-20 % нитrogазов и 5-10 % других газов.

Непрофессиональному воздействию СО подвергаются курильщики табака.

ПДК для монооксида углерода в воздухе рабочих помещений составляет 20 мг/м³.

Имеет место высокая индивидуальная вариабельность чувствительности людей к монооксиду углерода: так, известно, что интоксикацию легче переносят женщины, чем мужчины, отмечена повышенная резистентность у детей в возрасте до 1 года по сравнению со взрослыми. Содержание в воздухе 0,1 % СО приводит к тяжелым отравлениям, вдыхание воздуха, содержащего 0,2 % СО, приводит к смерти в течении 5-6 часов, а при концентрации 0,5 % - смерть наступает через 20 минут.

Монооксид углерода поступает в организм через дыхательные пути, и выделяется обратно с выдыхаемым воздухом.

Патогенез. Попадая из легких в кровь, СО проникает в эритроциты, и вступает во взаимодействие с железом гемоглобина, образуя стойкое соединение карбоксигемоглобин (НbСО). Известно, что каждый грамм гемоглобина способен связать 1,34 мл О₂ или СО. Однако "сродство" гемоглобина к монооксиду углерода в 200-300 раз больше, чем к кислороду, поэтому образование равных количеств карбоксигемоглобина и оксигемоглобина происходит в крови соответственно при содержании монооксида углерода во вдыхаемом воздухе в 0,07 % при одновременном содержании кислорода 20,9 %. Вот почему при повышении концентрации СО во вдыхаемом воздухе выше 0,07 % оксигемоглобин превращается в карбоксигемоглобин: НbO + CO = НbCO + O₂. Образование карбоксигемоглобина приводит к торможению оксигенации гемоглобина, нарушению его транспортной функции и развитию гемической гипоксии. При наличии 0,1 % СО во вдыхаемом воздухе в крови может образоваться до 50 % карбоксигемоглобина.

Карбоксигемоглобин является стойким соединением. Его диссоциация происходит в 3600 раз медленнее, чем расщепление оксигемоглобина. Скорость диссоциации карбоксигемоглобина увеличивается при увеличении содержания кислорода, углекислоты или смеси этих газов во вдыхаемом воздухе.

Образование карбоксигемоглобина приводит к снижению количества гемоглобина, участвующего в транспорте кислорода, и замедлению диссоциации имеющегося оксигемоглобина, что приводит к развитию гемической гипоксии.

ОНДҮСТІК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

Кроме того, СО действует на тканевые биохимические системы, содержащие железо - миоглобин (его сродство к СО в 50 раз выше, чем у кислорода), цитохром Р₄₅₀, цитохромоксидазу, цитохром С, пероксидазу и каталазу, а также на ферменты, участвующие в процессе биосинтеза порфиринов.

В патогенетическом механизме хронической интоксикации СО важную роль играет увеличение негемоглобинового железа плазмы, которое обладает более высоким сродством к монооксиду углерода, чем железо гемоглобина и, связывая СО, является защитным буфером, предупреждающим образование карбоксигемоглобина.

В механизме развития поражений нервной системы при интоксикациях СО основную роль отводят гипоксемии и одновременному непосредственному действию СО на ферментные системы нервной ткани, участвующие в окислительно-восстановительных процессах.

В паталогоанатомической картине острой интоксикации СО наблюдаются в основном распространенные изменения в стенках различных сосудов, сопровождающиеся полнокровием органов, стазами, крупными и мелкими кровоизлияниями, тромбозами, а также дистрофическими изменениями и некрозами во многих органах и системах (в коже, мышцах, мозговых оболочках и различных отделах головного и спинного мозга).

Острая интоксикация монооксидом углерода.

По клинической картине различают четыре формы:

1. Замедленная (типичная)
- две атипичные:

 1. Синкопальная
 3. Эйфорическая и
 4. Апоплексическая.

Для определения СО в крови можно использовать различные методы, включая предварительные пробы, спектрофотометрию, газовую хроматографию и специальные методы. Определение СО в крови проводят либо по СО, либо выделяют из пробы крови газобразную смесь СО, СО₂, О₂, N₂ измеряют количество газа и тем или иным способом устанавливают содержание в нем оксида углерода (П).

Предварительные методы исследования (химические). При выполнении нижеуказанных реакций параллельно исследуют два образца — кровь, не содержащую НЬСО и кровь пострадавшего при отравлении. В образцы добавляют одинаковые объемы реагентов и наблюдают за изменением окраски. Изменение окраски происходит только в образцах с нормальной кровью. Окраска образцов крови пострадавшего при отравлении не изменяется или изменяется незначительно.

Экспресс-тесты, или пробы, проводят непосредственно на месте происшествия или сразу после поступления пострадавшего в клинику. Цель — быстро установить наличие НЬСО.

Спектроскопический метод. В основу спектроскопического (микроспектрального) анализа положено свойство гемоглобина и его производных поглощать свет определенной длины волны, поэтому при прохождении луча света через растворы, содержащие гемоглобин или его производные, в спектре появляются темные полосы поглощения, расположенные в определенной части спектра для каждого производного гемоглобина.

Спектральный метод оправдывает себя при исследовании крови, содержащей 10—30 % карбоксигемоглобина. В судебно-медицинской практике для этого пользуются

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстик Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

микроспектроскопами — приборами, представляющими собой спектроскоп, соединенный с окуляром. Оксигемоглобин (НЬО) имеет в видимой части спектра две полосы поглощения при λ 589—577 и λ 556—536 нм, восстановленный гемоглобин (НЬ) имеет одну полосу поглощения при λ 596—543 нм, НЬСО — 2 полосы при λ 579—564 и λ 536—523 нм.

Газохромотографический метод

Газовая хроматография является достаточно простым и прямым методом определения общего количества СО в крови. Высвобождение СО из НЬСО крови достигается обычно добавлением растворов натрия карбоната или некоторых других веществ. Газовая фаза вводится в хроматограф, снабженный детектором по теплопроводности. Концентрация СО определяется по калибровочному графику после расчета площади пика. Результаты метода достоверны при концентрации НЬСО 30—100%. Ошибка при использовании метода составляет 10%.

Смертельная концентрация НЬСО в крови составляет в среднем около 60%, но может колебаться от 40 до 80% и более, что обусловлено влиянием внешних условий и особенностями организма. При освидетельствовании лиц, перенесших отравление СО, нужно иметь в виду, что при интоксикации средней степени в течение первого часа выделяется около половины поступившего в организм СО. Полное освобождение организма от СО наступает спустя 10—12 ч, но может затягиваться и до 24 ч. При обнаружении в крови трупа менее 60% НЬСО необходимо проанализировать патологоанатомические данные и обстоятельства отравления, чтобы обосновать заключение о причине смерти.

4. Иллюстративный материал: слайды, таблицы

5. Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь)

1. Организацией оказания специализированной помощи при острых отравлениях
2. Значение антидотной терапии острых отравлений
3. Клиническая картина отравлений
4. Основные методы детоксикации организма.

1. Тема - Аналитическая диагностика острых отравлений лекарственными препаратами

2. Цель: Ознакомить студентов с методиками аналитической диагностики острых отравлений лекарственными препаратами

3. Тезисы лекции

Широкое применение лекарственных средств в современной медицине создает возможности для острых отравлений в результате неправильного использования лекарств в целях самолечения и суициdalных попыток.

Острые отравления лекарствами занимают ведущее место среди бытовых интоксикаций в большинстве стран мира, особенно у детей, и представляют тяжелую форму патологии.

Диагностика отравлений направлена на установление природы яда и его количества. Она складывается из трех основных видов диагностических мероприятий:

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

— клинической диагностики, основанной на данных анамнеза (опроса), результатах осмотра места происшествия и изучения клинической картины для выделения специфических симптомов отравления. Этот вид диагностики проводится врачом на догоспитальном этапе или в стационаре.

— лабораторной диагностики, направленной на качественное и количественное определение токсических веществ в биологических средах организма (кровь, моча, спинномозговая жидкость), которая проводится химиками-токсикологами или химиками-экспертами.

— патоморфологической диагностики, направленной на обнаружение специфических посмертных признаков отравления каким-либо токсическим веществом, которая проводится судебно-медицинскими экспертами.

Определяющее значение в установлении природы яда имеет лабораторная токсикологическая диагностика, которая имеет 3 основных направления:

Специфические химико-токсикологические исследования для экстренного обнаружения токсических веществ в биологических средах организма (как качественно, так и количественно).

Специфические биохимические исследования с целью определения характерных для данной патологии изменений биохимического состава крови.

Неспецифические биохимические исследования для диагностики степени тяжести токсического поражения функций печени, почек и других систем.

Более подробно остановимся на видах химико-токсикологического анализа, используемых в диагностике острых отравлений, и на требованиях к нему.

Исследование должно проводиться в максимально короткие сроки (1-2 часа), а используемые методы должны обладать достаточной точностью (10), специфичностью и высокой чувствительностью.

Этим требованиям отвечают физико-химические методы инструментального экспресс-анализа:

Тонкослойная хроматография (ТСХ)

Газожидкостная хроматография (ГЖХ)

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

Спектральные методы анализа (спектроскопия в УФ- и видимой области спектра)

Выбор метода анализа диктуется в основном физико-химическими свойствами токсических веществ, а также способами их извлечения из биологической среды, представленной на исследование. Применение современных методов химико-токсикологического анализа в клинике, кроме обоснования клинического диагноза, позволяет осуществлять систематический контроль за динамикой выведения токсических веществ из организма при использовании различных способов искусственной детоксикации.

Для быстрого выполнения лабораторного анализа необходимо знать первичный клинический диагноз отравления, что обуславливает заказ на обнаружение определенного вида токсического вещества (барбитураты, фенотиазины и т.п.). Учитывая большое количество токсических веществ, которые могут вызвать отравление, ненаправленный поиск может занять слишком много времени и потерять свое клиническое значение.

Химико-токсикологическое исследование с целью диагностики острого отравления обычно проводится в специальной лаборатории Центра по лечению отравлений. Выполнению этого исследования предшествуют следующие этапы:

На догоспитальном этапе на месте происшествия бригада скорой помощи собирает вещественные доказательства отравления, необходимые для химико-токсикологического

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

исследования: медикаменты (порошки, таблетки, ампулы и другие), подозрительные жидкости в содержащей их посуде и др. (в закрытом виде). При промывании желудка у больных с нераспознанным видом отравления необходимо собрать первую порцию промывных вод (100-150 мл) и доставить в стационар.

В стационаре сразу же после поступления больного до начала инфузационной терапии (введение растворов) отбирают пробы крови (5-10 мл) и мочи (не менее 50-100 мл). Для предотвращения свертывания в кровь добавляют гепарин (на 5 мл крови — 1 каплю гепарина).

Направление на лабораторное исследование. Направленность в поиске какого-либо токсического вещества определяется врачом-токсикологом на основании: клинической симптоматики,

данных инструментальных методов обследования больного (ЭЭГ, ЭКГ, изменениях кислотно-щелочного состояния крови, фибробронхоскопии, рентгенографии легких, пищевода и желудка и др.),

а также анамнеза и имеющихся вещественных доказательств.

Это необходимо для сужения круга подозреваемых веществ с целью ускорения лабораторного исследования.

Химико-токсикологический анализ.

Изолирование токсического вещества из биологического материала является первым этапом химико-токсикологического анализа.

Второй этап химико-токсикологического анализа — качественное доказательство токсического вещества с помощью известных химических реакций или инструментальных методов.

Третий этап химико-токсикологического анализа — количественное определение токсических веществ в биосредах соответствующими методами.

При химико-токсикологическом анализе неизвестного яда исследованию сначала подвергают пробы мочи с целью сужения круга подозреваемых веществ. Для этого проводится общий (групповой) хроматографический скрининг, а также проводятся некоторые частных капельных химических реакций (на салицилаты — FeCl₃, на фенотиазины — реагент FPN, содержащий FeCl₃, HClO₄, HNO₃).

При обнаружении какой-либо группы веществ идентифицируют отдельные вещества и проводят их количественное определение.

Такой путь химико-токсикологического анализа наиболее часто применяется у детей, где процент клинически нераспознанных токсических веществ наиболее высок.

Окончательный диагноз отравления ставит врач-токсиколог на основании результатов химико-токсикологического анализа в комплексе с данными клинического обследования больных и данных биохимического исследования крови.

Экспресс-метод определения лекарственных веществ на основе хроматографического скрининга (ХТС)

Точное установление природы яда невозможно без применения химических и физико-химических методов анализа. Особую актуальность среди них имеют методы скрининга.

Скрининг представляет собой систему поиска в биологических жидкостях неизвестного токсического вещества. Он является ведущим диагностическим тестом в затруднительных случаях клинической диагностики состояний интоксикации, таких, как коматозное состояние, комбинированное применение лекарств, подозрения на отравление.

Скрининг позволяет за минимальное время выявить из большого круга лекарственных средств одно или несколько веществ и в дальнейшем более целенаправленно вести анализ, либо исключить наличие яда.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

Для скрининга лекарственных веществ в клинической практике наиболее приемлем метод хроматографии в тонком слое, который в сочетании с детектирующими реагентами и комплексом подтверждающих тестов является достаточно информативным и отличается экспрессностью. Простота выполнения делает метод доступным для большинства клинико-диагностических лабораторий.

Известно, что в живом организме любое лекарственное средство подвергается метаболизму, в результате чего могут появиться более активные в фармакологическом отношении соединения. Однако, большинство лекарственных средств, несмотря на метаболические превращения, обнаруживаются в биологических жидкостях (в основном в моче) в нативном состоянии. Метabolиты, сопутствующие неизмененным ядам, в большинстве случаев не мешают их обнаружению ввиду достаточно четкого разделения при хроматографировании.

В ХТС-скрининг, применительно к анализу мочи, входит:

Извлечение ядов.

Хроматографическое разделение веществ.

Обнаружение и количественное определение ядов.

Извлечение ядов из объекта проводят прямой экстракцией органическим растворителем, не смешивающимся с водой. Учитывая, что круг анализируемых веществ представлен соединениями кислотно-основного характера, экстракцию ведут сначала из кислой среды (рН 1) — для веществ кислого, нейтрального и слабоосновного характера, а затем из щелочной среды (рН 11) — для веществ основного характера. Среди экстрагентов отдается предпочтение наиболее универсальным — хлороформу и эфиру. В качестве экстрагента на первой стадии применяется эфир, так как хлороформ способен извлекать некоторые соединения основного характера (например, производные фенотиазина) из кислого раствора. На второй стадии используется хлороформ (или смесь хлороформ-н-бутанол 9:1). Соотношение водной и органической фаз обычно составляет 1:2 (50 мл мочи и 100 мл экстрагента), время экстракции не менее 5 минут.

ХТС-разделение ЛВ. В качестве хроматографических систем используют универсальные, такие, как:

— для веществ кислого, нейтрального и слабоосновного характера — CHCl_3 — ацетон (9:1).

— для веществ основного характера — толуол — ацетон — этанол — 25% раствор NH_4OH (47,5:45:7,5:2,5), которая может быть использована и для веществ первой подгруппы. Возможно использование и других универсальных систем.

Для обнаружения на хроматограмме веществ кислотного характера (барбитуратов, салицилатов), а также веществ слабоосновного характера (фенотиазинов, производных пиразолона) проводят последовательное опрыскивание хроматограмм растворами ДФК, HgSO_4 и FeCl_3 .

Для обнаружения веществ основного характера хроматограмму обрабатывают реагентом Драгендорфа. Для усиления окраски и проявления некоторых веществ слабоосновного характера (кофеин) пластинку обрабатывают 20% раствором H_2SO_4 . Идентификацию веществ проводят по величинам R_f относительно метчиков (используя таблицы с величинами R_f).

Заключение о присутствии тех или иных веществ делают на основании результатов ХТС-исследования и подтверждающих химических реакций, из которых наиболее чувствительны реакции хромогенные и микрокристаллические.

При обнаружении лекарственных средств проводят их количественное определение, в основном спектрофотометрическим и фотоэлектроколориметрическим методами.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

Количественное определение токсических веществ в биологических жидкостях, в частности в крови, дает возможность установить тяжесть отравления и контролировать эффективность лечения в условиях клиники.

4. Иллюстративный материал: слайды, таблицы

5. Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь)

1. Требования к химико-токсикологическому анализу.
2. Выбор методов. Направленность анализа в зависимости от клинических данных.
3. Особенности проведения направленного анализа.
4. Перечислите группы токсикантов при острых отравлениях, на которые проводят ХТА.
5. Методы анализа при экспресс-диагностике острых отравлений.

1. Тема - Аналитическая диагностика острых отравлений наркотическими веществами.

2. Цель: Ознакомить студентов с организацией службы аналитической диагностики наркомании, основными документами, регламентирующими деятельность ХТЛ и задачами химико-токсикологической службы при оказании наркологической помощи, чтобы студент знал и мог руководствоваться ими в своей практической деятельности.

3. Тезисы лекции

Терминология. Термин **наркотическое средство** содержит в себе три критерия: медицинский, социальный, юридический. Они взаимно зависимы и в правовом аспекте обязывают признавать средство наркотическим только при единстве этих критериев:

- **медицинский** критерий - если соответствующее средство, вещество, лекарственный препарат оказывает такое специфическое действие на ЦНС (стимулирующее, седативное, галлюционогенное и т. д.), которое является причиной его немедицинского применения;
- **социальный** критерий - если это немедицинское применение принимает такие масштабы, что приобретает социальную значимость;
- **юридический** критерий - если, исходя из этих двух вышеизложенных предпосылок, соответствующая на то уполномоченная инстанция (МЗ РК) это вещество признала наркотическим средством и включила в список наркотиков.

Отсутствие одного из этих критериев не дает основания признать лекарственный препарат или химическое вещество наркотиком, если даже это вещество или лекарственный препарат может явиться предметом злоупотребления и соответственно вызывать болезненное состояние.

Термин **наркомания** определяется не столько с клинических позиций, сколько с медико-юридических и социальных позиций, применим только в тех случаях злоупотребления соответствующими веществами или лекарственными средствами, если они законом признаны наркотическими.

Токсикомания - термин для определения болезни (нозологической единицы), вызванной злоупотреблением веществом или лекарственным препаратом, не входящим в список наркотиков.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии	044-55/
Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	1 стр из 65

Лекарственная зависимость - зависимость организма от используемого лекарственного препарата при его злоупотреблении. Различают психический и физический типы лекарственной зависимости. Под **психической зависимостью** понимают состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и которое требует периодически возобновляемого или постоянного введения лекарственного средства для того, чтобы испытать удовольствие или избежать дискомфорта.

Под **физическими зависимостью** понимают адаптивное состояние, которое проявляется интенсивными физическими расстройствами (**синдром абstinенции**), когда прекращается введение соответствующего лекарственного средства.

В тех случаях, когда больной, кроме наркотика, принимает другое лекарственное средство или вещество, не отнесенное к наркотическим, речь идет об **осложненной наркомании**. Например, случай сочетания приема наркотика и спиртных напитков.

При осложненных алкоголизме и наркомании акцент делается на той форме болезни, которая с позиций социально-правовых имеет большее значение и, по отношению к которой существуют более строгие меры.

4. Иллюстративный материал: слайды, таблицы

5. Литература: Приложение 1

6. Контрольные вопросы (обратная связь)

1. Какие три критерия содержит термин «наркотическое средство» и почему?
2. Что означают термины «наркомания» и «токсикомания»?
3. Какие существуют типы лекарственной зависимости и что они означают?
4. Организация наркологической службы. Наркологический диспансер, его структура и задачи.
5. Документация, заполняемая на амбулаторного больного при первичном обращении.
6. Какие основные документы необходимо иметь при осуществлении химико-токсикологического анализа?
7. Какие данные должны быть указаны в рабочем журнале химика-токсиколога?
8. Правила заполнения журнала регистрации химико-токсикологических исследований.
9. Правила выдачи и подписи «Акта» ХТИ?

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Казақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Литература основная:

1. Плетеңеева, Т. В. Токсикологическая химия: учебник/ Мин. образования и науки РФ. -- М. : ГЭОТАР - Медиа, 2013. - 513 с.
2. Шүкірбекова, А. Б. Токсикологиялық химия : оқулық . - Алматы : Эверо, 2013.-410 б.
3. Тоxикологическая химия. Аналитическая химия: учебник / под ред. Р. У. Хабриева, Н. И. Калетиной. - ; Рек. ГОУ ВПО Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2010. - 752 +эл. опт. диск (CD-ROM).
4. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учеб. пособие для вузов / под ред. Н. Калетиной. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 1016 +эл. опт. диск (CD-ROM)
5. Серикбаева, А. Д. Токсикологиялық маңызды дәрілік заттардың химия-токсикологиялық талдауы [Мәтін] : оқу құралы / - Шымкент : [б. и.], 2023. - 144 бет.

дополнительная:

1. Сраубаев, Е. Н. Өндірістік токсикология негізі. Өндірістік улар және уланулар: оқу-әдістемелік құрал /. - Алматы :Эверо, 2014. - 156 бет.
2. Сот-химиялық сараптау және аналитикалық диагностика: оқу- әдістемелік құрал / С. К. Ордабаева [ж.б.]. - Алматы :Эверо, 2016. - 280 бет.
3. Тулеев, И. Токсикологиядағы гипербариялық оксигенация (ГБО). ГБО-ны үйімдастыру және техникалық қауіпсіздігі [Мәтін] : оқу құралы / И. Тулеев. - Шымкент : "Нұрдана LTD" баспасы, 2018. - 188 бет.
4. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения: учеб. пособие / под ред. Н. И. Калетиной. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 352 с.
5. Ильяшенко, К. К. Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях: монография / - М. : Медпрактика-М, 2004. - 176

электронные учебники:

1. Химиялық қауіптер мен уыттылықтар. Химиялық зертханадағы қауіпсіздік ұстанымдары [Электронный ресурс] :оқу құралы = Химические опасности и токсиканты. Принципы безопасности в химической лаборатории : учебное пособие /У. М. Датхаев. - Электрон. текстовые дан. (67.9МБ). - М. : "Литтерра", 2016.

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65

2. А.И.Жебентяев Токсикологическая химия. (в двух частях).- уч.пособие[Электронный ресурс]/ А.И.Жебентяев/ Витебск.-Витебск: БГМУ,2015.-415 с. <http://elib.vsmu.by/handle/123/4271>
3. Химические опасности и токсиканты. Принципы безопасности в химической лаборатории [Электронный ресурс] : учебное пособие / Л. В. Евсеева [и др.]. - Электрон. текстовые дан. (47,2Мб). - М. : "Литтерра", 2017. - эл. опт. диск (CD-ROM).
4. Токсикологиялық химиядан сөз ұйымдастыру және бағалау барысындағы әдіс-тәсілдер/ Б. А. Урмашев, Д. А. Мурзанова, А. О. Сопбекова // ОКМФА хабаршысы. - 2014. - №3, Т.2.
5. Байзолданов Т. Токсикологическая химия: учебник . -1 часть.— Алматы: Эверо,2020. - 240 с.https://www.elib.kz/ru/search/read_book/58/
6. БайзолдановТ. Токсикологическая химия: учебник. - 2 часть.— Алматы:Эверо, 2020. - 268 с.https://www.elib.kz/ru/search/read_book/60/
7. Байзолданов Т. Токсикологическая химия: учебник . - 3 часть.— Алматы:Эверо, 2020. – 252 с.https://www.elib.kz/ru/search/read_book/61/
8. Шұқірбекова А.Б. Токсикологиялық химия: оқулық/ А.Б. Шұқірбекова. - Алматы: ЖШС «Эверо», 2020.- 500 б.https://www.elib.kz/ru/search/read_book/635/
9. Baizoldanov T. Toxicological chemistry: Lecture Course: the second ed., added andimproved / S.A. Karpushyna, I.O. Zhuravel, T. Baizoldanov, Baiurka S.V.— Almaty: Evero, 2020.— 216 p.https://www.elib.kz/ru/search/read_book/2800/
10. Е.Н.Сраубаев, С.Р.Жакенова, Н.У.Шинтаева. Фармакология токсикологиясының негіздері. Өндірістік улар және уданулар. Оқу- әдістемелік құрал. – Алматы. «Эверо» баспасы, 2020. – 156 бет.https://www.elib.kz/ru/search/read_book/312/
11. Немерешина, О. Н. Общие вопросы токсикологической химии. Модуль 1 : учебное пособие к семинарским и лабораторно-практическим занятиям по токсикологической химии. Для студентов специальности 060108.65 – Фармация (8 семестр) / О. Н. Немерешина ; под редакцией А. А. Никоноров. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2013. — 81 с.: <https://www.iprbookshop.ru/54287>

ОНТҮСТИК QAZAQSTAN MEDISINA AKADEMIASY «Онтыстык Казахстан медицина академиясы» АҚ	 SOUTH KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»
Кафедра фармацевтической и токсикологической химии Лекционный комплекс «Токсикологическая химия-1»	044-55/ 1 стр из 65