

М.В. ШЕВРЯКОВ

ОСНОВИ
ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ
ХІМІЇ

Навчальний посібник



М.В. Шевряков

ОСНОВИ ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

Навчальний посібник
для студентів закладів вищої освіти

ОЛДІП/НОБ

2020

УДК 54.01:615.9(075)

ШЗ7

Рецензенти:

Суховєєв В.В. – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри хімії Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя

Янчій Р.І. – доктор біологічних наук, професор, завідувач відділом імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

*Рекомендовано до друку Вченою радою
Херсонського державного університету в якості навчального посібника
для студентів закладів вищої освіти спеціальностей
«Хімія», «Фармація, промислова фармація»
медичного факультету денної та заочної форм навчання
(від 20 грудня 2019 р., протокол № 6)*

Шевряков М.В.

ШЗ7 Основи токсикологічної хімії: Навчальний посібник для студентів закладів вищої освіти хімічних, фармацевтичних, біологічних, екологічних спеціальностей / М.В. Шевряков. – Херсон : ОЛДІ-ПЛЮС, 2020. – 224 с.

ISBN 978-966-289-339-7

Навчальний посібник включає основні положення токсикологічної хімії. Розглядається структура й напрямки токсикологічної хімії, класифікація отрут та отруєнь, хімічні методи детоксикації, хімічна будова та фізіологічна дія наркотичних і сильнодіючих речовин, представлена загальна характеристика отруєнь при вживанні лікарських засобів, застосуванні побутових та технологічних речовин, пестицидів, отруєння токсинами бактеріального, тваринного, рослинного походження, побічні ефекти при застосуванні компонентів біологічно активних добавок, отруєння грибами.

Для студентів закладів вищої освіти хімічних, фармацевтичних, біологічних, екологічних спеціальностей.

УДК 54.01:615.9(075)

ISBN 978-966-289-339-7

© Шевряков М.В., 2020

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	9
-----------------	---

ЧАСТИНА I

ЗАГАЛЬНІ ОСНОВИ ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

ГЛАВА 1	12
1. Предмет і задачі токсикологічної хімії	12
2. Напрями токсикологічної хімії	13
3. Структура токсикологічної хімії	14
ГЛАВА 2.	
КЛАСИФІКАЦІЯ ОТРУТ. ТОКСИЧНІ ДОЗИ	15
1. Терміни і визначення	15
2. Типи токсичних доз і концентрацій	16
3. Класифікація токсикантів	19
3.1. Токсикологічна класифікація отруту	20
3.2. Класифікація отруту за вибірковою токсичністю	20
ГЛАВА 3.	
КЛАСИФІКАЦІЯ ОТРУЄНЬ	21
1. Класифікація за способами отруєнь	21
2. Клінічна класифікація отруєнь	21

ГЛАВА 4.	
МЕТОДИ ДЕТОКСИКАЦІЇ. АНТИДОТИ	24
1. Періоди отруєння	24
2. Детоксикація при отруєнні	25
3. Застосування антидотів при отруєннях	25
4. Антидоти і механізми їхньої дії	26
<i>Запитання та вправи до розділу</i>	
<i>«Загальні основи токсикологічної хімії»</i>	35

ЧАСТИНА II.

ХІМІКО–ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КСЕНОБІОТИКІВ

ГЛАВА 1.	
НАРКОТИЧНІ І СИЛЬНОДІЮЧІ РЕЧОВИНИ	38
1. Загальна характеристика отруень психоактивними речовинами	38
1.1. Основні поняття наркотичної залежності і залежності від лікарських засобів	38
1.2. Синдроми, загальні для всіх форм наркоманій	40
1.3. Класифікація наркотиків	42
1.4. Діагностичні ознаки наркотичного сп'яніння	42
1.5. Нейробіологічні основи наркотичної залежності та залежності від лікарських засобів	44
2. Основні групи наркотичних, психотропних і сильнодіючих речовин	53
3. Хіміко-токсикологічна характеристика опіатів і опіоїдів	53
3.1. Загальна характеристика опіатів і опіоїдів	53
3.2. Способи вживання опіатів і опіоїдів та фізіологічні ефекти	56
4. Хіміко-токсикологічна характеристика канабіноїдів	61
4.1. Загальна характеристика канабіноїдів	61
4.2. Способи вживання канабіноїдів та фізіологічні ефекти	62

5. Хіміко-токсикологічна характеристика кокаїну	63
5.1. Загальна характеристика кокаїну	63
5.2. Способи вживання кокаїну та фізіологічні ефекти	65
6. Хіміко-токсикологічна характеристика психоактивних речовин, що найчастіше вживаються наркоманами	66
<i>Запитання та вправи до глави «Наркотичні і сильнодіючі речовини»</i>	69

ГЛАВА 2.

ОТРУЄННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	71
1. Загальна характеристика отруень лікарськими засобами	71
2. Хіміко-токсикологічні особливості при отруєнні лікарськими засобами	72
2.1. Отруєння барбітуратами	72
2.2. Отруєння лікарськими засобами групи бензодіазепінів	74
2.3. Отруєння лікарськими засобами групи фенотіазину	76
2.4. Отруєння лікарськими засобами групи трициклічних антидепресантів	78
2.5. Отруєння антигістамінними лікарськими засобами	80
2.6. Отруєння лікарськими засобами групи серцевих глікозидів	82
2.7. Отруєння при вживанні лікарських засобів на основі піразолу	83
2.8. Отруєння при застосуванні похідних фенілалкіламіну	85
2.9. Отруєння при застосуванні лікарських засобів похідних тропану	87
<i>Запитання та вправи до глави «Отруєння при застосуванні лікарських засобів»</i>	90

ГЛАВА 3.

ОТРУЄННЯ ЛЕТКИМИ ОТРУТАМИ	92
1. Загальна характеристика летких отрут	92
2. Навмисне вживання летких отрут та їхні фізіологічні ефекти	93

3. Механізми токсичності летких трут	94
3.1. Хлоровані вуглеводні аліфатичного ряду	94
3.2. Ароматичні вуглеводні	97
3.3. Одноатомні спирти	99
3.4. Гліколи	102
3.5. Ацетон	103
3.6. Отруйні гази	104
<i>Запитання та вправи до глави «Отруєння леткими отрутами»</i>	115
ГЛАВА 4.	
ПЕСТИЦИДИ	116
1. Загальна характеристика пестицидів	116
2. Хіміко-токсикологічна характеристика пестицидів	119
2.1. Хлорорганічні пестициди	119
2.1.1. ДДТ та його аналоги	121
2.1.2. Гексахлорциклогексан (ліндан)	122
2.1.3. Циклодієни та їхні похідні	123
2.1.4. Токсафен та його похідні	125
2.2. Ацетилхолінестеразні пестициди	126
2.3. Пестициди похідні біпіридилу	126
2.4. Карбамати	127
2.5. Піретроїди	129
2.6. Фосфорорганічні пестициди	131
2.7. Гербіциди на основі хлорованих фенокислот	133
<i>Запитання та вправи до глави «Пестициди»</i>	134
ГЛАВА 5.	
СТІЙКІ ОРГАНІЧНІ ЗАБРУДНЮВАЧІ (СОЗ)	136
1. Загальна характеристика СОЗ	136
2. Поліхлоровані дибензо-<i>п</i>-діоксини (ПХДД) та поліхлоровані дибензофурани (ПХДФ)	137
3. Поліхлоровані біфеніли	140
4. Хлоровані бензени	143
<i>Запитання та вправи до глави «Стійкі органічні забруднювачі»</i>	144

ГЛАВА 6.

**ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЧОВИН
НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ**

	145
1. Хіміко-токсикологічна характеристика отрут сполук металічних елементів	145
1.1. Токсичні та есенціальні хімічні елементи	145
1.2. Біокомплекси металічних елементів	166
1.3. Механізми токсичної дії отрут сполук металічних елементів	170
1.4. Селективні механізми токсичної дії хімічних елементів у певній хімічній формі	173
1.5. Симптоматика отруєння сполуками металічних елементів	176
<i>Запитання та вправи до глави «Хіміко-токсикологічна характеристика речовин неорганічної природи»</i>	177

ГЛАВА 7.

**ОТРУТИ ТВАРИННОГО, РОСЛИННОГО,
БАКТЕРІАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ**

	178
1. Механізми дії зоотоксинів	178
1.1. Властивості зоотоксинів	178
1.2. Токсини рептилій	179
1.3. Токсини членистоногих	182
1.4. Токсини комах	184
1.5. Токсини земноводних	187
2. Хіміко-токсикологічна характеристика токсинів рослинного походження	189
2.1. Токсикологічна класифікація рослин	189
2.2. Особливості токсичної дії рослинних отрут	190
2.3. Основні токсичні речовини рослин	191
2.4. Побічні ефекти компонентів біологічно активних добавок	203
3. Отруєння грибами. Мікотоксини	206
3.1. Отруєння блідою поганкою	206
3.2. Отруєння сморчками	208
3.3. Отруєння червоним та пантерним мухоморами	210

3.4. Отруєння грибами, що містять псилоцибін	212
3.5. Отруєння плісневими грибами	213
4. Токсини бактеріального походження	215
5. Порівняльна токсичність деяких речовин для білих мишей	218
<i>Запитання та вправи до глави «Отрути тваринного, рослинного, бактеріального походження»</i>	<i>219</i>
СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	222

ПЕРЕДМОВА

Навчальний посібник з основ токсикологічної хімії призначений для вивчення студентами хімічних, фармацевтичних, біологічних, екологічних спеціальностей загальної будови та біологічної дії токсикантів органічної та неорганічної природи.

Токсикологічна хімія займає чільне місце серед хімічних дисциплін.

Практично будь-яка хімічна речовина у залежності від кількості діючої речовини може бути нейтральною, корисною, шкідливою для організму, тобто отрутою. Вперше на це вказав засновник ятрохімії Парацельс. Він говорив: «Все є отрутою. Ніщо не позбавлено отруйності. І тільки доза відрізняє отруту від ліків».

Посібник складається з двох частин.

У першій частині розглянуто задачі, напрямки та структура токсикологічної хімії, класифікація отруень, токсикологічна класифікація отрут, наводяться методи детоксикації отруень, характеристика антидотів та загальні особливості їхньої дії.

У другій частині представлені хіміко-токсикологічні характеристики ксенобіотиків. Наводиться загальна характеристика отруень психоактивними речовинами, основні поняття наркотичної залежності та залежності від лікарських засобів, принципи класифікації наркотиків, нейробіологічні основи наркотичної залежності та залежності від лікарських засобів.

Наводяться загальні характеристики, хімічна будова, способи вживання та фізіологічна дія наркотичних речовин: опіатів, опіоїдів, канабіноїдів, кокаїну, хіміко-токсикологічні характеристики психоактивних речовин, що найбільш часто вживаються наркоманами.

У посібнику розглядаються загальні характеристики отруень при вживанні ліків, небезпека комбінованого вживання лікарських

засобів, особливості хіміко-токсикологічного аналізу при отруєнні ліками. Розглядаються отруєння при застосуванні лікарських засобів групи барбітуратів, бензодіазепінів, фенотіазинів, антидепресантів, серцевих глікозидів та інших.

Розглядається отруєння леткими отрутами, механізми токсичної дії похідних вуглеводнів, спиртів, отруйних газів.

У посібнику представлена загальна характеристика, хімічна будова та токсична дія на людей і тварин пестицидів різних класів.

Особливо розглядаються хімічна будова та токсичність дванадцяти особливо небезпечних стійких забруднювачів довкілля, внесених до Списку Стокгольмської Глобальної конвенції про заборону стійких органічних забруднювачів.

У посібнику наведена хіміко-токсикологічна характеристика речовин неорганічної природи, механізми токсичної дії сполук металічних та неметалічних хімічних елементів.

Значна частина у посібнику приділяється токсинам рослинного, тваринного, бактеріального походження.

Розглядаються хімічна будова, токсична дія зоотоксинів: токсинів рептилій, комах, земноводних.

Наводиться хімічна будова, фізіологічна активність основних токсичних речовин рослин, у першу чергу алкалоїдів, що є основою лікарських засобів. Розглядаються побічні ефекти компонентів біологічно активних добавок.

У посібнику представлений матеріал про отруєння грибами. Наводиться хімічна будова та токсичність компонентів блідої поганки, отруєння сморчками, мухоморами та іншими грибами.

Серед токсинів бактеріального походження розглядаються токсин ботулізму, тетанус-токсин, веротоксин.

У посібнику для закріплення студентами матеріалу наводяться запитання та вправи до розділів «Загальні основи токсикологічної хімії» та розділів «Хіміко-токсикологічні характеристики ксенобіотиків».

Викладений у посібнику у конспективному плані матеріал може бути основою для вивчення токсичних речовин у курсах хімічних, фармацевтичних, біологічних та екологічних дисциплін.

ЧАСТИНА I

**ЗАГАЛЬНІ ОСНОВИ
ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ**

ГЛАВА 1

1. Предмет і задачі токсикологічної хімії

Токсикологічна хімія – наука про методи вивчення несприятливих впливів ксенобіотиків на живі системи.

Основи токсикологічної хімії складають дві природничо-наукові дисципліни – токсикологія і хімія.

Токсикологія – наука, що вивчає властивості отрут та фізичних факторів, механізми їхньої дії на живі організми та розробляє методи діагностики, лікування отруень. Механізми впливу хімічних речовин і фізичних факторів досліджують на біологічних об'єктах на різних рівнях – від молекулярного до рівня цілого організму.

На популяційному рівні застосовуються токсико-епідеміологічні методи. При клінічних дослідженнях нових лікарських засобів їхній токсичний вплив визначають на добровольцях (індивідуальний організм). Вплив токсиканта на організм у цілому, а також на окремі органи і тканини визначають фізіологічними методами. Хімічні та біологічні методи застосовують для вивчення токсичності на клітинному, субклітинному та молекулярному рівнях дії токсикантів.

Токсикологічна хімія – наука про молекулярні і фізіологічні механізми дії токсичних речовин і продуктів їхнього метаболізму, хімічні методи їхнього ізолювання, ідентифікації і кількісного визначення в різних об'єктах. Об'єктами аналізу можуть бути біологічні матеріали, вода, повітря, продукти харчування, ліки тощо.

Медична і хімічна складові токсикологічної хімії тісно пов'язані між собою. Токсикологія базується на досягненнях хімії – аналітичної, фізичної, органічної.

Фармакологія, що займається з'ясуванням механізмів відповіді організму на дію лікарських засобів, тісно пов'язана з їхнім аналізом (фармацевтична хімія). Хімічні аспекти токсикології – токсикодинаміка, токсикокінетика, визначення ксенобіотиків у біоматеріалах – є предметом токсикологічної хімії.

Токсикологічна хімія тісно пов'язана з фармацевтичною хімією, що пояснюється, з одного боку, застосуванням лікарських засобів для лікування отруень, а з іншого боку – можливістю інтоксикації організму при вживанні багатьох лікарських засобів, особливо у разі їхнього передозування або при помилках застосування. Проте діапазон ксенобіотиків, що розглядаються в токсикологічній хімії, набагато ширше переліку лікарських засобів, які можуть викликати інтоксикацію.

2. Напрями токсикологічної хімії

Токсикологічна хімія має декілька напрямків: 2- судово-хімічне, 2- клініко-токсикологічне, 3- наркологічне, 4- екотоксикологічне.

Клініко-токсикологічний напрям токсикологічної хімії розглядає питання біомедичної, професійної токсикології, а також токсикології довкілля.

У біомедичній області важливими є хіміко-токсикологічні дослідження побічної дії ліків, тобто оцінка безпечності чи ризику їхнього застосування.

Професійна токсикологія оцінює ризик роботи з хімічними речовинами, що застосовуються в промисловості, зокрема в фармацевтичній.

На промислових чи сільськогосподарських підприємствах вплив токсикантів на організм можливий під час виробництва, зберігання та застосування хімічних речовин. Наприклад, отруєння пестицидами можливе на всіх цих стадіях, а також при вживанні забруднених продуктів сільського господарства для їжі.

Токсикологія навколишнього середовища вивчає потенційно шкідливі впливи на біологічні об'єкти токсикантів, що є у воді,

повітрі, ґрунті. Хоча людина є головною мішенню дії токсикантів, інші наземні і водні живі організми (також і рослини) є потенційними біологічними мішенями і як проміжні ланки між токсикантами та організмом людини.

Незалежно від об'єкта і мети дослідження основними задачами токсикологічної хімії є розробка методів ізолювання, ідентифікації і кількісного визначення отрути в живому організмі та інших об'єктах навколишнього середовища, а також вивчення молекулярних механізмів токсичного впливу отрути й процесів її дезактивації.

3. Структура токсикологічної хімії

Токсикологічна хімія як навчальна дисципліна включає два основних розділи: біохімічний і аналітичний.

Біохімічна токсикологія вивчає токсикодинаміку та токсикокінетику ксенобіотиків та їхніх метаболітів і механізми формування токсичного ефекту у системі токсикант – рецептор, швидкості й механізми надходження, розподілення, біотрансформації, елімінації та екскреції токсикантів та їхніх метаболітів.

Аналітична токсикологія розробляє методи аналізу виявлення токсикантів у різних об'єктах.

ГЛАВА 2.

КЛАСИФІКАЦІЯ ОТРУТ.

ТОКСИЧНІ ДОЗИ

1. Терміни і визначення

Отрута – речовина, що викликає отруєння або смерть при потраплянні в організм. Дія отрути на організм – інтоксикація.

Інтоксикація – патологічний стан, який викликаний загальною дією на організм токсичних речовин ендogenous чи екзогенного походження. Отруєння слід розглядати як захворювання хімічної етіології – хімічну травму. Наслідки хімічної травми залежить від кількості (دوزи) отрути, що попала в організм. До отрут можуть бути віднесені не тільки хімічні сполуки, але й інші матеріали різної природи, наприклад, азбестові волокна, вовна тварин, зоотоксини, різні мікроорганізми. Всі вони викликають патологічні зміни в організмі, що спричиняють ті чи інші пошкодження в тканинах, органах, системах.

Токсин – речовина бактеріального, рослинного чи тваринного походження, яка потрапляючи в організм людини чи тварини викликає захворювання чи загибель. Тобто, термін «*токсин*» застосовується до речовин, які можуть бути виділені з рослин, тварин, грибів чи бактерій. Термін «*токсикант*», зазвичай, застосовується до отрут антропогенного походження, наприклад, промислових викидів тощо.

Толерантність – терпимість, здатність організму переносити вплив отрути без розвитку токсичного ефекту. Таким чином, толерантність проявляється як зниження реакції організму на дію токсичної речовини.

Токсичність – здатність речовини порушувати фізіологічні функції організму, внаслідок чого виникають симптоми інтоксикації, а при тяжких ураженнях – смерть. Термін «*токсичність*» інколи вживають як токсикометричний показник, що дорівнює величині, оберненій середній смертельній дозі, або середній смертельній концентрації токсичної речовини ($1/DL_{50}$ чи $1/CL_{50}$).

2. Типи токсичних доз і концентрацій

Ступінь токсичності речовини визначає *доза* – кількість речовини, яка уведена, або попала в організм (віднесена до одиниці маси тіла людини і тварини), що дає певний токсичний ефект. При цьому чим менша токсична доза, тим більша токсичність отрути.

В токсикології розрізняють декілька типів доз:

Доза токсична – це доза, яка викликає в організмі патологічні зміни, що не призводять до смертельного наслідку. Токсичні дози займають діапазон від мінімальної токсичної до мінімальної смертельної.

Доза токсична мінімальна – порогова доза по відношенню до ефекту, що виходить за межі нормальних фізіологічних реакцій.

Доза смертельна мінімальна – доза, що викликає за фіксований період часу загибель одиночних, найбільш чутливих піддослідних тварин; приймається за нижню межу дози смертельної.

Доза смертельна абсолютна – доза, що викликає за фіксований період часу загибель не менше 99% дослідних тварин.

Доза смертельна середня – доза, що викликає за фіксований період часу загибель 50% дослідних тварин – DL_{50} .

Ступінь токсичності речовин залежить від багатьох факторів: алотропної модифікації (наприклад, жовтий і червоний фосфор); ступеню окиснення елементів (As^{3+} та As^{5+}); розчинності (Hg_2Cl_2 та $HgCl_2$); фазового стану (рідка ртуть і ртутні пари); ступеню дисперсності, розчинності речовини в полярних і неполярних розчинниках та її здатності дисоціювати з утворенням йонних форм (гідрофільний $NaAsO_2$ і ліпофільний $((CH_3)_3As)$.

Теоретично всі відомі на цей час хімічні речовини потенційно можуть завдати шкоди організму.

Таблиця 1

Ступінь токсичності деяких ксенобіотиків

Токсини	DL ₅₀ , мг/кг	Токсини	DL ₅₀ , мг/кг
Етанол	10000 (200)	Стрихнін сульфат	2 (0,006)
NaCl	4000 (70)	Нікотин	1 (0,006)
FeSO ₄	1500 (10)	D-тубокураринхлорид	0,5 (0,0007)
Морфін сульфат	900 (2)	Діоксин	0,001 (0,00003)
Натрій фенолбарбітал	150 (0,7)	Токсин ботулізму	0,00001

В дужках показанні DL₅₀ в ммоль/кг.

Токсичні дози необхідно оцінювати через кількість діючої речовини (моль), а не в одиницях маси. Такий підхід дозволяє визначити дійсну оцінку токсичної дози ксенобіотика одного чи різних хімічних класів. ВОЗ рекомендує проводити оцінку токсичності у відповідності з міжнародною системою (СИ), тобто через кількість діючого токсиканта. Таким чином, токсичні дози повинні вимірюватися в молях (мілімолях) на кілограм (моль/кг, ммоль/кг) маси тіла «умовної» людини (70 кг).

Оцінка токсичності по DL₅₀ не є повним відображенням токсичної дії. Наприклад, деякі речовини з низькою гострою токсичністю можуть виявити виражену канцерогенну або тератогенну дію через деякий час.

Результати експериментів, отриманих на тваринах, не можна повністю перенести на людину без урахування видової специфічності. Наприклад, DL₅₀ атропіну для людини становить 1,5 мг/кг, а для кролика – в 1000 разів більше – 1,5 г/кг, що пояснюється наявністю у кролика ферменту, що каталізує розрив естерних зв'язків тропанових алкалоїдів.

Щури і миші – найменші лабораторні тварини, які, як і людина, харчуються рослинною і тваринною їжею, а значить, мають подібні ферментні системи. Проте, ніяка оцінка ризику тератогенного, мутагенного чи канцерогенного впливу на тварин не може бути абсо-

лютно перенесена на людину, тому що патологічні зміни, що виникають у людини, можуть бути відсутніми чи проявлятися по-іншому у тварин.

Для токсичних газів, парів та аерозолів дози представляють у вигляді об'ємних концентрацій в мг/л, мг/м³, моль/м³. Тільки розмірність моль/м³ дозволяє порівнювати токсичність різних речовин.

Ступінь токсичності речовини характеризується також гранично допустимою концентрацією – ГДК. ГДК були впровадженні для нормування допустимого вмісту токсикантів при захисті від професійного впливу або забруднень навколишнього середовища.

Таблиця 2

Класифікація хімічних речовин за ступенем токсичності

Показник	Надзвичайно-токсичні	Високотоксичні	Помірно-токсичні	Малотоксичні
ГДК у повітрі робочої зони, мг/кг	<0,1	0,1-1	1,1- 10	<10
DL ₅₀ при уведенні у шлунок, мг/кг	<15	15-150	151- 5000	<5000
Середньосмертельна концентрація в повітрі, мг/м ³	<500	500-5000	5001- 50000	<50000

Це максимальна кількість речовини в одиниці об'єму повітря чи води, яка при щоденному впливу на організм протягом тривалого часу не викликає в ньому патологічні зміни, а також не порушує нормальне життя людини.

У відповідності із загальноприйнятими токсичними дозами речовини поділяють на надзвичайно токсичні, високотоксичні, помірно токсичні, малотоксичні.

Величина токсичної дози і реакції організму на вплив токсиканта залежить від шляху його надходження в організм, виду тварин, індивідуальної реактивності організму (вік, стать, спадкові особливості, набуті захворювання та шлях їхнього лікування).

Токсична дія хімічної речовини в організмі завжди залежить від її природи, комбінації з іншими речовинами. Токсичність – це інтегральний показник реакції організму на дію токсикантів.

3. Класифікація токсикантів

Отрути класифікують відповідно до механізмів та ступеня впливу на організм.

Наприклад, отрути можна розділити на дві групи за адсорбційною здатністю. Токсиканти I групи викликають місцеве подразнення шкіри чи слизової оболонки і не проникають усередину організму (наприклад, концентровані кислоти та луги). До II групи відносяться абсорбційні отрути, що попадають у системний потік крові і викликають загальні токсичні реакції. Токсичні ефекти отрут, що подразнюють, залежать в першу чергу від доз. Абсорбційні отрути діють у залежності від шляхів надходження в організм: пероральний чи парентеральний.

За хімічною класифікацією всі токсиканти поділяють на органічні, неорганічні, елементорганічні.

У відповідності з практичною класифікацією токсичні речовини поділяють на:

- промислові отрути: органічні розчинники (дихлоетан, карбон тетрахлорид), паливо (пропан, бутан), барвники (анілін, індофенолові сполуки), фреони, хімічні реагенти (метанол, оцтовий ангідрид), пластифікатори (диметилфталат);
- пестициди ділять на інсектициди, акарициди (діють на кліщі), зооциди, фунгіциди, бактерициди, гербіциди, в тому числі дефоліанти, репеленти;
- лікарські засоби;
- побутові токсиканти – харчові добавки, засоби санітарії;
- біологічні рослинні та тваринні отрути, що містяться в різних рослинах і грибах (аконіт, цикута та інші), тварин і комах (змії, бджоли, скорпіони тощо) та викликають отруєння попадаючи в організм людини і тварин;
- бойові отруйні речовини (зарин, іприт, фосген).

В основі гігієнічної класифікації отрут є кількісна оцінка токсичної небезпеки хімічних речовин у відповідності до значень токсикологічних параметрів (DL_{50} , ГДК та ін.). За такою класифікацією токсичну речовину можна віднести до певного класу токсичності.

Для клінічної токсикології має значення токсикологічна класифікація отрут, тобто розділення хімічних речовин за дією на організм. Вона виділяє фізіологічні системи, робота яких порушується при дії токсиканта.

3.1. Токсикологічна класифікація отрут

1. Ціаніди, СО(чадний газ), етанол, етиленгліколь – загальнотоксичної дії (гіпоксичні судоми, набряк мозку, паралічі).
2. Леткі отрути (хлорпохідні вуглеводнів, оцтова кислота, AsH₃ та інші леткі гідриди елементів, пари металічної ртуті) – шкірно-резорбтивної дії із загальнотоксичними явищами.
3. Фосфороорганічні інсектициди (карбофос), алкалоїди (нікотин) – нервово-паралітичної дії (викликають бронхоспазм, асфіксії, судоми та паралічі).
4. Наркотичні і психотропні речовини (кокаїн, опій, ЛСД) – психотропної дії.
5. Оксиди Нітрогену N₂O, NO, NO₂, фосген (COCl₂) – задушливі гази (токсичний набряк легень).
6. Хлорпикрин (трихлорнітрометан), пари кислот та аерозолі лугів – сльозогінні та подразнюючі слизові оболонки.

3.2. Класифікація отрут за вибірковою токсичністю

За характером дії на внутрішні органи токсини поділяються на:

1. Кардіотоксичні – (наприклад, серцеві глікозиди, трициклічні антидепресанти, надлишок йонів K⁺).
2. Нейротоксичні – (наприклад, наркотичні анальгетики, транквілізатори, снодійні засоби, фосфорорганічні сполуки, СО, спирти).
3. Гепатотоксичні – (наприклад, органічні розчинники (леткі отрути), спирти, в тому числі і гліколи, отруйні гриби).
4. Нефротоксичні – солі важких металів, гліколи.
5. Гепатотоксичні – ароматичні аміни, леткі гідриди (арсин, фосфін тощо), нітроти.

ГЛАВА 3.

КЛАСИФІКАЦІЯ ОТРУЄНЬ

1. Класифікація за способами отруєнь

Отруєння можуть бути випадковими (аварія на виробництві або нещасний випадок у побуті, алкогольна чи наркотична інтоксикація, передозування лікарських засобів) та навмисні (кримінальні з метою вбивства або приведення до безпорадного стану, суїцидні, в результаті застосування сльозогінних газів та при застосуванні хімічної зброї).

Отруєння, що виникають при проникненні отрути з навколишнього середовища, називаються екзогенними, на відміну від ендогенних інтоксикацій токсичними метаболітами, які можуть утворюватись та накопичуватись в організмі при різних захворюваннях, що зв'язані з порушенням функцій органів виділення (нирки, печінка тощо).

Екзогенні отруєння залежно від шляхів проникнення токсичної речовини в організм поділяють на пероральні, інгаляційні та трансдермальні.

Ін'єкційні отруєння відбуваються при парентеральному проникненні отрути, наприклад, при укусах змій та комах.

2. Клінічна класифікація отруєнь

Клінічна класифікація отруєнь оснований на особливостях клінічного перебігу отруєння, його тяжкості та ускладнень. У клінічній

токсикології розглядають класифікацію отруень, що базується на впливі окремих речовин або їхніх груп. До одної групи можуть бути віднесені речовини різної хімічної будови, але з ідентичним патогенезом токсичної дії. У такій класифікації отруень можуть застосовуватися назви окремих хімічних речовин (арсин, чадний газ) або груп речовин (кислоти, луги). Дія токсичного агента на тварин поділяється на 4 категорії: гостра, підгостра, субхронічна та хронічна інтоксикація. При гострій інтоксифікації токсичний агент діє не менше 24 годин та, зазвичай, така дія буває одноразовою.

Тривалість гострого впливу при інгаляційному уведенні хімічного реагенту, зазвичай, становить 2-4 години. Гостре отруєння має гострий початок та виражені специфічні симптоми. Гостре отруєння може викликати незворотні зміни в організмі і призвести до хронічних захворювань.

Повторні впливи поділяють на підгострі, субхронічні та хронічні. Підгостре отруєння – повторне уведення токсичної речовини протягом 1 місяця або менше, субхронічне – від 1 до 3 місяців , хронічне – більше 3 місяців.

Хронічне отруєння розвивається при тривалому, часто переривчастому надходженні отруту в малих, субтоксичних дозах. Захворювання починається з появи неспецифічних симптомів, що свідчить про ураження нервової чи ендокринної систем.

Під впливом наступної невеликої дози можуть з'явитися гострі симптоми.

Реакція організму на вплив токсиканту, що проявляється через тривалий час після дії отруту, називають віддаленою післядією. Такі наслідки можливі при хронічних отруєннях бенzenом, галогенопохідними вуглеводнів, нітрозамінами, фосфорорганічними речовинами, діоксинами та іншими хімічними речовинами.

DL_{50} при хронічному отруєнні може бути значно нижче, ніж при гострих. Так, наприклад, в хронічному експерименті на мишах при уведенні індометацину DL_{50} склала 33 мг/кг (спостереження протягом 14 діб). При гострому отруєнні DL_{50} дорівнювала 892 мг/кг (спостереження протягом 24 годин).

Межа між гострим та хронічним отруєнням не абсолютна, тому термін «підгостре отруєння» застосовується в токсикології як час

від початку проникнення отрути і тривалість латентного періоду – час до проявлення ознак токсичності. За патогенезом і симптоматикою цей вид близький до гострого отруєння.

На певному етапі хронічного отруєння при повторному потрапленні в організм отрути можуть розвинути ознаки гострого отруєння, наприклад, підвищена збудливість при отруєнні сполуками чи парами ртуті.

Деякі речовини можуть проявляти тільки гостру токсичність (ціаніди), інші, наприклад, порошок кварцу, проявляють в основному хронічну токсичність. Проте, більшість токсичних речовин у залежності від дози проявляють як хронічну, так і гостру токсичність.

Специфічні симптоми хронічного і гострого отруєння спостерігаються, наприклад, при дії сполук Арсену, барбітуратів, бензену, ртуті.

Майже всі випадкові та смертельні отруєння відносяться до категорії гострих. Професійні отруєння та вплив токсикантів довкілля (токсичні речовини, які містяться у повітрі, що вдихується, воді та продуктах харчування), зазвичай, є хронічними.

ГЛАВА 4. МЕТОДИ ДЕТОКСИКАЦІЇ. АНТИДОТИ

1. Періоди отруєння

Прихований період не має відповідних симптомів отруєння.

Токсикогенний період починається з першими клінічними симптомами і закінчується після виведення отрути з організму.

Відновлюваний період може тривати 2 роки і більше із збереженням залишкових ознак порушень нервової, ендокринної та імунної систем.

Тривалість токсикогенного періоду залежить від токсикокінетичних особливостей токсичної речовини. Наприклад, його тривалість для сполук деяких важких металів сягає 8-12 діб, а для ціанідів може становити частки хвилин.

Методи детоксикації залежать від періоду отруєння. У токсикогенному періоді детоксикація являє собою етіотропне лікування, тобто лікування причини захворювання. Ефективність лікування вища, якщо методи активної детоксикації застосовують якомога раніше – до розповсюдження отрути в організмі.

У соматогенному періоді детоксикаційні функції органів порушені і методи детоксикації стають патогенетичними. При тяжких отруєннях лікування реанімаційне.

2. Детоксикація при отруєнні

Для лікування отруень необхідно припинити надходження та дію токсичних речовин і видалити їх з організму, тобто провести детоксикацію. Для цього застосовують стимуляцію природної детоксикації, а також методи штучної та антидотної детоксикації.

Для стимуляції природної детоксикації, тобто підсилення фізіологічних процесів виведення отрути з організму, застосовують очищення шлунково-кишкового тракту, форсований діурез, регуляцію активності ферментів, створення гіпер- чи гіпотермії. Відповідно застосовують блювотні та проносні засоби, осмотичні діуретики та салуретики (сечогінні лікарські засоби, які підсилюють виведення з організму йонів Na^+ і Cl^-).

Більшість методів штучної детоксикації організму засновані на розведенні й заміщенні крові (лімфи) із застосуванням різних крово- і плазмозамінників.

Діалізні і фільтраційні методи включають гемо-, плазмо-, лімфо-діаліз, перитонеальний та кишковий діаліз, ультрафільтрацію та гемофільтрацію.

Для штучної детоксикації застосовують сорбційні методи: гемо-, плазмо-, лімфосорбцію, ентеросорбцію.

3. Застосування антидотів при отруєннях

Антидотна терапія ефективна тільки у ранньому токсикогенному періоді гострих отруень.

Антидот, або протиотрута, – лікарський засіб, що знезаражує отруту шляхом хімічної чи фізичної взаємодії з нею чи зменшує викликане отрутою порушення в організмі.

Згідно з визначенням ВОЗ, антидотом є препарат, що здатен послаблювати чи усувати специфічні прояви ксенобіотика шляхом

його іммобілізації і зменшення концентрації (хімічна взаємодія – окиснення, відновлення, осадження, хелатоутворення; зміна метаболізму; адсорбція) чи протидії на рівні рецептора (фармакологічний антагоніст).

Антидотна терапія високо специфічна і застосовується тільки при достовірно встановленому клініко-лабораторному діагнозі. При помилковому уведенні антидоту, особливо у великій дозі, можливий токсичний вплив на організм самого антидоту.

При підгострих і хронічних отруєннях виведення токсичних речовин утруднено, оскільки можливе депонування токсиканта в організмі, що супроводжується міцним його зв'язуванням з клітинними рецепторами. Гемодіаліз і гемосорбція часто виявляються малоефективними. При лікуванні хронічних отруєнь слід застосовувати лікарські засоби, які діють не тільки на сам ксенобіотик, але і на продукти його метаболізму.

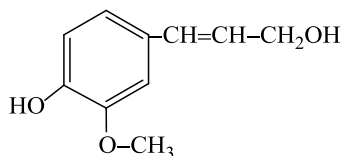
Засоби антидотної детоксикації дають змогу безпосередньо діяти на токсичну речовину чи її рецептори. Специфічні антидоти є для небагатьох ксенобіотиків, а механізми їхньої дії різноманітні.

У клінічній токсикології виділяють хімічні протиотрути контактної дії, біохімічні (токсикокінетичні) протиотрути, фармакологічні (симптоматичні) антагоністи, імунохімічні протиотрути.

4. Антидоти і механізми їхньої дії

1. *Активоване вугілля (С)* – неспецифічний хімічний антидот – адсорбуючий засіб. Поглинає гази, токсини, зменшує всмоктування і сприяє виведенню токсинів з шлунково-кишкового тракту.

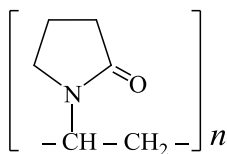
2. *Лігнін гідролізний* – неспецифічний хімічний антидот. Лігнін – складна полімерна сполука, що міститься в клітинах судинних рослин. Молекула лігніну складається з продуктів полімеризації ароматичних спиртів; основний мономер – коніфериловий спирт – [3-(4-окси-3-метоксифеніл)-2-пропен-1-ол].



коніфероловий спирт

Лігнін – адсорбуюча речовина з високою сорбційною здатністю (адсорбує алкалоїди, солі важких металів, спирт етиловий та інші отрути).

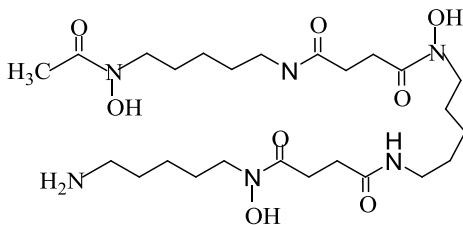
3. *Неогемодез*: неспецифічний хімічний антидот. Адсорбує ксенобіотики і бактеріальні токсини, продукти гемолізу крові, барбітурати та інші.



неогемодез

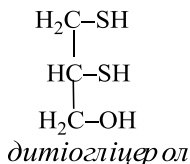
4. *Амоній хлорид* (3% розчин) – специфічний хімічний антидот. Утворює нетоксичні чи малотоксичні сполуки з формальдегідом.

5. *Дефероксамін* (*N*-[5-{3-[(5-амінопентил)оксикарбамоїл]пропіон-амідо}пентил]-3-{[5-(*N*-оксиацетамідо)пентил]карбамоїл}пропіон-гідроксамова кислота) – комплексоутворюючий засіб при гострій та хронічній інтоксикації сполуками Феруму. Не взаємодіє з Ферумом цитохромів, гемоглобіну і міоглобіну.



дефероксамін

6. *Дитіогліцерол*: специфічний хімічний антидот. Зв'язує йони As^{3+} , Sb^{3+} , Au^+ , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Hg^{2+} . Не застосовується при отруєнні сполуками Pb , Fe , Se , Te , а також для пацієнтів з порушеннями функцій печінки та гіпертонією.



7. *Кальцій глюконат* – специфічний хімічний антидот. Утворює нетоксичні чи малотоксичні сполуки зі Sr , Ra , флуорид-іонами.

8. *Меркаптамін гідрогенхлорид*: специфічний хімічний антидот. Комплексоутворююча речовина, тіоловий антидот. Застосовується при отруєннях сполуками важких металів.

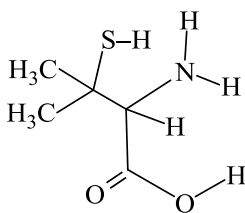


9. *Натрій сульфат*: специфічний хімічний антидот. Утворює нетоксичні та малотоксичні сполуки з Ba^{2+} .

10. *Натрій тіосульфат*: специфічний хімічний антидот. Утворює нетоксичні чи малотоксичні сполуки з йонами As^{3+} , Sb^{3+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} , Tl^{4+} , Bi^{3+} , ціанідами.

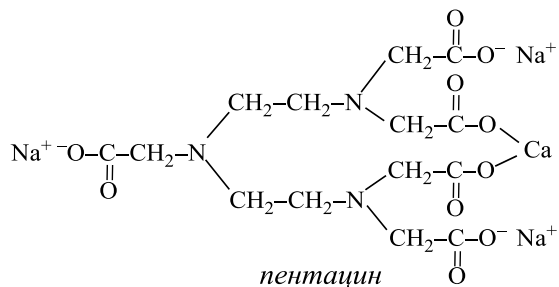
11. *Натрій хлорид*: специфічний хімічний антидот. Утворює нетоксичні чи малотоксичні сполуки з бромідами, AgNO_3 та іншими.

12. *Пеніциламін (3,3-диметилцистамін)*: специфічний хімічний антидот. Комплексоутворюючий засіб при отруєнні сполуками Pb , Au , Co , Cu , Hg .

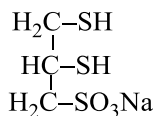


пеніциламін

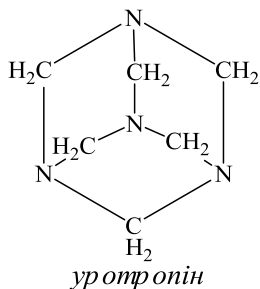
13. *Пентацин*: специфічний хімічний антидот. Комплексон при отруєнні сполуками Pb, Cs, Zn, Zr, Y, Pu.



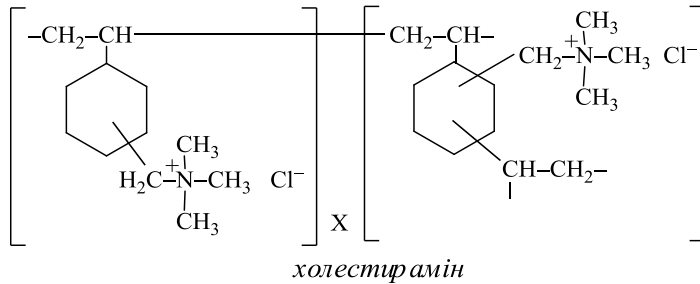
14. *Унітіол (натрій 2,3-димеркаптопропанолсульфонат)*: специфічний хімічний антидот. Міцно зв'язує йони важких металів та арсену(III) тіоловими групами. При цьому утворюються водорозчинні продукти.



15. *Уротропін*: специфічний хімічний антидот. Застосовується при отруєнні фосгеном.

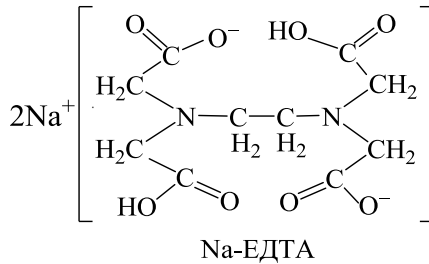


16. *Холестирамін*: специфічний хімічний антидот.



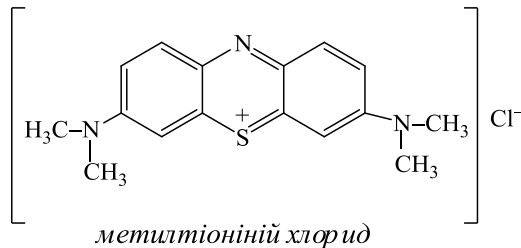
Застосовується при отруєнні дигітоксином та іншими препаратами наперстянки.

17. *ЕДТА*: специфічний хімічний антидот. Комплексоутворюючий засіб при отруєнні сполуками важких металів.



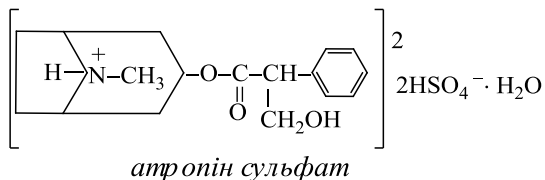
18. *Сироватка протиботулінічна* типів А, В, С, Е. Імуноантидот.

19. *Метилтіоніній хлорид*: біохімічний антидот.



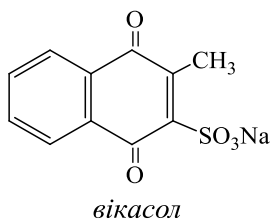
У низьких концентраціях сприяє відновленню метгемоглобіну в гемоглобін (акцептор протонів в окисно-відновних реакціях) при отруєнні ціанідами, CO, H₂S, нітратами, аніліном.

20. *Атропін сульфат*: біохімічний/фармакологічний антидот.



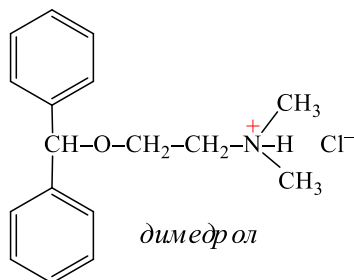
Застосовується при отруєннях фосфорорганічними інсектицидами (карбофос, хлорофос, метафос та ін.), серцевими глікозидами, клофеліном, пілокарпіном.

21. *Вікасол*: біохімічний/фармакологічний антидот.

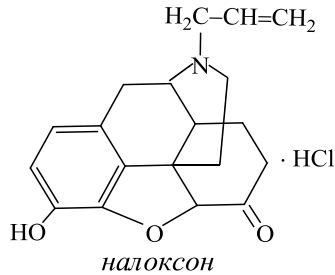


Антидот для неодикумарину, феніліну та інших антикоагулянтів непрямої дії.

22. *Димедрол*: біохімічний/фармакологічний антидот. Антидот для гістаміну.

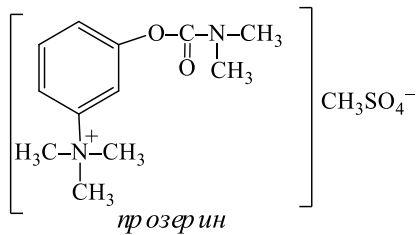


23. Налоксон: біохімічний/фармакологічний антидот.



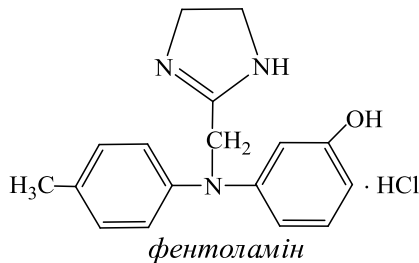
Блокатор опіятних рецепторів, послаблює ефекти опіодних агоністів.

24. Прозерин: біохімічний/фармакологічний антидот.

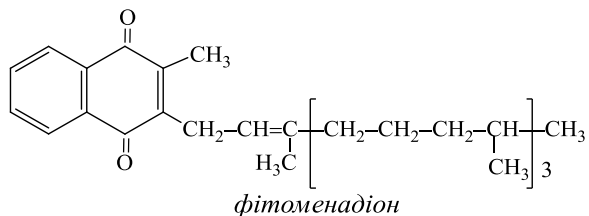


Антидот для диплацину та інших недеполяризуючих міорелаксантів (тубокурарин хлорид, ардуан та інші).

25. Фентоламін: біохімічний/фармакологічний антидот. Антидот для адреналіну.

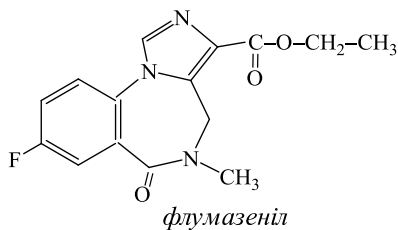


26. *Фітоменадіон* (вітамін K_3 , *фітохінон*): біохімічний/фармакологічний антидот.



Антидот для неодикумарину, феніліну та інших антикоагулянтів непрямої дії.

27. *Флумазеніл*: біохімічний/фармакологічний антидот.



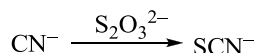
Конкурентно блокує бензодіазепінові рецептори.

Антидоти знешкоджують отрути в різних хімічних реакціях: кислотнo-основних, окисно-відновних, комплексоутворення, осадження. Наприклад, тіосульфат-іони перетворюють ціаніди в менш токсичні роданіди; сульфат-іон осаджує токсичні йони Ba^{2+} в малорозчинний $BaSO_4$; ЕДТА зв'язує йони важких металів у міцні комплекси.

Специфічні метаболічні (біохімічні, токсикокінетичні) антидоти змінюють механізми метаболічних процесів за участі токсичних речовин. Наприклад, метиленовий синій – тетраметилтіоній хлорид, застосовують при отруєнні речовинами, що можуть окиснювати Fe^{2+} в гемоглобіні до Fe^{3+} , утворюючи метгемоглобін MetHb. Метгемоглобін взаємодіє в ціанід-іонами, утворюючи ціанметгемоглобін. Фермент метгемоглобінредуктаза може замість метгемоглобіну відновлювати метиленовий синій.

Ціаніди, що попали в кров, утворюють більш міцні зв'язки з метгемоглобіном, залишаючи менш міцні центри зв'язування – гемінові структури тканин. Відбувається відновлення функцій цитохромоксидаз тканин. Комплекс MetHb·CN⁻ поступово відщеплює ціанід у печінці і перетворюється в процесі метаболізму в безпечні продукти.

Ціанід-іони можна зв'язати ввівши натрій тіосульфат:



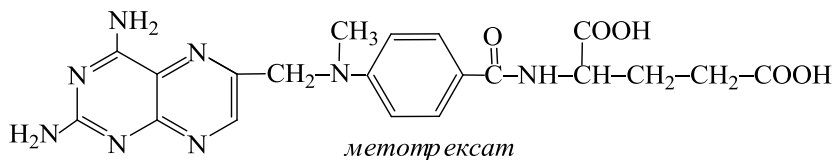
Етанол при отруєнні метанолом чи двоатомними спиртами конкурентно швидко взаємодіє з алкогольдегідрогеназою і перешкоджає цьому ферменту утворювати токсичні продукти метаболізму метанолу (форміатну кислоту та формальдегід) та етиленгліколю (гліколеву, гліоксильову та щавлеву кислоти).

Біохімічним антидотом є також цинк сульфат, який застосовується при отруєнні сполуками Cu(II). При уведенні йонів Zn²⁺ каталізується синтез металотіонеїнів, а міцні тіолати Купруму, що при цьому утворюються, виводяться з організму.

До групи фармакологічних антагоністів відносять речовини, що конкурують з отрутою в дії на клітинні рецептори. Це реактиватори холінестерази при отруєннях фосфорорганічними пестицидами, атропін як антидот при отруєнні пілокарпіном, налорфін при отруєнні морфіном, йони K⁺ при отруєнні серцевими глікозидами.

Фармакологічні антидоти послаблюють чи знімають більшість, але не всі симптоми інтоксикації, оскільки антагонізм, зазвичай, не буває повним. При цьому можуть виникати побічні ефекти, оскільки при такій конкуренції припускається застосування високих концентрацій антидоту-антагоніста. На відміну від хімічних антидотів, біохімічні антидоти не утворюють міцних ковалентних хімічних зв'язків з токсичною речовиною.

Велику групу складають антидоти, що застосовуються для профілактики і корекції токсичної дії деяких лікарських засобів. Наприклад, *аміфостин* застосовують для корекції токсичності препаратів платини, *ацетилцистеїн* – токсичності парацетамолу, *кальцій фоліат* – токсичності метотрексату.



Для лікування отруєнь тваринними отрутами, наприклад, при укусах змій і комах, застосовують імунологічні протитотрути (протизміїна, протикаракуртова сироватка та ін.). Антитоксична імуно-терапія ефективна лише в перші години після отруєння.

Зпитання та вправи до розділу «Загальні основи токсикологічної хімії»

1. Що вивчає токсикологічна хімія ?
2. Яка наука вивчає властивості отрут та фізичних факторів, механізми їхньої дії на живі організми та розробляє методи діагностики, лікування отруєнь?
3. На яких досягненнях хімії базується токсикологія ?
4. Які питання вирішує фармацевтична хімія?
5. Яка наука займається з'ясуванням відповіді організму на дію лікарських засобів?
6. Які напрямлення має токсикологічна хімія?
7. Які основні розділи включає токсикологічна хімія?
8. Як називаються речовини, що викликають отруєння або смерть при потрапленні в організм?
9. Що таке інтоксикація?
10. Дайте визначення «токсин» та «токсикант».
11. Як називається здатність організму переносити вплив отрути без розвитку токсичного ефекту?
12. Що означає термін «токсичність»?
13. Що означають поняття DL_{50} або CL_{50} ?
14. Що означають поняття «доза», «доза токсична», «доза токсична мінімальна», «доза смертельна мінімальна», «доза смертельна абсолютна», «доза смертельна середня»?

15. Якими одиницями оцінюються токсичні дози?
16. Яким показником характеризується ступінь токсичності речовини?
17. На які групи у відповідності із загальноприйнятими дозами поділяють речовини?
18. Від яких факторів залежить величина токсичної дози і реакції організму на вплив токсиканта?
19. Як отрути класифікують відповідно до механізмів та ступеню впливу на організм?
20. На які групи за хімічною класифікацією поділяють токсиканти?
21. На які групи поділяють токсичні речовини за практичною класифікацією?
22. На які групи поділяють отрути за токсикологічною класифікацією?
23. На які групи поділяють отрути за вибірковою токсичністю на організм?
24. Як класифікуються отруєння за способами отруень?
25. На які категорії поділяється дія токсичного агента на тварин? Дайте характеристики категорій інтоксикації.
26. Наведіть приклади речовин, що проявлять гостру чи хронічну токсичність.
27. Дайте характеристики періодів отруєння.
28. Які застосовують методи детоксикації при отруєнні? Дайте характеристики цих методів.
29. У чому сутність антидотної терапії? Що таке «антидот»?
30. На які групи поділяють антидоти за механізмами їхньої дії?
31. Наведіть приклади специфічних та неспецифічних антидотів.
32. Наведіть приклади біохімічних/фармакологічних антидотів.

ЧАСТИНА II.

**ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНА
ХАРАКТЕРИСТИКА
КСЕНОБІОТИКІВ**

ГЛАВА 1. НАРКОТИЧНІ І СИЛЬНОДІЮЧІ РЕЧОВИНИ

1. Загальна характеристика отруень психоактивними речовинами

1.1. Основні поняття наркотичної залежності і залежності від лікарських засобів

Наркотичні засоби – це речовини синтетичного чи природного походження, лікарські препарати, рослини, які включені у «Перелік наркотичних засобів, психотропних речовин та їхніх прекурсорів, що підлягають контролю згідно Єдиної Конвенції ООН про наркотичні засоби 1961 року».

Наркотичний засіб – це фармакологічно-активна сполука природного чи синтетичного походження, яка при резорбції пригнічує поведінку і сприйняття болю, а при повторному застосуванні викликає психічну чи фізичну залежність та розвиток толерантності.

Психотропні речовини – це речовини синтетичного чи природного походження, препарати, природні матеріали, включені в «Перелік наркотичних засобів, психотропних речовин та їхніх прекурсорів, що підлягають контролю згідно з Конвенцією ООН про психотропні речовини 1971 р.».

Критерії для віднесення речовин до психотропних були приведені в списках II та III Конвенції про психотропні речовини 1971 р.

У відповідності до статті 2 Конвенції про психотропні речовини 1971 р. такими критеріями є:

- здатність речовини викликати стан залежності і виявляти стимулюючу чи депресивну дію на ЦНС людини, викликаючи галюцинації чи порушення моторної функції, чи мислення, чи поведінки, чи сприйняття, чи настрою або призводити до аналогічного зловживання й аналогічних шкідливих наслідків, що й будь-яка речовина, включена в Списки психотропних речовин Конвенції 1971 р.;
- є достатні свідчення того, що існує ймовірність зловживання даною речовиною, яка являє чи може являти проблему для здоров'я населення та соціальну проблему, що дає підстави застосувати до цієї речовини міжнародного контролю.

Прекурсори – це речовини, що часто застосовуються при виготовленні, переробці наркотичних засобів та психотропних речовин, включені в «Перелік наркотичних засобів, психотропних речовин та їх прекурсорів, що підлягають контролю у відповідності з Конвенцією ООН про боротьбу з незаконним обігом наркотичних засобів та психотропних речовин 1988 р.».

Сильнодіючі речовини – речовини синтетичного чи природного походження, в тому числі рослини, включені в Список сильнодіючих речовин.

Отруйні речовини – речовини рослинного, тваринного та мінерального походження чи продукти хімічного синтезу, включені в Список отруйних речовин, які при дії на живий організм викликають гостре чи хронічне отруєння або смерть.

Одурманюючі речовини – це засоби, що викликають одурманюючий ефект, зокрема змінюють психіку і поведінку, але не входять до списку наркотичних засобів та психотропних речовин. До таких речовин відносять клофелін-алкогольну суміш, суміш димедролу з алкоголем, барбітурато-алкогольну суміш, хлороформ, діетиловий етер, толуен, хлоретан, доксиламін сукцинат у суміші з алкоголем, N₂O, ксенон, спиртові екстракти рослин, що містять алкалоїди тропанової групи (атропін, скополамін), а також соланін, сапоніни та стероїдні глікоалкалоїди в різних сполученнях.

Аналоги наркотичних засобів та психотропних речовин – це речовини синтетичного чи природного походження, що не включені в «Перелік наркотичних засобів та психотропних речовин та їхніх прекурсорів» хімічна структура і властивості яких подібні з хімічною структурою і властивостями наркотичних засобів та психотропних речовин, психоактивну дію яких вони відтворюють.

Термін «психоактивні речовини» застосовується до тих речовин, які не віднесені до наркотичних і психотропних речовин.

Залежність від лікарських засобів – форма залежності, що розвивається, як правило, по відношенню до психотропних препаратів. У відповідності з положенням ВОЗ, лікарська залежність визначається як стан психічної чи фізичної залежності від деякої речовини, що діє на ЦНС, вживається або безперервно, або періодично. Це визначення охоплює по суті всі біологічно активні речовини: алкоголь, тютюн, наркотики та інші.

1.2. Синдроми, загальні для всіх форм наркоманій

У всіх формах наркоманій виявляються такі синдроми:

- синдром зміненої реактивності організму до дії даного наркотику (захисні реакції, толерантність, форма вживання, форма сп'яніння);
- синдром психічної залежності (психічний комфорт в інтоксикації);
- синдром фізичної залежності (втрата контролю над дозою, комфорт в інтоксикації).

Ці три синдроми складають великий наркотичний синдром, відрізняють наркомана від здорової людини.

Під психічною залежністю розуміють стан, при якому хімічна речовина викликає відчуття задоволення, психічного підйому, який вимагає періодичного поновлення чи постійного уведення засобу для того, щоб відчувати задоволення чи уникнути дискомфорту.

Під фізичною залежністю розуміють стан, при якому проявляються інтенсивні розлади багатьох функцій організму аж до летального кінця, коли припиняється уведення відповідного лікарського засобу.

Характерними ознаками фізичної залежності є:

- повторне уведення речовини протягом декількох тижнів;
- обов'язкове поєднання з розвитком толерантності;
- вплив фізичної залежності, як правило, супроводжується вираженою психічною залежністю;
- вияви токсичної дії речовини пролежні симптомам абстинентного синдрому;
- відсутність обов'язкового зв'язку між перехресною толерантністю і перехресною фізичною залежністю до препаратів різних груп.

Ейфорією називають стан психіки в наркотичному сп'янінні. Ейфорія складається з емоційних проявів, психічних і тілесних відчужань. Кожному наркотику властива особлива структура ейфорії.

Пристрасть – це стан, який зв'язаний з періодичною чи постійною інтоксикацією, що довільно викликається вживанням натуральних чи синтетичних речовин, і характеризується чотирма ознаками:

- нездоланим прагненням до вживання речовини ;
- тенденцією до постійного підвищення уведення дози;
- психічною і фізичною залежністю від токсиканта;
- небезпекою як для окремої особи, так і для суспільства.

Залежність є лише одним з атрибутів пристрасті.

Виділяють шість основних типів хімічної пристрасті:

- морфіновий тип: сильна психічна і фізична залежність з поступовим розвитком толерантності;
- барбітурат-алкогольний тип: виражена психічна і фізична залежність з розвитком толерантності;
- кокаїновий тип: сильна психічна залежність при відсутності фізичної залежності;
- канабіоловий тип: виражена психічна залежність при відсутності чи слабо вираженої фізичної залежності; відсутність толерантності;
- галюциногенний тип: виражена до сильної психічна залежність при відсутності фізичної залежності; значуща толерантність;

- амфетаміновий тип: значуща, що проявляється індивідуально, психічна залежність при відсутності фізичної залежності; значуща толерантність.

1.3. Класифікація наркотиків

Наркотики поділяють за класифікацією Міжнародного комітету з контролю за наркотиками за характером їхньої дії на ЦНС на три класи:

- 1) седативні речовини (заспокійливі);
- 2) стимулятори;
- 3) галюциногени.

У кожному класі виділяють окремі групи.

I. Седативні речовини:

- власне наркотики (опіати й опіоїди): морфін, героїн, опіум, синтетичні і напівсинтетичні речовини з морфіноподібним типом дії;
- седативно-снодійні препарати: барбітурати, бензодіазепіни, алкоголь, метаквалон.

II. Стимулятори:

- кокаїн;
- стимулятори амфетамінового ряду.

III. Галюциногени:

- ЛСД-5, мескалін, псилоцин, МДМА та інші;
- препарати коноплі.

1.4. Діагностичні ознаки наркотичного сп'яніння

При уведенні в організм будь-якого наркотичного чи психотропного засобу запускається ланцюг біохімічних реакцій, які викликають адекватні відповіді клітини чи органу, чи цілого організму у вигляді специфічної реакції, яка може бути оцінена візуально або за допомогою різних приладів.

Опіатна ейфорія складається з відчуття тілесної насолоди і емоційного фону спокою, блаженства, розслабленості, відчуженістю від

реального світу (нірвана). Зовнішні ознаки наркотичного сп'яніння опіатами:

- звуження зіниць;
- ціаноз (синюшність шкіри і слизових);
- нитковидний пульс;
- сухість слизових оболонок і шкіри;
- гіпотонія;
- зниження температури тіла;
- пригнічення дихання;
- зниження активності кишечника;
- закріп;
- втрата свідомості;
- кома.

Характерною особливістю морфінової і героїнової наркоманії є розвиток абстиненції. Наркомани, у яких абстиненція яскраво виражена, вживають наркотики вже не для відчуття ейфорії, а для того, щоб зняти абстиненцію та бути спроможним до роботи.

Ейфорія після прийому стимуляторів (кокаїн, похідні амфетаміну) проявляється як активація інтелектуальної діяльності, душевний підйом, інтелектуальне просвітлення. Наркотичне сп'яніння супроводжується:

- підвищенням настрою;
- балакучістю;
- збудливістю;
- відчуттям припливу фізичних сил.

При вживанні стимуляторів виникає виражена психічна залежність, фізична залежність незначна. Проте при відміні препарату часто проявляється виражена депресія і стан дуже сильної тривоги. Зовнішні ознаки наркотичного сп'яніння при вживанні стимуляторів:

- розширення зіниць;
- підвищення температури тіла;
- блідість шкіри;
- фізичне виснаження при зниженні чи відсутності апетиту.

Ейфорія після приймання галюциногенів (ЛСД, гашиш) супроводжується розладом сприйняття у поєднанні з особливим станом свідомості.

Лізергінове сп'яніння характеризується яскравими, кольоровими фантастичними картинами, галюцинаторними переживаннями, дезорієнтацією в часі й просторі. Втрачається відчуття реальності, світ представляється захоплююче цікавим. Часто бувають неадекватні дії з летальним кінцем чи тяжкими правопорушеннями.

Зовнішні ознаки наркотичного сп'яніння ЛСД:

- то розширення, то звуження зіниць в такт дихання;
- відчуття жару;
- підвищення температури;
- слинявість;
- відчуття голоду разом з нудотою.

Зовнішні ознаки гашишизму:

- розширені зіниці;
- почервоніння обличчя, тремтіння рук;
- збільшення апетиту.

1.5. Нейробіологічні основи наркотичної залежності та залежності від лікарських засобів

Є три класи токсикантів, що взаємодіють з рецепторами, – *антагоністи, агоністи, часткові агоністи*.

Токсикант-антагоніст інгібує дію природних субстратів – ендогенних речовин, блокуючи їхнє зв'язування з рецепторами.

Дія токсиканта – агоніста повного чи часткового схожа з дією ендогенної сполуки, тому такий токсикант називається «*токсикоміметик*». Взаємодіючи з такими ж рецепторами, повний агоніст активує їх і виявляє токсичну дію таку саму або перевищуючу дію природного субстрату.

Токсичність часткового агоніста також проявляється внаслідок конкуренції з ендогенним субстратом за активацію рецептора, але ефект при цьому значно нижчий.

Опіати, можливо, взаємодіють із системою задоволення через опосередковану опіоїдними рецепторами активацію мезолімбічної дофамінової системи. Крім того, взаємодіючи безпосередньо з опіоїдними рецепторами ЦНС, опіати і опіоїди викликають відповідну

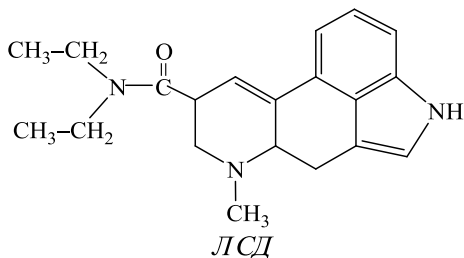
реакцію організму у вигляді анальгетичного, ейфорійного, седативного та інших ефектів.

Кокаїн є непрямим агоністом катехоламінових рецепторів і, можливо, викликає задоволення в термінальних відділах мезолімбаїчної дофамінової системи.

Амфетамін та його аналоги можуть вивільняти з гранул пресинаптичних нервових закінчень норадреналін і дофамін і стимулювати таким способом центральні норадреналінові і в більшій мірі дофамінові рецептори. Група амфетамінів у незначній мірі інгібує активність моноаміноксидази і гальмує зворотній захват нейронами дофаміну та норадреналіну.

Канабіс діє через дофамінові та серотонінові рецептори.

ЛСД діє на дофамінову та серотонінову системи, зокрема, галюциногенний ефект визначається впливом на серотонінові рецептори мозку.



(діетиламід лізергінової кислоти)

Алкоголь активує норадреналінові рецептори мезолімбаїчної системи через каскад синаптичних передач, що включають серотонін, ендогенні опіоїди і дофамін.

Особливий фізичний і психічний стан, що з'являється у алкоголіків і наркоманів після раптового та повного припинення вживання звичних наркотиків чи алкоголю називається *абстиненцією* (ломка).

Можливі такі механізми розвитку абстиненції, що викликаються різними наркотичними засобами:

- Речовина-агоніст рецептора (наприклад, фенамін, наркотичний анальгетик та інші) пригнічує вивільнення нейромеді-

атора одночасно зменшуючи число рецепторів, що збуджуються, чи змінює їхні функціональні властивості. Ці зміни більш тривалі, ніж час дії агоніста, тому при не уведенні речовини тонуc нейромедіаторної системи знижується, що супроводжується розвитком абстиненції.

- Токсикант підвищує викид нейромедіатора з пресинаптичних структур (наприклад, підсилює виділення дофаміну при дії амфетаміну) чи блокує його зворотній захват, як у випадку кокаїну.

Як наслідок, запаси нейромедіатора при тривалому уведенні токсиканта зменшуються. Відміна препарату викликає виражений дефіцит передавача, гіпофункцію медіаторної системи.

- Препарат збільшує чутливість рецептора до дії нейромедіатора. Адаптивні процеси, що при цьому розвиваються, більш тривалі, ніж дія речовини. Як наслідок, припинення уведення речовини супроводжується гіпофункцією нейромедіаторної системи з розвитком синдрому відміни.
- Токсиканти викликають стійкі зміни фізико-хімічних властивостей біологічних мембран і внаслідок цього порушується їхня збудливість. Відміна препарату викликає розвиток абстиненції.

Комплекс нейроанатомічних структур та нейрохімічних реакцій, що беруть участь у формуванні механізму хімічної залежності, називається нейромодулюючим каскадом задоволень. Внаслідок зловживання психоактивними препаратами нейрохімічних медіаторів стає недостатньо, що, можливо, викликає неконтрольовану поведінку (пристрасне бажання) як у людей, так і в тварин.

Формування наркотичних залежностей – це форми тривалої пам'ятні, що вимагає тривалих змін у структурі нейронів. Такі зміни можуть включати відрощування нових нервових закінчень та міжнейронних контактів – синапсів, а також підсилення чи послаблення синапсів, що вже є.

Опіоїдна система

Опіоїдна система включає:

- опіодні рецептори;
- опіоїдні пептиди;

- ферменти, що здійснюють синтез і розщеплення опіюїдних пептидів.

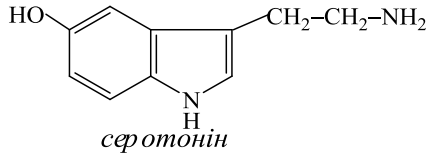
Опіюїдний рецептор – це клітинний рецептор, що може вибірково взаємодіяти з морфіном чи деякими нейропептидами (енкефалінами, ендорфінами, динорфінами).

За складом опіюїдні рецептори гетерогенні і поділяються на наступні типи:

- μ -рецептори;
- δ -рецептори;
- κ -рецептори;
- σ -рецептори;
- ϵ -рецептори.

Морфін в організмі діє через опіюїдні рецептори μ -тину, що локалізовані в ЦНС і на периферії.

Серотонін (5-гідрокситриптамін) – нейромедіатор ЦНС.



Серотонін є одним з фізіологічно активних біогенних амінів в організмі тварин і людей, проміжним продуктом метаболізму триптофану. Синтезується в основному в хромафінних (адреналових) клітинах тонкого кишечника, серотонінергічних нейронах головного мозку, тромбоцитах крові. Серотонін сильно впливає на тонус судин, бере участь у гуморальній регуляції функцій центральної нервової, травної, видільної та ендокринної систем. При порушенні обміну серотоніну, його недостатності в організмі виникають депресія, шизофренія, безсоння, інфаркт міокарда, виразкова хвороба та інші патології, знижується настрій, пам'ять. Майже весь серотонін циркулюючої крові сконцентрований у тромбоцитах, вміст серотоніну у крові становить 0,02-0,6 мг/дм³.

Під дією галюциногенів (ЛДС, мескалін тощо) та наркотиків амфетамінового ряду змінюється обмін і функції серотоніну в ЦНС.

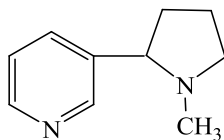
При цьому змінюється концентрація серотоніну в крові. Основним механізмом дії «екстази» (від грецького «*ékstasis*» – *несамовитість*) є підсилений викид серотоніну в мозок, що й обумовлює всі приємні ефекти. Коли запаси серотоніну вичерпуються, людина стає втомленою і роздратованою. Можливо, відбувається загибель клітин, що продукують серотонін. Так, значно знижується, більш ніж 80% середньої норми, вміст серотоніну в мозку людини, що загинула від передозування наркотику.

Людина з генетично обумовленим низьким рівнем серотоніну з великою ймовірністю буде вживати наркотик у зростаючих дозах.

Визначення рівнів серотоніну в сироватці крові має велике діагностичне значення, в тому числі при тривалому вживанні наркотиків. Було встановлено, що кількість серотоніну в певних зонах мозку людей, які вживали амфетаміни, менша у порівнянні з контрольною групою, причому жінки при цьому виявлялись більш чутливими до зменшення серотоніну, ніж чоловіки. Оскільки серотонін відноситься до медіаторів ЦНС, то різні зміни навколишньої обстановки можуть виливати на його концентрацією в організмі навіть здорової людини.

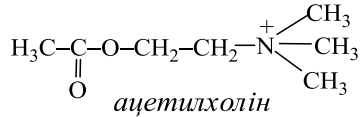
Нікотинова залежність

Через 10 секунд після вдиху тютюнового диму нікотин досягає мозку і починає діяти на певні групи нейронів, на поверхні яких знаходяться рецептори. Як відомо, нейромедіатори через рецептори заставляють мозок виробляти певні речовини, що беруть участь в регуляції роботи всього організму.



нікотин

Нікотин, не будучи нейромедіатором, може зв'язуватись з рецепторами, які призначені для іншої речовини – ацетилхоліну.



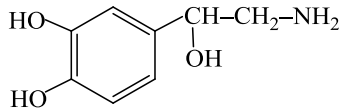
Ацетилхолін – медіатор *M*- та *H*-холіноергічних структур. Викликає збудження *M*- та *H*-холінореактивних систем центральної та автономної нервової систем, соматичних периферичних нервів. При збудженні *M*-холінорецепторів серцево-судинної системи виникає брадикардія, знижується артеріальний тиск за рахунок серцевого компоненту та розширюються судини; у разі переважання збудження *H*-холіноструктур гангліїв та звільненні адреналіну з наднирників можливі тахікардія і збільшення артеріального тиску, підсилюється тонус гладеньких м'язів внутрішніх органів.

У організмі ацетилхолін швидко розщеплюється холінестеразою, тому діє короткочасно.

Нікотин запускає в роботу ацетилхолінові рецептори за відсутності ацетилхоліну. Більш того, ці рецептори стають нездатними реагувати на дію ацетилхоліну, знижуючи їхню чутливість до ацетилхоліну. При зниженні чутливості рецепторів на фоні хронічного вживання нікотину утворюються додаткові кількості ацетилхолінових рецепторів у головному мозку. В результаті мозок курця має багато ацетилхолінових рецепторів, що мають підвищену спорідненість до нікотину. Діючи на ацетилхолінові рецептори, нікотин спричиняє підсилену продукцію деяких інших рецепторів:

- норадреналіну;
- серотоніну;
- дофаміну;
- ацетилхоліну;
- ГАМК;
- глутамату;
- ендорфінів;
- ендогенних канабіноїдів.

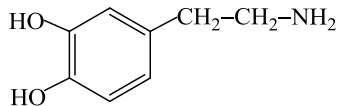
Норадреналін діє як стимулятор. Він визначає рівень неспання головного мозку, забезпечує концентрацію уваги, енергію, мотиви.

*норадреналін*

Норадреналін впливає на весь організм: підвищує артеріальний тиск, збільшує частоту серцевих скорочень і дихання, що сприяє робочій мобілізації організму. При нестачі норадреналіну відсутні амбіції, мотиви діяльності, а також виникає депресія. Можливо, що дефіцитом норадреналіну у курців обумовлюється зниження концентрації уваги при перерві куріння.

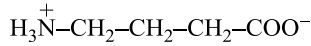
Серотонін – нейромедіатор емоційної стабільності. При його дефіциті у людини з'являється дратівливість, недостатньо позитивних емоцій, безсоння. Вважають, що несподівані неоясними сльози, а також суїцидні думки і дії можуть бути зв'язані з нестачею серотоніну.

Дофамін – нейромедіатор задоволення. Він виробляється в головному мозку, коли людина має задоволення від оточуючого. Для вироблення дофаміну необхідний фенілаланін та вітамін В₆, що беруть участь в синтезі дофаміну.

*дофамін*

У курців підвищене витрачання вітаміну В₆, тому деякі з них відчувають хронічний дефіцит позитивних емоцій. Діючи на організм, нікотин «обдурює» його. Насправді приводу для позитивних емоцій немає, але клітини, що виділяють дофамін, отримують хімічний сигнал про необхідність виділення. Курець дійсно зазнає стану, який прийнято називати задоволенням. У результаті такого нікотинового підганання дофамінергічних структур їхня спроможність виділяти дофамін вичерпується.

ГАМК – один з найпоширеніших нейромедіаторів головного мозку, який присутній у більшості структур і відповідальний за їхнє гальмування.



ГАМК
(*гамааміномасляна кислота*)

Тому психологічною характеристикою, яка відповідає дії ГАМК, є спокій. При недостатчі ГАМК людина відчуває тривогу, напади паніки. Для синтезу ГАМК необхідні глутамін та вітамін В₆.

До процесів підтримання ніотинової залежності також можуть бути причетні глутамат, який відповідає за активацію клітин головного мозку, ендорфіни (ендогенні опіоїди) та ендogenous канабіноїди. Учасстю цих речовин в реакціях головного мозку на дію нікотину можна, з одного боку, пояснити те, що різні курці по-різному описують дію куріння на їхній стан, а з іншого – пояснювати підвищену розповсюдженість вживання наркотиків серед курців.

Нікотинчутливі ацетилхолінові рецептори в головному мозку численні, розташовані в різних частинах мозку, вони є багатьох типів і в залежності від структури і місця розташування можуть виконувати як стимулюючу, так і гальмівну функцію.

Нікотинчутливі рецептори задіяні в патогенезі таких захворювань як хвороба Альцгеймера та Паркінсона, шизофренії, депресії тощо. Паркінсонізм – хронічне, прогресуюче захворювання центральної нервової системи, що характеризується розладом рухових функцій. При паркінсонізмі у підкоркових структурах мозку недостача дофаміну, що порушує рівновагу між основними системами медіаторів мозку та розлад регуляції моторики.

Нікотин стимулює мозок, в результаті чого виділяються додаткові порції серотоніну і дофаміну, які можуть створювати стани емоційної стабільності і задоволення, і в курців швидко розвивається звичка регулярно палити. В результаті курці потребують підвищених доз нікотину, щоб відчувати себе «нормально», і як тільки вміст

нікотину в крові знижується нижче певного рівня, вони відчують бажання закурити.

Це гостре бажання змушує курця відчувати стрес до тих пір, доки бажання не буде задоволено. Відчуття полегшення, коли це бажання нарешті задоволено, курці, зазвичай, сприймають як «розслаблення». Таким чином, при вживанні тютюну не полегшуються неминучі стреси, а фактично виникають додаткові стреси.

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб і діагностичним посібником Американської психіатричної асоціації (DSM-N), нікотинова залежність визнана психічним розладом.

Ті курці, які залежні від нікотину, є принципово іншою групою за станом здоров'я, у них нижчий рівень якості життя, вони частіше хворіють, у половини з них виявлені ознаки щонайменше ще одного психічного захворювання.

Швидкість формування ніотинової залежності може бути різною і залежить від генетичних факторів та віку початку паління. До генетичних факторів, що впливають на швидкість та імовірність формування залежності, відносяться як особливості функціонування ферментних систем, що відповідають за метаболізм нікотину, так і біохімічні особливості, схильність до розвитку певних психічних розладів. Вважають, що коли паління починається у молодому віці, коли окремі структури головного мозку продовжують формуватися, розвиток ніотинової залежності більш імовірний.

Відомо про зв'язок між палінням та розладами, зв'язаними із зловживанням хімічних речовин. У молодих курців ризик вживання в майбутньому наркотиків підвищується більше, ніж в 10 разів у порівнянні з тими, хто не палять. Люди, які починають палити у дитячому віці, майже в 4 рази частіше стають регулярними споживачами наркотиків, ніж ті, хто не став курцем у дитинстві.

Якщо для початку вживання наркотиків найбільше значення мають соціально-психологічні фактори, то продовження вживання, зазвичай, підтримуються сформованою залежністю. Тут більш важливими є біохімічні процеси формування залежності, і на цьому шляху різні хімічні речовини можуть посилювати дію один одного. Відомо, що серед споживачів наркотиків курящих у середньому в три рази більше, ніж серед населення в цілому. Курці з більшою імо-

вірністю вживають алкоголь і набувають алкогольну залежність, ніж ті, хто не палить.

2. Основні групи наркотичних, психотропних і сильнодіючих речовин

1. Опіати і опіоїди
2. Канабіноїди
3. Фенілалкіламіни
4. Кокаїн
5. Галюциногени
6. Барбітурати
7. Натрій γ -гідроксипропіонат
8. Похідні 1,4-бензодіазепіну
9. Нейролептичні засоби
10. Тимолептики і тиморетики (трициклічні антидепресанти).

3. Хіміко-токсикологічна характеристика опіатів і опіоїдів

3.1. Загальна характеристика опіатів і опіоїдів

Опію (*Opium, Laudanum, Meconium*) – висохлий на повітрі молочний сік, що виділяється із надрізів на недозрілих коробочках різних видів маку (*Papaver somniferum*), в яких у період опійної зрілості накопичується до 2,5% алкалоїдів, або упарений екстракт макової соломки (екстракційний опій). З опію виділено понад 20 алкалоїдів, що відносяться до груп фенантронових та ізохінолінових алкалоїдів.

Збір опію відбувається шляхом надрізів головок маку на живій рослині.

Хімічний склад опію: морфін (3-30%), кодеїн (1-5%), тебаїн (1-4%), папаверин (1-6%), носкапін (4-15%), меконова кислота (5-10%), смоли (5-10%), жири (1-4%), камедь і інші водорозчинні речовини (40-60%), вода (8-30%).

Наркомани вживають опій, який оброблений оцтовим ангідридом. Він називається ацетильований опій, «султига», містить морфін, кодеїн, тебаїн, ацетилкодеїн, героїн, моноацетилморфін. Являє собою коричневу, темно-коричневу чи жовту рідину з характерним запахом.

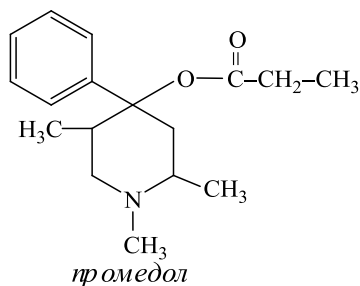
Морфін – основний алкалоїд опію – білий кристалічний порошок, жовтіє при зберіганні. Морфін гальмує умовні рефлексії, знижує збудливість дихального центру і центру кашлю. У медицині застосовується морфін гідрогенхлорид як знеболюючий засіб при різних захворюваннях, які супроводжуються сильними болями (злоякісні хвороби, інфаркт міокарду та інші), при підготовці хворих до операцій, у післяопераційний період (у вигляді таблеток чи для ін'єкцій).

Вища разова доза – 20 мг, вища добова доза – 50 мг. Смертельною для людини є доза морфіну уведена підшкірно понад 100 мг, перорально – 300-1400 мг.

До морфіну швидко розвивається звикання, тому наркомани постійно підвищують дозу.

Накопичується морфін головним чином в нирках, печінці, легенях і селезінці. З кровоносного руслу швидко переходить у паренхіматозні органи – печінку, нирки, селезінку, мозок, скелетні м'язи та міокард.

Виведення морфіну та його метаболітів відбувається в основному з сечею протягом 36-48 годин. Як замітник морфіну застосовують промедол.



Кодеїн (3-о-метилморфін), один із наркотично-активних алкалоїдів опію, отримують екстракцією з макової соломки чи опію.

За характером дії кодеїн близький до морфіну, але знеболюючі властивості виражені слабкіше; сильно пригнічує збудливість центру кашлю. Менше, ніж морфін, пригнічує дихання. Разом з наркотичними анальгетиками, кофеїном, фенобарбіталом застосовується при головних болях, невралгіях.

При повторному застосуванні кодеїну може розвинутися пристрасть.

Героїн (діацетилморфін) є самим небезпечним з усіх відомих наркотиків, оскільки викликає дуже швидко надзвичайно сильну фізичну і психічну залежність. Фізична залежність може виникнути при вживанні героїну за 2 дні. Психічна залежність розвивається менше, ніж за 2 місяці.

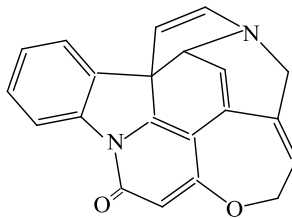
Чистий героїн – білий порошок без запаху, гіркий на смак, розчинний у воді.

Застосування героїну в медицині заборонено у всіх країнах. Смертельна доза в межах від 60 мг до 2 г.

Героїн, отриманий у підпільних лабораторіях, може мати різні форми (гранули чи порошок) і колір (від білого до темно-коричневого, майже чорного через добавки: харчові барвники, какао та коричневого цукру).

Наркомани називають героїн «ферарі», «біла смерть», «білий китаець».

Героїн небезпечний не тільки тим, що швидко викликає залежність, а також тим, що героїн «з вулиці» часто містить отруйні добавки, наприклад стрихнін.



стрихнін

Героїн «вуличний» рідко буває чистим і містить близько 5% героїну. Інші 95% складу – різні речовини: фенобарбітал, кофеїн, димедрол, фенацетин, анальгін, новокаїн, лідокаїн, аспірин, антипірин, амідопірин, діазепам, анестезин, фенолфталеїн, стрихнін, салі-

цилова, бензойна, фталева, борна кислоти, наркотичні речовини (метаквалон, оксикодон, кокаїн та інші).

3.2. Способи вживання опіатів і опіоїдів та фізіологічні ефекти

Внаслідок дуже високої ліпофільності героїн і кодеїн всмоктуються і долають гематоенцефалічний бар'єр швидше, ніж морфін, що підсилює їхню дію на ЦНС. Досягнувши мозку, героїн метаболізується до морфіну. У крові героїн швидко перетворюється в 6-о-моноацетилморфін (6-МAM) і далі в морфін.

6-МAM – метаболіт, що забезпечує анальгетичну і наркотичну дію героїну, слугує маркером його вживання, що відрізняє героїн від морфіну і кодеїну. Накопичується в основному в нирках, мозку, легенях.

При внутрішньовенному введенні героїну максимальна концентрація в плазмі крові досягається миттєво. При передозуванні наркомани інколи гинуть, не закінчивши уведення препарату – з голкою у вені.

При внутрішньовенному введенні морфіну максимальна концентрація в плазмі крові досягається за 2-15 хв., при внутрішньо-м'язовому – за 7,5-20 хв., при прийомі усередину – за 30-120 хв.

На початку 19 століття опій повсюди продавався у вигляді різних лікарських препаратів, а виділений з опію у 1803 році морфін виявився основним знеболюючим засобом при тяжких пораненнях. У 1874 році був синтезований героїн, який також застосовували як ефективний лікарський засіб.

Паралельно йшло немедичне «освоєння» опію, морфіну та героїну, від прийому усередину і куріння переходили до ін'єкцій. Вже в кінці 19 століття, на початку 20 століття стали очевидними найтяжчі наслідки вживання опіатів. Нелегальне виготовлення і розповсюдження опіатів юридично було заборонено в США у 1924 році.

Основними виробниками маку є Індія, Австралія, Китай, Корея, Японія, Афганістан, Пакистан, Іран, Лаос, М'янма, Таїланд, Мексика. Тільки чверть виготовленого опію йде на медичні потреби.

Деякі опіати, наприклад морфін, кодеїн відносять до дозволених лікарських засобів, що застосовуються під певним контролем при відповідних медичних показаннях.

При внутрішньовенному введенні морфіну максимальний фармакологічний ефект розвивається через декілька хвилин, при підшкірному та внутрішньо-м'язовому введенні – через 15 хвилин. Морфін утворюється при метаболізмі опіатів: кодеїну, героїну та інших.

Опіоїди – група речовин різних класів, що проявляють наркотичну дію аналогічно опіатам.

1. Наркотичні анальгетики – похідні фенілпіперидину:
 - група промедолу та його структурних аналогів (феноперидин, петидин);
 - група фентанілу та його структурних аналогів;
 - група фенциклідину та його структурних аналогів.
2. Наркотичні анальгетики групи бензімідазолу.
3. Напівсинтетичні наркотичні анальгетики групи тебаїну та орипавіну.
4. Наркотичні анальгетики – похідні різних хімічних структур:
 - метадон і його похідні;
 - трамадол.

Промедол є опіоїдним анальгетиком, синтетичним замісником морфіну, активність якого у 2-4 рази нижча морфіну. Застосовується при травмах із сильними болями. Промедол викликає ейфорію, гальмує поступлення больових імпульсів у центральну нервову систему діючи на опіоїдні рецептори, знижує умовні рефлекси та сумаційну здатність центральної нервової системи, викликає сон, пригнічує дихальний центр, розслаблює гладеньку мускулатуру внутрішніх органів. Ефект настає через 10-20 хвилин і триває 3-4 години.

При застосуванні промедолу виникає наркоманія. Промедол застосовується для медичних потреб під особливим контролем.

Фенциклідин має високу психодислептичну активність. При прийомі речовини у кількості 5мг виникає стан, що нагадує сп'яніння, з'являються галюцинації, порушується відчуття часу, атаксія, мигтіння очей, парестезії, нудота, блювання. При прийомі більше 50мг – мигтіння очей, брадикардія, утруднення дихання, судомні напади, кома. У кількості більше 100 мг фенциклідину виникає гіпертермічний криз, пригнічення дихання, судомні напади, смерть протягом 3-10 діб від зупинки дихання.

При прийомі фентанілу в дозі 50-100 мкг настає анальгезія та знепритомлення. Фентаніл пригнічує дихання та серцевий ритм.

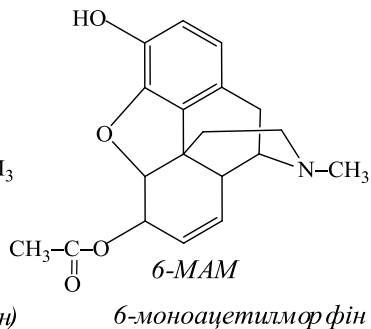
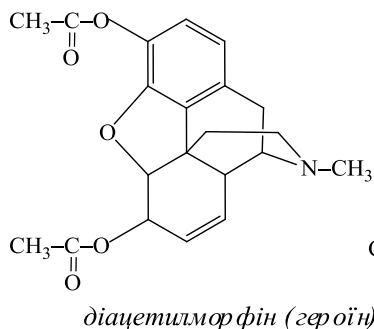
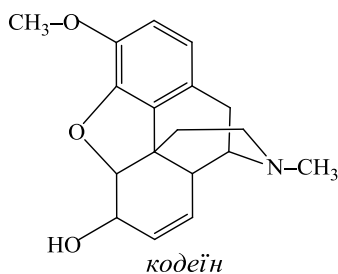
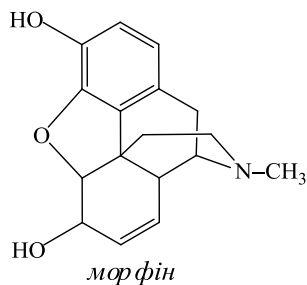
При регулярному вживанні фентанілу розвивається толерантність та фізична залежність. Фентаніл та його похідні мають перехресну залежність з морфіном і мають наркотичну активність. Опійні наркомани сприймають фентаніл як замісник героїну.

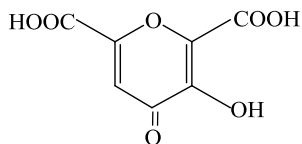
При внутрішньовенному уведенні фентанілу виникає рухове збудження, спазм та ригідність м'язів грудної клітки і кінцівок, бронхоспазм, гіпотензія, брадикардія.

Трамал викликає розвиток толерантності та фізіологічну залежність при тривалому вживанні терапевтичних доз. Він виявляє низьку наркотичну залежність. Немедичне застосування трамалу мають особи з опіатною залежністю. При передозуванні спостерігається тахікардія, гіпотензія, колапс, інколи судоми.

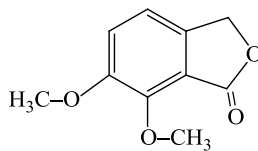
Метадон застосовується для лікування осіб з героїновою залежністю. Метадон має сильну наркотичну активність, яка зіставна з дією морфіну. Смертельні випадки спостерігались при прийомі 50 мг метадону.

Опіати та їхні синтетичні аналоги

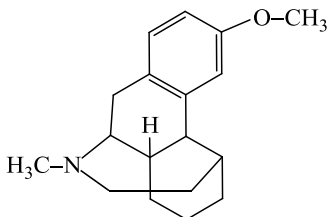




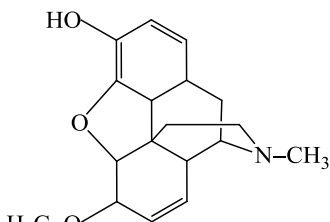
меконова кислота



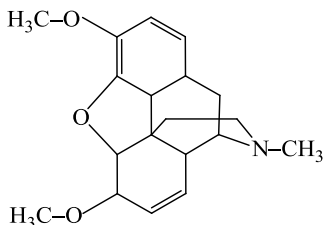
меконін



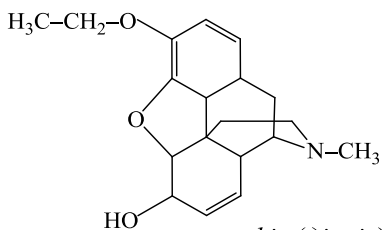
дестрометорфан



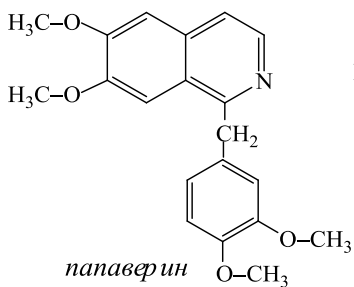
орипамін



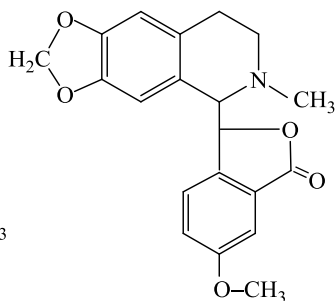
тебаїн



етилморфін (діонін)

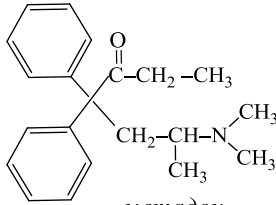


папаверин



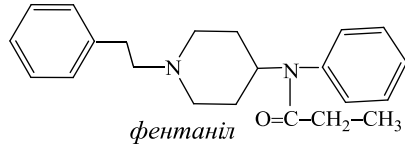
носкапін (наркотин)

Опіоїди

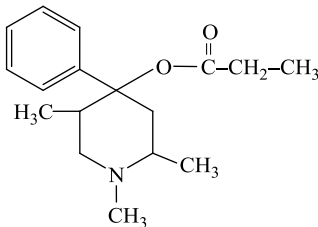


метадон

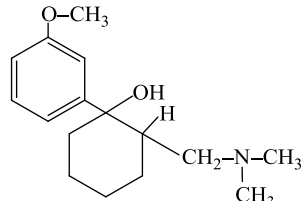
(6-диметиламіно-4,4-дифеніл-3-гептанон)



фентаніл



промедол



трамал

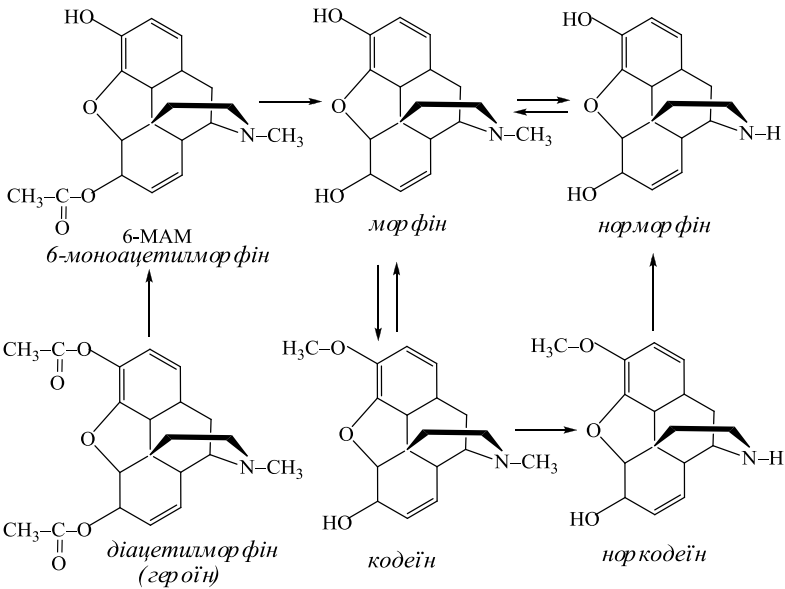


Схема біотрансформації опіатів

4. Хіміко-токсикологічна характеристика канабіноїдів

4.1. Загальна характеристика канабіноїдів

У групу *канабіноїдів* входять препарати різних частин коноплі (*Cannabis sativa*).

Найбільш розповсюджені форми нелегальних наркотичних засобів групи канабіноїдів – марихуана, анаша, гашиш, що розрізняються кількісним складом алкалоїдів та ступенем очистки.

Марихуана (на жаргоні наркоманів – канабіс, травка, план, клевер, сіно, грас та ін.) – висушена і подрібнена верхня частина рослини з листям і квітами, де вміст активних речовин найбільший – (13-15%). Вживається як галюциноген. Викликає помірну психічну залежність. Доза марихуани становить приблизно 0,5 г.

Марихуана – вихідний продукт, що отримується з листя і квітів верхніх частин рослини *канабісу*, що містить мікроскопічні капсули зі смолою. Висушена марихуана містить більше, ніж 400 хімічних компонентів. При палінні в результаті піролітичних перетворень вона трансформується в 2000 хімічних речовин. Більше 70 з 400 інгредієнтів марихуани складають групу *канабіноїдів* – біологічно активних речовин особливої будови, що зустрічаються виключно в коноплі.

При вживанні марихуани можливий стан, коли через декілька днів після вживання її людина несподівано впадає в стан наркотичного сп'яніння, не вживаючи при цьому наркотик.

Активними інгредієнтами марихуани (*канабісу*) є канабіноїди: канабінол, канабідіол, Δ^9 – тетрагідрогенканабінол (ТГК). Вміст ТГК в марихуані становить 0,5-5%, хоча деякі сорти коноплі містять до 40% ТГК. Марихуана має характерний пряний запах.

Гашиш – смола, що виділяється *канабісом* у певний період вегетації, зеленого, темно-коричневого кольору. Вміст основної психоактивної речовини – тетрагідрогенканабінолу – близько 2%, але може досягати 9-10%.

Гашиш (на жаргоні наркоманів – смола канабісу, анаша, опилки, план, чорнушка) – спеціально приготовлена суміш відділеної смоли і пилку рослини *канабіс* або суміш, виготовлена шляхом подрібнення, пресування верхівок цієї рослини з різними наповнювачами.

Гашиш діє аналогічно марихуані. Доза гашишу приблизно 0,15 г. Має характерний пряний запах.

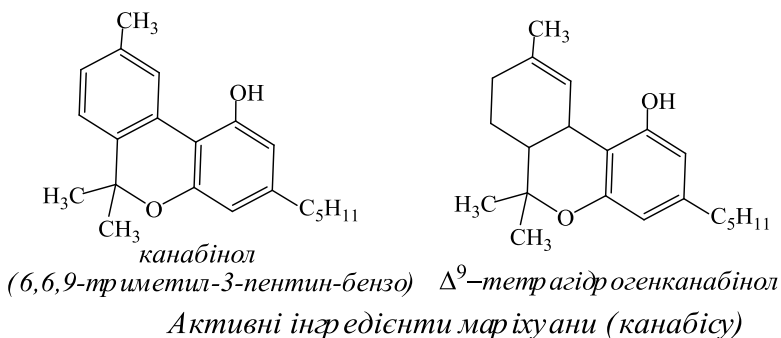
4.2. Способи вживання канабіноїдів та фізіологічні ефекти

У теперішній час канабіс, його препарати і всі ізомери ТГК входять у Список № 1 Конвенції ООН, що означає заборону застосування, у тому числі для медичних цілей.

Дикоросла конопля здавна застосовувалась в медицині, а також як ейфоричний та галюциногенний засіб.

Марихуану довгий час вважали безпечною і заперечували звикання до неї. Марихуану вважають одним з «легких» наркотиків, на відміну від «важких» (героїну). Канабіс знижує внутрішньоочний тиск, що зменшує імовірність пошкодження очного нерва при глаукомі, але побічні ефекти (тахікардія, гіпертензія) унеможливають його застосування для лікування глаукоми.

Канабіноїди діють на нейромедіатори головного мозку, зокрема на ацетилхолін.



Наркотики з коноплі не є ні стимуляторами, ні транквілізаторами, ні галюциногенами, ні опіюдами. Канабіноїди (їх більше 70) можуть викликати тривалий сон, як транквілізатори, і в той же час підвищувати тонус, як амфетаміни. У великих дозах наркотики з коноплі діють як галюциногени, але в той же час не виявляють перехресну толерантність, як ЛСД, псилоцин, мескалін.

5. Хіміко-токсикологічна характеристика кокаїну

5.1. Загальна характеристика кокаїну

Кокаїн – алкалоїд, що виділяється з листя (вміст 1%) куща коки (*Erythoxylon coca*), що культивується у високогірних районах.

Кокаїн сильно стимулює ЦНС, змінює свідомість, знімає втому, стимулює роботу різних систем організму (аналогічно амфетамінам), активно вступає у процеси обміну. Синтетичний кокаїн отримують з екгоніну.

У давній цивілізації жерці застосовували листя коки для входу в транс при різних релігійних діях, а пізніше люди жували листя коки, щоб покращити самопочуття, зняти втому і відчуття голоду. В деяких регіонах земної кулі є звичай жувати листя коки. У листі міститься 0,5-1,5% кокаїну і невеликі кількості інших похідних кокаїну.

Вперше кокаїн був виділений у 1860 році і вважався цілком безпечним стимулятором. Кокаїн застосовували як місцеве знеболююче, він входив до складу багатьох лікарських засобів і напоїв, включаючи кока-колу. У той же час виявились небезпечні ефекти дії кокаїну: психози, смертельні передозування, розвиток сильної наркотичної залежності.

Розповсюдження кокаїну як наркотичного засобу набуло загрозливого стану у в сьому світі в 1986–1999 роках, коли він з'явився в нелегальній торгівлі. У результаті передозування число смертей значно зросло.

В даний час кокаїн включено в список № 2 Конвенції ООН про наркотики. Це означає можливість легального застосування кокаїну за певними медичними показаннями за міжнародним і внутрішнім контролем виробництва, застосуванням та розповсюдженням.

Кокаїн як наркотичний засіб застосовують в різних хімічних формах, а також у суміші з іншими ліками за певними медичними показаннями при міжнародному та внутрішньому контролі.

Форми застосування кокаїну у «вуличній» торгівлі:

- кокаїн гідрогенхлорид;
- кокаїн-основа - «крек»;
- суміш кокаїну і героїну - «спідбол». Ця суміш має особливу наркотичну дію.

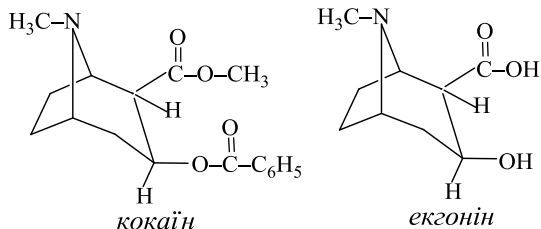
Ці форми вживання кокаїну можуть містити домішки: цукри, стимулятори (амфетамін, кофеїн), анестетики (лідокаїн). У таких формах вміст кокаїну може бути менше 10%.

Кокаїн у міжнародному обігу наркотиків - продукт високої якості з вмістом кокаїну гідрогенхлориду 89-90%. При нелегальному продажу він розбавляється до 30% вмісту шляхом змішування з парацетамолом, кофеїном, лідокаїном, прокаїном, бензокаїном, манітолом, лактозою, глюкозою, крохмалем, содою, борною кислотою тощо.

Іншим продуктом, що широко вживається наркоманами, є «крек».

Крек - кокаїн-основа, отримують з гідрогенхлориду кокаїну при лужній екстракції органічними розчинниками (діетиловим етером). Виділена кокаїн-основа являє собою кристали чи гранули і містить до 90% кокаїну.

Крек курять за допомогою спеціальних трубок або в сигаретах з добавками тютюну чи марихуани. При високій температурі він випаровується, що й використовується при курінні.



5.2. Способи вживання кокаїну та фізіологічні ефекти

Основна дія кокаїну зв'язана з його місцево анестезуючою та судинорозширювальною дією. Кокаїн викликає всі види анестезії – поверхневу, інфільтраційну, провідникову та спинномозкову. Попавши на слизові оболонки, кокаїн швидко досягає нервових закінчень, при цьому втрачається больова, потім теплова і тактильна чутливість.

Кокаїн є ефективним стимулятором, викликає ейфорію, блокуючи реабсорбцію дофаміну. Повторні приймання кокаїну можуть вичерпати запаси дофаміну, що стає причиною «ломки» до кінця дії наркотику. Це також пояснює розвиток фізичної залежності і толерантності до кокаїну.

Особливо небезпечно діє кокаїн на ЦНС, що проявляється відхиленням поведінки, тяжкою депресією, параноїдальними розладами, психозами, галюцинаціями, зниженням слуху, смаку, зору, паралічами.

На початку вживання кокаїну тяжко довести. Проте у подальшому з'являються очевидні ознаки: схуднення, почервоніння шкіри через розчісування удаваних укусів «кокаїнових клопів», хронічна нежить, часті респіраторні інфекції. Під дією кокаїну людина може залишатися бадьорою декілька годин, а потім надовго заснути.

Психічні відхилення можуть проявлятися у конвульсивних рухах, як робота пальців при друкуванні. При гострому передозуванні розширюються зіниці ока, виникає тахікардія, пітливість, гіпертензія. Кокаїн може викликати слухові галюцинації (людина чує голоси) і тяжку депресію, а також різку зміну настрою. Ті, що вживають кокаїн, часто нетерплячі та агресивні, нервові, надзвичайно озлоблені.

При палінні креку чи інгаляції через трубку пари кокаїну попадають прямо в легені, сильний ефект починається практично миттєво і триває лише 10 хвилин, а потім потрібна нова доза. При навіть незначному передозуванні можуть бути тяжкі наслідки і смерть.

Кокаїн вживають, зазвичай, шляхом вдихання наркотику через ніс чи внутрішньовенним уведенням. Нюхання кокаїну викликає спочатку катар порожнини носа, пізніше – хронічні виразки, що доходять до перфорації носової перетинки. Стан сп'яніння настає

зразу після уведення наркотику і триває 1-3 години. Потім настає спад активності, з'являються виражені депресивні переживання, відчуття втоми, апатія, спустошеність.

Систематичне вживання кокаїну виснажує організм. Знижується працездатність, вольові якості, послаблюється пам'ять, звужується коло інтересів, порушується сон, який супроводжується кошмарними сновидіннями. Людина стає дратівливою, виникає страх, неспокій, манія переслідування, суїцидальні наміри.

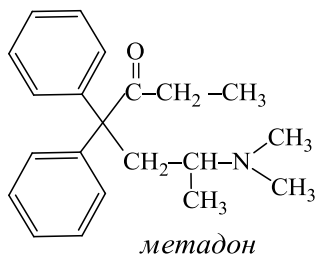
Особливо небезпечні кокаїнові психози, які проходять у формі параноїду і характеризуються навалом зорових галюцинацій, стійким безсонням, затьмаренням свідомості.

Організм людини дуже чутливий до кокаїну. Доза 0,01-0,03 г викликає ейфорію, а доза 0,05 г при швидкому всмоктуванні – смертельне отруєння. Смерть настає протягом декількох хвилин внаслідок паралічу дихального центра.

6. Хіміко-токсикологічна характеристика психоактивних речовин, що найчастіше вживаються наркоманами

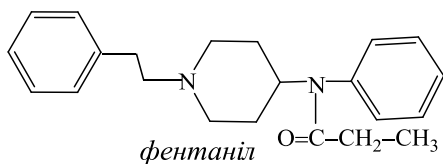
Крім опіатів, опіоїдів, канабіноїдів, а також кокаїну наркомани часто вживають синтетичні речовини, що проявляють психоактивну дію. Серед таких речовин слід назвати такі:

1. *Метадон (6-диметиламіно-4,4-дифеніл-3-гептанон)* – синтетичний опіоїд:



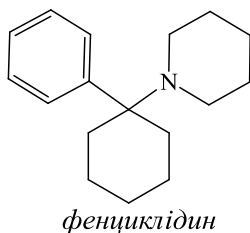
Вживається як наркотичний анальгетик. Має високу спорідненість до опіюїдних рецепторів і застосовується для лікування хворих з героїновою залежністю.

2. Фентаніл (*N*-феніл-*N*-[1-(2-фенілетил)-4-(1-фенетил)-4-піперидиніл] пропіонамід) – синтетичний наркотичний анальгетик високої ефективності (в 100 разів вище морфіну) і короткої дії.



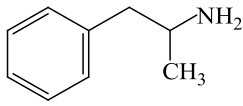
Застосовується в клінічній практиці як внутрішньовенний анестетик у кардіохірургії. Ефект настає через 1-2 хв. і триває 30-60 хвилин. Відомо більше 100 його аналогів.

3. Фенциклідин [1-(1-фенілциклогексил)-піперидин]:

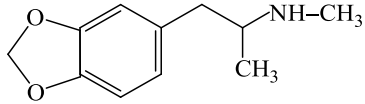


Був синтезований у США для внутрішньовенного наркозу. На відміну від опіатів, не пригнічує серцево-судинну діяльність чи дихання. У процесі клінічного застосування виявлено токсичні побічні ефекти: галюцинації, депресивні стани. Виключений з клінічної практики.

4. Амфетамін (феніл-ізопропіламін) є хімічним родоначальником нового класу наркотичних речовин, що утворюються при уведенні циклічного 3,4-метилендіоксизамісника (група «екстазі»). Один з них – 3,4-метилендіоксиметамфетамін (МДМА) деякий час застосовували в психіатрії для зняття неспокою.



амфетамін



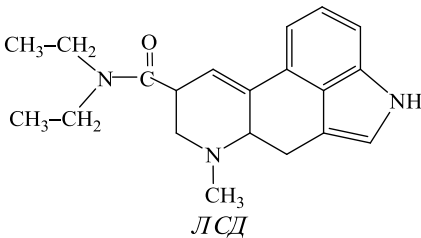
*МДМА "екстазі"
(3,4-метилendioксиметамфетамін)*

Речовини цього класу заборонені для вживання і внесені в Список №1 Конвенції ООН. При тривалому вживанні виникають незворотні наслідки – тяжкі нейротоксичні порушення серотонінергічної системи з тривалими депресіями, панічним станом, параноїдальними реакціями.

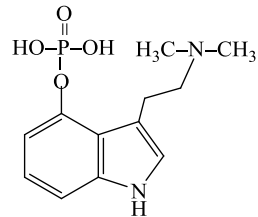
5. ЛСД (діетиламід-*d*-лізергінової кислоти) – сильний галюциноген.

Діетиламід лізергінової кислоти був синтезований у 1938 році Ф. Гофманом як засіб для стимуляції кровообігу та дихання. Спроби застосувати його для лікування психічних розладів не дали очікуваних наслідків як терапевтичного засобу через виявлену галюциногенну дію.

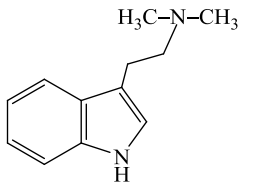
Галюциногени похідні індолу



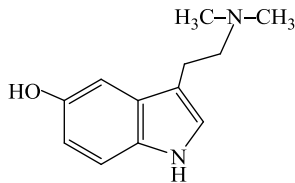
*ЛСД
(діетиламід лізергінової кислоти)*



псилоцибін



N,N-диметилтриптамін



буфотенін

Вживання ЛСД як наркотичного засобу почалося з 1960 року і набуло масового характеру. Вживана доза становить 30-50 мкг. Доза в 50-200 мкг викликає галюцинації. При повторних вживаннях розвивається толерантність. При пероральному прийомі ЛСД швидко всмоктується в кров. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр і досягає мозку. Тривалість дії 8-12 годин. Близько 1% ЛСД з організму людини виводиться з сечею у незміненому стані.

Наслідки – хромосомні порушення, психічні порушення, суїцидальні спроби.

Запитання та вправи до глави «Наркотичні і сильнодіючі речовини»

1. Як називаються фармакологічно-активні сполуки природного чи синтетичного походження, які при резорбції пригнічують поведінку і сприйняття болю, а при повторному застосуванні викликають психічну чи фізичну залежність та розвиток толерантності?
2. Назвіть критерії, за якими відносять речовини до психотропних.
3. Дайте визначення сильнодіючих, отруйних, одурманюючих речовин. Наведіть приклади цих речовин.
4. Які речовини відносять до психоактивних?
5. Дайте визначення залежності від лікарських засобів.
6. Які три синдроми складають великий наркотичний синдром, що відрізняють наркоманів від здорової людини?
7. Дайте визначення психічної та фізичної залежності від наркотичних речовин. Які прояви цих станів?
8. Як називають стан психіки в наркотичному сп'янінні?
9. Як називається стан, який зв'язаний з періодичною чи постійною інтоксикацією, що доволіно викликається вживанням натуральних чи синтетичних речовин?
10. Опишіть шість основних типів хімічної пристрасті.
11. На які класи поділяють наркотики за класифікацією Міжнародного комітету з контролю за наркотиками за характером їхньої дії на ЦНС? Дайте характеристики цих класів.

12. Опишіть стан ейфорії при вживанні опіатів. Які зовнішні ознаки наркотичного сп'яніння опіатами?
13. Який характер ейфорії після прийому стимуляторів: кокаїну, амфетамінів?
14. Який характер ейфорії після прийому галюциногенів: ЛСД, гашишу? Які зовнішні ознаки наркотичного сп'яніння ЛСД?
15. Дайте загальну хіміко-токсикологічну характеристику опіатів і опіоїдів. Наведіть хімічні формули опіатів: морфіну, кодеїну, героїну, 6-МAM.
16. Наведіть хімічні формули опіоїдів групи промедолу, фентанілу, фенциклідину, наркотичних анальгетиків групи бензімідазолу, тебаїну та орипавіну.
17. Дайте характеристики наркотичних речовин групи канабіноїдів: марихуани, гашишу. Наведіть хімічні формули канабінолу, ТГК.
18. Охарактеризуйте фізіологічну дію на організм канабіноїдів.
19. Дайте хіміко-токсикологічну характеристику кокаїну. Наведіть хімічну формулу кокаїну. Опишіть способи вживання та його фізіологічні ефекти.
20. Дайте хіміко-токсикологічні характеристики психоактивних речовин, що найчастіше вживаються наркоманами: метадону, фентанілу, фенциклідину, амфетаміну, ЛСД. Наведіть хімічні формули цих речовин.
21. Які є три класи токсикантів, що взаємодіють з рецепторами? Дайте характеристики цих класів. Наведіть можливі механізми дії на рецептори опіатів, кокаїну, амфетамінів, канабіноїдів, ЛСД та інших.
22. Дайте характеристику дії нейромедіатора серотоніну. Наведіть хімічну формулу серотоніну. Опишіть серотонін як медіатор емоційної стабільності.
23. Дайте характеристику дії нікотину на рецептори ацетилхоліну. Наведіть хімічну формулу нікотину.
24. Опишіть дію норадреналіну на організм.
25. Опишіть участь дофаміну як нейромедіатора.
26. Опишіть участь ГАМК як медіатора головного мозку.

ГЛАВА 2.

ОТРУЄННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1. Загальна характеристика отруень лікарськими засобами

Біль третини смертельних отруень відбувається в результаті вживання барбітуратів чи транквілізаторів у комбінації з наркотичними речовинами різних класів. Лікарські засоби є причиною приблизно половини гострих отруень.

Отруєння лікарськими засобами можливе не тільки при передозуванні чи прийманні із суїцидальною метою, але і при застосуванні терапевтичних доз.

Токсична дія лікарських речовин, як і інших ксенобіотиків, розглядається як хімічна патологія, зв'язана з порушенням функцій гомеостатичних систем різних рівнів. Впливаючи на молекулярні механізми функціонування біохімічних систем (рецепторів, ферментів, біологічних мембран), лікарські речовини порушують процеси гомеостазу.

З розвитком виробництва хіміотерапевтичних засобів зросло необґрунтоване їхнє вживання. Особливо небезпечним виявилось вживання комбінацій лікарських речовин. Побічні реакції, викликані ліками, призводять до госпіталізації, а близько 1% – до смерті.

Перш, ніж лікарський засіб буде застосовуватися людиною, необхідна оцінка його небезпеки на експериментальних

тваринах. Токсикологічні дослідження на тваринах незамінні при дослідженні мутагенної чи канцерогенної дії, гістологічні дослідження зміни структури внутрішніх органів, вплив на внутрішньоутробний розвиток.

Основною задачею лікарської токсикології є оцінка безпечності нового лікарського засобу. Класична токсикологія вивчає токсичність речовин і визначає їхні рівні, безпечні для людини. Лікарська токсикологія оцінює патологічні прояви, викликані тією чи іншою лікарською речовиною, а також композиціями лікарських та допоміжних засобів – компонентів фармацевтичних препаратів.

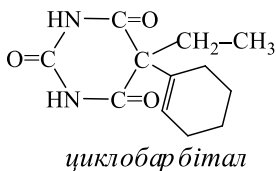
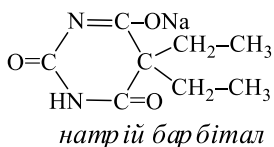
Основні експериментальні моделі при оцінці токсичності майбутніх ліків – це миші, щурі, морські свинки, кролики, собаки.

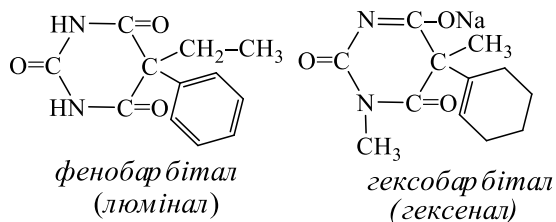
2. Хіміко-токсикологічні особливості при отруєнні лікарськими засобами

2.1. Отруєння барбітуратами

Похідні барбітурової кислоти гальмують ЦНС. Ліки цієї групи застосовуються як заспокійливі, снодійні, протисудомні та засоби для наркозу. Барбітурати швидко всмоктуються в шлунково-кишковому тракті. Їхня дія відрізняється за тривалістю і залежить від ступеня зв'язування з білками плазми, швидкістю біотрансформації та виведення з організму.

Найбільш поширені барбітурати: фенobarбітал (люмінал), натрій барбітал, барbamіл, циклобарбітал, гексобарбітал (гексенал).





Вперше снодійну дію барбітуратів було виявлено на початку 20 століття Е. Фішером та Ф. Мерингом. У 1904 році Е. Фішер отримав барбітал. У наступному було синтезовано велику кількість похідних барбітурової кислоти та вивчений зв'язок між хімічною будовою і дією на організм.

Важливою дією барбітуратів на організм є пригнічення центральної нервової системи. Цей процес вибірково охоплює кору головного мозку та центри стовбура мозку.

Натрій барбітал та барбаміл включені в Список наркотичних та психотропних речовин, доступ до яких обмежений.

При вживанні барбітуратів виникає звикання до них, пристрасть. Відома пристрасть до барбітуратів та синергізм при прийомі їх з іншими препаратами.

Зловживання барбітуратами призводить до наркоманії. Сп'яніння нагадує за зовнішніми ознаками алкогольне сп'яніння: приємне відчуття ейфорії, загального щастя. Пізніше виникає пригломшений стан, сонливість аж до коми. Стан барбітурової абстиненції розвивається на наступну добу і характеризується похмурим настроєм, тривогою, кишечними кольками, атаксією, тремором рук, судомами, психічною спустошеністю.

При барбітуровій наркоманії виникають психози, які подібні до алкогольних, з припливом зорових та слухових галюцинацій, що мають загрозливий характер. Тривалість стадії – 2-3 доби. Можливі присмеркові розлади свідомості, які пов'язані з абстиненцією, судомні випадки, що доходять до епілептичного стану при відміні барбітуратів.

Отруєння барбітуратами зустрічаються відносно рідко. Найчастіше ці препарати застосовують з метою суїциду. Клінічний

перебіг отруєння зв'язаний з прийнятою дозою та чутливістю організму.

Токсичні дози барбітуратів викликають спочатку наркотичне сп'яніння, потім коматозний стан, який ускладнюється серцево-судинною або дихальною недостатністю. Тяжкі отруєння характеризуються глибокою комою, нечастим поверхневим диханням, слабким пульсом, ціанозом. Зіниці у потерпілого вузькі, не реагують на світло. На прикінцевій стадії отруєння внаслідок ураження дихального центру дихання стає нерівномірним, після чого настає його зупинка.

Токсичну дію барбітуратів підсилюють наркотики, алкоголь, транквілізатори.

Токсичними дозами для барбіталу вважається 3-4 г, для барбамілу – 1-3 г, для фенобарбіталу – 0,6-1 г; смертельними дозами є 6-10 г, 4-6 г, 4-10 г відповідно.

Як побічні явища при вживанні барбітуратів можливі колапс, тахікардія, зниження артеріального тиску, набряк легень, амнезія, анемія, анорексія, погіршення зору.

2.2. Отруєння лікарськими засобами групи бензодіазепінів

Є близько 100 речовин лікарських засобів групи бензодіазепінів, наприклад, хлордіазепоксид (хлорзепід, еленіум), медазепам, діазепам (сибазон), оксазепам, нігразепам, феназепам – високоактивні транквілізатори з відносно малою токсичністю. Наприклад, сибазон (діазепам) – 1-метил-2-оксо-5-феніл-7-хлорбензо-1,4-діазепін – застосовується для лікування психічних розладів: шизофренії, психастенії, що супроводжуються відчуттям страху, фотофобією, лабільністю настрою, при галюцинаторно-параноїдних станах, психомоторному збудженні, епілептичному стані, тетанії.

Сибазон виявляє заспокійливу дію шляхом взаємодії з бензодіазепіновим рецептором. Впливає на периферичні та центральні адрено-, холіно- та триптамінергічні системи. Має центральний механізм розслаблення скелетних м'язів.

При вживанні лікарських засобів групи бензодіазепінів виникає звикання, пристрасть. У зв'язку із зловживанням сполук даної групи Комісія ООН з наркотиків у 1984 році включила їх у список сполук, що знаходяться під міжнародним контролем.

При вживанні цих препаратів виникає відчуття заспокоєння, розслабленості. Зовнішньо це виглядає як непевна хода, безтурботність, блаженна посмішка.

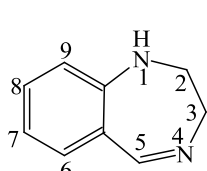
При тривалому зловживанні розвивається абстинентний синдром, який виражається тривогою, неспокоєм, страхом, безсонням, підвищеною пітливістю, тахікардією.

Бензодіазепіни є токсичними речовинами. Смертельна доза для людини 0,1-0,15 г на 1 кг маси тіла.

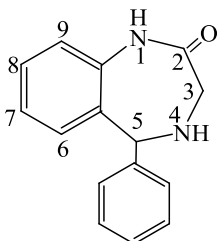
Препарати добре всмоктуються з травного тракту.

При легкій формі отруєння хлордiazепідом проявляється млявість, сонливість, загальмованість, розширення зіниць, зниження м'язового тону, знижується здатність зосередитися.

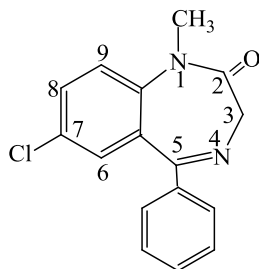
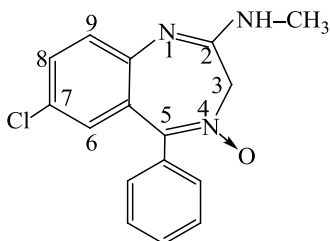
Похідні 1,4-бензодіазепіну



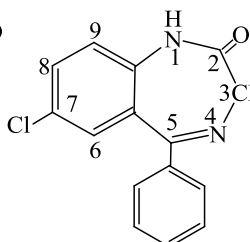
1,4-бензодіазепін



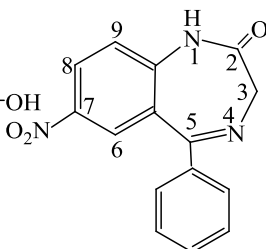
5-феніл-3H-бензодіазепін хлордiazепоксид (хлордiazепід)



дiazепам (сібазон)



оксазепам (нозепам)



нітразепам

При отруєнні середньої тяжкості додається гіперемія обличчя, сухість шкіри, тахікардія, тремор кінцівок, відсутність багатьох рефлексів. При тяжкій формі отруєння свідомість сплутана, спостерігається психомоторне збудження, клонічні судоми чи галюцинаторний синдром, розвивається дихальна та серцева недостатність.

Ці препарати не можна застосовувати разом барбітуратами, фенотіазинами, інгібіторами моноамінооксидази.

Відносна доступність бензодіазепінів є причиною зловживання та передозування.

Біотрансформація бензодіазепінів відбувається в печінці за реакціями окиснення, деметилювання, дезамінування, гідроксилювання, відновлення. Друга фаза біотрансформації – кон'югація з глюкуроноювою кислотою. Частина первинних метаболітів має фармакологічну активність.

2.3. Отруєння лікарськими засобами групи фенотіазину

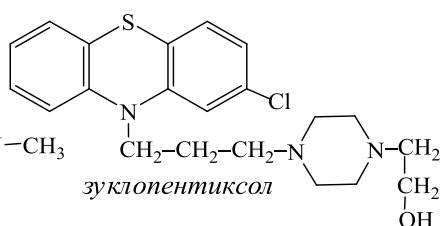
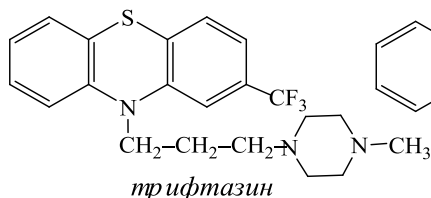
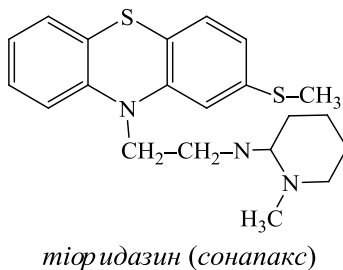
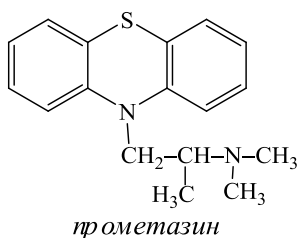
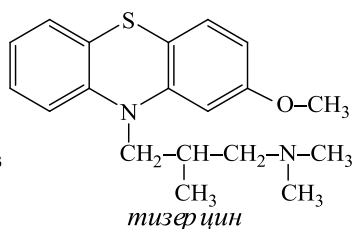
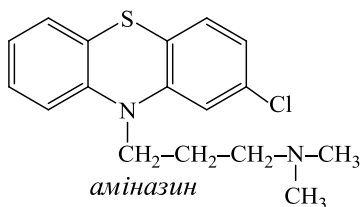
Нейролептики входять в одну з груп психотропних препаратів. Хлорпромазин є родоначальником групи фенотіазинів.

Лікарські засоби групи фенотіазину застосовують як транквілізатори, антидепресанти, антигістамінні і антиангінальні засоби. З похідних фенотіазину найбільш відомі аміназин (хлорпромазин), промазин, левомепромазин (тизерцин), метеразин (прохлорперазин), тіоридазин (сонапакс), хлорпротиксен, трифтазин, зуклопентиксол, галоперидол, дроперидол, пімозид.

Похідні фенотіазину хімічно дуже лабільні і в організмі швидко біотрансформуються. На першій стадії біотрансформації відбувається сульфоокиснення, N-деметилювання, гідроксилювання, окиснення, на другій стадії – кон'югація з глюкуроноювою кислотою.

Психози виникають у зв'язку з порушенням обміну деяких медіаторів нервової системи, у першу чергу дофаміну, норадреналіну, серотоніну. Більшість антипсихотичних ліків або блокують рецептори цих медіаторів, або гальмують їх звільнення і зворотній захват.

Похідні фенотіазину



Антипсихотичний ефект нейролептиків обумовлений блокуванням центральних дофамінових рецепторів.

Деякі нейролептики блокують крім дофамінових рецепторів також адренергічні і серотонінові рецептори. При одночасному блокуванні дофамінових та серотонінових рецепторів швидко і повністю відновлюються психопатологічні розлади. Антипсихотичний ефект, обумовлений в основному гальмуванням дофамінової передачі, доповнюється заспокійливою дією, яка зв'язана з блокадою рецепторів норадреналіну і серотоніну. На цьому фоні підсилюється ефект і збільшується тривалість дії ліків, які вживаються разом з нейролептиками – препаратів для наркозу, снодійних тощо.

Гальмування дофамінової передачі є причиною основного побічного ефекту нейролептиків – паркінсонічного синдрому, який проявляється зниженням загальної рухової активності, уповільненням рухів, дрижанням, підвищенням м'язового тону. Паркінсонізм і хвороба Паркінсона виникають при зниженні посередницької ролі дофаміну в головному мозку.

Нейролептики мають небажані властивості пригнічувати рецептори вегетативної нервової системи – розширення судин, зниження артеріального тиску, пригнічення секреції залоз, зниження температури тіла.

Майже всі препарати нейролептичної дії відносяться до сильно діючих речовин.

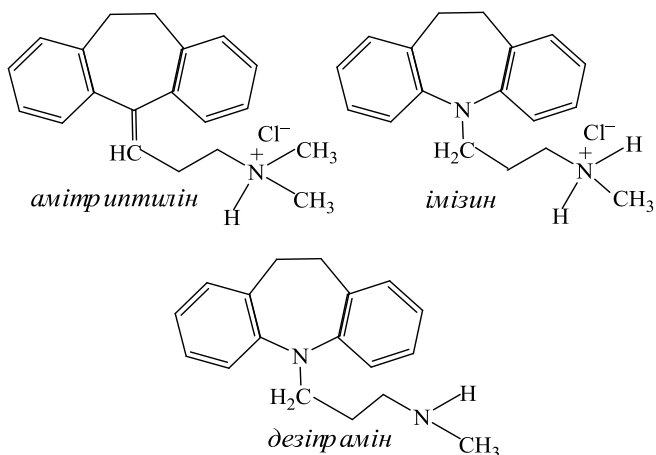
Найбільше токсикологічне значення з цієї групи препаратів має аміназин. Отруєння аміназином можливе при передозуванні, при нещасних випадках з дітьми, при прийомі з метою суїциду. Аміназин виявляє кумулятивні властивості. При тривалому вживанні аміназин накопичується у волоссі, нігтях, печінці та інших тканинах.

У великих дозах аміназин викликає стан, близький до фізіологічного сну. При отруєнні відмічається різка слабкість, запаморочення, сухість в роті, нудота, судоми, знепритомлення, прискорення пульсу, зниження артеріального тиску, спостерігаються шкірні алергічні реакції. При гострих отруєннях – коматозний стан, зіниці розширені, не реагують на світло, різко пригнічується дихальний та судинноруховий центри, шкірні покриви ціанотичні, з'являється тахікардія, епілептичні судоми. Смерть настає внаслідок легенево-серцевої недостатності.

Смертельна доза аміназину становить 0,03-0,12 г/см³ крові.

2.4. Отруєння лікарськими засобами групи трициклічних антидепресантів

До групи трициклічних антидепресантів відносять амітриптілін, імізін, відповідні N-дезметильні аналоги нортиптілін та дезіпрамін.



Антидепресанти знімають стан психічної депресії і застосовуються для лікування нервово-психічних хвороб, які супроводжуються негативними емоціями, пригніченим настроєм, відсутністю ініціативи.

Ці препарати відносяться до сильнодіючих речовин.

Терапевтична доза амітриптиліну становить 0,035 мг/см³, токсична доза – 0,046 мг/см³, летальна доза – 0,55 мг/см³.

Терапевтична доза імізину становить 0,009 мг/см³, токсична – 0,1 мг/см³, летальна – 0,85 мг/см³.

Для дезіпраміну терапевтична доза застосовується в кількості 0,011 мг/см³, токсична становить 0,40 мг/см³, а летальна доза – 3,8 мг/см³.

Амітриптилін – тимолептик – один із сильних антидепресивних засобів. Має виражені транквілізуючі та анксиолітичні властивості, внаслідок чого усуває страх і пригніченість. Серед побічних явищ – сонливість, пітливість, запаморочення, нудота, збудження, тремор, гіпотензія, головний біль, висипання на шкірі, тахікардія, погіршення зору, затримка сечі, запори.

Імізин має антидепресивні властивості, порушує зворотній захват, а отже, збільшує вміст катехоламінів в центральних адренореактивних утвореннях і підвищує чутливість цих утворень до дії

норадреналіну. Певне значення має центральний холінолітичний ефект імізину.

Застосовується при депресії, депресивних станах при шизофренії, депресивних синдромах при різних психічних захворюваннях (органічні психози, атеросклероз судин головного мозку, паркінсонізм), при інтоксикації тетраетисвинцем та інше.

Серед побічних дій імізину – порушення акомодатії, запор, затримка сечі, тахікардія, алергічні реакції, запаморочення, нудота, блювота, тремор кінцівок, безсоння, збудження, посилення тривоги; галюцинації, стан марення. Імізин інколи викликає жовтуху, пригнічує кровотворну систему (лейкопенія, агранулоцитоз).

Антидепресанти не застосовують при стенокардії, тахікардії, атеросклерозі, хворобах печінки, нирок, кровотворної системи, розладах мозкового кровообігу, глаукомі.

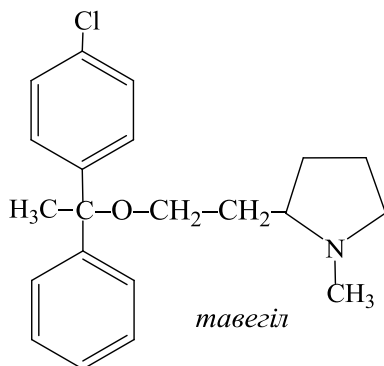
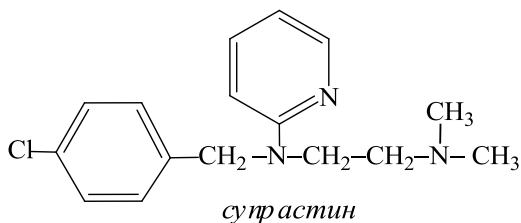
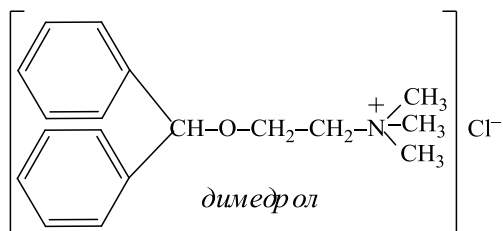
2.5. Отруєння антигістамінними лікарськими засобами

До антигістамінних засобів відносять речовини, що блокують *H*-гістамінні рецептори. Це органічні речовини різних класів (наприклад, димедрол, супрастин, тавегіл, дипразин, діазолін). Так, димедрол (β -диметиламіноетилового етеру бензгідролу гідрогенхлорид) є етером і одночасно диметилпохідним ароматиного аміну.

Димедрол – один з основних протигістамінних препаратів. Його застосовують при лікуванні різних алергічних захворюваннях (кропивниця, сінна лихоманка та інші) або ускладнень, що виникли внаслідок підвищеної чутливості до деяких ліків чи інших хімічних речовин.

Антигістамінні препарати пригнічують дію гістаміну. Під дією цих препаратів знімається викликаний гістаміном спазм гладенької мускулатури бронхів і кишечника, зменшується проникність капілярів, усувається набряк тканин, що обумовлений гістаміном, полегшується перебіг алергічних реакцій.

Разом з антигістамінною дією ці препарати виявляють протизапальну, місцевоанестезуючу, протиблювотну, спазмолітичну, центральну холінолітичну дію, потенціюють вплив снодійних і заспокійливих засобів.



Такі властивості найбільш виражені у дипразину, етизину, у меншій мірі у димедролу і значно слабкіше – у супрастині.

Антигістамінні препарати застосовують головним чином при алергічних захворюваннях, при хворобі Мен'єра. Димедрол,

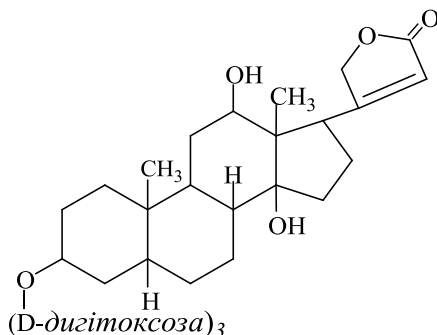
дипразин можна застосовувати для попередження повітряної та морської хвороб, а також при паркінсонізмі, хорей.

Побічні явища при застосуванні антигістамінних препаратів – сухість в роті, нудота, блювота, порушення травної системи, порушення координації рухів, відчуття втомлюваності, м'язова слабкість, сонливість, запаморочення, головний біль, безсоння, неспокій.

При тривалому застосуванні антигістамінних препаратів інколи виникають зміни крові (лейкопенія).

2.6. Отруєння лікарськими засобами групи серцевих глікозидів

До групи серцевих глікозидів відносять *дигітоксин* та інші кардіотоксичні глікозиди, які містяться, наприклад, в наперстянці (*Digitalis*). Їх застосовують як антиаритмічні засоби. Хімічно нестійкі. Їхні терапевтичні та токсичні концентрації дуже низькі: терапевтична доза дигоксину 0,0004-0,0023 мкг/см³, токсична – 0,0014-0,0070 мкг/см³, летальна – 0,0015-0,0300 мкг/см³. Період напіввиведення з плазми крові 4-10 годин. Для визначення глікозидів у біологічних рідинах застосовують імунохімічні методи.



Препарати наперстянки *дигітоксин*, *дигоксин* застосовують для лікування серця при строгому контролі лікаря. Наперстянка отруйна. Під дією цих препаратів збільшується сила і зменшується

частота серцевих скорочень. Їх застосовують під наглядом лікаря при серцевій недостатності та порушеннях серцевого ритму.

Серцеві глікозиди нормалізують вуглеводно-фосфатний обмін і баланс електролітів у серцевому м'язі, покращують використання енергії аденозинтрифосфатної кислоти м'язовими волокнами. При нормалізації метаболізму у міокарді збільшується сила скорочень м'язу серця.

Серцеві глікозиди заспокоїливо діють на нервову систему. При покращенні кровообігу зникають ціаноз, задишка, набряки.

Як побічні явища при застосуванні серцевих глікозидів відмічаються нудота, блювота, пронос, нездужання, депресія, сонливість чи безсоння, сплутаність свідомості, судоми, периферичні неврити, порушення зору. Інколи бувають алергічні реакції. Серцеві глікозиди наперстянки мають кумулятивну дію.

2.7. Отруєння при вживанні лікарських засобів на основі піразолу

Похідні піразолу (*анальгін, антипін, пропілфеназон*) застосовуються як знеболюючі, жарознижуючі, протизапальні засоби.

Похідні піразолу викликають небажані дії, пов'язані з гіперсенсibiliзацією: ураження шкіри та гематологічні порушення, які можуть призвести до смерті.

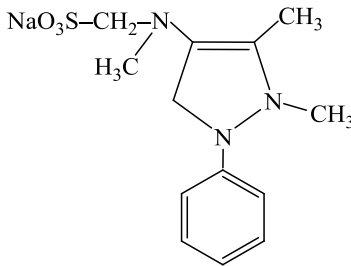
Типовими наслідками систематичного прийому анальгетиків є соматичні захворювання. Це токсична анемія, нефрит, пієлонефрит. Серед неврологічних розладів – тремтіння кистей рук, невпевнена хода, порушення артикуляції мови. Хворі не переносять шуму, роздратовані, відчувають часті головні болі, вмирають часто внаслідок уремії.

При зловживанні анальгетиками характерні сп'яніння, піднесений настрій, підвищена рухливість, багатослів'я. Стан абстиненції відбувається тяжкими соматичними і психічними розладами: виражена тривога, розлад сну, сильні головні болі, чергування сильних проносів і закріпів, інколи – судомні напади. При тривалій токсикоманії, пов'язаній з прийомом анальгетиків групи піразолу,

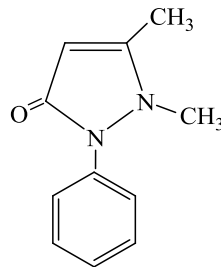
відбуваються виражені зміни особи. Такі токсикомани мляві, слабо розуміють, похмурі, недовірливі, нагадують епілептиків. Судомні напади можуть бути постійними. Вважається, що зловживання анальгетиками є причиною розвитку епілепсії.

Випадки гострого отруєння похідними піразолу зустрічаються переважно серед дітей молодшого віку. При отруєнні найбільш характерне ураження ЦНС. Через 5-10 хвилин після приймання препарату втрачається свідомість, настає ціаноз шкіри та слизових оболонок, судоми. Смерть настає через 1-3 години після приймання речовини внаслідок зупинки дихання.

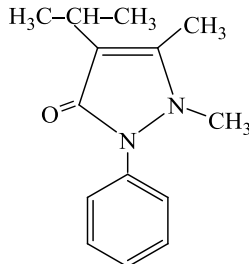
Похідні піразолу



анальгін



*антипїрін
(феназон)*



*пропїлфеназон
(1-фенїл-2,3-диметил-4-їзопропїл-пїразолон-5)*

2.8. Отруєння при застосуванні похідних фенілалкіламіну

До цієї групи відносяться природний алкалоїд *ефедрин*, його діастереоізомер псевдоефедрин, а також синтетичні похідні фенілалкіламінів: *ефедрон*, *амфетамін* і *метамфетамін*. Найбільше медичне застосування має ефедрин. Він застосовується як судинно-звужуючий, бронхорозширюючий засіб. Амфетамін є психостимулятором. Його застосовують при астеничних явищах після черепно-мозкових травм.

Застосування похідних фенілалкіламінів, особливо амфетаміну, обмежено у зв'язку з побічним ефектом – наркотичною ейфорією. Амфетамін порушує вищу нервову діяльність, підвищує артеріальний тиск, викликає аритмію, сонливість, апатію, формується залежність, збільшується імовірність мозкових крововиливів, виникають параноїдальні психози.

Під дією амфетаміну підвищується настрій, фізична активність, працездатність, знижується втомлюваність. Амфетамін та метамфетамін застосовують як допінгові засоби для підвищення спортивних показників.

Метамфетамін відноситься до Списку № 1 заборонених для застосування речовин.

При тривалому прийомі амфетамінів знижується вага, страждає імунітет, руйнуються легені, печінка, нирки, погіршується зір, буває запаморочення, втрата координації, колапс. Психічна залежність розвивається дуже швидко – після 3-5 внутрішньовенних ін'єкцій і через 2-3 тижні нерегулярного орального прийому. Фізична залежність характеризується ознаками синдрому відміни.

При прийманні великих доз збільшується кров'яний тиск, виникає лихоманка, токсичні «амфетамінові» психози, що подібні до параноїдальної шизофренії, серцеві напади та інфаркт.

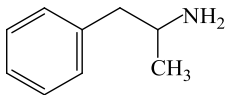
Ефедрин – алкалоїд, що міститься в різних видах ефедри *Ephedra equisetina*. Ефедрин застосовують для стимулювання α - і β -адренорецепторів ЦНС, для звуження судин, підвищення артеріального тиску, стимулювання серцевої діяльності, при травмах, крововтраті,

при міастенії, при отруєнні снодійними та наркотичними засобами. Під дією ефедрину розширюються бронхи, зніци, гальмується перистальтика кишок, виникає гіперглікемія. До ефедрину може бути звикання, що порушує психіку, виникають слухові та нюхові галюцинації.

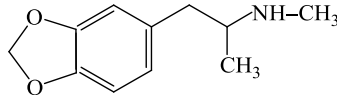
При гострому отруєнні ефедрином (1-5 мг/кг) з'являються спочатку безсоння, запаморочення, тремор кінцівок, аритмія, підвищується серцебиття, артеріальний тиск, потім – нудота, блювання, затримка сечовиділення, збудження ЦНС, різкий психічний та руховий неспокій, виникає набряк легень, підвищена збудливість дихального центру та його виснаження.

Метиленоксипохідні амфетаміну викликають легку ейфорію і особливий психічний стан, загострене емоційне сприйняття, зростає сила емоцій та відчуттів. Довгий час вважалося, що ці речовини безпечні, їх застосовували в психіатрії для зняття неспокою у людей.

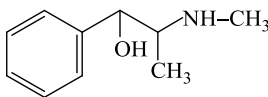
Похідні фенілалкіламіну



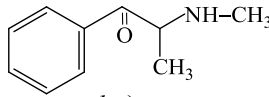
амфетамін



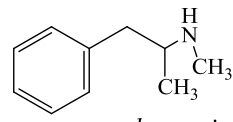
МДМА "екстазі"
(3,4-метилendioксиметамфетамін)



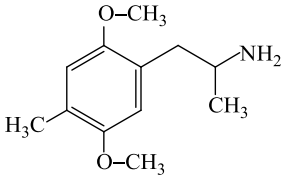
ефедрин



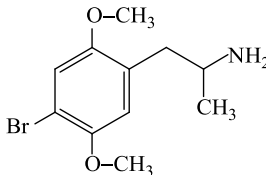
ефедрон



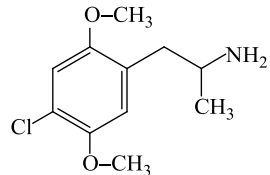
метиламфетамін



ДОМ (2,5-диметокси-4-метиламфетамін)



ДОБ (2,5-диметокси-4-бромамфетамін)



ДОХ (2,5-диметокси-4-хлорамфетамін)

Потім виявились шкідливі побічні ефекти, психічні відхилення та серйозні мозкові порушення. Всі сполуки цієї групи за Конвенцією ООН з контролю за наркотиками заборонені для вживання і внесені в Список № 1.

Популярним наркотиком у розважальних закладах є *метилендіоксиметамфетамін* – МДМА («вулична» назва «екстазі»). Це білі, червоні, рожеві пігулки. У людини, що вжила препарат, серце б'ється швидше в такт музиці, людину наповнює радість і щастя. Молодь не вважає цю речовину за наркотик. У стані ейфорії людина втрачає потребу в їжі, живе за рахунок внутрішніх резервів.

Наслідки вживання «екстазі» – психози, депресії, незворотне руйнування особистості, тяжкі психічні захворювання. Навіть при незначному передозуванні можливий летальний кінець. Смерть настає внаслідок ускладнень серцево-судинної системи, гострої серцевої недостатності, зупинки серця, відмови нирок, гіпертермії (до 40-42°C). Відбуваються значні зміни печінки, нирок, мозку.

2.9. Отруєння при застосуванні лікарських засобів похідних тропану

Тропан – конденсована система, що складається з піролідинового та піперидинового циклів. Похідні тропану знаходяться в основному в рослинах родини пасльонових та еритроксилових. Природні алкалоїди підрозділяють на похідні спиртів *тропіну* (3-гідрокситропан), *скопіну* (6,7-епокси-3-гідрокситропан) та *екгоніну* (3-гідрокси-2-карбокситропан).

У медичній практиці застосовують *атропін сульфат* і різні препарати красавки (беладони).

З листя і трави красавки виготовляють настойку, густий і сухий екстракти, що входять в різні лікарські форми та комбіновані препарати («Бекарбон», «Бесалол», «Белалгін», «Бепасол», «Беластезин», «Анузол», «Солутан» та інші). Порошок з листя красавки входить до складу «Астматолу» та «Астматину».

Атропін сульфат застосовують як антагоніст холінергетиків. Він блокує М- і Н-холінорецептори. При блокуванні М-холінорецептори

стають нечутливими до ацетилхоліну. Атропін сульфат є активним антидотом при отруєнні холіноміметичними речовинами, у тому числі і фосфорорганічними сполуками.

Атропін сульфат широко застосовують у офтальмологічній практиці для розширення зіниці при дослідженні очного дна, а також при паркінсонізмі, при різних патологічних станах, що супроводжуються підвищенням тонусу блукаючого нерва, при болях, що пов'язані із спазмами гладенької мускулатури.

Атропін оптично не активний, бо є рацематом. Лівообертаючий ізомер – *гіосциамін* активніший від атропіну у два рази.

Скополамін – алкалоїд, що міститься разом з гіосциаміном в красавці, блекоті, дурмані, скополії. Застосовується у медичній практиці у вигляді скополаміну гідрогенброміду як спазмолітичний засіб. Скополамін діє на периферичні холінреактивні системи: викликає розширення зіниць, параліч акомодатції, частішають серцеві скорочення, розслаблюються гладенькі м'язи (бронхів, шлунково-кишкового тракту), зменшується секреція травних і потових залоз. Внаслідок центральної холіноміметичної дії виявляє седативний ефект, зменшує рухову активність, проявляє снодійну дію. Його застосовують в психіатричній практиці як заспокійливий засіб, у невралгії для лікування паркінсонізму, як протиблювотний засіб при морській і повітряній хворобах. Відомі пігулки «Аерон», що містять скополамін.

Серед похідних тропану є й кокаїн – головний алкалоїд листя *Erythroxylon coca*, що ростуть в Перу, Болівії, Еквадорі та інших країнах.

Вміст кокаїну в листках доходить до 1,5%. Синтетичний кокаїн був одержаний з екгоніну. Кокаїн – естер оксикислоти екгоніну з метиловим спиртом і бензойною кислотою. У медичній практиці кокаїн гідрогенхлорид інколи застосовують як місцево анестезуючий засіб для анестезії кон'юнктиви ока, слизових оболонок гортані, носу, сечовивідних шляхів.

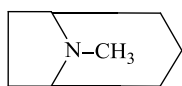
Токсикологічне значення похідних тропану

Отруєння атропіном буває при вживанні частин рослин красавки (беладони), блекоти, дурману. Отруйні всі частини рослин: стебла, листя, квіти, коріння, насіння.

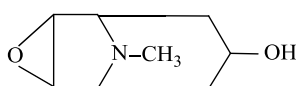
Беладона в усі часи була відома як найбільш отруйна рослина. Отруюються частинами рослин найчастіше молодші діти. 5-20 зерен красавки, дурману чи блекоти можуть викликати отруєння. Дрібне насіння цих рослин зовнішньо практично не відрізняється від насіння маку і тому приваблює дітей.

Клінічні симптоми отруєння проявляються як сухість і печіння в роті, носі, горлі, спрага, розлад ковтання, порушення мови (охриплість, беззвучність голосу), нудота, блювання, різке розширення зіниць, що не реагують на світло. У потерпілих відмічається почервоніння обличчя, задишка, шкіра стає сухою, червоною, гарячою із скарлатиновим висипом. Характерне мовне і рухове збудження, атаксія, головний біль, маячня, зорові та нюхові галюцинації, неадекватний сміх, плач, інколи буйний стан. Авіцена більше ніж 1000 років тому писав: «Блекота – отрута, яка спричиняє божевілля, забирає пам'ять і викликає задуху та біснуватість». Властивість блекоти викликати галюцинації використовувалась у Середньовіччі у складі «мазі відьом», в яку вона входила у вигляді екстракту плодів красавки.

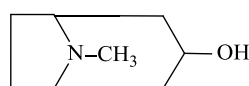
Похідні тропану



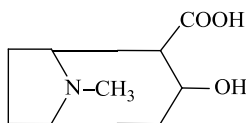
тропан



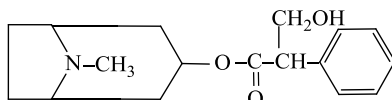
скопін



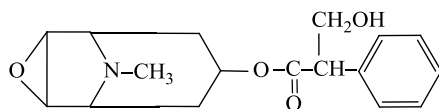
тропін



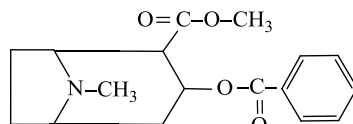
екгонін



атропін



скополамін



кокаїн

Токсичні дози алкалоїдів в організмі після стану збудження викликають судомні напади, кому, задишку, ціаноз, частий пульс, пониження артеріального тиску, втрачається свідомість.

Смертельна доза атропіну – 0,1 г. Смерть настає з явищами асфіксії від паралічу дихального центру.

Отруєння скополаміном у більшості випадків пов'язано з прийманням лікарських препаратів. На відміну від атропіну, стадія збудження слабо виражена. Під дією токсичних доз через декілька хвилин втрачається свідомість і настає кома. У помірних формах настає божевілля, втрачається впевненості у собі, виникають галюцинації, відсутня самокритика. Після одужання – повна амнезія. Смертельна доза скополаміну – 0,1 г.

Таблиця 3

**Токсичні і смертельні концентрації деяких
сильнодіючих речовин в плазмі крові людини**

Речовини	Концентрація, мкг/дм ³		Речовини	Концентрація, мкг/дм ³	
	ток- сична	смер- тельна		ток- сична	смер- тельна
Аміназин	0,8-2,0	3,0-12	Нігразепам	0,2	–
Арсен	1,0	15,0	Оксазепам	2,0	–
Барбітал	20,0-100,0	>100,0	Стрихнін	2,0	9,0-12,0
Діазепам	20,0-10,0	50,0	Тіоридазин	10,0	20,0-80,0
Еленіум	5,5	20,0	Фенобарбітал	40,0	80,0-264,0
Кокаїн	5,2	–	Хлороформ	70,0-250,0	390,0
Кофеїн	–	100,0	Хлоралгідрат	100,0	250,0
Морфін	1,0	–			

Запитання та вправи до глави

«Отруєння при застосуванні лікарських засобів»

1. Опишіть хіміко-токсикологічні характеристики лікарських засобів групи барбітуратів. Наведіть хімічні формули найбільш поширених барбітуратів: люміналу, гексеналу, цикло-

- барбіталу. У чому небезпека при вживанні цих лікарських препаратів?
2. Опишіть отруєння лікарськими засобами групи бензодіазепінів. Наведіть хімічні формули представників цієї групи: хлосепіду, діазепаму, феназепаму.
 3. Наведіть хімічні формули лікарських засобів групи фенотіазину: аміназину, тизерцину, соннапаксу. Яку дію на організм проявляють лікарські засоби групи фенотіазину?
 4. Наведіть хімічні формули трициклічних антидепресантів амітриптиліну, імізину. Для лікування яких хвороб застосовуються антидепресанти? Які можуть бути негативні наслідки при вживанні цих препаратів?
 5. Дайте хіміко-токсикологічну характеристику антигістамінних лікарських засобів. Наведіть хімічну формулу димедролу.
 6. Для лікування яких хвороб застосовують препарати із наперстянки? Як називаються ці препарати і яка хімічна речовина є в основі цих препаратів?
 7. Яка хімічна речовина є основою анальгіну, антипірину, пропілфеназону? У чому токсичність цих препаратів?
 8. Які синтетичні похідні фенілалкіламіну заборонені для застосування у зв'язку з наркотичною дією? Наведіть хімічні формули цих речовин.
 9. Опишіть фізіологічну дію амфетаміну на організм людини.
 10. Наведіть хімічну формулу ефедрину. Яка фізіологічна дія алкалоїду ефедрину? Які можуть бути негативні наслідки застосування ефедрину?
 11. Що таке МДМА («екстазі») і які наслідки його вживання? Наведіть хімічну формулу цієї речовини.
 12. Які виникають отруєння при застосуванні лікарських засобів похідних тропану?
 13. Яка хімічна будова і фізіологічна дія атропіну, скополаміну?
 14. Подайте хімічну будову і опишіть фізіологічну дію похідного тропану кокаїну. Яке медичне застосування має кокаїн?
 15. Опишіть загальне токсикологічне значення похідних тропану.

ГЛАВА 3.

ОТРУЄННЯ ЛЕТКИМИ ОТРУТАМИ

1. Загальна характеристика летких отрут

Ця група токсинів включає токсичні рідкі органічні речовини високої ліпофільності та леткості, а також токсичні гази.

До летких отрут відносяться продукти перегонки нафти і більшість органічних розчинників. Багато летких розчинників, наприклад керосини і бензини, є складними сумішами сотень хімічних компонентів. Леткими отрутами є аліфатичні вуглеводні та їхні хлорпохідні, спирти, етери, альдегіди, кетони, різні ароматичні сполуки і багато токсичних газів. Маючи незначні відмінності хімічної структури, леткі отрути можуть мати помітно різну токсичність.

Приклади летких отрут різних хімічних класів:

- аліфатичні вуглеводні та їхні галогенопохідні (хлороформ, хлоральгідрат, карбон тетрахлорид, дихлоретан, 1,1,1-трихлоретан, трихлоретилен, метиленхлорид та інші);
- циклічні алкани та їхні галогенопохідні (гексан, гексахлорциклогексан та інші);
- алканоли (метанол, етанол, етиленгліколь та інші);
- альдегіди (формальдегід, оцтовий альдегід та інші);
- кетони (ацетон та інші);
- карбонові кислоти (форміатна, оцтова кислоти та інші);
- ароматичні сполуки (бензен, хлорзаміщені похідні бензену, нітробензен, толуен, етилбензен, ксилен та інші);

- феноли (фенол, крезоли, хлорфеноли та інші);
- гази (Cl_2 , F_2 та інші);
- леткі оксиди і гідриди (CO , NO_2 , HF , H_2S , H_2Se , AsH_3 , PH_3 , SbH_3);
- ціаніди (HCN , акрилонітрил $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$, ацетонітрил CH_3CN , диметилформаїд [$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$]).

2. Навмисне вживання летких отрут та їхні фізіологічні ефекти

Леткі отрути легко абсорбуються через легені, шкіру та шлунково-кишковий тракт. Ліпофільність розчинників зростає із збільшенням молярної маси, а леткість при цьому зменшується.

Всі леткі отрути токсичні. Наприклад, органічні розчинники викликають наркотичну дію, подразнюють шкіру і слизові оболонки. Багато розчинників – канцерогени.

Органічні розчинники рідко застосовують з метою суїциду. Частіше леткі отрути вдихають чи приймають усередину навмисно для досягнення ейфорії, зорових і слухових галюцинацій або їх поєднують з лікарськими засобами та наркотиками.

Хвороблива пристрасть до хімічних речовин, що не відносяться до наркотичних, називається токсикоманією. Класифікувати речовини, що вживаються токсикоманами, практично неможливо. Їхній перелік постійно змінюється у зв'язку з появою препаратів побутової хімії.

Леткі отрути пошкоджують у першу чергу легені. Пряме пошкодження легеневих капілярів може викликати хімічний пневмоніт та геморагічну бронхопневмонію, що викликає набряк легень. Основним органом-мішенню парів летких органічних розчинників є ЦНС. Багато токсичних газів, наприклад CO та леткі гідриди р-елементів (арсин AsH_3 , стибін SbH_3 , селеногідроген SeH_2 і інші) заміщують або відновлюють Оксиген в гемі, проявляючи, таким чином, властивості гемолітичних токсикантів.

3. Механізми токсичності летких трут

3.1. Хлоровані вуглеводні аліфатичного ряду

Хлорпохідні жирного ряду і ненасичені вуглеводні, за винятком метилхлориду, етилхлориду, вінілхлориду – рідини. Розчинність у воді дуже мала, розчинні в етиловому спирті, діетиловому етері та інших розчинниках.

За характером токсичної дії – це наркотики, що мають разом з тим гепатотропну та кардіотропну дію. Вплив на печінку особливо виявляється у карбон тетрахлориді, дихлоретані та інших ліпофільних сполук. Діячи на шкіру, викликають дерматити.

Метилхлорид CH_3Cl – газ. Застосовується як метилюючий агент, в холодильних установках, як розчинник.

Сильно пригнічує нервову систему. Викликає гострі та хронічні отруєння. При інтоксикації людей (наприклад, при аваріях на холодильних установках) спостерігаються ураження нервової системи: розлад мови, зору. При перебуванні протягом 2 годин в атмосфері, що містить 2% метилхлориду, настає смерть. При хронічній дії концентрацій 3-5 мг/дм³ протягом 3-4 тижнів і більше загибель тварин настає через декілька тижнів. ГДК – 0,21 мг/дм³.

Бромпохідні вуглеводнів жирного ряду – наркотики. Мають більш сильну токсичність у порівнянні з хлорпохідними. Уражують нервову систему, нирки, печінку та інші внутрішні органи. Із збільшенням кількості атомів Бром у загальнотоксична дія, зазвичай, збільшується.

Метилбромід CH_3Br – газ. Розчиняється в етиловому спирті. Метилюючий агент.

У дослідях на білих мишах гостре отруєння спостерігалось при концентрації 6мг/дм³ протягом 30 хвилин. При вдиханні 5,2 мг/дм³ протягом 45 хвилин тварини гинули через 10 годин.

Для цієї речовини розвиток симптомів інтоксикації повільний. Навіть при тяжких отруєннях людей симптоми інтоксикації виникають після прихованого періоду. Так, після вибуху циліндра з CH_3Br

симптоми інтоксикації виникли у постраждалих через 6-8 годин, а у деяких – через 2-3 діб.

Вважається, що концентрації, які спричиняють смертельні ураження людей при гострих інтоксикаціях, становлять 30-35 мг/дм³.

При місцевій дії парів метилброміду уражується шкіра, виникає гіперемія, опіки з утворенням пухирів як і при дії іприту. ГДК – 0,001 мг/дм³.

Метилйодид CH₃I – високолетка рідина. Застосовується як метилюючий агент. Наркотична дія незначна, але має високу токсичність щодо печінки, нирок, нервової системи. Білі миші гинуть при концентрації метилйодиду 5 мг/дм³ протягом однієї години. При попаданні на шкіру ураження такі, як і при дії іприту.

1,1,2-трихлоретилен (Cl₂C=CHCl) – розчинник. Під дією цього розчинника можуть виникати множинна мієлома, хвороба Ходжкіна, аденокарцинома простати, рак шкіри, пухлини цервікального каналу і нирок.

Токсичність трихлоретилену пов'язана передусім з дією його метаболітів, а не його самого. Наприклад, один з метаболітів – трихлоретанол – пригнічує ЦНС. Після перорального чи інгаляційного надходження більша частина трихлоретилену окиснюється з участю цитохрому P₄₅₀, невелика частина зв'язується з глутатіоном. Обидва напрямки метаболізму входять в систему канцерогенності трихлоретилену і реакційні метаболіти глутатіонового шляху викликають злоякісні новоутворення нирок, а метаболіти окисного шляху – пухлини печінки і легень.

Метиленхлорид (CH₂Cl₂) – летка рідина. Застосовується як розчинник целюлози, смол, каучуку, при виробництві пластмас. Наркотик. Метиленхлорид можна розглядати як потенційний канцероген для людини.

В дослідях на мишах концентрація 35 мг/дм³ викликає наркотичний ефект, а 50 мг/дм³ – загибель.

Людина відчуває запах, характерний для хлороформу, при концентрації 1 мг/дм³. При концентрації 4 мг/дм³ не помічаються ознаки отруєння, а при більш високих концентраціях через 5-10 хвилин виникають парестезії кінцівок, подразнюються слизові оболонки очей. Глибокий наркоз настає при концентрації 70 мг/дм³ через

30 хвилин. При хронічній дії на людину концентрацій порядку десятих часток міліграма на 1 дм³ виникає головний біль, сонливість, симптоми пригнічення нервової системи. ГДК – 0,05 мг/дм³

Хлороформ (CHCl₃) є гепатотоксичним і нефротоксичним. Один з метаболітів хлороформу – фосген (COCl₂) – зв'язується з білками і ліпідами печінки і нирок. При цьому пошкоджуються клітинні мембрани та внутрішньоклітинні структури, виникає некроз клітин і наступна клітинна проліферація, що стимулює формування пухлин.

Летальна доза для хлороформу – 50-70 г.

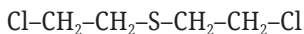
Карбон тетрахлорид (CCl₄) – класичний гепатотоксин, можливо пошкоджує і нирки. Летальна доза – 20-50 см³.

Дихлоретан (CH₂Cl–CH₂Cl) застосовується як розчинник, для різних хімічних синтезів.

Хлороформ і хлоральгідрат (CH₂Cl–СОН·Н₂O) є наркотиками. Вони спочатку збуджують, а потім паралізують нервову систему. Карбон тетрахлорид діє на організм подібно до хлороформу, але повільніше і викликає значні порушення в печінці та нирках. Дихлоретан за наркотичною дією – найсильніший з отруйних галогенопохідних.

Отруєння цими речовинами супроводжується блюванням, проносом, здуттям живота, збільшенням і хворобливістю печінки, анурією.

Іприт (2,2-дихлордіетилсульфід) – гірчичний газ.



Ця речовина була названа за назвою бельгійського міста Іпр, де вона була застосована як хімічна зброя німцями у 1917 році у Першій світовій війні.

Іприт – безбарвна рідина при температурі вищій за 14,5°C.

Іприт є сильною клітинною отрутою, уражує шкіру та очі у вигляді крапель, у паро-туманному стані. При вдихуванні парів виникають тяжкі ураження верхніх дихальних шляхів та легень. Характерною особливістю іприту є прихований період дії до 12 годин і більше. Смертельна доза при резорбції через шкіру 70 мг/кг.

Іприт взаємодіє з аміно-, іміно- та сульфогрупами білків і нуклеїнових кислот. Найбільш чутливий до дії іприту фермент гексокі-

наза, що каталізує фосфорилування глюкози на першій стадії її окиснення. Гальмування активності гексокінази порушує вуглеводний обмін у клітинах та їхню загибель.

Крім взаємодії з гексокіназою, іприт реагує з нуклеїновими кислотами, алкілюючи залишки гуаніну, внаслідок чого гальмується дублікація ДНК та РНК. При порушенні хімічної структури нуклеопротейдів клітини викликає її загибель або генетичні порушення.

Під дією іприту збільшується проникивість мембран. Потрапивши у протоплазму, він може вступати у взаємодію з вільними білками клітини та мембранами органел. З мембранами хлоропластів зв'язані пігменти, які мають фотосинтезуючу активність, і численні ферменти. Іприт може руйнувати ці мембрани, а також діяти на хлоропласти, що знижує фотосинтетичну активність.

3.2. Ароматичні вуглеводні

Бензен (C_6H_6). Застосовується в хімічних синтезах і як антидетонатор в бензинах, що не містять ТЕС. Основний шлях надходження бензену в організм – органи дихання; дим сигарети – головне джерело бензену в побуті.

В організм курців поступає в 6-10 разів більше бензену, ніж в організм некурящих.

Крім того, можливе отруєння бенzenом від викидів парів бензину при автомобільних вихлопах.

При хронічному отруєнні бенzenом порушується гемопоєз у вигляді анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії, або комбінації цих порушень. У тварин і людей спостерігаються дегенеративні зміни кісткового мозку, часто з летальним наслідком. Під впливом високих доз бензену виникає гостра лейкемія у людини.

Різні метаболіти бензену ковалентно зв'язуються з глутатіоном, білками, ДНК і РНК. Це може порушувати функціонування гемопоетичної системи через інгібування ферментних систем. Оскільки в кістковому мозку висока активність пероксидази, фенольні метаболіти бензену можуть перетворюватись в реакційноактивні похідні хінону, які пошкоджують ДНК, при цьому може порушуватись гемопоєз.

Летальна концентрація бензену в плазмі крові становить 0,95 мг/дм³.

Ще більшу небезпеку для людини є нітробензен (C₆H₅NO₂).

Толуен (C₆H₅CH₃) входить до складу виробів побутової хімії: фарб, лаків, клейних плівок, речовин для чищення, клею, а також застосовується в хімічному синтезі. Бензен, що містить 5 % толуену по масі, є головним джерелом атмосферного забруднення і токсичної дії на організм людини. Інгаляція – основний шлях надходження толуену в організм, хоч часто відбувається отруєння крізь шкірну абсорбцію. Толуен частіше інших розчинників застосовується при навмисному вдиханні летких органічних отрут.

ЦНС – головний орган-мішень толуену і інших алкілбензенів. Симптоми токсичної дії толуену – від незначного запаморочення та головної болі до нестями, пригнічення дихання та смерті. Гострі порушення ЦНС оборотні після припинення дії.

Нейротоксичні явища спостерігаються у токсикоманів при хронічному отруєнні толуеном. З клінічних проявів отруєння відмічається тремор, енцефалопатія, слухові, зорові і мовні порушення. В організмі 80 % толуену окиснюється в бензойну кислоту, яка перетворюється в гіпурову кислоту (C₆H₅-CO-NH-CH₂-COOH), що виводиться нирками. Виявлення гіпурової кислоти в сечі є доказом вживання толуену. Летальна концентрація толуену в плазмі крові становить 10 мг/дм³.

Ксилени та етилбензен є головними компонентами бензину та дизельного палива. Ксилени застосовують у промисловості як розчинник у хімічному синтезі.

Ксилен і етилбензен порушують роботу ЦНС, а також печінки чи нирок у людей, які зазнали впливу високих концентрацій парів ксиленів. Більшість алкілбензенів, мабуть, не є генотоксичними чи канцерогенними речовинами. Етилбензен і стирол – відомі канцерогени для тварин.

Летальна концентрація ксилену в плазмі крові людини становить 3–40 мг/дм³.

При отруєнні ароматичними сполуками знижується температура та артеріальний тиск, пульс стає слабкішим. При тяжкому отруєнні розвивається гострий інтоксикаційний психоз, відміча-

ються посмикування м'язів, судоми; потім розширюються зіниці, зникають рефлексії, настає знепритомлення, колапс, кома. Смерть настає через параліч дихального центру.

3.3. Одноатомні спирти

Етанол (CH_3-CH_2-OH). Розчинник. Компонент фармацевтичних препаратів та алкогольних напоїв.

Вміст етанолу в крові залежить від кількості вжитого етанолу та швидкості його надходження в організм. Через гідрофільність етанол розподіляється в рідких середовищах і тільки невелика кількість його потрапляє в жирову тканину. Етанол біотрансформується і виводиться з організму переважно нирками та легенями.

Біотрансформація етанолу до ацетальдегіду відбувається за участі трьох ферментів:

1. За участі АДГ утворюється ацетальдегід, який швидко окиснюється за участі АЛДГ. Визначення ацетальдегіду в крові, сечі, спинномозковій рідині застосовується для оцінки тяжкості алкогольної інтоксикації.

2. Другий фермент, каталаза, каталізує розщеплення H_2O_2 , може заміщуватися НАДФН – залежною оксидазою і ксантиноксидазою. За участі цих ферментів перетворюється близько 10% етанолу.

3. Третій фермент, CYP2E1, є головним компонентом системи мікосомального окиснення етанолу в печінці. У людей білої, жовтої, чорної раси вміст ізоферментів АЛДГ, що впливають на ефективність метаболізму ацетальдегіду, неоднакові. Приблизно у половини жителів Азії АЛДГ крові практично не активна. Потрапляючи в організм, етанол викликає різке збудження, головний біль, нудоту, блювання, тахікардію, часте поверхневе дихання.

При однакових дозах етанолу у організмі жінок його рівень у крові дещо вищий, ніж у чоловіків. Це зв'язано з більш ефективним метаболізмом етанолу АДГ у слизовій оболонці шлунка у чоловіків та меншим об'ємом розподілення у жінок. Крім того, у жінок гепатотоксичність етанолу більш виражена.

При ферментативному окисненні етанолу (фермент CYP2E1) в організмі утворюються надзвичайно реакційно здатні оксиген-вмісні радикали, що беруть участь в окисненні ліпідів.

При надлишковому надходженні етанолу в організм знижується абсорбція біологічно активних речовин їжі, порушується метаболізм фолієвої кислоти, вітамінів А і D. Метаболізм етанолу за участі АДГ та АЛДГ зсуває кислотно-основні та окисно-відновні рівноваги, в результаті накопичуються токсичні продукти біологічного перетворення.

Етанол викликає небезпечні зміни не тільки в печінці, але й в інших тканинах. Хронічний алкоголізм знижує рівень антиоксидантів, підвищує ризик виникнення інсультів. До органів-мішеней етанолу відносяться мозок (можливі енцефалопатії) та підшлункова залоза (панкреатити).

Етанол – наркотик, який збуджує, а потім пригнічує нервову систему.

В організмі людини в нормі виробляється ендogenous етанол (0,002-0,004%) у результаті окиснення вуглеводів, вищих спиртів, білків.

Метанол (CH₃OH) входить до складу антифризів, гідравлічних рідин, застосовується у виробництві формальдегіду, метил-трет-бутилового етеру, барвників.

Метанол відноситься до нервово-судинних отрут, має кумулятивні властивості.

Метиловий спирт легко та швидко всмоктується через слизові оболонки. В організмі метанол окиснюється у 5-6 разів повільніше, ніж етанол.

При біотрансформації метанолу утворюються більш токсичні, ніж метанол, сполуки – формальдегід та форміатна кислота. При накопиченні форміатної кислоти знижується рН (ацидоз), що викликає зниження активності цитохромоксидази. Формальдегід викликає сльозотечу, різкий кашель, відчуття стискування в грудях. Потрапляючи через рот, формальдегід викликає нудоту, блювання, судоми, викликає знепритомлення, уражуються нирки, паралізується дихання.

Формальдегід, що утворюється при окисненні метанолу, частково зв'язується з білками і порушує окиснювальне фосфорилування у сітківці ока. Через недостатність при цьому АТФ втрачається зір.

Загальнотоксична дія формальдегіду характеризується ознаками ураження ЦНС.

Летальна доза формальдегіду становить 15-25 см³.

Метанол порушує окисні процеси в організмі, в результаті чого виникає тканинна гіпоксія. Сумісний прийом етилового і метилового спирту послаблює ці процеси тому, що етанол зменшує на 50% швидкість окиснення метанолу.

Після приймання усередину невеликих доз метанолу отруєння залишається без симптомів протягом 12-24 годин, потім з'являються головний біль, нудота, блювання, болі в області шлунку, запаморочення, порушення зору (мушки, туман перед очима). При легкому отруєнні порушення проходять, при отруєнні середньої тяжкості через 2-3 дні може наступити сліпота. Цей процес найчастіше незворотній навіть при одужанні. При тяжкому отруєнні симптоми зростають, з'являється біль в ногах, спрага; спостерігається синюшність шкіри і слизових оболонок. Смерть настає від паралічу дихального центру, набряку головного мозку та легень, колапсу чи уремії.

Токсична дія метанолу полягає в тому, що уражується нервова та судинна системи, зоровий нерв, сітківка ока. Метанол діє на гемоглобін і блокує перенесення кисню, що викликає гіпоксію. Він кумулюється.

Індивідуальна чутливість до метанолу залежить від швидкості виведення форміату. Мінімальна летальна доза для метанолу 100см³.

Амілові спирти. У цю групу входять аліфатичні насичені спирти загальної формули C₅H₁₁ОН: пентан-1-ол, пентан-2-ол, пентан-3-ол та ізоамілові спирти.

Всі амілові спирти – безбарвні рідини з характерним запахом, розчинні в органічних розчинниках, утворюють азеотропні суміші з водою.

Амілові спирти є головною частиною «сивушного масла», яке є побічним продуктом спиртового бродіння і в 3,5 рази більш отруйне, ніж етиловий спирт.

Ізоаміловий спирт (3-метил-бутан-1-ол) – головна складова частина сивушних масел. Ізоаміловий спирт надає сивушному маслу різкий неприємний запах та високу токсичність. Летальна доза становить 10-15 см³. До складу сивушних масел також входять

бутиловий, аміловий спирти, альдегіди, етери, кетони. Ізоаміловий спирт – наркотик, більш отруйний, ніж етанол, викликає сильне і тривале сп'яніння з неврологічними і психічними розладами. В організмі окиснюється до ізовалеріанового альдегіду та ізовалеріанової кислоти (запах прілого сиру).

Отруєння ізоаміловим спиртом можливе при його поступленні через шлунково-кишковий тракт чи інгаляційним шляхом.

При гострому отруєнні ізоаміловим спиртом виникає загальна слабкість, запаморочення, нудота, болі в м'язах і животі, блювота, печіння у стравоході, сплутанність свідомості, приголомшений стан, ціаноз. Смерть настає у стані важкої коми.

При попаданні в організм невеликої кількості ізоамілового спирту (у складі самогону) спостерігається аномальна поведінка, тяжкий постінтоксикаційний синдром, інтелектуальна деградація, порушення психіки, подвійне бачення, глухота, марення.

Ізоаміловий спирт застосовується як розчинник лаків, як додаток до дизельного палива для підвищення цетанового числа (цетанове число характеризує займистість палива). Він входить до складу гальмівної рідини «АСК», яка містить 50% ізоамілового спирту. Ізоаміловий спирт застосовується для виготовлення харчових фруктових есенцій, у парфумерії, для виготовлення порошку, для виготовлення амілнітрату, що застосовується в медицині.

3.4. Гліколи

Етиленгліколь ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$) – безбарвна масляниста рідина, змішується з водою у будь-яких співвідношеннях, головний компонент антифризів, рідин проти обмерзання, гідравлічних рідин, чорнила; застосовується також для виготовлення пластмас і поліестерних волокон.

Гостре отруєння цією легкою отрутою має такі етапи: стадія сп'яніння, серцево-легенева недостатність (настає через 12-24 години після отруєння, супроводжується тахікардією, частим поверхневим диханням аж до зупинки серця і набряку легенів) та нирковою недостатністю (настає через 24-72 год.). Може бути метаболічний ацидоз.

Етиленгліколь є судинною протоплазматичною отрутою, яка викликає дегенерацію судин і ушкодження нирок через відкладення в них оксалатів.

Етиленгліколь перетворюється під дією НАД-залежної АДГ в гліколевий альдегід, а потім у гліколеву кислоту. Гліколева кислота окиснюється в гліоксилову за участі оксидази гліколевої кислоти та лактатдегідрогенази. Гліоксилова кислота може перетворюватись у форміатну кислоту та CO_2 або окиснюватись до щавлевої кислоти під дією оксидази гліоксилової кислоти. Метаболічний ацидоз в організмі людини у значній мірі обумовлений накопиченням гліколевої кислоти.

Пропіленгліколь ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$) широко застосовується як розчинник, антифриз, як компонент гідравлічних рідин. Оскільки пропіленгліколь офіційно вважається безпечною речовиною, він входить до складу багатьох косметичних засобів та харчових продуктів. Він застосовується як розчинник в рідких лікарських формах і мазах.

Проте високі дози пропіленгліколю пригнічують ЦНС, викликають метаболічний ацидоз, енцефалопатію, гемоліз. Пропіленгліколь легко вступає в реакції метаболізму за участі АДГ, перетворюється в альдегід молочної кислоти, який окиснюється до молочної кислоти і викликає ацидоз.

3.5. Ацетон

Ацетон ($\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3$) застосовується як розчинник лаків, фарб, клею.

При вдиханні парів ацетону в залежності від його концентрації можуть виникати подразнення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів та пригнічується ЦНС. У невеликих концентраціях ацетон викликає стан, що нагадує сп'яніння. При отруєнні з'являються запаморочення, хиткість ходи, слабкість. Токсичні концентрації ацетону в плазмі крові становлять 200-400 мг/дм³, летальна – 550 мг/дм³.

Великі дози ацетону можуть викликати глибоке пригнічення ЦНС, колапс і кому. Смерть може настати від затримки дихання чи

гострої серцево-судинної недостатності. Швидке отруєння ацетоном може настати і внаслідок проникнення через шкіру.

Ацетон у малих кількостях за нормою присутній у сечі людини в межах 20-25 мг. При захворюванні на цукровий діабет його міст у сечі зростає.

3.6. Отруйні гази

СО поряд з NO_2 та HCN є дуже небезпечними продуктами горіння при горінні полімерних матеріалів. Тільки 18% потерпілих при пожежах вмирають від опіків, а близько 80% гинуть у результаті отруєння токсичними газами.

У продуктах горіння полімерів можна виявити більше, ніж 140 речовин, тобто отруєння людей відбувається при комбінованій дії багатьох летких отрут.

Суттєву небезпеку являють гази, що застосовуються для інгаляційного наркозу. З одного боку, як і лікарські засоби, ці гази повинні бути мінімально токсичними. З іншого боку, при інгаляційному наркозі можуть виникнути суттєві порушення в організмі.

Карбон(II) оксид – компонент кам'яновугільного газу, але в природному газі він відсутній. Джерелом СО є у першу чергу автомобільний вихлоп, неправильна експлуатація систем обігріву, що працюють на газі чи рідкому паливі. Вихлопні гази автомобілів містять від 1 до 14% СО, тютюновий дим – 0,5-1% СО, порохований дим – до 50%.

Карбон(II) оксид надзвичайно отруйний, оскільки заміщує Оксиген в гемоглобіні та інших гемвмісних білках (міоглобін, цитохромоксидаза), обмежуючи доступ кисню до тканин, пригнічуючи клітинне дихання. СО зв'язується з Fe^{2+} гемоглобіну в 200 разів міцніше, ніж кисень. СО є дихальною отрутою. При вмісті в повітрі 0,1% СО 50% гемоглобіну перетворюється в карбоксигемоглобін.

Небезпека карбон(II) оксиду визначається не тільки високою токсичністю (ГДК – 3 мг/м³), але також і тим, що цей газ не має ні запаху, ні кольору і виявити його можна лише із застосуванням спеціальних приладів або хімічних аналізаторів.

У повітрі великих міст вміст CO наближається до небезпечної межі через автомобільні вихлопи. За одну годину автомобіль викидає CO від 3 до 6 м³.

Підвищений вміст CO є в робочих чи житлових приміщеннях будинків, розташованих на вулицях з інтенсивним автомобільним рухом.

Оскільки в тютюновому димі міститься близько 1% CO, то курці зазнають токсичної дії цього газу. Гострі отруєння чадним газом займають провідне місце серед інгаляційних отруень, смертельні отруєння становлять 17,5% від загального числа отруень.

Клінічні ознаки гострого отруєння CO: шум у вухах, запамороження, головний біль, нудота, блювота, гіпервентиляція, серцева аритмія, набряк легень, кома і гостра ниркова недостатність.

У потерпілого шкірні покриви і видимі слизові оболонки бувають яскраво-червоними, оскільки карбоксигемоглобін має червоне забарвлення.

Смерть настає через недостатність дихання.

Гідроген ціанід (HCN) є одним з продуктів горіння полімерних матеріалів. Водний розчин гідроген ціаніду – синільна (ціанідна) кислота. Вона являє собою безбарвну рідину з температурою кипіння 26,5°C, змішується з водою у всіх відношеннях, а також розчиняється в етанолі, діетиловому етері. HCN має запах гіркого мигдалю.

Гідроген ціанід входить до складу глікозиду амігдаліну. Амігдалін міститься в насіннях гіркого та солодкого мигдалю (*Amygdalus communis*), в кісточках персиків (*Persica vulgaris*), абрикосів (*Armeniaca vulgaris*), сливи (*Prunus domestica*), вишні (*Cerasus vulgaris*), черешні (*Cerasus avium*) та інших видах родини *Rosaceae*.

Глікозид амігдалін під впливом ферментів, кислот легко розщеплюється на глюкозу, бензальдегід та синільну кислоту.

Абсолютною смертельною дозою для людини вважається 40 г гіркого мигдалю (вміст амігдаліну сягає 8%) або 100 г очищеного насіння абрикосів, що містить 1г амігдаліну. Для дітей ця доза становить 10-12 насінин.

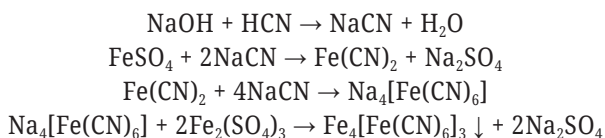
Ціанідну кислоту та її солі і похідні застосовують для лабораторних потреб, у гальванопластиці, у сільському господарстві як дератизатори та дезінфікуючі засоби, у шкіряній, текстильній, гірничій промисловості.

У медицині застосовують мигдальне масло, яке отримують пре-суванням насіння гіркого та солодкого мигдалю.

Всі ціаніди є високотоксичними сполуками. Смертельна доза ціанідної кислоти для людини становить 0,05-0,1 г, солей – 0,15-0,25 г.

Синільна кислота може поступати в організм з повітрям, яке вдихується, всмоктуватись через шкіру, травний канал. Солі ціанідної кислоти поступають в організм через ШКТ.

Для якісного визначення HCN застосовують реакцію з утворенням берлінської лазури:



Чутливість цієї реакції 20 мкг HCN в 1 см³ розчину.

При отруєнні ціанідами венозна кров набуває світло-червоного забарвлення і містить багато кисню, як і артеріальна. Таке забарвлення обумовлено приєднанням ціанід-іона до ферменту цитохромоксидази. При цьому цитохромоксидаза інактивується і цей фермент втрачає здатність переносити Оксиген з крові в тканини, в результаті чого розвивається тканинна гіпоксія. Тканинне дихання пригнічується на 90-95%, хоча вміст кисню в крові підвищений. Таким чином, синільна кислота та її похідні впливають на тканинне дихання, а саме на ланцюг перенесення електронів через цитохромну систему дихального ланцюга.

Крім того, ціаніди порушують функціонування близько 20 ферментів. Така багатогранна дія викликає стрімкий розвиток інтоксикації і призводить до швидкої смерті потерпілого.

Отруєння синільною кислотою можуть бути блискавичними та сповільненими. При гострому блискавичному отруєнні потерпілий мимовільно скрикує, миттєво втрачає свідомість, падає, вигинаючись дугою (опістотонус). Ця форма отруєння може тривати 3-5 хвилин, потім настає смерть.

При повільній формі виникають болі в області серця, шкрябання в горлі, м'язова слабкість, нудота, блювання, похитування, запамом-

рочення, головний біль, почервоніння слизових, шкіри обличчя, пекучий гіркий смак у роті, металічний присмак, оніміння роту та зіву, слинотеча, задишка, пришвидшене дихання, тонічні та тетанічні судоми, потім параліч, зупинка дихання та серцевої діяльності.

Сульфур(IV) оксид (SO₂) – сірчистий газ. Безбарвний задушливий газ із різким запахом.

SO₂ легко розчиняється у воді. Розчинення супроводжується утворенням сульфатної(IV) кислоти H₂SO₃.

Сірчистий газ утворюється в результаті вулканічної діяльності, при згоранні сірки, сульфурвмісного вугілля, при випалюванні сірчистих руд металів.

Щорічно в атмосферу викидається до 250 млн. тонн SO₂. Основна кількість SO₂ надходить з викидами теплових електростанцій – 50%, кольорової металургії – 15%, чорної металургії – 9%, машинобудування – 6%.

Отруєння сірчистим газом також відбувається при вибілюванні вовни, шовку, воску, при різних процесах дезінфекції (сірчистий газ вбиває гнильні бактерії), у процесі виробництва галунів, скла, добрив, інших виробництвах. ГДК – 0,01 мг/дм³.

Загальний характер дії на людей і тварин: подразнення дихальних шляхів і слизових оболонок очей, спазми в горлі, бронхіт, набряк легенів, серцева недостатність. Тривале вдихання повітря навіть з малими концентраціями SO₂ викликає хронічний бронхіт, ларингіт, емфізему, пневмонію, гастрит.

Вдихання повітря з високими концентраціями SO₂ (400-500 мг/м³) викликає хрипоту, болі, відчуття здавлення в грудях; протягом деякого часу порушується мова, ковтання. Смерть настає від рефлекторного спазму голосової щілини. Сірчистий газ має сильний специфічний вплив на нуклеїнові кислоти, перетворюючи цитозин ДНК і РНК в урацил, що може призвести до мутацій.

Сірчистий газ спричиняє захворювання органів дихання, кровообігу, виникають інфаркти, новоутворення.

Мінімальна разова ГДК – 0,5 мг/м³, середньодобова – 0,05 мг/м³.

SO₂ становить 95% усіх сульфурвмісних техногенних викидів. Він затримується у повітрі до 15 діб і за цей час може бути пренесений вітром на відстань до 1000 км. У верхніх шарах атмосфери, на висоті

~18 км, тобто в озоновому шарі Землі, SO₂ легко окиснюється до SO₃. На цій висоті його концентрація найвища.

Оксиди Нітрогену (NO_x) в атмосферному повітрі виникають при грозових розрядах, спалюванні палива в двигунах внутрішнього згоряння, при виробництві нітратної кислоти, добрив. Вважається, що 70% усіх NO_x належить автотранспорту. Загальна маса оксидів Нітрогену, що поступають в атмосферу, становить близько 20 млн тонн на рік. Серед оксидів Нітрогену найбільш важливими є NO та NO₂.

Нітроген(II) оксид (NO) – безбарвний газ, малорозчинний у воді. У природі NO утворюється з азоту і кисню під час грозового розряду. В атмосфері NO існує до чотирьох діб, спонтанно окиснюючись у нітроген(IV) оксид NO₂.

NO вважається отрутою крові. Він належить до метгемоглобін утворювачів: $\text{HbO}_2 + \text{NO} = \text{HbNO} + \text{O}_2$.

При гострому отруєнні цим газом виникає слабкість, запаморочення, парестезії кінцівок, порушення ЦНС. ГДК – 30 мг/м³.

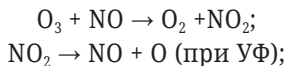
Нітроген(IV) оксид (NO₂) – бурий газ із задушливим запахом. Утворюється при спонтанному окисненні NO в NO₂, при виробництві нітратної кислоти («лисячий хвіст» над трубою цеху нітратної кислоти), де питомі викиди NO₂ можуть становити 5-12 тонн на добу. NO₂ присутній в автомобільних та літакових вихлопах. У присутності атмосферної вологи нітроген(IV) оксид утворює нітратну(III) кислоту та нітратну(V) кислоту. ГДК для NO₂ становить 7 мг/м³.

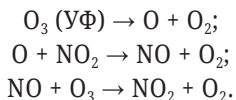
Вважається, що NO₂ в 4 рази більш токсичний, ніж NO. У людей і теплокровних тварин NO₂, так само як і NO, викликає метгемоглобінемію: $\text{HbO}_2 + \text{NO}_2 = \text{HbNO}_2 + \text{O}_2$.

Осоливо цей процес протікає у дітей та літніх людей.

Нітроген(IV) оксид подразнює і припікає глибокі дихальні шляхи, в легеневій тканині відбуваються процеси окиснення нітритною та нітратною кислотами.

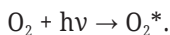
Оксиди Нітрогену є найважливішими руйнівниками озонового шару Землі:



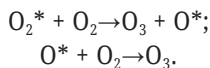


Озон (O_3) – алотропічна форма Оксигену.

В атмосфері міститься невелика кількість озону. Вона відповідає товщині шару, що не перевищує при звичайних умовах 1,7-4 мм. Об'ємна частка озону в атмосфері коливається від $2 \cdot 10^{-5}$ до $5 \cdot 10^{-5}\%$. Він міститься головним чином у верхніх шарах атмосфери, деє на висоті близько 20-25 км. Озон утворюється внаслідок дії сонячної радіації на молекули Оксигену. Виникає збуджена молекула Оксигену:



Зіткнення цієї молекули з нормальною молекулою Оксигену призводить до виникнення озону і збудженого атома Оксигену. Потім цей атом Оксигену взаємодіє з нормальною молекулою O_2 і виникає наступна молекула озону:



У приповерхневому шарі атмосфери озон не утворюється таким шляхом. Тут його вміст не перевищує $1 \cdot 10^{-6}\%$.

Озон утворюється в атмосфері при електричних розрядах під час грози або під дією ультрафіолетових променів від різних технічних пристроїв.

Озон – вибуховий газ синього кольору з різким характерним запахом, має надзвичайно високу окиснювальну здатність.

Будучи надзвичайно сильним окисником, озон вбиває мікроорганізми, тому його застосовують для знезараження повітря і води. Потрапляючи в дихальні шляхи людини, викликає руйнівну дію на клітини організму, тому озон надзвичайно отруйний, навіть більш отруйний, ніж карбон оксид CO . Гранично допустима концентрація озону в повітрі становить $1 \cdot 10^{-5}\%$, тобто $0,1 \text{ мг/м}^3$.

При концентрації в повітрі 1:1000000 озон помітно подразнює слизові оболонки дихальних шляхів і очей, має снодійну дію. При сильних отруєннях виникає головний біль, слино- і потовиділення, біль у грудях, зниження кров'яного тиску. Надлишок озону в організмі призводить до гіпероксимії. Озон може впливати на ДНК і синтез білків, проявляє канцерогенну дію.

Гідроген сульфід (H_2S) – сірководень. Безбарвний з різким неприємним запахом газ, утворюється при розпаді білків. Сірководнем пахнуть тухлі яйця.

У хімічних реакціях виступає сильним відновником. Є побічним продуктом при очищенні нафтопродуктів, коксуванні вугілля. Міститься у вулканічних газах і деяких мінеральних водах та мінеральних грязях, в нижніх шарах води в Чорному морі на глибині нижче 150 метрів.

Утворюється при переробці сірки, виробництві сульфатної кислоти, сульфідів. Постійно утворюється при гнитті органічних залишків тварин. Застосовується в органічному синтезі, хімічному аналізі.

Суміші його з повітрям вибухонебезпечні в межах від 4 до 45 %. Водний розчин гідроген сульфід (сульфідна кислота) при стоянні на повітрі поступово мутніє внаслідок виділення сірки.

Гідроген сульфід надзвичайно отруйний. ГДК в повітрі виробничих приміщень становить 0,01 мг/дм³.

Отруєння гідроген сульфідом можливі при добуванні та переробці нафти, що містить багато його, виготовленні сульфурвмісних барвників, при виробництві деяких синтетичних волокон, на шкіряних, цукрових заводах, при очищенні та ремонті каналізаційних мереж.

Гострі отруєння виникають при концентраціях 0,2-0,3 мг/дм³, хронічні – при 0,02 мг/дм³; концентрація вище 1 мг/дм³ – смертельна.

Токсичність гідроген сульфід проявляється як подразнення слизових оболонок очей та верхніх дихальних шляхів, пригнічення в тканинах дихальних ферментів тощо. При легких гострих отруєннях розвивається кон'юктивіт, набряк рогівки, катар верхніх дихальних шляхів. При отруєннях середньої тяжкості додаються симптоми ураження ЦНС. У тяжких випадках можливі токсичний набряк легень, кома, а при миттєвих отруєннях – параліч дихання та серцевої діяльності.

При хронічних інтоксикаціях розвиваються функціональні порушення нервової системи, малокрів'я, бронхіт, тремтіння пальців та вій, болі в м'язах за ходом нервів.

Флуор F_2 – світло-жовтий газ з різким запахом.

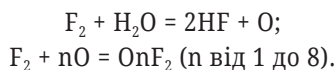
Флуор – важливий біогенний мікроелемент. Постійно входить до складу тваринних і рослинних тканин.

Джерелом поступлення Флуору в атмосферу є вулканічні гази.

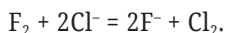
Газоподібний дифлуор F_2 надзвичайно активна речовина, вступає в реакції зі всіма хімічними елементами, крім Гелію, Неону і Аргону, взаємодіє з більшістю неорганічних та органічних речовин. З Оксигеном реагує у тліючій розряді, утворюючи при низьких температурах флуориди Оксигену O_2F_2 , O_3F_2 та інші.

Флуор F_2 дуже токсичний. ГДК у повітрі $\sim 2 \cdot 10^{-4}$ мг/дм³. Навіть слідові кількості флуору подразнюють слизові оболонки очей і органів дихання. При контакті із шкірою газоподібний флуор викликає сильні опіки. При гострому отруєнні дифлуором подразнюються слизові оболонки гортані та бронхів, виникають носові кровотечі; в тяжких випадках – набряк легень, ураження ЦНС; при хронічному отруєнні – кон'юктивіт, бронхіт, пневмонія, пневмосклероз, флюороз. Характерним є ураження шкіри типу екземи.

При реакції з водою дифлуор утворює гідроген флуорид та надзвичайно реакційні атомарний Оксиген та дифлуориди Оксигену:



При контакті дифлуориду з плазмою крові відбувається окиснення хлорид-іонів плазми з утворенням Cl_2 , що призводить до набряку легень:



Отже, газоподібний F_2 є сильною отрутою, що роз'їдає тканини організму. Редокс-потенціал $F_2/2F^-$ дуже високий – +2,77В.

Гідроген флуорид (HF) при температурі вище 19,5°C – безбарвний газ з різким запахом, при нижчій температурі – безбарвна летка

рідина. Гідроген флуорид дуже токсичний, є роз'їдаючою отрутою. ГДК у повітрі становить $0,5 \text{ мг/м}^3$. Спричиняє опіки слизових оболонок рота, гортані, бронхів, легень, що супроводжуються гострою біллю. При вдихуванні гідроген флуориду виникає кашель, напади ядухи, лихоманка, задишка, ціаноз та набряк легень. Водний розчин гідроген флуориду – флуоридна (плавикова) кислота. При проковтуванні флуоридної кислоти можуть спостерігатись нудота, блювання, діарея та біль у животі, а при контакті із шкірою – глибокі та болючі виразки.

При токсичній дії на організм флуоридної кислоти виникає слабкість, тетанія, судоми, пригнічене дихання та гостра печінкова і ниркова недостатність.

Гідроген флуорид зневоднює і руйнує тканини організму. При цьому припиняється виділення слини та сечі. Крім того, флуорид-іони зв'язують йони Ca^{2+} у малорозчинний CaF_2 , що порушує фосфорно-кальцієвий обмін в організмі.

Флуорид-іони, зв'язані з неорганічними катіонами, виявляються в тканинах тварин, переважно в кістках і зубах. Щоденно людина отримує з їжею у середньому $0,2-0,3 \text{ мг}$ флуоридів. Безпечна межа флуоридів може бути визначена за вмістом їх у сечі – близько 5 мг на добу.

Розчинні флуориди легко всмоктуються, але швидкість їхнього виведення мала, вони накопичуються в організмі.

Токсична дія, наприклад NaF , визначається тим, що флуорид-іони зв'язуються у малорозчинний CaF_2 . При цьому порушуються численні біохімічні процеси з участю Ca^{2+} .

Флуориди є енергійними інгібіторами багатьох ферментів: ліпаз, естераз, уреаз, фосфатаз та деяких каталаз. Отруєння флуоридами впливає на метаболізм у цілому, включаючи і деякі процеси фосфорилування.

Гострі отруєння NaF бувають випадковими. При потрапленні в організм натрій флуориду виникає гостре запалення слизової оболонки шлунку та кишечника, з'являється відчуття печіння в роті та горлі, спрага, надмірне виділення слини, блювота та діарея. У тяжких випадках відмічаються м'язові судоми, слабкість та тремор з наступним розвитком дихальної та серцевої недостатності.

Смертельна доза натрій флуориду для людини становить 1-4 г. Симптоми отруєння з'являються при надходженні в організм 0,25 г натрій флуориду. Доза нижча від смертельної викликає нефрит та ураження печінки.

Хронічне отруєння флуоридами називається флюорозом. Флюороз виникає у людей, що працюють з порошками криоліту, кальцій флуориду, якщо щоденна доза флуориду перевищує 20 мг.

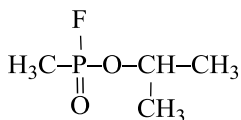
Там, де в ґрунті чи у воді містяться значні кількості флуориду, велика рогата худоба та вівці, зазвичай, хворіють ендемічним флюорозом. Ураження флуоридним пилом можливі також у районах, де є цементні та керамічні заводи. Ознаками хронічного флюорозу є плями на зубній емалі, кульгавість.

Флюороз зубної емалі відмічається також у тих областях, де питна вода містить від $2 \cdot 10^{-4}$ до $13,7 \cdot 10^{-4}\%$ натрій флуориду. Якщо питна вода зовсім не містить флуорид-іонів, то велика ймовірність появи зубного карієсу.

Протикарієсна дія флуорид-іона пояснюється утворенням на зубній емалі стійкого до кислотної ерозії флуорапатиту $3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaF}_2$. Крім того, флуорид-іони виявляють антибактеріальну дію.

Серед флуороорганічних сполук токсикологічно важливими є органічні флуорофосфати. Діалкілфлуорофосфати є надзвичайно токсичні безбарвні стабільні рідини, практично не мають запаху. Речовини цього класу проявляють антихолінестеразну активність. Діізопропілфлуорофосфат $[(\text{CH}_3)_2\text{CHO}]_2\text{P}(\text{O})\text{F}$ застосовують як еталонну антихолінестеразну речовину при токсикологічних дослідженнях. Ця речовина токсична для комах і теплокровних тварин. Наприклад, при внутрішньовенному уведенні мавпам DL_{50} становить 0,3 мг/кг.

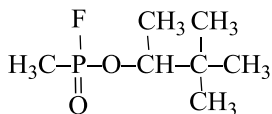
Отруйні речовини – зарин і зоман – виявляють нервово-паралітичну дію. Зарин – ізопропіловий естер метилфлуорофосфонової кислоти:



зарин

При вдихуванні протягом 10 хвилин повітря з концентрацією зарину 7 мкг/дм³ настає смерть. При шкірній абсорбції смертельна доза вища і становить 0,12 мг/дм³. При прийомі усередину DL₅₀ для людини становить 0,14 мг/кг.

Зоман – пінаколіновий естер метилфлуорофосфонової кислоти:



зоман

Дія зоману на організм аналогічна дії зарину, але більш виражені кумулятивні властивості отрути. Смертельна концентрація зоману у повітрі при вдиханні його протягом 10 хвилин – 0,003 мг/дм³, при трансдермальній абсорбції – близько 2 мг/кг.

Флуороацетати – численна група похідних флуороцтової кислоти CH₂FCOOH (наприклад, метилфлуорацетат, етилфлуорацетат, 2-флуоретилфлуорацетат), флуорацетил хлорид, ангідрид флуороцтової кислоти, флуорацетамід, флуорацетонітрил та інші.

Флуороцтова кислота та її похідні – високотоксичні речовини, дія яких зв'язана з блокуванням циклу трикарбонових кислот.

Похідне коферменту А – флуорацетил-КоА – включається в процес синтезу лимонної кислоти. Це призводить до інгібування аконітази – ферменту, що забезпечує перетворення лимонної кислоти в ізолимонну.

Застосування флуороцтової кислоти та її похідних у житлових і громадських приміщеннях заборонено.

Для флуорацетатів DL₅₀ знаходиться в межах від 0,22 мг/кг до 4 мг/кг (миші). Смертельна доза натрій флуорацетату при потраплянні в організм людини близько 50 мг.

Флуорацетати високотоксичні для всіх ссавців, це надзвичайно небезпечні речовини. У людини, макак резусів і свиней флуорацетати викликають депресію міокарду, аритмії та фібриляцію шлуночків, ураження ЦНС. Причиною смерті є зупинка серця, токсичний розлад дихання та вазомоторних центрів.

Більшість комах дуже чутливі до флуорацетатів. Флуорацетати та схожі на них сполуки не уражують рослини і можуть бути використані як сільськогосподарські інсектициди.

Флуорацетати надзвичайно легко абсорбуються із шлунково-кишкового тракту та розподіляються по всьому організму.

При пероральному отруєнні флуорацетатами необхідно викликати блювоту і негайно промити шлунок. Вважається, що внутрішньовенне уведення гліцеролмоноацетату може бути антидотом для флуорацетатів.

Запитання та вправи до глави «Отруєння леткими отрутами»

1. Наведіть приклади летких отрут різних хімічних класів.
2. Як називається хвороблива пристрасть до хімічних речовин, що не відносяться до наркотичних?
3. Наведіть хімічні формули та опишіть токсичну дію на організм деяких хлорованих вуглеводнів аліфатичного та ароматичного ряду, що найбільш часто застосовуються в практичній діяльності людини.
4. Наведіть хімічні формули та опишіть фізіологічну дію на організм людини найбільш вживаних одноатомних спиртів та гліколів.
5. Дайте хіміко-токсикологічні характеристики отруйних газів CO , NO_2 , HCN , SO_2 , H_2S , O_3 , F_2 .

ГЛАВА 4.

ПЕСТИЦИДИ

1. Загальна характеристика пестицидів

Пестициди – хімічні засоби, що застосовуються у сільському господарстві для захисту рослин від різних видів шкідливих організмів та бур'янів, а також у гігієні людини і тварини.

Пестициди відрізняються від інших хімічних речовин, що використовуються людиною, потенційною небезпекою для живої природи і людей, невідворотністю циркуляції пестицидів у біосфері і у зв'язку з цим контактом великої кількості людей з ними. Більше тисячі пестицидів застосовуються сьогодні в світі. Їх класифікують за призначенням, здатності проникати в живий організм, характеру і механізму дії, токсичності та за іншими ознаками.

За характером дії пестициди поділяються на:

- інсектициди – викликають загибель комах;
- гербіциди – викликають загибель рослин;
- фунгіциди – викликають загибель грибів;
- зооциди – знищують гризунів;
- бактерициди – знищують бактерії.

До пестицидів також відносяться хімічні засоби, що стимулюють та гальмують ріст рослин (стимулятори росту рослин), препарати для видалення листя рослин (дефоліанти), препарати для відлякування (репеленти) та приваблення (атрактанти) комах.

Пестициди можуть бути токсичними для тварин і людини, при цьому люди втрачають працездатність, виникають захворювання

і навіть смерть. Ступінь токсичності пестицидів залежить від шляхів їхнього надходження в організм (інгаляційний, пероральний, трансдермальний та інші), від індивідуальних особливостей організму (вік, стать, спадковість, хвороби) та інших факторів.

За ступенем небезпеки пестициди поділяють на такі класи:

IA – надзвичайно небезпечні;

IV – високо небезпечні;

II – помірно небезпечні;

III – мало небезпечні.

Небезпека отруєння пестицидами залежить:

- від природи сполуки;
- від агрегатного стану (рідка форма пестициду більш небезпечна, ніж тверда);
- від тривалості контакту;
- від ступеня леткості токсиканта;
- від стійкості у навколишньому середовищі (персистентність);
- від здатності до кумуляції (накопичення в організмі).

Персистентність дуже важлива для оцінки токсичності пестицидів. За стійкістю у ґрунті виділяють пестициди:

- дуже стійкі (період розкладу становить більше 1 року);
- стійкі (період розкладу становить від 6 місяців до 1 року);
- помірно стійкі (період розкладу становить 1-6 місяців);
- малостійкі (період розкладу становить до 1 місяця).

Кумуляція пестицидів в організмі людини і тварин характеризується коефіцієнтом кумуляції, який визначається відношенням сумарної дози препарату, яка викликає загибель 50% тварин при багаторазовому уведенні, до дози, яка викликає загибель 50% тварин при одноразовому уведенні:

- коефіцієнт кумуляції менше 1: речовина має зверхкумуляцію;
- коефіцієнт кумуляції 1-3: речовина має виражену кумуляцію;
- коефіцієнт кумуляції 3-5: речовина має помірну кумуляцію;
- коефіцієнт кумуляції більше 5: речовина має слабо виражену кумуляцію.

Пестициди різних класів виявляють в тій чи іншій мірі імунотоксичність, ембріотоксичність, гепатотоксичність та інші види токсичності.

Для віднесення пестициду до того чи іншого класу небезпеки в першу чергу враховується властивість, що визначає його небезпеку. Це значить, що навіть малотоксична речовина, але яка проявляє канцерогенні чи мутагенні властивості, може бути віднесена до першого класу небезпечності. Якщо пестицид за одним із показників відноситься до першої групи гігієнічної класифікації, він надзвичайно небезпечний для людей і теплокровних тварин.

У залежності від хімічної будови пестициди поділяють на дві групи: неорганічної природи (сполуки Арсену, Талію, Купруму, Сульфур та інші) та органічної природи чи біологічного походження.

Окремо можна виділити металоорганічні сполуки, наприклад, алкілмеркурієві фунгіциди.

Більшість пестицидів – органічні сполуки, серед яких виділяють хлорорганічні сполуки – ХОС, фосфорорганічні сполуки – ФОС, синтетичні піретроїди – СП, карбамати. Представники одного і того ж класу, маючи подібну хімічну будову, можуть мати різноспрямовану дію, мати інші токсичні властивості.

Гербіциди за хімічною структурою поділяються на 12 груп, але найбільш важливі з них хлоровані фенолокислоти, похідні сечовини, триазини, урацили, сполуки з четвертинним атомом Нітрогену, карбамати та тіокарбамати, карбоциклічні кислоти і естери.

Серед інсектицидів найбільше токсичне значення мають ФОС, ХОС, естери карбамінової кислоти, піретроїди, похідні сечовини.

До фунгіцидів належать сполуки бензімідазоли, дитіокарбамати, ацилаланіни, ФОС та інші. Найбільш важливі з них комплекси дитіокарбаматів з Манганом, Ніколом та Цинком, а також органічні та неорганічні сполуки Купруму та Меркурію.

Основні вимоги до пестицидів:

- низька токсичність для теплокровних тварин і людини;
- обов'язкова відсутність у них бластомогенної, тератогенної, мутагенної, ембріонотоксичної дії та інших можливих віддалених небажаних наслідків;
- відсутність різко виражених кумулятивних властивостей;
- здатність розкладатися в природних умовах на нетоксичні компоненти протягом не більше двох років.

Враховуючи токсичність пестицидів, Комітет експертів ВОЗ пропонує використовувати чергування пестицидів, суміші пестицидів, чергування малих та великих доз.

Діапазон токсичності пестицидів для людей досить великий. Відомо, що всього 100 мг *тербуфосу*, прийнятого усередину, є смертельними для більшості дорослих людей, в той час як інший пестицид – *амітрол* не отруйний у дозі декількох сотень грамів. Навіть у межах одного класу пестицидів токсичність може значно відрізнятись. Метаболіти багатьох пестицидів є більш токсичними речовинами, ніж первинні сполуки.

Джерелом отруєння людей і тварин можуть бути як самі пестициди, так і різні об'єкти довкілля, що їх містять, наприклад, вода, рослини, харчові продукти, що пов'язано з накопиченням пестицидів у навколишньому середовищі та переміщенням їх у харчових ланцюгах.

При гострому отруєнні у першу чергу проявляються специфічні симптоми отруєння, які залежать від виду та функціональної ролі певних рецепторів токсичності, з якими взаємодіє пестицид чи його метаболіт. Поступово проявляються ознаки ураження окремих органів чи систем.

При хронічній інтоксикації, на відміну від гострої, специфічні симптоми токсичного ураження проявляються після тривалого періоду загально-соматичних розладів (головний біль, запаморочення, ломота у суглобах, нудота, блювота).

2. Хіміко-токсикологічна характеристика пестицидів

2.1. Хлорорганічні пестициди

Хлорпохідні аліфатичних, аліциклічних, ароматичних вуглеводнів є пестицидами.

Хлорвмісні органічні пестициди (ХОП) поділяються на чотири групи:

- ДДТ та його аналоги;
- гексахлорциклогексан (ГХЦГ);
- циклодіени та їхні похідні;
- токсафен та його похідні.

Речовини, що входять у ці групи, виявляють різну токсичну дію.

ХОП є хімічно стабільними. Вони погано розчинні у воді, добре – в органічних розчинниках та жирах. Багато з них досить леткі, стійкі до дії різних факторів зовнішнього середовища (температури, вологості тощо). Це створює небезпеку забруднення довкілля та сільськогосподарської продукції.

Особливо великі кількості ХОП поступають в атмосферу при застосуванні сільськогосподарської авіації. ХОП переноситься з повітрям на великі відстані. Фонові концентрації гексахлорану і ДДТ у повітрі над океаном становлять відповідно 0,4-0,6 та 0,03-1,0 нг/м³. Максимальні концентрації ХОП відмічаються в атмосфері в теплий період з піковими значеннями весною та восени. Концентрації ХОП у поверхневих водах становлять у середньому 1-50 нг/см³, що зв'язано з їхньою більш високою розчинністю у воді. ХОП добре адсорбуються органічними речовинами ґрунту чи донним мулом і внаслідок цього можуть переміщуватись з поверхневими водами. Забруднення водних об'єктів ХОП обумовлене поверхневим стоком із забруднених полів, а також осадженням з атмосфери. Попадаючи у водойми, ХОП порівняно швидко перерозподіляються між водою та донними відкладеннями. Період напіврозпаду у ґрунті для більшості ХОП перевищує 1,5 роки, а для деяких (ДДТ, діелдрин) становить 15-20 років і більше. Залишкові кількості ХОП у сільськогосподарській продукції не видаляються у процесі термічної та кулінарної обробки.

Згідно з даними ВОЗ, достовірно встановлено 12 основних стійких органічних забруднювачів (СОЗ). До них відносяться діоксини, фурани, поліхлорбіфеніли, ДДТ, хлордан, гептахлор, гексахлорбензен, токсафен, алдрин, діелдрин, мірекс, більша частина яких є ХОП.

Забруднена ХОП риба, а також рослини, листя і пагони яких добре поглинають ХОП з повітря, є основними джерелами проникнення пестицидів в організм людини.

ХОП мають різко виражену кумуляцію. При повторному попаданні в організм навіть малих кількостей ХОП розвивається хро-

нічне отруєння. Деякі ХОП виявляють мутагенну дію, підвищують ризик розвитку раку, пошкоджують репродуктивну функцію. Їхня дія у багатьох випадках аналогічна дії діоксинів та дибензофуранів.

ХОП можуть всмоктуватись через шкіру або поступати в організм пероральним чи респіраторним шляхом. Наприклад, ДДТ у розчиненому вигляді погано проникає через шкіру. Діелдрин, навпаки, проникає через шкіру настільки добре, що він у два рази більш токсичний при трансдермальному, ніж при пероральному проникненні в організм.

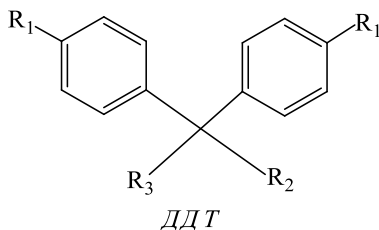
При біотрансформації можуть утворюватись більш токсичні метаболіти.

ХОП виявляють нейро-, гепато-, нефро-, гематотоксичність, а також порушують функції ендокринної та серцево-судинної систем.

2.1.1. ДДТ та його аналоги

ДДТ (1,1-ди(4-хлорфеніл)-2,2,2-трихлороетан) був синтезований у 1874 році О. Цейдлером, але його інсектицидні властивості були виявлені тільки в 1939 році П. Мюллером. Широкому застосуванню ДДТ та його аналогів сприяли унікальні властивості: широкий спектр інсектицидної дії, тривала збереженість у доквіллі слідів цих речовин, низька гостра токсичність для ссавців та низька вартість.

Структура ДДТ може мати декілька форм:



Структурні ізомери ДДТ – кристалічні сполуки білого чи злегка жовтуватого кольору, без смаку і майже без запаху. Емпірична формула – $C_{14}H_9Cl_5$, відносна молекулярна маса – 354,5 Да, температура

плавлення – 108,5-109°C. ДДТ розчинний в бензені, циклогексані, хлороформі, практично не розчинний у воді.

ДДТ – сильнодіючий контактний інсектицид. Численні дослідження, проведені у всьому світі, показали, що слідові кількості його небезпечні для навколишнього середовища і людей.

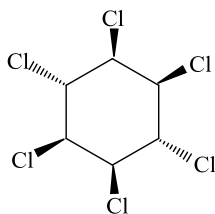
Таблиця 4

Структура p,p'-ДДТ та його аналогів

Назва	Хімічна назва	R ₁	R ₂	R ₃
ДДТ	1,1-Ди(4-хлорофеніл)-2,2,2-трихлороетан	-Cl	-H	-CCl ₃
Дикофол (желтан)	1,1-Ди(4-хлорофеніл)-2,2,2-трихлороетанол	-Cl	-OH	-CCl ₃
Етилан (пертан)	1,1-Ди(4-етилфеніл)-2,2-дихлороетан	-CH ₂ CH ₃	-H	-CHCl ₂
Метоксихлор	1,1-Ди(4-метоксифеніл)-2,2,2-трихлороетан	-O-CH ₃	-H	-CCl ₃
Пролан	1,1-Ди(4-хлорофеніл)-2-нітропропан	-Cl	-H	-NO ₂
ТДЕ	1,1-Ди(4-хлорофеніл)-2,2-дихлороетан	-Cl	-H	-CHCl ₂

2.1.2. Гексахлорциклогексан (ліндан)

Ліндан, 1α-, 2α-, 3β-, 4α-, 5α-, 6β – гексациклогексан.



ГХЦГ вперше синтезував у 1825 р. Фарадей. Інсектицидні властивості ліндану виявлені у 1941 році у Великобританії Слайдом

та незалежно у Франції Дюнере і Раукуртом. Сполука має 8 стереоізомерів.

Технічна суміш ізомерів – білувато-коричневий порошок зі стійким запахом плісняви, помірно розчинний в ацетоні, бензені та хлорованих вуглеводнях, погано розчинний в керосині, жирах і маслах, у воді практично нерозчинний. При підвищенні температури сублімується.

Ліндан – стійкий органічний забруднювач, що накопичується в жирових тканинах живих організмів. У воді ліндан стабільний: для біологічного руйнування необхідно від трьох тижнів до трьох років. Ліндан дуже токсичний для бджіл та інших корисних комах. Його використовують як інсектицид для боротьби із шкідниками зернових і садових культур, паразитами тварин.

Ліндан заборонений у більшості країн. Єдиними виробниками цього препарату є Індія та Румунія. У країнах, де ліндан ще застосовується, його використовують лише для протруєння насіння.

2.1.3. Циклодієни та їхні похідні

Циклодієнові похідні – *алдрин, ізодрин, дильдрин, ендрин, гептахлор* – легко проникають через шкіру, легені, шлунково-кишковий тракт. Трансдермальна абсорбція циклодієнових похідних становить 7-8% дози, нанесеної на шкіру. До 50% алдрину, який вдихається з повітрям, всмоктується та акумулюється в організмі.

Після всмоктування алдрин швидко розподіляється серед органів і тканин, після чого встановлюється рухома рівновага між його концентрацією в крові й інших органах.

Алдрин легко перетворюється в дильдрин, головним чином у печінці. Алдрин і дильдрин при біотрансформації утворюють однакові основні метаболіти – 9-гідроксопохідне та 6,7-дигідроксопохідне.

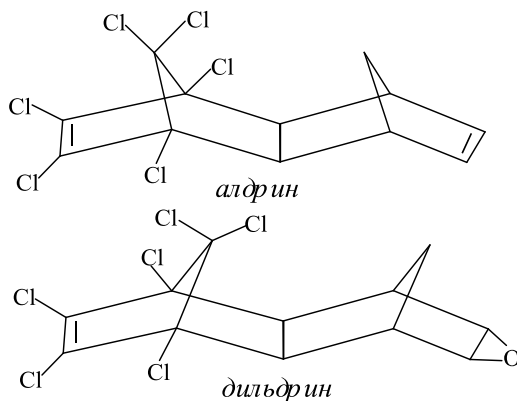
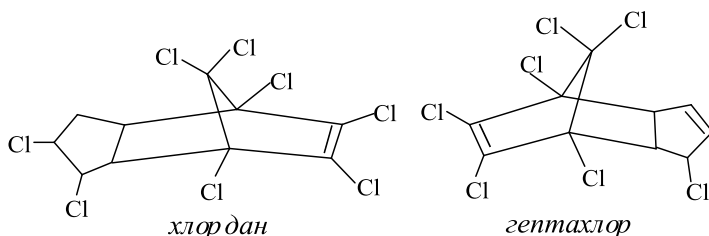
Дильдрин та інші циклодієни накопичуються переважно в жировій тканині.

Одні циклодієни виділяються в незмінному вигляді, інші біологічно перетворюються у печінці утворюючи гідрофільні метаболіти, які екскретуються з жовчю та калом.

Гептахлор при потраплянні в організм через шлунково-кишковий тракт окиснюється до епоксигептахлору, який більш токсичний, ніж гептахлор; обидва накопичуються в тканинах організму.

Дильдрин, як і ДДТ, є інсектицидом; він більш стійкий, ніж ДДТ. Концентрування дильдрину при переміщенні у харчовому ланцюзі демонструють дослідження, проведені у Балтійському морі: концентрація дильдрину зоопланктонів складала 21 нг/г жиру, тоді як у кінцевій ланці харчового ланцюга – оселедцях – вона була 121 нг/г жиру. Обстежуючи населення США і Канади, було встановлено, що дильдрин є в тканинах, крові і грудному молоці обстежуваних.

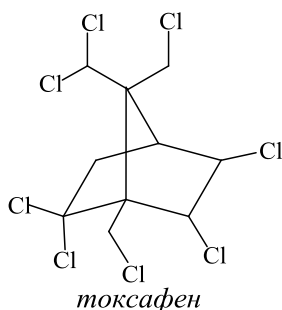
Дильдрин є канцерогеном і його застосування заборонено в усіх країнах, хоча через його високу стійкість він ще довго буде впливати на різні екосистеми і здоров'я людей.



Ендрин – стереоізомер дильдрину.

2.1.4. Токсафен та його похідні

Токсафен – складна суміш декількох сотень сполук, які утворюються при фотохлоруванні біциклічного терпену камфену. У технічному токсафені містяться найбільш активні з них 2,2,5-ендо-6-екзо-8,9,10-гептахлороборнан та 2,2,5-ендо-6-екзо-8,9,9,10-октахлороборнан:



Токсафен – інсектицид широкого спектра дії. Як і інші леткі пестициди, токсафен може розповсюджуватися повітрям: його можна виявити в повітрі та ґрунтах навіть у тих місцях, де він раніше не застосовувався. Вміст токсафену в повітрі залежить від сезону. У ґрунтах токсафен є одним з найбільш розповсюджених ХОП.

Концентрації токсафену у водних організмах високі у всьому світі: в рибах затоки Святого Лаврентія (Канада) вміст токсафену становить 28 мг/кг жиру, в рибах Балтики – 6 мг/кг жиру, у форелі Великих озер США – 25-30 мг/кг жиру, в оселедцях Північного моря – 1-4 мг/кг сирової маси, в китах затоки Святого Лаврентія – 23 мг/кг, у дельфінах Північного моря – 19 мг/кг сирової маси.

В організм людини токсафен в основному потрапляє з рибою. Люди, що харчуються рибою, можуть отримувати в день 2,8-5,6 мг токсафену на 1 кг маси тіла. Токсафен виявлено у грудному молоці жінок Швеції, Фінляндії, Нідерландів (0,05-0,07 мг/кг жиру) та Нікарагуа – до 68 мг/кг жиру.

Токсафен добре зберігається у навколишньому середовищі. Період його напіврозпаду у ґрунті тановить від 2 місяців до 10 років. Токсафен є канцерогеном для більшості теплокровних тварин і людини, нейро-, гепато-, нефро-, гематотоксикантом.

На цей час застосовувати його заборонено у всіх країнах.

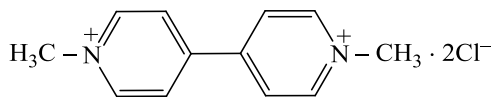
2.2. Ацетилхолінестеразні пестициди

До сполук, що пригнічують активність холінестерази, відносять пестициди з групи ФОС та похідні карбамінової кислоти, серед яких є інсектициди, гербіциди, дефоліанти та інші отруйні речовини. Ці речовини діють на організм людини і тварин, порушуючи каталітичну активність ферменту холінестерази у всіх органах та структурах, що мають холінергічну іннервацію, перш за все в ЦНС. Тому фосфорорганічні пестициди та карбамати відносять до нервових або синаптичних отрут.

2.3. Пестициди похідні біпіридилу

Серед гербіцидів піридинового ряду важливими є *паракват* і *дикват*. Це контактні гербіциди не вибіркової дії, вони знищують наземну частину бур'янів. Дикват також знищує листву дерев.

Паракват, 1,1'-диметил-4',4'-біпіридил дихлорид:



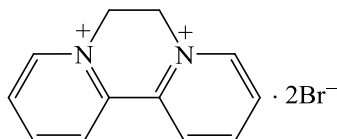
паракват

Паракват застосовується для знищення бур'янів та насаджень марихуани більш, ніж у 100 країнах і є найбільш специфічним легеневим токсикантом. Отруєння ним викликає гіпоксію, задуху, тахікардію, діарею, атаксію, надзвичайну збудливість і конвульсії та спричиняє високу смертність. На дослідах з твари-

нами були виявлені геморагії та набряк легень, легеневий фіброз, некроз печінки та ниркових каналців. Паракват виводиться переважно з сечею. Він концентрується в легенях внаслідок унікальної діамін/поліамінної транспортної системи в альвеолярних клітинах. Далі паракват відновлюється під дією НАДФ-залежним одноелектронним відновленням до вільних радикалів, які діють на мембранні ліпіди. Потім руйнуються альвеолярні клітини, втрачається еластичність легеневої тканини і газообмін стає неефективним.

Дія параквату закінчується, як правило, смертю. Спостерігається подразнення в роті і горлі, виникає тяжкий гастроентероколіт з ураженням стравоходу та шлунку, біль в животі та грудях, кисневе голодування, настає кома і смерть.

Дикват, 1,1-етилен-2,2'-дипіридиній дибромід:



дикват

Дикват – швидкодіючий контактний гербіцид, менш токсичний, ніж паракват. Гербіцид мало адсорбується в ШКТ. Основні органи-мішені: ШКТ, печінка, нирки. При дії диквату утворюються вільні радикали, некроз тканин пов'язаний з пероксидним окисненням ліпідів, як і при дії параквату.

DL₅₀ – 282 мг/кг. Прихований період при отруєнні становить 2-3 дні, тому врятувати постраждалого дуже тяжко.

2.4. Карбамати

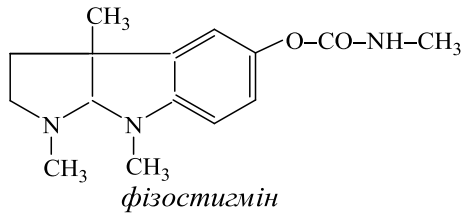
Термін «карбамати» використовують для позначення класу органічних сполук, що є похідними карбамінової кислоти, та проявляють біологічну активність (інсектициди, гербіциди, фунгіциди, моллюскоциди).

Карбамінова кислота $H_2N-COON$ у вільному стані невідома. Солі карбамінової кислоти стійкі і мають назву «карбамати». Як пестициди застосовуються не солі, а естери карбамінової кислоти – уретани. Тому пестицидами є не карбамати, а уретани. Проте термін «карбамати» прийнято вживати в хімії пестицидів.

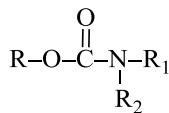
Карбамати являють собою синтетичні аналоги токсичного алкалоїду фізостигміну, виділеного з насіння рослини *Physostigma venenosum*, який має холінергічні властивості. Відомо багато антихолінестеразних карбаматів. Серед карбаматних пестицидів виділяють карбоциклічні, гетероциклічні та оксипохідні карбамінової кислоти. Більшість з них малорозчинні у воді та помірно розчинні в бензені, толуені, ксилені, хлороформі та 1,2-дихлоретані. Деякі розчинні в метанолі, етанолі, ацетоні, диметилформаміді.

Як естери, вони гідролізуються, особливо в лужному середовищі.

Карбамінові пестициди в основному застосовуються як інсектициди, фунгіциди, гербіциди та для пригнічення росту бур'янів. Вони легко проникають крізь непошкоджену шкіру, слизові оболонки, дихальні шляхи і травний тракт.



Загальна формула карбаматів:



R – у більшості випадків радикали феніл, нафтіл, інші ароматичні радикали;

R₁ – зазвичай Гідроген;

R₂ – зазвичай метил.

Карбаматні пестициди, як і ФОП, знижують активність холін-естерази, але інгібування активного центру ферменту оборотне.

Метилкарбамати знижують активність холінестерази у 5-10 разів сильніше, ніж диметилкарбамати.

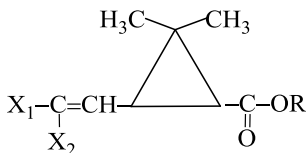
Ацетилхолінестераза (АХЕ) може гідролізувати карбамінові пестициди, хоч швидкість гідролізу при цьому буде нижчою, ніж при гідролізі природного субстрату ферменту – ацетилхоліну.

Симптоми отруєння проявляються, коли кількість пестициду в організмі досягає такого рівня, при якому швидкість карбамілювання АХЕ перевищує швидкість гідролізу карбамінових пестицидів під дією ферменту. При цьому накопичується ацетилхолін у нервово-синаптичному та синаптичному просторі, що є причиною клінічних проявів, подібних до отруєння ФОП. Карбаматні пестициди не викликають тривалих нейропатій.

Доза більшості карбамінових пестицидів, при прийнятті якої усередину можлива інтоксикація з летальним кінцем, становить для людини 50-500мг. Карбаміновий пестицид алдікарб проявляє сильну токсичну дію при попаданні в організм як через шкіру, так і пероральним шляхом.

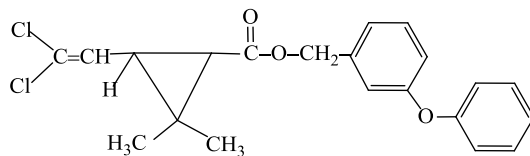
2.5. Піретроїди

Піретроїди – похідні 2,2-диметилциклопропанкарбонової кислоти (*хризантемової, піретринової*) у формі естерів утворюють групу природних контактних інсектицидів:



Препарати природних піретринів отримують екстракцією з квіток далматської ромашки (*Pyrethrum cinerariifolium*).

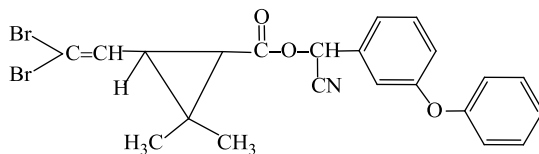
Перметрин – 3-феноксibenзил(*IRS*)-цис-,*транс*-3-(2,2-дихлоровініл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат (амбуш) являє собою феноксibenзиловий естер перметринової кислоти. Застосовується головним чином для боротьби з комахами, що гризуть листя.



перметрин

DL₅₀ – 500-4000 мг/кг.

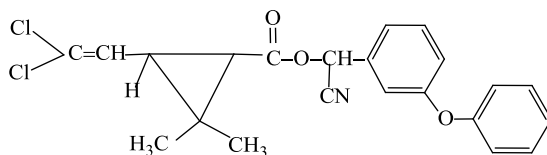
Дельтаметрин – (*S*)-α-ціано-3-феноксibenзил (*IR*,*цис*)-2,2-диметил-3-(2,2-дибромовініл) циклопропанкарбоксилат:



дельтаметрин

DL₅₀ – 128 мг/кг.

Циперметрин – (*RS*)-α-ціано-3-феноксibenзил(*IRS*)-цис-, *транс*-3-(2,2-дихлоровініл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат (*цимбуш*):



циперметрин

DL₅₀ – 250-300 мг/кг.

Природний піретрум складається з суміші 6 естерів. Він є сильною контактною і шлунковою отрутою. Синтетичні естери селективні до певних видів комах.

Для ссавців піретрум малотоксичний, але може викликати контактний дерматит, напад задухи і колапс.

2.6. Фосфорорганічні пестициди

Біологічна дія естерів фосфатної (V) кислоти була виявлена у 1932 році: у людей, що вдихали пару флуорангідриду етилфосфату, спостерігалися сильні холінергічні ефекти.

Зараз відомо понад 100 ФОС. До них відносять естерні, амідні або тіолові похідні фосфатної (*дихлофос*), тіофосфатної (*метафос*, *трихлорметафос*, *меркаптофос* та ін.), дитіофосфатної (*карбофос*, *фосфамід* і ін.), пірофосфатної, фосфонової (*хлорофос*) кислот.

ФОП – тверді кристалічні речовини, безбарвні або жовтувато-коричневі чи маслянисті рідини. Багато з них мають неприємний специфічний запах, низький тиск пари; малорозчинні у воді, добре розчинні в ліпідах.

Більшість ФОП, за виключенням дихлофосу, мають порівняно низьку леткість, гідролізуються з утворенням неотруйних сполук, небезпека отруєння якими значно менша у порівнянні з хлорорганічними пестицидами, які триваліше діють на організм.

ФОП легко всмоктуються через шкіру, потрапляють в організм через дихальну систему та шлунково-кишковий тракт.

Таблиця 5

Класифікація ФОП

Підклас	R ₁	R ₂	R ₃	X
Фосфородитіонати	О-алкіл	О-алкіл	S-алкіл,S-арил	S
Фосфоротіонати	О-алкіл	О-алкіл	О-алкіл,О-арил	S
Фосфоротіоати	О-алкіл	О-алкіл	S-алкіл,S-арил	O
Фосфати	О-алкіл	О-алкіл	О-алкіл,О-арил	O
Фосфонати	О-метил	О-метил	Аміл, арил	O
Фосфонодитіоати	алкіл	О-алкіл	S-арил	S
Фосфороамідотіоати	О- чи S-алкіл	О-алкіл	NH ₂ -група	O або S

Незалежно від способу введення концентрація багатьох ФОП у мозку значно менше, ніж в інших тканинах, що пов'язано з їхньою поганою проникністю крізь гематоенцефалічний бар'єр.

Біотрансформація ФОП відбувається шляхом окиснення та гідролізу при дії естераз, внаслідок чого утворюються продукти різної токсичності. ФОП та їхні метаболіти виводяться у вигляді глюкуронідів із сечею і калом. Ступінь та час ефекту залежить від природи ФОП.

У результаті біотрансформації нейротоксична активність деяких ФОП може змінюватися. Так, метаболізм триортокрезилфосфату (ТОКФ) в організмі тварин відбувається з утворенням циклічної сполуки *o*-поліцикლოსалегінілфосфату, нейротоксичні властивості якої у 5 разів сильніші, ніж у ФОКФ.

У процесі перетворення лептофосу утворюються лептофосоксон та десбромлептофос, які в 2-3 рази активніші, ніж лептофос. Метаболітом афосу є оксиосфонат, що має більш сильну нейропаралітичну дію. При окисненні паратіону утворюється високо-токсична сполука параоксон.

Деякі фосфоротіати внаслідок великої ліпофільності можуть знаходитися в організмі в незміненому вигляді протягом багатьох днів або тижнів. Інші, наприклад дихлофос (*o,o*-диметил-*o*-2-2-дихлорвініл фосфат) та ометоат (диметилфосфоротіат), швидко гідролізуються в неактивні сполуки і не виявляють пролонгованої токсичної дії.

Як правило, ФОП не накопичуються в організмі людини. Проте, після гострої інтоксикації ФОП виявляються у жировій тканині протягом декількох тижнів.

ФОП порушують каталітичну функцію холінестерази – розщеплення ацетилхоліну. Ацетилхолін є медіатором ЦНС, синтезується у нервових клітинах з холіну і оцтової кислоти за участю холін-ацетилази (холінацетилтрансферази) і ацетилкоензиму А та накопичується в закінченнях нервових волокон, які відділені від синаптичної щілини пресинаптичною мембраною. За синаптичною щілиною шириною 20-50 нм розташована постсинаптична мембрана. Холінестераза розташовується як на пресинаптичній, так і на постсинаптичній мембрані.

Ацетилхолінестеразні речовини порушують ланцюг синаптичної передачі нервового збудження.

ФОП викликають необоротне інгібування ацетилхолінестерази, фосфорилуючи фермент та накопичуючи ацетилхолін на чутливих до нього рецепторах.

Більшою токсичністю та антихолінестеразною активністю є сполуки, в яких атом Фосфору зв'язаний з атомом Оксигену, а не з атомом Сульфуру.

При гострій інтоксикації ФОП відбуваються зміни з боку центральної нервової та дихальної систем.

На вимогу ВОЗ препарати, що викликають віддалену нейротоксичну дію (через 14-21 день, а інколи через 1-5 років після перенесеного гострого отруєння) і викликають стійку втрату працездатності, не допускаються до практичного використання.

На даний час механізм віддаленої нейротоксичної дії ФОП до кінця не в'яснений, не встановлено прямий зв'язок між їхньою антихолінестеразною та нейропаралітичною дією.

Досить складно уявити достовірні дані про летальні дози для людини. Вважається, що прийом у середину чи інгаляційним методом 10-300 мг *паратіону* є летальним для дорослої людини. Визначена смертельна доза *діазинону* для людини, що становить 25 мг при прийманні усередину, середня летальна доза малатіону становить приблизно 60 г. Проте відомі випадки, коли діти гинули внаслідок дії 0,1 мг/кг паратіону.

2.7. Гербіциди на основі хлорованих фенокислот

Пестициди на основі хлорофеноксикислот відносяться до гербіцидів. Найбільш широко застосовуються 2,4-дихлорофеноксиоцтова (2,4-Д), 2,4,5-трихлорофеноксиоцтова (2,4,5-Т) та 2-метил-1-хлорофеноксиоцтова кислота.

Ці засоби швидко руйнуються у навколишньому середовищі, але практично не біотрансформуються в організмі ссавців. Більше 95% з них після абсорбції в шлунково-кишковому тракті виводяться з організму в незміненому вигляді з сечею протягом 5 днів.

Хлоровані феноксикислоти пошкоджують шкіру, очі, дихальну систему та шлунково-кишковий тракт. Великі дози токсикантів викликають блювоту, болі в шлунку та кишечнику, діарею, метаболічний ацидоз, набряк легень і кому.

Особливу небезпеку пестициди цього класу виявляють при їхньому виробництві. При промисловому виробництві трихлорофенолу, попередника гексахлорофену та 2,4,5-Т як побічний продукт утворюється 2,3,7,8-тетрахлородибензо-п-діоксин (2,3,7,8-ТХДД, тетрадіоксин). Це одна із самих токсичних синтетичних речовин.

Діоксини – найбільш токсичні представники класу хлорорганічних сполук, що уражують печінку, нервову, ендокринну та імунну системи. Діоксини виявляють канцерогенну і тератогенну дію, порушують нормальний розвиток зародка.

Діоксини відносяться до групи хімічних речовин, що широко розповсюджені в природі, мають високу стійкість, здатність переміщуватись на значні відстані, а також накопичуватися в живих організмах і навколишньому середовищі.

Діоксини – сильно ліпофільні сполуки, кумулюються у жировій тканині організму, стабільні в навколишньому середовищі. Високі концентрації діоксинів виявляються у підшлунковій залозі та печінці.

Запитання та вправи до глави «Пестициди»

1. Як називаються хімічні засоби, що застосовуються у сільському господарстві для захисту рослин від різних видів шкідливих організмів та бур'янів, а також у гігієні людини і тварин?
2. На які групи поділяються пестициди за характером дії на живі організми?
3. На які класи поділяються пестициди за ступенем небезпеки?
4. Яким терміном називається стійкість пестицидів у навколишньому середовищі?
5. Які основні вимоги до пестицидів, що визначають їхнє застосування?

6. Наведіть хімічні формули хлорованих органічних пестицидів: ДДТ та його аналогів, гексахлорциклогексану, циклодієнів, токсафену. Дайте хіміко-токсикологічні характеристики цих груп пестицидів.
7. Дайте хіміко-токсикологічні характеристики ацетилхолінестеразних пестицидів.
8. Наведіть хімічну будову та практичне застосування деяких пестицидів похідних біпіридилу.
9. Дайте загальну характеристику та застосування карбамінових пестицидів.
10. Дайте загальну характеристику пестицидів піретроїдів.
11. Наведіть приклади найбільш застосовуваних фосфорорганічних пестицидів. В чому в основному полягає токсичність ФОП?

ГЛАВА 5.

СТІЙКІ ОРГАНІЧНІ ЗАБРУДНЮВАЧІ (СОЗ)

1. Загальна характеристика СОЗ

У Програмі ООН із захисту довкілля (UNEP) окремо виділена група з 12 сполук, на які слід звертати першочергову увагу при екологічних дослідженнях.

Ця група включає такі речовини: поліхлоровані дибензо-*n*-діоксини (ПХДД), поліхлоровані дибензофурани (ПХДФ), поліхлоровані біфеніли (ПХБ), алдрин, діелдрин, дихлородифенілтрихлоретан (ДДТ), ендрин, хлородан, гексахлорбензен (ГХБ), мірекс, токсафен, гептахлор.

Список був складений у результаті численних міжнародних досліджень, консультацій та форумів, головним наслідком роботи яких було прийняття та підписання 23.05.2002 р. у Стокгольмі Глобальної міжнародної конвенції про заборону СОЗ.

Стійкі органічні забруднювачі (СОЗ) відносяться до класу хлороорганічних сполук і мають такі специфічні ознаки:

- здатні біоконцентруватись або біоакумулюватись внаслідок високої ліпофільності;
- глобальна розповсюдженість через можливість переноситись на великі відстані;
- надзвичайна стійкість до фізичних та хімічних факторів;
- здатні проявляти токсичну дію на організми в мінімально малих дозах.

Стокгольмська конвенція висунула низку пропозицій: про дослідження впливу CO₂ на людину, тварин і рослин; про дослідження шляхів розповсюдження цих речовин; про заборону їхнього виробництва та використання.

Частиною цієї програми є еколого-аналітичний контроль, у який входить:

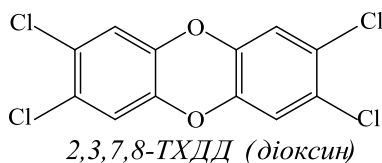
- виявлення та оцінка джерел забруднення;
- визначення рівнів забруднення природних та харчових об'єктів CO₂ в результаті антропогенного впливу (прямого, опосередкованого або катастрофічного) на довкілля і людину.

Особливе місце серед екотоксикантів займає група діоксинів, поліхлорованих біофенілів та хлорованих бензенів.

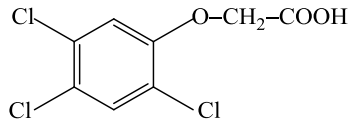
2. Поліхлоровані дибензо-*п*-діоксини (ПХДД) та поліхлоровані дибензофурани (ПХДФ)

На теперішній час є декілька десятків родин цих токсикантів, а загальне число таких сполук перевищує тисячу.

2,3,7,8-ТХДД (діоксин) – самий токсичний представник цієї групи:



Діоксин є одним з продуктів у виробництві трихлорфенолу, промислового попередника гексахлорфенолу та 2,4,5-трихлорофеноксоцтової кислоти (2,4,5-Т). Коли температура в реакційному середовищі перевищує 160°C, то діоксину при цьому утворюється більше. Розчини 2,4,5-Т (оранжевий агент, Agent Orange), який широко застосовувався у В'єтнамі як дефоліант, містили до 30 ppm діоксину, зараз такі суміші містять менше 0,1 ppm.



2,4,5 - трихлор ооцтова кислота
Agent Orange

Припускається, що під час війни в Південному В'єтнамі США було викинуто в атмосферу порядку 170 кг діоксину як домішок до дефоліанту *Agent Orange*. Зростання захворювання на рак печінки, оніміння, поява хлорних вугрів, зміни в поведінці у ветеранів війни у В'єтнамі та дефекти при народженні їхніх дітей зв'язують з викидом отруйної речовини. До проведення дефоліації в Південному В'єтнамі рак печінки був на восьмому місці серед усіх захворювань на рак у країні, що складало приблизно 2,9% загальної кількості злоякісних захворювань. Вже після війни у 1979 році рак печінки був вже на другому місці – приблизно 10% загальної кількості захворювань на рак. Захворюваність на рак печінки в Ханой, Північному В'єтнамі (який не зазнавав прямого розпилення дефоліанту), не змінилась. Рак печінки є наслідком хронічної дії малих доз діоксину на тварин.

Було виявлено, що діоксин зверх стабільний і стійкий у довкіллі. Щодобове граничнодопустиме надходження діоксину в організм людини у різних країнах визначено по-різному – від 1 до 200 пг/кг маси. Середнє денне надходження діоксину в організм людини становить близько 0,05 нг, 98% якого поступає з їжею.

Діоксин у сироватці крові визначається у концентрації в середньому до 5 мкг/кг, $T_{1/2}$ діоксину становить у середньому 7,1 роки.

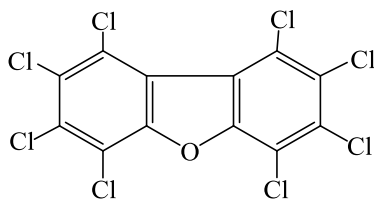
Діоксин – гідрофобна сполука, схильна до кумуляції в жировій тканині, виявляється і в підшлунковій залозі, і в печінці. Невідомо, чи метаболізується ця речовина в організмі людини. Основний шлях екскреції – з калом. Жирова тканина людини містить у середньому 7,4 мкг/кг діоксину у порівнянні з 80 мкг/кг у людей, які зазнали його впливу.

Концентрації діоксину у людини, що зазнала його впливу (в мкг/кг), такі:

кров – 0,006; мозок – 0,06; легені – 0,06; печінка – 0,15; підшлункова залоза – 1,04; нирки – 0,04; жирова тканина – 1,84.

Рівень діоксину в біологічних пробах дуже малий, і для його виявлення необхідні високочутливі та специфічні методи визначення – газова хроматографія з мас-спектрометричним детектуванням або високоефективна рідинна хроматографія.

Є низка ізомерів хлоробензофуранів: 2,3,7,8-тетрахлородибензофуран, 1,2,3,4,7,8-гексахлородибензофуран, 1,2,3,4,6,7,8-гептахлородибензофуран, 1,2,3,4,5,6,7,8-октахлородибензофуран:



1,2,3,4,5,6,7,8 -октахлор дибензофуран

Коефіцієнти токсичності для поліхлородибензодіоксинів (ПХДД) та поліхлородибензофуранів (ПХДФ) відносно 2,3,7,8-тетрахлородибензодіоксину (ТХДД) представлені в таблиці.

Таблиця 6

Коефіцієнти токсичності ПХДД та ПХДФ відносно 2,3,7,8-ТХДД

Група ізомерів	Ізомери	Коефіцієнт токсичності (міжнародний 1989 р.)	Коефіцієнт токсичності (ВОЗ, 1998 р.)		
			для ссавців	для риб	для птахів
1	2	3	4	5	6
ТХДД	2,3,7,8	1	1	1	1
ПеХДД	1,2,3,7,8	0.5	1	1	1
ГкХДД	1,2,3,4,7,8	0,1	0,1	0,5	0,05
	1,2,3,6,7,8	0.1	0,1	0,01	0,01
	1,2,3,7,8,9	0,1	0,1	0,01	0,01
ГпХДД	1,2,3,4,6,7,8	0,01	0,01	0,001	<0,001
ОХДД		0,001	0,0001	<0,0001	0,0001

Закінчення таблиці 6

1	2	3	4	5	6
ТХДФ	2,3,7,8	0,1	0,1	0,05	1
ПеХДФ	1,2,3,7,8	0,05	0,05	0,05	0,1
	2,3,4,7,8	0,5	0,5	0,5	1
ГкХДФ	1,2,3,4,7,8	0,1	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,6,7,8	0,1	0,1	0,1	0,1
	2,3,4,6,7,8	0,1	0,1	0,1	0,1
	1,2,3,7,8,9	0,1	0,1	0,1	0,1
ГпХДФ	1,2,3,4,6,7,8	0,01	0,01	0,01	0,01
	1,2,3,4,7,8,9	0,01	0,01	0,01	0,01
ОХДФ		0,001	0,0001	<0,0001	0,0001

Позначення в таблиці:

ГкХДФ – гексахлородибензофуран;

ГпХДФ – гептахлородибензо-п-діоксин;

ОХДФ – октахлородибензо-п-діоксин;

ОХДФ – октахлородіоксифуран;

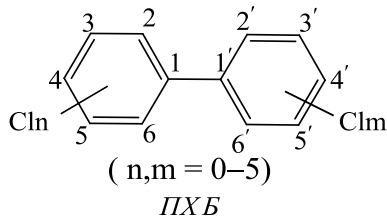
ПеХДФ – пентахлородибензо-п-діоксин;

ПеХДФ – пентахлородибензофуран;

ТХДФ – тетрахлородибензофуран.

3. Поліхлоровані біфеніли

Серед СОЗ найбільш розповсюджені поліхлоровані біфеніли (ПХБ). Вони масово вироблялись з 1929 року. З тих пір і до припинення їхнього промислового випуску в 1986 році у світі було вироблено близько 2 млн. тонн ПХБ.



ПХБ відносяться до класу ароматичних сполук, що складаються з двох бензенових кілець, сполучених зв'язком С-С та заміщених 1-10 атомами Хлору в *орто*-, *мета*- чи *пара*-положеннях:

Існує 209 індивідуальних хімічних структур ПХБ, що відрізняються числом та положенням атомів Хлору в молекулі.

За фізико-хімічними властивостями ПХБ близькі до діоксинів. ПХБ мають низку унікальних фізичних та хімічних властивостей: дуже термостійкі, мають високі електроізоляційні характеристики, інертні по відношенню до кислот і лугів, вогнестійкі, добре розчиняються у жирах, оліях та органічних розчинниках, сумісні із смолами, мають відмінну адгезію.

Такі властивості ПХБ знаходили широке застосування у виробництві електрообладнань, зокрема трансформаторів та підсилювачів (охолоджуючі рідини), а також як наповнювачі у виробництві барвників та пестицидів, мастильних матеріалів для турбін, гідравлічних систем, текстилю, паперу, флуоресцентних ламп, телевізорів тощо.

У основі промислового виробництва ПХБ застосовується реакція електрофільного заміщення S_E – хлорування біфенілу у присутності каталізатора – кислоти Льюїса.

Ступінь хлорування залежить від тривалості реакції, яка відбувається протягом від 12 до 36 годин. Реакція S_E хлорування біфенілу проходить неспецифічно, тому продукт містить суміш великої кількості індивідуальних ПХБ – від 30 до 100 сполук. Більшість із них має від 3 до 8 атомів Хлору. Ці суміші відомі під різними фірмовими назвами: Арохлор (США), Канехлор (Японія), Хлорфен (Німеччина), Делор (Словаччина), Фенохлор (Франція), Фенхлор (Італія), Совол і Совтол (Росія).

Характер і динаміка розподілення ПХБ у навколишньому середовищі у великій мірі визначається їхніми властивостями: хімічною інертністю, досить великою густиною пари та здатністю сорбуватися на часточках.

Незважаючи на поступове зменшення застосування ПХБ у господарчій діяльності, вони продовжують забруднювати довкілля, і на сьогодні ці токсичні продукти, що розповсюдились по всій земній кулі, присутні в організмі кожної людини.

У міру включення ПХБ в біологічні харчові ланцюги низькохлорованих компонентів через їхню селективну біотрансформацію стає все менше.

Тому в організмах людини і тварин накопичуються найбільш небезпечні високохлоровані ПХБ.

За даними ВОЗ, основними шляхами надходження ПХБ у навколишнє середовище є:

- випаровування із пластифікаторів;
- виділення при спалюванні побутових та промислових відходів, а також при samozагоранні трансформаторів, конденсаторів та іншого промислового обладнання, у якому застосовуються ПХБ;
- витік з іншими промисловими відходами;
- вивіз ПХБ на звалища сміття та поля аерації;
- інші неконтрольовані шляхи.

ГДК для ПХБ мають такі значення:

- атмосферне повітря – 1 мкг/м³;
- повітря робочої зони – 1 мг/м³;
- вода (водні об'єкти господарчого та культурно-побутового водовикористання) – 1 мкг/дм³;
- ґрунт – 0,1 мг/кг;
- молоко – 1,5 мг/кг;
- риба (харчовий продукт) – 5 мг/кг.

Окрім цих нормативних величин ГДК у питній воді становлять:

- монохлорбіфенілів – 1 мкг/дм³;
- дихлорбіфенілів – 1 мкг/дм³;
- трихлорбіфенілів – 1 мкг/дм³;
- пентахлорбіфенілів – 1 мкг/дм³;

ГДК у ґрунтах дорівнюють:

- трихлорбіфенілів – 0,03 мг/кг;
- тетрахлорбіфенілів – 0,06 мг/кг;
- пентахлорбіфенілів – 0,1 мг/кг.

Токсичність, біоаккумуляція та біотрансформація для різних ПХБ суттєво відрізняються.

Орто-заміщені ПХБ є найбільш токсичними і виявляють дію, аналогічну дії ПХДД чи ПХДФ.

Механізм дії *орто*-незаміщених та моно-*орто*-заміщених ПХБ аналогічний механізму дії 2,3,7,8 –ТХДД (діоксину).

Для розділення та ідентифікації ПХД застосовуються газорідинна хроматографія із застосуванням селективного до хлоровмісних сполук електронозахватного детектора, а також комбінації газової хроматографії з мас-спектроскопією.

Найбільш токсичними похідними *орто*-незаміщених ПХБ є:

- 3,3',4,4' – ТХБ;
- 3,3',4,4',5' – ПеХБ;
- 3,3',4,4',5,5' – ГеХБ.

Визначають суму ПХБ без ідентифікації їх складу тільки для попередньої оцінки забруднення.

У повітрі, рибі, донних відкладеннях, ґрунті, рослинних матеріалах, зазвичай, виявляються до 100 індивідуальних похідних біфенілів.

Оскільки фізико-хімічні і токсичні властивості ізомерів ПХБ сильно відрізняються, то необхідно проводити селективне визначення. Наприклад, характер ізомерів може дати інформацію про зв'язок між структурами ПХБ та їхнім розповсюдження в природі або біотрансформацію в організмі. Проте, не можна визначати обмежену кількість похідних, при цьому можна недооцінити загальну суму ПХБ. Діоксиноподібні ПХБ разом з ПХДД та ПХДФ включаються в розрахунок діоксинового навантаження та ризику, що є модифікацією методики визначення ПХБ. До діоксиноподібних відносяться похідні ПХБ, що не містять атомів Хлору в *орто*-положенні та деякі моно-*орто*-заміщені похідні. Їхні концентрації звичайно малі. Якщо необхідна надійна ідентифікація і точне визначення вмісту ізомерів, то зазвичай, застосовують ГХ–МС, так само як і для визначення ПХДД та ПХДФ.

4. Хлоровані бензени

Хлоровані бензени – група хімічних сполук, що застосовуються як органічні розчинники, пестициди, фунгіциди, компоненти хімічного синтезу. Вони являють собою молекулу бензену, у якій атоми Гідрогену заміщені 1-6 атомами Хлору.

Зазвичай, люди зазнають дію цих речовин на виробництві, однак останнім часом досить високі концентрації хлорованих бензенів виявляються в повітрі, ґрунті, харчових продуктах, воді. Чим вища ступінь хлорування молекулами, тим нижча розчинність у воді та леткість речовини.

Досліди на тваринах свідчать про можливість таких сполук (гексахлоробензену, дихлоробензену) викликати карциному печінки, нирок та аденому паращитовидної залози. Хлоровані бензени не виявляють генотоксичність. Немає достовірних даних про канцерогенність хлорованих бензенів для людини.

**Запитання та вправи до глави
«Стійкі органічні забруднювачі»**

1. Наведіть хімічні формули та дайте загальну характеристику дії на довкілля найбільш небезпечних стійких органічних забруднювачів: поліхлорованих дибензо-*n*-діоксинів, поліхлорованих дибензофуранів, поліхлорованих біфенілів, алдрину, діелдрину, ДДТ, ендрину, хлородану, гексахлоробензену, мірексу, токсафену, гептахлору.

ГЛАВА 6.

ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЧОВИН НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ

1. Хіміко-токсикологічна характеристика отруток сполук металічних елементів

1.1. Токсичні та есенціальні хімічні елементи

Більшість організмів мають різні біологічні механізми для протидії потенційно шкідливому рівню (надлишковому чи недостатньому) хімічних елементів. Стабільний рівень внутрішньоклітинних металічних елементів є важливим фактором клітинного гомеостазу.

Доведена роль макро- і мікроелементів у процесах росту, диференціювання, репарації і регенерації, апоптозу, некрозу, виживання клітин, а також у патогенезі хронічних, запальних, дегенеративних та інших захворювань.

В організмі людини виявлено більше 80 хімічних елементів:

- макроелементи: H, O, N, C, P, S, Cl, Ca, K, Na, Mg, Fe;
- мікроелементи: Zn, F, Sr, Mo, Cu, Br, Si, Cs, I, Mn, Al, Pb, Cd, B, Rb, Se, Hg, V, As, Li, Ba, Ti, Sn;
- ультрамікроелементи: Co, Cr, Ni, Ag, Be, Ga, Ge, Sc, Zr, Bi, Sb, U, Th, Rn.

Мікроелементи та ультрамікроелементи, що містяться в тваринних і рослинних організмах у кількостях 10^{-3} - 10^{-10} %, розподілені в тканинах і рідинах нерівномірно.

Особливістю функціонування хімічних елементів в організмі є їхня синергічна чи антагоністична взаємодія один з одним. Досліджені два-, три- і багатосторонні взаємозв'язки між хімічними елементами в організмі обчислюються сотнями. Синергічні та антагоністичні механізми функціонують на рівні тканинного і клітинного метаболізму. Є парні тріади елементів, які виявляють синергічний чи антагоністичний вплив на різні біохімічні процеси та фізіологічні показники, наприклад, пари Fe/Mn, Fe/Zn, Zn/Cu, Cd/Cu, Cu/Mo, (I_2 , Ca, PO_4^{3-}).

Кожен елемент має свій діапазон безпечної експозиції, накопичується в тих органах, де його вміст у номальному стані найвищий. Так, у кістковій тканині, зазвичай, накопичується Pb, Sr, Ba, Be, в нирках – Hg, Cd, в підшлунковій залозі – Cr, в сім'яниках – Cd, Zn, в щитовидній залозі – As, I. Морські організми накопичують в своїх організмах: молюски – Ni, омари – Co, медузи – Zn, Sn, Pb, восьминоги – Cu.

Арсен, Плюмбум, Меркурій, Кадмій входять у перші 10 рангових місць списку 275 ранжованих за ступенем небезпечності хімічних сполук. Важливе токсикологічне значення мають Манган, Купрум, Кобальт, Нікол, Талій, Хром і Цинк.

До токсичних важких металічних елементів належать: Cu, Ag, Au, Zn, Ba, Cd, Hg, Tl, Pb, Sb, Bi, Cr, Mo, Mn, Co, Ni, Pt.

Причиною забруднення біосфери металічними елементами є викиди чорної і кольорової металургії, цементної промисловості, спалювання мінерального палива, внесення у ґрунт мінеральних добрив і пестицидів, що містять сполуки важких металічних елементів та ін.

Більшість важких металічних елементів є есенціальними мікроелементами, вміст яких у рослинах та тваринах вимірюється величинами 10^{-5} - 10^{-2} %.

Ці мікроелементи потрапляють в організм людини з повітрям, водою, їжею. Рослини поглинають їх кореневою системою і листям.

Токсичність елементів не виключає їхню есенціальність. Есенціальність є якісною ознакою всіх мінеральних речовин, дефі-

цит чи недостатнє надходження яких протягом часу викликає розвиток хвороби чи аномалії розвитку організму.

Таблиця 7

**Межі вмісту деяких хімічних елементів
у тканинах організму людини**

Хімічні елементи	Межі природного вмісту, мг на 100 г органу	
	печінка	нирки
Hg	0-0,01	0-0,04
Pb	0,13	0,027
Mn	0,13-0,40	0,06-0,28
Cr	0,001-0,013	0,028-0,029
Ag	0,005	–
Cu	0,56-1,12	0,26-0,40
As	0,01-0,07	0,01-0,08
Cd	0,64-6,68	1,32-8,48
Zn	2,73-6,71	1,76-6,16
Ba	незначна кількість	
Bi	сліди	
Sb	не виявлено	
Tl	не виявлено	
Fe	до 200	
Ca	до 100	
Na	значна кількість	
K	значна кількість	
P	значна кількість	
Cl	невелика кількість	

Важкі металічні елементи токсичні не тільки для людей і тварин, вони ушкоджують і рослини, виявляють фітотоксичність. Фітотоксичність залежить від природи катіона, від супутнього аніона, від специфічності дії на білкові молекули, від кислотно-основних властивостей ґрунтів, на яких ростуть рослини та ін.

Токсичний вплив металічних елементів на рослини проявляється як інгібування активності ферментів, утворення комплексів

з білковими молекулами та їхніми фрагментами, утворення нерозчинних сульфатних, фосфатних сполук.

Толерантність рослин залежить від їхніх властивостей і виявляється у вибіркового поглинанні йонів важких металів, зниженні проникності клітинних мембран, зв'язуванні йонів важких металів окремими частинами рослин, адаптації до отрути, видаленні йонів важких металів шляхом вимивання, соковиділення, скидання листя, виділення сполук важких металів через кореневу систему.

Порівняльна токсичність металічних елементів для рослин оцінюється величиною молярної токсичності. Молярна токсичність для рослин – це молярна кількість металічного елемента, що проявляє ефект токсичності. За величиною молярної токсичності елементи розташовуються в ряди.

Таблиця 8

Вплив важких металічних елементів на різні організми

Організми	Ряд токсичності
Водорості	Hg > Cu > Cd > Fe > Cr > Zn > Co > Mn
Квітучі рослини	Hg > Pb > Cu > Cd > Cr > Ni > Zn
Кільчасті черви	Hg > Cu > Zn > Pb > Cd
Риби	Ag > Hg > Cu > Pb > Cd > Al > Zn > Ni > Cr > Co > Mn >> Sr
Ссавці	Ag, Hg, Cd > Cu, Pb, Co, Sn, Be >> Mn, Zn, Ni, Fe, Cr >>>> Sr > Cs, Li, Al

Серед металічних хімічних елементів найбільш поширеними токсичними є Арсен, Меркурій, Плюмбум, Кадмій та їхні сполуки.

Меркурій (Hg) (Hydrargyrum) – срібна вода, рідке срібло. Сріблясто-білий рідкий метал. Проста речовина Меркурію називається ртуттю. Це єдиний метал, що існує у рідкому стані за стандартної температури (25°C). Вже при звичайних температурах випаровується.

У природі зустрічається як самородна ртуть, так і мінерал кіноварь (HgS).

У тварин Меркурій є у мікрокількостях у всіх тканинах. В організмі людини міститься 13 мг Меркурію, 70% з них – у жирових і м'язових тканинах. Розчинність ртуті у жировій тканині становить 0,6-2,7 мг/кг.

Основним джерелом потрапляння Меркурію у довкілля є природний процес випаровування ртуті із земної кори. Велика кількість ртуті потрапляє в атмосферу в результаті спалювання палива. Димові гази ТЕС містять від 50 до 500 мг ртуті на тону вугілля. Виділяється ртуть і в процесі коксування вугілля. Багато ртуті потрапляє у навколишнє середовище з відпрацьованих люмінесцентних ламп та елементів електричного живлення.

Розрізняють окисність пари ртуті і токсичність сполук, де Меркурій міститься у вигляді йонів або меркурійорганічних радикалів. Найбільш токсичною є металева ртуть.

Ковтання металевої ртуті практично безпечне, оскільки абсорбція її у шлунково-кишковому тракті незначна.

Пари ртуті належать до 1 класу небезпечних речовин – надзвичайно небезпечні. Вони не мають кольору, запаху, подразнюючої дії і тому непомітні. Пара ртуті приблизно 7 разів важча за повітря і накопичується внизу, на відстані до 1 метра. Стіни приміщення, штукатурка, бетон, дерево поглинають пари ртуті, що потім випаровуються і забруднюють довкілля. Організм людини затримує близько 80 % парів ртуті.

Токсичність пари ртуті настільки велика, що ознаки хронічного отруєння можуть з'явитись вже через півроку у людини, яка пропрацювала у приміщенні, що містить $2 \cdot 10^{-4} - 3 \cdot 10^{-4}$ мг/дм³ ртуті. Гострі отруєння через органи дихання спостерігаються при швидкому випаровуванні ртуті або солей Меркурію на нагрітих поверхнях, при вибухах ртутних ламп або ртутної апаратури, при чищенні, зварюванні, ремонті ємностей з-під ртуті, при горінні «фараонових» змій, зроблених з меркурій роданіду, при обробці ртутної руди.

Після гострого отруєння страждають головним чином травний тракт і нирки. При хронічній дії ртуті уражається нервова система.

Пари ртуті, потрапляючи в організм, легко сорбуються білковими молекулами. Меркурій при цьому зв'язує SH-групи білка, викликає його денатурацію і порушення клітинного дихання. При хронічному отруєнні порушується діяльність ЦНС, що виявляється характерним тремтінням рук, а потім і всього тіла, так званому ртутному треморі. Ртутна інтоксикація призводить до невиправданих спалахів гніву.

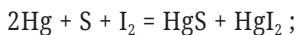
Історики пояснюють неприборкану запальність царя Івана Грозного наслідком тривалого застосування ртутної мазі (суміш ртуті і жиру) для лікування суглобів.

Пролиту ртуть необхідно зібрати і провести демеркуризацію приміщень одним з таких способів:

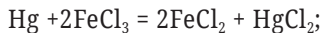
- зібрати ртуть за допомогою піпетки з грушею, мідного дроту, обробленого концентрованою нітратною кислотою. Можна також використати олов'яну і цинкову фольгу або утворити амальгаму з більшістю металів, у тому числі з міддю, оловом, цинком;
- поверхню, на якій є ртуть, обробити сіркою:



- обробити поверхню емульсією з мінеральної олії і води, що містить порошкоподібну сірку і йод:



- обробити поверхню розчином FeCl_3 ($w=20\%$):



- обробити розчином KMnO_4 ($w=10\%$), підкисленим розчином хлоридної кислоти:



Якщо демеркуризація не ефективна і аналіз показує наявність у повітрі парів ртуті у концентраціях, що перевищують ГДК, необхідно зірвати підлогу, знімати штукатурку, замінити на нові віконні рами, двері та інші дерев'яні елементи приміщення.

Контроль за наявністю парів ртуті у повітрі здійснюється за допомогою спеціального приладу, за допомогою індикаторного паперу, який просочений розчином CuI_2 . У присутності в повітрі ртуті папір набуває рожевого забарвлення внаслідок утворення HgI_2 .

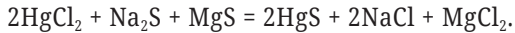
Найважливішими сполуками Меркурію є його оксид – HgO , HgCl_2 – сулема (від *лат. sublimatum* – добуте возгонкою), $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ – меркурій нітрат, Hg_2Cl_2 – каломель, $\text{Hg}_2(\text{NO}_3)_2$ – меркурій(I) нітрат.

Сулема і $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ та всі інші розчинні солі Меркурію дуже отруйні. ГДК – $0,01 \text{ мг/м}^3$. Сулема є ковалентною сполукою. HgCl_2 – одна з небезпечних солей практично не дисоціює на йони, не гідролізується. Вона розчиняється не тільки у воді, але і в органічних розчинниках.

При потраплянні в організм більше 0,02 г сулеми може наступити смерть. Сулема використовується для дезінфекції медичного хірургічного інструменту у вигляді 0,1% розчину.

Каломель дуже погано розчинна у воді. Використовується в медицині як проносний і жовчогінний засіб. Вища допустима доза для каломелі – 0,6 г.

Ознаками отруєння солями Меркурію є металічний присмак в роті, пекучі болі в шлунку, кривавий пронос, блювота, поява на краях ясен кайми синьо-чорного забарвлення, ураження ясен (розривлення, кровоточивість). При отруєнні застосовують молоко. Білки молока зв'язують йони Меркурію і вони виводяться з організму. Антидотом сулеми є також суміш Na_2S і MgS :



Летальність при отруєнні солями Меркурію становить 60-84%, причому смерть настає повільно, через 5-10 діб після отруєння.

Меркурій має кумулятивні властивості, накопичується в нирках, печінці, кістках і з організму виводиться дуже повільно. Проведене через майже 500 років після смерті дослідження кісток Івана Грозного показало підвищений вміст в них Меркурію.

Є цілий клас органічних сполук Меркурію. Найбільш розповсюдженими є токсичні сполуки CH_3HgCl , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{HgCl}$, $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$, які можуть проникати в організм і через шкіру. Вони набагато токсичніші, ніж неорганічні сполуки Меркурію. Так, ГДК етилмеркурій хлориду становить 0,005 мг/м³. Етилмеркурій хлорид є основною речовиною фунгіциду гранозану.

Меркурійорганічні фунгіциди стійкі у навколишньому середовищі, вони проникають в організм гризунів, птахів, риб, а потім і людини через харчові ланцюги.

Клітинна мембрана не проникна для йонів Hg^{2+} . Вони можуть проникати в клітину після розриву її та взаємодії цих йонів з тіловими групами білків.

Органічні сполуки Меркурію мають велику проникність в жирах, легко проникають крізь мембрани клітин. У клітині йон Hg^{2+} відщеплюється і проявляє дію на нервову систему. Тому, наприклад, етилмеркурій хлорид у десятки разів більш токсичний, ніж сулема,

причому вибіркова токсичність органічних сполук Меркурію спрямована на нервову систему, а неорганічних сполук – на ураження шлунково-кишкового тракту та нирок.

Вперше масове отруєння диметилмеркурієм $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$ було виявлено у японському місті Мінамата у 1956 році.

У цьому місті в 1956 році лікарі місцевої лікарні виявили дивне захворювання. Симптоми – утруднені рухи, млява мова, випадки – дозволяли говорити про незнайоме нервово захворювання. Спочатку допускалося, що захворювання є інфекційним. Потім стала виявлятися дивна поведінка тварин: сіпались у конвульсіях, часто вмирали. Інколи з неба падали ворони, зникли водорості, можна було часто бачити плаваючу догори черевом рибу.

Хвороба починалася раптово. У пацієнтів порушувались координації, як наслідок, вони насилу могли брати дрібні предмети тому, що не могли їх нащупати, починали спотикатися при ходінні, у них змінювався тон голосу. Потім починалися випадки, запаморочення. Смертність досягала 35%.

Було виявлено, що постраждалі жили в рибальських поселеннях на узбережжі затоки Мінамата. Їхня основна їжа була з морепродуктів, виловлених у цій затоці. Це наводило на думку про отруєння морепродуктів сполуками важких металів.

Невідоме захворювання центральної нервової системи було названо *хворобою Мінамата*. Симптоми включали порушення моторики, парестезію у кінцівках, погіршення розбірливості мови, ослаблення зору та слуху, а в тяжких випадках – параліч і втрату свідомості, що завершувались летальним наслідком.

Після встановлення причини звернули увагу на стоки місцевого хімічного заводу, що виробляв хімічні добрива та хімічні реактиви: ацетилен, оцтовий альдегід, оцтову кислоту та інше. Відходи своєї діяльності завод скидав прямо в бухту, що мала сполучення з морем.

Англійський невролог Дуглас МакАлпайн вказував, що симптоми захворювання Мінамата дуже схожі на оруєння органічними сполуками Меркурію.

Дослідження показали, що не тільки риба у затоці Минамата була просочена ртуттю. По 2 кг ртуті було на кожен тонну осаду, що покривав дно.

У людей, у яких проявились симптоми захворювання, вміст Меркурію у волоссях досягав 705 ppm (parts per million), а в людей, хто не мав таких симптомів, але жив поруч із затокою – порядку 191 ppm. Середній же вміст Меркурію у волоссях людини – 4 ppm.

Симптоми хвороби Мінамата не повністю співпадали з отруєннями металічною ртуттю та неорганічними сполуками Меркурію – HgCl_2 , HgSO_4 , Hg_2SO_4 . Хронічні отруєння ними, зазвичай, починаються з головних болей, загальної слабкості, сонливості, а гострі (парами ртуті) супроводжуються блюванням, проносом та кровоточивістю ясен. Тому підозра впала на органічні сполуки Меркурію, багато з яких є нейротоксинами.

Хімічний завод у Мінамата виробляв оцтовий альдегід CH_3CHO за реакцією Кучерова – гідратація ацетилену. Каталізатором реакції є меркурій(I) сульфат Hg_2SO_4 . Побічним продуктом реакції Кучерова є позитивно заряджений іон-радикал $[\text{CH}_3\text{Hg}]^+$. Цей радикал зв'язується з тіоловою SH-групою амінокислоти цистеїну у складі ферментів, в тому числі і травних та знешкоджуючих токсини.

Здатність метилмеркурію зв'язуватись з цистеїном робить метилмеркурій особливо небезпечним для нервової системи. Зв'язавшись з цистеїном, токсин разом з ним проходить через гематоенцефалічний бар'єр. Тому симптоми ураження нервової системи у жителів Мінамата проявлялись яскравіше, ніж це зазвичай відбувається при отруєнні ртуттю.

Метилмеркурій здатен до кумуляції, дуже легко проникає в тканини тіла, а виводиться повільно. Тому в хижих рибах та фільтруючих організмах (мідіях та устрицях) рівень метилмеркурію в десятки разів більший у порівнянні його кількістю у воді, планктоні чи дрібних рибках.

Як з'ясувалось, метилмеркурій легко проходить, крім гематоенцефалічного, також і плацентарний бар'єр. Народилось багато дітей з уродженими вадами – в першу чергу, з тяжкими ураженнями нервової системи.

Меркурійорганічні сполуки уражують нервову систему через легку проникність у ліпіді мозку.

Значна частина Меркурію накопичується в гідросфері. Меркурій, що потрапив у водне середовище у вигляді йонів Hg^{2+} , трансфор-

мується у йони CH_3Hg^+ , що легко засвоюються організмами водного середовища. Вони небезпечні для тварин, оскільки з крові переходять у мозок, що викликає стан заціпеніння, втрату орієнтації в просторі, ослаблення зору.

Отруєння ртуті органічними сполуками нагадують харчові отруєння. Хвороба часто не розпізнається впродовж 1-1,5 місяці, що призводить до неправильного лікування.

Органічні сполуки Меркурію накопичуються в організмі, особливо у тканинах мозку, і повільно виводяться з нього. У волоссі людей, що отруїлися ртуттю чи сполуками Меркурію, навіть через сотні років можна виявити підвищений вміст Меркурію.

У 2013 році в Мінамата була підписана Міжнародна конвенція про ртуть. Країни, що її підписали, зобов'язані регулювати використання ртуті у промисловості, медичних та побутових приладах. З 2020 року цей договір забороняє виробництво, експорт та імпорту ртутьвмісних електричних батарей, електричних вимикачів і реле, люмінесцентних ламп, термометрів та приладів для вимірювання тиску.

Плюмбум (Pb) – амфотерний хімічний елемент, але виявляє переважно металічні властивості. Проста речовина Плюмбуму – свинець. Серед важких металічних елементів Плюмбум найбільш вивчений, а свинець широко використовується в діяльності людини.

Свинець був відомий за 6-7 тисяч років до нашої ери народам Месопотамії, Єгипту та інших країн стародавнього світу. Він застосовувався для виготовлення статуй, предметів домашнього вжитку (свинцеві сулії, келихи, чаші для зберігання та вживання напоїв), табличок для письма. Римляни застосовували свинцеві труби для водогону. Сполуки Плюмбуму – PbO , свинцеві білила $2\text{PbCO}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OH})_2$ застосовувались у Стародавній Греції і Римі як складові ліків та фарб. Отруйність Плюмбуму помітили ще в 1 столітті нашої ери лікар Діоскарід і Пліній Старший.

У земній корі Плюмбум міститься в кількостях $1,5 \cdot 10^{-3}$ масових відсотків. Найважливішою природною сполукою є плюмбум сульфід PbS , свинцевий блиск. Вміст Плюмбуму у морській воді – $10^{-8}\%$, у прісній – $2 \cdot 10^{-6}\%$, в рослинах – $2,5 \cdot 10^{-4}\%$. Рослини поглинають Плюмбум з ґрунту, води, атмосферних опадів.

В організмі людини є близько 120 мг Плюмбуму, він не є есенціальним, біологічні функції Плюмбуму не встановлені, невідомо про необхідність Плюмбуму для живих організмів.

Найважливішими джерелами забруднення довкілля Плюмбумом є:

- вихлопні гази автомобілів;
- плавильні печі, що виробляють свинець;
- виробництво глиняного посуду, покритого свинцевою глазур'ю ($PbSiO_3$);
- виробництво свинцевих фарб (свинцеві білила, свинцевий сурик Pb_3O_4);
- виробництво кислотних акумуляторів.

Більше 60% викидів Плюмбуму в атмосферу – це вихлопні гази автомобілів. Вважається, що автомобільні вихлопи дають близько половини загального неорганічного Плюмбуму, який потрапляє в організм людини. Друга половина Плюмбуму потрапляє з відходів виробництва чорних та кольорових металів, а також із джерел, пов'язаних з використанням і переробкою сполук Плюмбуму.

В організм людини Плюмбум попадає з їжею (близько 0,22 мг), водою (0,1 мг), пилом (0,08 мг). Безпечний рівень надходження Плюмбуму для людини 0,2-2 мг. В організмі людини міститься в середньому близько 2 мг Плюмбуму (в деяких випадках до 200 мг).

У жителів індустріальних країн вміст Плюмбуму в організмі вищий, ніж у жителів аграрних країн, у жителів міст більший, ніж у сільських жителів.

Основне депо Плюмбуму – скелет (90% всього Плюмбуму організму); в печінці накопичується 0,2-1,9 мкг/г; крові – 0,15-0,40 мкг/см³; у волоссі – 24 мкг/г; молоці – 0,005-0,15 мкг/см³; міститься також у підшлунковій залозі, нирках, головному мозку та інших органах.

Отруєння сполуками Плюмбуму можливі при видобуванні руд, виплавці свинцю, при виробництві свинцевих фарб, проліграфії, гончарнім, кабельнім виробництвах, при виготовленні та застосуванні тетраетилсвинцю (ТЕС) та ін.

Побутові отруєння виникають рідко і бувають при вживанні продуктів, які довгий час зберігались у глиняному посуді, покритому глазур'ю, що містить свинцевий сурик.

Плюмбум та його неорганічні сполуки у вигляді аерозолів проникають в організм в основному через дихальні шляхи, меншою мірою через шлунково-кишковий тракт та шкіру.

У крові Плюмбум циркулює у вигляді високодисперсних колоїдів – фосфату та альбумінату. Виділяється в основному через кишечник і нирки.

Плюмбум належить до надзвичайно токсичних металічних елементів; його пара, пил і солі отруйні. ГДК Плюмбу в повітрі робочої зони дорівнює $0,01 \text{ мг/м}^3$ (1 клас небезпеки). Свинець розчиняється в шлунковому соці та інших рідинах організму.

Серед органічних сполук Плюмбу найбільш токсичними є тетраетилсвинець (ТЕС – $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$) і тетраметилсвинець – $\text{Pb}(\text{CH}_3)_4$, що застосовуються як антидетонаційні добавки до бензинів.

Тetraетилсвинець – безбарвна масляниста рідина з неприємним подразнюючим запахом, не розчиняється у воді, але добре розчиняється в гасі, жирах, оліях, естерах, спиртах, ацетоні, хлороформі, ароматичних вуглеводнях. ТЕС накопичується в пористих тілах: стінах, підлогах, бетоні, штукатурці, одязі, він легко проникає через непошкоджену шкіру. Ця отрута діє на нервову систему, накопичується в організмі. Його ГДК дорівнює $0,005 \text{ мг/м}^3$. При отруєннях тетраетилсвинцем чи етиловою рідиною спостерігаються запаморочення, головний біль, неспокійний сон із страхітливими сновидіннями, маренням, галюцинаціями.

Етилова рідина є сумішшю 50-63% ТЕС і близько 40% органічних галогенопохідних (етилбромід, 1,2-дибромометан, хлоронафталін та ін.). Етилова рідина додається до бензинів. Такі бензини зафарбовані у жовтогарячий, жовтий, зелений, синій кольори різними барвниками.

Етильований бензин дуже отруйний. Ним отруюються при вдиханні парів, при помилковому прийманні усередину. При згорянні етильованого бензину тетраетилсвинець окиснюється до оксиду PbO , який, реагуючи з галогеналкілом, наприклад, з $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, перетворюється леткий PbBr_2 .

У такому вигляді Плюмбум у складі вихлопних газів потрапляє у наколишне середовище. Найбільша концентрація Плюмбу спостерігається біля автострад.

Багато дерев поглинають Плюмбум з повітря і накопичують його в деревині. З ґрунту поглинутий Плюмбум через ґрунтові води передається рослинам, а від них – тваринам і людині.

Токсичність Плюмбуму полягає в тому, що він конкурує з йонами Ca^{2+} і заміщує їх в кістковій тканині та депонується там. Маючи здатність утворювати комплекси з кабоксильними, фосфатними групами біополімерів, Плюмбум порушує роботу різних органів.

Йони Pb^{2+} блокують SH-групи ферментів, внаслідок чого порушується їхня активність.

При інтоксикації Плюмбумом порушується порфіриновий, білковий, вуглеводний та фосфатний обмін, обмін вітамінів С і B_1 , настають функціональні і органічні зміни центральної та периферичної нервової системи, зазнає токсичного впливу кістковий мозок.

Отруєння можуть бути прихованими, проходити в легкій, середньої тяжкості та тяжкій формах.

Найбільш частими ознаками отруєння Плюмбумом є кайма лілувато-аспідного кольору на краях ясен, землисто-блїде забарвлення шкіри; ретикулоцитоз та інші зміни крові, підвищений вміст порфіринів у сечі, наявність у сечі Плюмбуму у кількості 0,04-0,08 мг/дм³ та більше.

Ураження нервової системи проявляється астеною, при виражених формах – енцефалопатією, паралічами (переважно розгиначами кисті і пальців рук), поліневритом. При так званій свинцевій коліці виникають різкі болі в животі, закрєп, що триває від декількох годин до 2-3 тижнів.

При хронічній інтоксикації уражуються печінка, серцево-судинна система, порушуються ендокринні функції. Плюмбум принічує імунобіологічну реактивність, що підвищує загальну захворюваність.

Кадмій (Cd) – один з найбільш токсичних металічних елементів.

У природі Кадмій зустрічається у складі цинкових руд, вміст його у земній корі $8 \cdot 10^{-6}\%$.

Джерелом забруднення Кадмієм води і повітря є гальванотехніка. Понад 50% світового виробництва витрачається на кадміювання металевих виробів. Забруднюється атмосфера при виробництві нікелевого-кадмієвих і срібно-кадмієвих акумуляторів, фосфатних добрив, фунгіцидів. Розсіювання Кадмію в містах йде під час роботи

знімальних дуг електровозів, трамваїв, тролейбусів, що труться об мідний дріт, який містить 1 % кадмію.

Кадмій не є есенціальним елементом. В організмі він з'являється акумулюючись з навколишнього середовища. У результаті поступового накопичення організм людини містить до 50 мг Кадмію, третя частина якого міститься в нирках, інше – в печінці, яєчниках і підшлунковій залозі.

Вміст Кадмію в рослинах становить $10^{-4}\%$, у деяких тваринах (губок, кишково-порожнинних, червів, голкошкірих, оболонників) – $4 \cdot 10^{-5}$ - $3 \cdot 10^{-3}\%$. Кадмій виявлений у всіх требетних.

Отруєння Кадмієм пов'язані з промисловими забрудненнями: накопичення використаних акумуляторних батарей, сплавів, що містять кадмій, фарб, фосфатних добрив.

Пари кадмію отруйні. При вдиханні парів виникають спазми горла, нудота, блювота, паралізується нервова система. ГДК парів кадмію становить $0,1 \text{ мг/м}^3$ (1 клас небезпеки). Кадмій оксид CdO , гідроксид Cd(OH)_2 і всі солі високотоксичні. Особливо небезпечно вдихати пари оксиду CdO . ГДК кадмій оксиду $0,1 \text{ мг/м}^3$, смертельна його доза 2,2-2,9 г.

Гранично допустимі норми вмісту Кадмію в основних харчових продуктах такі (мг/кг):

риба – 0,1, м'ясо – 0,05, овочі і фрукти – 0,03, хліб – 0,02, молоко – 0,01.

Токсичність Кадмію проявляється внаслідок блокування тіолових SH-груп ферментів і паралізує їхню дію. Маючи високу спорідненість з нуклеїновими кислотами, Кадмій змінює їхній метаболізм, порушує синтез ДНК. Він інгібує також біотрансформацію деяких ліків. Кадмій заміщує Кальцій, Цинк, Купрум в їхніх природних металоферментних комплексах.

Отруєння солями Кадмію, що призводить до витіснення з кісток Фосфору і Кальцію, викликає остеопороз – розрідження кісткової тканини. Кістки стають ламкими. При порушенні мінералізації кісток Кадмієм збільшується вміст Кальцію і печінці, внаслідок чого блокується синтез метаболітів вітаміну D.

При хронічному отруєнні Кадмієм утворюються камені в нирках. Специфічна хвороба, викликана Кадмієм, виражається в порушенні рінних функцій організму: виникає нефрит, жирове переродження печінки і серця, кишкові кровотечі, руйнується кісткова тканина.

Присутній у доквіллі, зокрема у фосфатних добривах, фунгіцидах, гальванічних стоках, Кадмій потрапляє в рослинну їжу і тютюн, а від них до людини. Тютюн є рослиною, яка найбільше акумулює солі Кадмію з ґрунту – до 2 мг/кг.

Встановлено, що в кожній сигареті міститься близько 1,4 мкг Кадмію. При вдиханні диму Кадмій легко адсорбується легеньми і відразу переходить в кров. Цей процес йде швидше, ніж при проковтуванні сполук Кадмію. Кадмій розноситься кров'ю і депонується в нирках і печінці, звідки виводиться дуже повільно. Кадмій має здатність долати плацентарний бар'єр, тому паління дуже шкідливе для жінок. Серед хворих на рак легенів 80-90 % становлять курці.

Гостре отруєння при інгаляційному надхоженні Кадмію викликає глибоке ураження системи органів дихання, токсичну пневмонію і набряк легенів. При ентеральному отруєнні виникає гастроентерит, що супроводжується швидким зневодненням організму.

Кадмій накопичується в організмі. Період напіввидалення близько 30 років. Хронічне отруєння сполуками Кадмію проявляється атрофічним ринітом і фарингітом, втрачається нюх, виникає золотисте кадмієве кільце навколо шийок зубів.

Основним органом-мішенню при тривалій дії Кадмію є нирки. У крові Кадмій знаходиться у вигляді сполук з металотіонеїнами, що утворюються в нирках. При розпаді тіонеїнового комплексу звільняються йони Cd^{2+} , що призводить до порушення функцій лізосом і викликає пошкодження клітин. У сечі з'являється білок.

Для визначення вмісту Кадмію в організмі людини застосовують волосся і сечу. Фоновий вміст Кадмію у волоссях становить 0,05-0,25 мкг/г, а в сечі – 0,03-5,0 мкг/дм³.

Арсен (As) – кристалічний хімічний елемент, проста речовина Арсену має сіро-стальне забарвлення.

Природні сполуки As_2S_3 , As_4S_4 в стародавні часи застосовували як ліки та фарби. При обпалюванні сульфідів отримували білий оксид As_2O_3 . Назва *arsenikon* (від грецького – сильний, мужній) зустрічається вже в Арістотеля.

Середній вміст у земній корі Арсену $1,7 \cdot 10^{-4}\%$ за масою. У такій кількості він міститься у більшості вивержених порід.

Арсен – есенціальний хімічний елемент. Малі кількості його необхідні для життя.

Чистий арсен не отруйний, але всі його сполуки, розчинні у воді, надзвичайно токсичні. Особливо небезпечний арсин AsH_3 . З тих сполук, що застосовуються на виробництвах, найбільш токсичним є арсенангідрид. Чистий елементний арсен, хоча не отруйний, але при зберіганні на повітрі завжди покривається плівкою отруйного As_2O_3 .

При відсутності необхідної вентиляції дуже небезпечно проводити реакції взаємодії металічних заліза, цинку з технічними сульфатною чи нітратною кислотами, що містять домішки Арсену, тому, що при цьому утворюється AsH_3 .

Арсен повсюдно поширений у природі. Середній вміст Арсену у ґрунтах $4 \cdot 10^{-4}\%$, в рослинах – $3 \cdot 10^{-5}\%$. Вміст Арсену в морських організмах більший, ніж у наземних (в рибах 0,6-4,7 мг/кг, накопичується в печінці). Середній вміст Арсену в організмі людини 0,02-0,2 мг/кг.

У крові Арсен концентрується в еритроцитах, де він зв'язується з молекую гемоглобіну, причому у глобіновій фракції міститься вдвічі більше, ніж у гемі.

Найбільша кількість Арсену виявляється в нирках і печінці. Багато Арсену міститься в легенях і селезінці, шкірі і волоссях; мало – у головному мозку, статевих залозах.

Органічні сполуки Арсену – амінарсон, міарсенол, осарсол – застосовуються для лікування протозойних захворювань.

Всі препарати Арсену дуже отруйні, При гострому отруєнні ними спостерігаються сильні болі в животі, діарея, ураження нирок; можливі колапс та судоми. При хронічному отруєнні найбільш часто бувають шлунково-кишкові розлади, катарі слизових оболонок дихальних шляхів (фарингіт, ларингіт, бронхіт), ураження шкіри (екзантема, меланоз, гіперкератоз), порушення чутливості; можливий розвиток апластичної анемії.

При отруєнні препаратами Арсену найчастіше застосовують антидот унітіол.

У морській воді міститься близько 5 мкг/кг Арсену, а в питній воді – зазвичай менше 1-2 мкг/дм³. В деяких регіонах землі (Тайвань, Південна Америка, високігірні райони Австрії) у воді виявлений підвищений вміст Арсену.

Низькі концентрації Арсену у воді викликають активацію ферментативних процесів в організмі, а при високих концентраціях виникає токсикоз типу шкірного гіперкератозу та гіперпігментації. Збільшена кількість Арсену у воді може викликати більш серйозні порушення аж до розвитку гангрени ніг та раку шкіри.

Головне джерело надходження Арсену в організм людини – вода і харчові продукти (морепродукти, морська риба, виноградні вина і соки).

Для людини смертельною дозою Арсену є 30 мг. Токсична доза оксиду арсену(III) As_2O_3 0,01-0,05 г, смертельна доза – 0,06-0,2 г.

Сполуки Арсену неорганічної природи та їхні органічні (метильовані) сполуки мають Арсен у різних ступенях окиснення: As^{3+} , As^{5+} . Основними токсичними неорганічними сполуками Арсену є As_2O_3 , $NaAsO_2$, $AsCl_3$, As_2O_5 , арсенатна кислота H_3AsO_4 та арсенати (наприклад, $PbHAsO_4$, $CaHAsO_4$), які є інсектицидами.

Неорганічні сполуки Арсену попадають у довкілля із антропогенних джерел. Арсен є попутний елемент в рудах при виробництві міді, цинку, свинцю, при виробництві пестицидів. Леткий AsH_3 застосовують у виробництві напівпровідників. Він дуже токсичний (ГДК у повітрі становить 0,05 частини на мільйон).

Арсен присутній у більшості харчових продуктів внаслідок застоювання його сполук у сільському господарстві як інсектицидів, фунгіцидів, консервантів деревини, стерилізаторів ґрунту.

Органічні сполуки Арсену також містять арсен(III) та арсен(V). Метильовані похідні утворюються у ґрунті, прісній і морській воді, а також в організмі ссавців при природній детоксикації. Під дією мікроорганізмів неорганічний Арсен перетворюється в диметиларсенат (какодилат), який накопичується в рибі і молюсках і може стати причиною отруєння.

Арсеніт-іон AsO_2^- взаємодіє з тіоловими групами ферментів, глутатіону, цистеїну, ліпоєвої кислоти.

Сполуки арсену(III) впливають на ферментативну активність сукцинатдегідрогенази і роз'єднують процес окиснювального фосфорилування. Піруват- і сукцинатдегідрогеназна активність пригнічується арсенітом у першу чергу в нирках. Можливо, цим можна пояснити нефротоксичність Арсену, симптомом якої є протеїнурія.

Арсеніт відомий як інгібітор ксантиноксидази та інших ферментів, що містять Молібден.

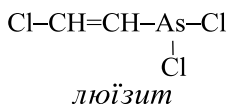
Токсичні дози арсенату AsO_4^{3-} приблизно у 2 рази більші, ніж арсеніту AsO_2^- , але порушення, які викликані арсенатами, більш численні. Це пов'язано зокрема з тим, що арсенати, являючись аналогами фосфатів, насамперед впливають на процес окиснювального фосфорилування.

Арсен виділяється із організму з калом, молоком, повітрям, що видихується, та через шкіру.

Сполуки арсену(III) можуть абсорбуватись через шкіру. Через 25 години після абсорбції Арсен розподіляється по всьому організму, взаємодіючи з SH-групами білків тканин. Лише незначна кількість Арсену долає гематоенцефалічний бар'єр.

Симптоми отруєння арсеном та його сполуками розвиваються через 1-2 години після прийому їх усередину. При отруєнні порушується робота шлунково-кишкового тракту: виникає запах часнику в роті, нудота, блювота, колючі болі в животі; сухість шкіри внаслідок зневоднення. З'являються тахікардія, знижується артеріальний тиск, голос стає охриплим, в сечі – білок, кров; олігурія, потім анурія. Можуть виникнути судоми, задушся, знепритомлення, жовтуха аж до розвитку токсичного гепатиту. Отруєння арсином AsH_3 викликає гемоліз еритроцитів, метгемоглобінемію. Прихований період отруєння арсином від 2 до 8 годин. В кінці його з'являється головний біль, знепритомлення, потерпілого морозить, блювання і болі в животі; шкіра набуває забарвлення засмаглого. Швидко розвивається кома.

Органічна сполука Арсену *люїзит* (2-хлорвінілдихлорарсин) – сильна отрута загальнотоксичної, подразнюючої, шкірно-наривної дії. Назва походить від американського хіміка Льюїса (W.L. Lewis). Люїзит – безбарвна рідина, нерозчинна у воді, добре розчинна в органічних розчинниках. ГДК – $2 \cdot 10^{-2}$ мг/дм³, смертельна концентрація при дії через органи дихання 0,25 мг/дм³ протягом 15 хвилин, при попаданні на шкіру – 25 мг/кг.



Люїзит був синтезований на початку Першої світової війни як хімічна зброя, але бойового застосування не знайшов.

Люїзит небезпечний у екологічному плані тим, що викликає забруднення ґрунтових вод сполуками Арсену.

Отруйність люїзиту обумовлена порушенням вуглеводного обміну. Цей процес здійснюється піруватдегідрогеназною системою, що об'єднує декілька ферментів та коферментів, зокрема ліпоєвої кислоти. Люїзит взаємодіє з тіловими групами дигідроліпоєвої кислоти і таким чином виключає фермент з окисно-відновлюваного процесу.

Атидотом при отруєнні люїзитом застосовують дитіопропан-1-ол та унітіол.

Алюміній (Al) відноситься до домішкових токсичних елементів. Есенціальність Алюмінію для людини не доведена.

Алюміній – найпоширеніший в природі металічний елемент (8,8% за масою).

Металевий алюміній застосовується для виготовлення сплавів, електродротів, як відновник металів із їхніх сполук, устаткування підприємств харчування, у побуті.

Алюміній входить до складу всіх рослин, вміст якого у вищих рослинах у середньому близько 200 мг на кг сухої маси.

Вміст Алюмінію в організмі людини становить близько 100 мг. Щоденно з їжею і водою в організм поступає близько 45 мг Алюмінію.

Джерелом надходження Алюмінію в організм можуть бути продукти харчування, питна вода, а також фармацевтичні препарати.

Всмоктування Алюмінію з їжі чи розчинних солей незначне. Можливе підвищення вмісту Алюмінію в їжі під час її приготування з використанням алюмінієвого посуду. Найбільша кількість Алюмінію поступає в організм з пилом. Особливо небезпечні промислові викиди.

Алюміній гідроксид $Al(OH)_3$ застосовується в медицині як адсорбуючий та обволікаючий засіб. Йон Al^{3+} утворює міцні хімічні зв'язки з донорними лігандами Оксигену, що містяться, наприклад, у фосфаті чи цитраті. Це перешкоджає всмоктуванню кислот, вуглеводів, деяких антибіотиків при вживанні препаратів Алюмінію.

В організмі людини Алюміній розподіляється в різних органах і тканинах так (мкмоль/дм³): 450 – у легенях, 78 – у скелеті, 73 –

у шкірі, 25 – у печінці, 14 – у крові, 10 – нирках, 9 – у мозку, 7,5 – у скелетних м'язах. Розподіл Алюмінію пов'язаний з його потраплянням в організм і швидкістю його видалення.

Тривалий час Алюміній не вважався токсичним елементом, тому впродовж 20 століття з алюмінію виготовляли кухонний посуд.

При потраплянні Алюмінію у вигляді розчинних солей з концентрацією 0,5 мг/дм³ змінюються деякі показники білкового, вуглеводного, ліпідного, мінерального обміну.

Розчинність алюмінію як амфотерного елементу зростає у кислому, лужному і солоних середовищах, у присутності пігментів овочів та фруктів. Тому в алюмінієвому посуді не можна зберігати кислі страви.

Основним механізмом токсичної дії Алюмінію є зв'язування його з фосфатом, що впливає на обмін Кальцію.

Органами-мішенями токсичної дії сполук алюмінію на людину є легені, кістки та ЦНС.

Промислові викиди алюмінієвого пилу можуть призвести до фіброзу легень. При надмірному застосуванні алюмінієвих антацидів, що застосовуються для нейтралізації шлункової кислотності, виникає остеомаліяція. Вважається, що йон Al³⁺, взаємодіючи з фосфатом, перешкоджає його абсорбції.

Алюміній активно впливає на ЦНС, порушуючи холінергічну передачу нервового імпульсу. Окрім розвитку функціональних аномалій нервової системи, Алюміній може викликати морфологічні пошкодження в головному мозку, зокрема дегенеративні зміни нервових волокон.

Вважається, що саме накопичення з роками Алюмінію в мозку є причиною розвитку хвороби Альцгеймера. Ця хвороба виникає у літніх людей і характеризується прогресивним розладом пам'яті та корковими осередковими розладами. На першому етапі порушується пам'ять на поточні події, порушується просторова орієнтація, далі настають розлади моторики, потім – послідовний розлад мови.

Встановлено також, що Алюміній бере участь у реакції відновлення нітратів у сильно токсичні нітрити і далі у канцерогенні нітрозаміни.

У крові людини фоновий вміст Алюмінію становить 2 мкг/дм³.

Берилій (Be) – легкий, світло-сірий лужно-земельний амфотерний металічний елемент.

Міститься в земній корі $6 \cdot 10^{-4}\%$ за масою.

На поверхні металу утворюється тонка плівка оксиду BeO . $\text{Be}(\text{OH})_2$ – слабка основа, має амфотерні властивості. Солі Берилію гігроскопічні і добре розчиняються у воді, за винятком фосфатів і карбонатів.

Берилій входить до складу сплавів з алюмінієм, магнієм, міддю, залізом.

Із берилію виготовляють вікна для рентгенівських трубок, використовуючи його високу проникність для рентгенівських променів.

Найважливішими сполуками Берилію є оксид BeO , хлорид BeCl_2 , флуорид BeF_2 . Оксид BeO – термостійка речовина ($T_{\text{плав.}} = 2580^\circ\text{C}$). Використовується як уповільнювач і відбивач нейтронів у ядерних реакторах, як матеріал для високотемпературних тиглів, твелів, паливних каналів.

ГДК сполук Берилію – берилій оксиду, берилій хлориду – становить $0,001 \text{ мг/м}^3$ – надзвичайно токсичні, 1 клас небезпеки.

Переробка Берилію ускладнюється високою токсичністю легких сполук та пилу, тому при роботі з берилієм та його сполуками необхідні спеціальні заходи захисту. Пил і промислові гази, що містять Берилій, надзвичайно токсичні (ГДК становить $0,001 \text{ мг/м}^3$).

При вдиханні пилу берилію може виникнути рак легенів.

Берилій не є есенціальним хімічним елементом. В організмі людини міститься близько 40 мкг Берилію. Потрапляння з їжею незначне. Отруєння відбувається переважно шляхом вдихання промислових газів.

Берилій є в тканинах багатьох рослин і тварин. Вміст Берилію в ґрунтах – $2 \cdot 10^{-4} - 1 \cdot 10^{-4}\%$.

У тварин Берилій розподіляється у всіх органах і тканинах. Близько 50% засвоєного Берилію виділяється з сечею, близько 30% поглинається кістками, 8% виявлено в печінці та нирках.

Берилій бере участь у обміні Mg та P у кістковій тканині. При надлишку Be^{2+} у кишечнику утворюється нерозчинний $\text{Be}_3(\text{PO}_4)_2$. Малі концентрації Берилію гальмують активність ферментів лужної фосфатази, АТФ-ази.

Під впливом Берилію при нестачі Фосфору розвивається берилієвий рахіт, який не виліковується при застосуванні вітаміну D у тварин біогеохімічних провінцій, що містять багато Берилію.

Встановлено, що Be^{2+} є сильним інгібітором всіх ферментів, що містять фосфат. Потрапляючи у шлунково-кишковий тракт, Берилій взаємодіє з фосфатами і утворює погано розчинний $\text{Be}_3(\text{PO}_4)_2$ або зв'язується з білками епітелію у міцні протеїнати. У лужному середовищі кишечника Берилій осідає у вигляді фосфату і виводиться з організму. Певна кількість Берилію всмоктується у кислому середовищі шлунку і потрапляє в печінку, а потім дуже повільно депонується у кістковій тканині. У кістках Берилій залишається на тривалий час. Його підвищений вміст виявлено в кістках людей, які померли через багато років після припинення контакту з берилієм.

Симптомами берилієвого отруєння є гостра пневмонія і «бериліоз», який, прогресуючи, впливає на серце.

Уражуються сполуками берилію та його пилом люди, які працюють на виробництві по переробці цих речовин або проживають неподалік від заводів, що використовують берилій.

Берилій, що потрапляє в організм інгаляційним шляхом, з легенів проникає в кров, переноситься в печінку, де інгубує всі фосфатовмісні ферменти, активними центрами яких є йони Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} . У результаті конкурентної взаємодії Берилій займає активні центри ферментів, потім міцно зв'язується з фосфорильованими групами білків і виводить ферменти із біохімічного циклу. У цьому полягає сильна токсична дія Берилію та його сполук.

1.2. Біокомплекси металічних елементів

Токсичність металічних елементів обумовлена передусім їхньою здатністю утворювати комплексні сполуки з нативними речовинами живих організмів: білками, амінокислотами, ліпідами, вуглеводами, вітамінами, гормонами, нуклеїновими кислотами та іншими.

Є три основні механізми біологічної активності металічних елементів:

- здатність зв'язуватись з доступними функціональними групами мембран клітин (карбоксильними, фосфатними, аміногрупами, тіоловими групами). Така взаємодія порушує функціонування ферментів і змінює проникність мембран;
- конкурентна взаємодія з нативними біологічними хімічними елементами, що призводить до порушення клітинного обміну;
- зміна активної конформації біомолекул, внаслідок чого утрудняються або стають неможливими багато реакцій в організмах.

Через вплив важких металічних елементів порушується білковий, вуглеводний, жировий обмін в організмі, руйнуються структури клітинних мембран.

За ступенем токсичності металічні елементи становлять ряд:



Організм – динамічна полілігандна і поліметалічна система, для функціонування якої необхідно підтримувати металолігандний гомеостаз.

Обмін, циркуляція, депонування йонів металів пояснюється їхньою участю у процесах комплексоутворення як з природними ендогенними, так і з екзогенними лігандами, що проникають в організм з довкілля. Процеси, що відбувають в організмі, підпорядковані глобальному закону хімії – закону діючих мас, описуються константами комплексоутворення. Більшість металічних елементів в організмі знаходяться у вигляді хелатів з біологічно активними речовинами.

Як відомо, стійкість комплексу характеризується константою стійкості або оберненою величиною – константою нестійкості, що дозволяє прогнозувати напрямок лігандообмінних процесів. Конкуруючий процес комплексоутворення відбудеться у напрямку отримання більш стійкого комплексу, тобто з найменшою константою нестійкості. Об'єктом конкуренції може бути як металічний елемент, так і ліганд. Стійкість комплексів відіграє фундаментальну роль у внутрішньо- та позаклітинній динаміці, антагонізмі, синергізмі і фармакодинамічній дії мікроелементів.

Стабільність біокомплексів визначається багатьма факторами, найбільш важливими з них є компліментарність, стереоселектив-

ність, природа елемента (центрального атома) та лігандів, між- та внутрішньомолекулярні стабілізуючі і дестабілізуючі взаємодії, кінетика комплексоутворення тощо.

Просторова будова комплексів, що утворюються, визначає їхню проникність через клітинні мембрани та доступність таких комплексів для різноманітних клітинних рецепторів.

Біокомплекси металічних елементів представляють унікальну групу сполук, що беруть участь у підтриманні цілісності клітини внаслідок взаємодій різної природи та просторової організації клітинних компонентів.

Комплекси одного й того ж біоліганду з різними йонами металів (і навпаки) мають різну токсичність. Це пояснює множинність біологічних ефектів ендогенних комплексів.

Металічні елементи біологічно не перетворюються і внаслідок цього мають більш виражений вплив на організм, ніж менш стійкі токсичні речовин органічної природи.

Здатність сполук металічних елементів до йонізації в розчинах впливає на їхню абсорбцію, розподілення і виведення.

Елементи у навколишньому середовищі в рослинному і тваринному світі в різних хімічних формах мають різні токсичні властивості.

Вплив рівня елементів в організмі на стан здоров'я людини визначається:

- елементною недостатністю;
- елементною інтоксикацією;
- елементним дисбалансом.

Багато людей страждають захворюваннями пов'язаними з дефіцитом макро- і мікроелементів. Зараз ведеться боротьба з дефіцитом окремих елементів в організмі, в першу чергу Йоду, Селену, Цинку, а також і Феруму, але часто така боротьба наносить більше шкоди, ніж користі. Наприклад, боротьба з дефіцитом Йоду при недостатку Селену в навколишньому середовищі і їжі людини не має рації, оскільки Йод у такому випадку не засвоюється. Крім того, виникає небезпека взаємодії надлишку Йоду з іншими елементами: стримується засвоєння Селену, Феруму, Цинку і Кальцію, порушується їхній метаболізм, що неминуче викликає полімікроелементоз.

Враховуючи велику токсичність йонної форми Селену і його антагонізм (пригнічення засвоєння) з Йодом, Флуором, Цинком, Кальцієм і Ферумом, безконтрольний прийом препаратів Селену може нанести значний збиток здоров'ю.

На засвоєння Феруму впливає одночасно декілька елементів: Са, F, I, Zn, Cu, Co, Se. Якщо немає генетично обумовлених порушень синтезу ферумвмісних білків (наприклад, гемоглобіну, феритинів, цитохромів), викликати дефіцит Феруму неможливо. При генетичному порушенні метаболізму Феруму відбувається його посилене всмоктування з їжі, накопичення в паренхіматозних органах, що викликає їхнє пошкодження і розвиток, наприклад, гемохроматозу.

В організмі можливо багато шляхів дії мікроелементів і ультрамікроелементів на клітину:

- дія на специфічні рецептори;
- дія на мембрани клітин;
- вплив на активність ферментів;
- вплив на активність гормонів;
- вплив на білки-переносники;
- вплив на продукцію імуноглобулінів;
- вплив на процеси апоптозу;
- вплив на процеси хемотаксису;
- вплив на процеси адгезії;
- вплив на процеси фагоцитозу та ін.

Молекулярними мішенями впливу йонних чи атомних форм металічних елементів є:

- гемвмісні білки і ферменти;
- системи пероксидазного і вільнорадикального окиснення ліпідів і білків;
- системи антиоксидантного захисту;
- ферменти транспорту електронів і синтезу АТФ;
- білки клітинних мембран і йонні канали мембран.

Фактори, що впливають на токсичну дію металічних елементів:

- здатність токсиканта конкурентно взаємодіяти з есенціальними елементами;
- здатність утворювати метал-білкові комплекси з різними кінетичними та термодинамічними характеристиками;

- можливість тривалої дії на структуру-мішень;
- наявність різних хімічних форм елемента;
- стан імунного статусу організму.

1.3. Механізми токсичної дії отрут сполук металічних елементів

Токсичні ефекти мікроелементів обумовлені декількома механізмами дії.

1. Утворення комплексів з амінокислотами та іншими біомолекулами, що містять сульфгідрильні групи чи алкілтіогрупи (RS-). Більшість ферментів інгібується металами, які відносяться до групи реагентів на SH-групи, або тіолових отрут. Тіоестерні і дисульфідні групи вступають у менше число реакцій, ніж SH-група.

Стабілізація макромолекулярної структури білків обумовлюється в основному стійкістю S-S-зв'язків у молекулі при фізіологічних значеннях рН. Дисульфідні групи в активних центрах окислювальних ферментів оборотно перетворюються в SH-групи при взаємодії із субстратами і беруть участь у каталітичних реакціях. Білки часто є мішенями для металічних елементів. Утворюючи ковалентні зв'язки з SH- чи RS-групами, металічні елементи інгібують активність ферментів чи порушують цілісність клітинних мембран. Ліпопротеїнові комплекси дестабілізуються, відбувається конформаційна перебудова апопротеїнової частини комплексів через блокування металічними елементами SH-груп.

Токсична дія тіолових отрут, яка зв'язана із специфічними особливостями білкових систем, що уражуються, проявляється по-різному.

Наприклад, Кадмій пригнічує синтез глікогену в печінці, викликаючи гіперглікемію, порушує фосфорно-кальцієвий обмін, входить в обмін деяких мікроелементів: Zn, Fe, Mn, Se.

Гостра токсичність Ni^{2+} пов'язана з утворенням продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Хром порушує вуглеводний обмін. Йони Hg^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Zn^{2+} , що мають високу спорідненість до SH-груп і здатні діяти на функції SH-вмісних білків, при окиснювальному процесі стимулюють вихід Ca^{2+} через йонні

канали в різних біосистемах, інгібують Са-, Mg-вмісні ферменти, порушуючи таким чином мітохондріальні функції клітин різних організмів.

2. Конкуренція і заміщення есенціальних елементів. При заміні металічних елементів у металовмісних біокомплексах змінюється їхня біологічна активність. Наприклад, Плюмбум заміщує Цинк в цинкзалежному ферменті дегідратазі 5-амінолевуленогомоглобіну та гемвмісних ферментах, таких як цитохроми.

Інокли при включенні мікроелементів у комплекс опосередковано активується фермент.

Наприклад, уреаза каталізує розщеплення сечовини на амоніак та вуглекислий газ. Кожна молекула уреазу зв'язана з двома атомами Ніколу. Нікол в уреазі виконує таку ж роль, як і Цинк в карбоксипептидазі. При інтоксикації Кадмієм спостерігається його синергізм з Ніколом. Кадмій, утворюючи координаційну сполуку з амоніаком, зміщує рівновагу реакції праворуч, що спричиняє активацію уреазу. Крім того, Кадмій, заміщуючи і звільняючи йони Ніколу, сприяє роботі інших ферментів, що каталізують гідроліз глутаміну з утворенням амоніаку, який проявляє нейротоксичну дію.

3. При порушенні синтезу цитохрому P₄₅₀, який відповідає за біотрансформацію токсикантів та ендогенних біологічно активних речовин, гормонів, вітамінів, холестеролу та інших, накопичуються органічні токсиканти у тканинах чи порушується синтез або активність ендогенних метаболітів природних речовин.

4. Порушення регуляції апоптозу. Апоптоз – автономний процес клітинної смерті, який потребує активної участі ендогенних клітинних ферментів для демонтажу клітини.

Мікроелементи можуть модулювати програму апоптозу.

Апоптоз реалізується різними шляхами, у всіх них беруть участь цистеїнові протеази.

Апоптоз може бути спровокований надлишком чи дефіцитом мікроелементів. При цьому пошкоджуються мітохондрії, послідовно активуються цистеїнові протеази, що беруть участь у процесі. Мікроелементи залучені у самоскладання і синтез мітохондріальних ферментів, отже в роботу дихального ланцюга. Йони токсичних

мікроелементів (Pb, Cd, Hg, Ni та інші) блокують протеази мітохондрій, що викликає мітохондріальну недостатність.

У патогенезі мітохондріальної недостатності суттєву роль відіграє генотоксична дія деяких мікроелементів, що викликають дефекти і мутації як ядерної, так і мітохондріальної ДНК. Утворені аномальні і модифіковані мітохондріальні білки індукують утворення антимитохондріальних антитіл. У фізіологічних умовах продукція антимитохондріальних антитіл сприяє заміні пошкоджених чи старіючих органел. Наприклад, йони Cd^{2+} , Pb^{2+} , Ni^{2+} можуть блокувати активність Zn-залежної пептидази, що знаходиться у міжмембранному просторі мітохондрій, яка бере участь у процесі транспорту білків у мітохондрії. Накопичені аномальні білки пригнічують мітохондріальні функції.

Йони деяких металів – Ni^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} та інші – можуть викликати мутацію Rb-гена, що спричиняє клонування клітини, яка зазнала мутації. Відомо, що Cr, Pb, Hg, Cd є синергістами в генотоксичності. Інші групи проявляють антагонізм в процесах, що пошкоджують гени:

- Se – Mo, Ni, As, Hg, Cr;
- As – Zn, Se;
- Zn – Ni, Pb, Fe, Cu, Cd, Hg, As;
- Pb – Mn, Co, Fe, Cu, Zn;
- Co – Pb, Cd;
- Fe – Mn, Cd, Cu, Hg, Zn, Ni, Pb;
- Cu – Pb, Fe, Cd, Zn;
- Cd – Mn, Co, Fe, Cu, Zn, Se.

Враховуючи специфічний вплив різних мікроелементів на регуляцію апоптозу, їхній дисбаланс опосередковано може стати пусковим механізмом апоптозу.

При порушенні процесів регуляції апоптозу виникають захворювання. Підвищена активність апоптозу, що зв'язана з функцією Ca^{2+} - Mg^{2+} – залежних ендонуклеаз, є ланкою у патогенезі СНІДу, нейродегенеративних та ішемічних захворювань, інгібування апоптозу може бути наслідком надлишку йонів Zn^{2+} та сприяти розвитку пухлин різної природи, вірусних захворювань.

1.4. Селективні механізми токсичної дії хімічних елементів у певній хімічній формі

Арсенат-іон AsO_4^{3-} схожий за розмірами і структурою з фосфат-іоном. Арсенат може заміщувати фосфат у всіх фосфоролітичних реакціях, наприклад, в реакціях розщеплення глікогену, що каталізується глікогенфосфорилазою. Проте естери арсенової кислоти менш стійкі. Проміжний продукт глюкозо-1-арсенат швидко гідролізується із звільненням глюкози (арсеноліз) і замість фосфату з'являється арсенат, тобто процес не припиняється, але АТФ не утворюється, бо арсенат роз'єднує процеси окиснення і фосфорилування.

Токсичні мікроелементи можуть порушувати структуру та функції деяких органел. Наприклад, можуть інгібувати ферменти, зв'язані з ендоплазматичним ретикулумом, ферменти дихального ланцюга в мітохондріях, акумулюватися в лізосомах, а в ядрах можуть утворюватися включення. Це викликає незворотні наслідки.

Оскільки чоловічі і жіночі репродуктивні органи знаходяться під складним нейроендокринним контролем, то будь-який токсикант, що впливає на ці процеси, може впливати також і на репродуктивну функцію.

Берилій, Кадмій, Хром (у ступеню окиснення +6), Арсен і деякі сполуки Ніколу виявляють канцерогенну дію при інгаляційному шляху надходження в організм. Плюмбум є канцерогеном для тварин, але не для людей. Cu , Zn , Hg не виявляють канцерогенної дії.

Кадмій і Хром (в ступеню окиснення +6) канцерогенні тільки при інгаляційному, пероральному і, можливо, дермальному шляхах проникнення в організм.

Кожен металічний елемент, що виявляє канцерогенну дію, імовірно, має унікальний механізм дії при певних шляхах надходження в організм. Хром (у ступеню окиснення +6) відновлюється до Cr^{3+} і утворює стійкі комплекси з ДНК та білками. Біологічно активні канцерогени – це скоріш за все проміжні речовини, утворюються при відновленні Cr^{3+} . Хром у ступеню окиснення +6 не генотоксичний сам по собі, його генотоксичність опосередкована внутрішньоклітинним відновленням Хрому. Парадоксально, але Cr^{3+} не індукує пошкодження ДНК навіть не дивлячись на те, що зв'язується з ДНК.

Йони Ni^{2+} накопичуються в клітинах, утворюючи активні форми Оксигену, які є причиною генотоксичного пошкодження, зв'язаного з канцерогенністю Ніколу.

Арсен є негенотоксичним непрямим канцерогеном, що інгібує стадію репарації ДНК. Йони Co^{2+} індукують пероксидне окиснення ліпідів, пригнічують репарацію ДНК і виявляють комплексну мутагенну дію з йонами Ni^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , запускають синтез протизапального цитокініну TNF- α , що викликає апоптоз і некроз клітин-мішенів.

Імунний статус організму особливо важливий при дії сполук металічних елементів, що викликають реакції гіперчутливості. Надлишково уведені Меркурій, Аурум, Платина, Берилій, Хром та Нікол провокують імунні реакції. В імунну відповідь може включатися будь-який тип реакції гіперчутливості.

При отруєнні сполуками металічних елементів підсилюється продукція метаболітів білкової природи, які зв'язують, інактивують та екскретують токсиканти. Ліпопротеїни всередині ниркових лізосом функціонують саме за таким механізмом, тобто забезпечують захист нирок, які особливо пошкоджуються сполуками металічних елементів.

Неспецифічне зв'язування з білками, наприклад, із сироватковим альбуміном і глобуліном, має велике значення в транспорті металічних елементів у кровеносному руслі і розподіленні металічних елементів між еритроцитами та плазмою.

Білки із специфічними металозв'язуючими властивостями, що беруть участь у транспорті металічних елементів у клітину, є такі:

- металотіонеїн;
- трансферин;
- транскупреїн;
- трансманганін;
- нікелеплазмін і ін.

Токсичність металічних елементів, перш за все Кадмію, Купруму, Меркурію, залежить від внутрішньоклітинної біодоступності і частково регулюється специфічним зв'язуванням з лігандами – деякими цитозольними білками, які містять численні SH-центри. Внутрішньоклітинні сполуки можуть видаляти токсичні металічні елементи з чутливих органел до тих пір, доки їхню зв'язуючу здатність не перевищить доза токсиканта. При цьому в печінці від-

бувається індукований низкою факторів синтез металотіонеїнів. Наприклад, йони Кадмію викликають синтез металотіонеїнів у печінці і утворюється кадмій-металотіонеїновий комплекс.

Металотіонеїни – сульфуровмісні металозв'язуючі білки, синтез яких значно зростає у відповідь на надходження в організм сполук Кадмію, Меркурію, Цинку, Купруму і деяких інших металічних елементів. Металотіонеїн – низькомолекулярний металозв'язуючий білок, що складається з 61 амінокислотних залишків. Цей білок може зв'язувати 7-10 атомів металічних елементів (Zn, Cu, Cd, Hg, Au, Ag) і запобігає інтоксикації організму йонами металів. У комплексі з металотіонеїном відбувається внутрішньоклітинний транспорт Купруму, Цинку. Йони Zn^{2+} та Cu^{2+} стимулюють вироблення металотіонеїну, причому активність Zn^{2+} більша, проте утворюваний комплекс з йонами Cu^{2+} більш стабільний.

При підвищенні в організмі концентрації йонів Zn^{2+} виробляється додаткова кількість металотіонеїну, який зв'язує йони Cu^{2+} , зменшуючи таким способом їхню концентрацію в плазмі.

Не менш важлива детоксикуюча функція інших білків. Трипептид глутатіон, що існує в організмі в окисненій і відновленій формах, відповідає за перенесення амінокислот через клітинні мембрани. Різноманітні функції глутатіону відбуваються за участі SH-групи. Глутатіон захищає SH-групи внутрішньоклітинних ферментів від окиснення, блокування йонами токсичних металів і іншими токсикантами, бере участь у ліквідації активних форм Оксигену та продуктів пероксидного окиснення ліпідів. Зокрема, відновлення H_2O_2 та пероксидів ліпідів в основному каталізується селеновмісною глутатіонпероксидазою.

Трансферин – глікопротеїн, що зв'язує більшу частину плазматичного Феруму. Цей же білок може транспортувати Алюміній та Манган.

Феритин – білок, що депонує Ферум у ретикулоендотеліальних клітинах печінки, селезінки кісткової тканини – може функціонувати як детоксикант, оскільки зв'язує багато токсичних сполук металічних елементів – Cd, Zn, Be, Al.

Церулоплазмін – купрумвмісна глікопротеїнооксидаза, що окиснює Fe^{2+} у Fe^{3+} , який потім зв'язується з трансферином, – підсилює поглинання і накопичення в організмі Феруму.

1.5. Симптоматика отруєння сполуками металічних елементів

Високий рівень Плюмбуму в організмі, наприклад, викликає серйозні неврологічні порушення, конвульсії чи кому, а також при цьому порушується кровотворна система, особливо продукція гему. При інтоксикації сполуками Плюмбуму виникають труднощі у навчанні, змінюється поведінка, виникає перезбудження, летаргія та атаксія.

Гостре отруєння Меркурієм залежить від форми елемента в організмі. Велика кількість парів елементної ртуті чи метилмеркурію впливає на ЦНС у більшій мірі, ніж неорганічні солі Меркурію завдяки різному проходженню цих речовин через гематоенцефалічний бар'єр. Метилмеркурій завдяки ліпофільній природі легко долає його, на відміну від неорганічних сполук Меркурію чи елементної ртуті. Пара елементної ртуті може проникати через мембрани клітин. При хронічній дії солей Меркурію виникає перезбудження і навіть психоз.

Деякі металічні елементи депонуються в тканинах на тривалий період. Наприклад, Плюмбум може заміщувати Кальцій у кістках, що ростуть, що спричиняє тривале відкладення сполук Плюмбуму і наступне повільне його виведення. Тривалий час у потерпілого будуть спостерігатися серйозні токсичні симптоми вже після припинення дії токсиканта.

У результаті хронічної дії багатьох сполук металічних елементів порушуються функції печінки і нирок, які виконують роль у концентруванні, детоксикації та екскреції токсикантів. При хронічному отруєнні Плюмбумом, Меркурієм, Кадмієм пошкоджуються нирки, а хронічна дія Купруму викликає пошкодження печінки.

Сполуки металічних елементів знаходяться в ґрунті, осадових породах, у воді та повітрі. Найважливіша їхня властивість – стійкість. Вони осаджуються на поверхні землі з повітря, переходять з ґрунту і води в рослини, передаються по харчовому ланцюгу та біоакумулюються, знову виводяться в довкілля шляхом екскреції чи розкладу мертвих організмів. У трансформації і транспорті сполук

металічних елементів у довкіллі, крім природних біогеохімічних циклів, велику роль відіграє діяльність людини. Люди часто зазнають дії більших, ніж фонові, чи навіть небезпечних рівнів сполук металічних елементів в умовах навколишнього середовища внаслідок зміни природних біогеохімічних циклів.

Запитання та вправи до глави «Хіміко-токсикологічна характеристика речовин неорганічної природи»

1. Що таке токсичні та есенціальні хімічні елементи?
2. Які хімічні елементи входять у перші 10 рангових місць за ступенем небезпечності?
3. Яку роль в організмі виконують біокомплекси металічних елементів?
4. Якими найбільш важливими факторами визначається стабільність біокомплексів?
5. Які можливі шляхи дії мікроелементів і ультрамікроелементів на клітину?
6. Що є молекулярними мішенями впливу йонних чи атомних форм металічних елементів?
7. Які можливі механізми токсичної дії отрут сполук металічних елементів?
8. Як токсичні мікроелементи можуть впливати на структуру та функції деяких органел?
9. Наведіть приклади хімічних елементів, що виявляють канцерогенну дію на організм.
10. Які білки із специфічними металозв'язуючими властивостями беруть участь у транспорті сполук металічних елементів у клітину?
11. Яка роль металотіонеїнів у запобіганні інтоксикації організму йонами металів?
12. Опишіть наслідки отруєння людини сполуками Плюмбуму, Меркурію, Кадмію, Арсену, Берилію, Алюмінію?

ГЛАВА 7. ОТРУТИ ТВАРИННОГО, РОСЛИННОГО, БАКТЕРІАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Джерелами токсинів можуть бути і прості мікроорганізми, і високоорганізовані хребетні.

За хімічною структурою токсини різноманітні: аліфатичні, ароматичні та гетероциклічні сполуки, що відносяться до алкалоїдів, стероїдів, поліпептидів та інших груп біологічно активних речовин.

Токсини можуть викликати гостре чи хронічне отруєння, уражуючи при цьому майже всі системи організму.

До організмів, що продукують токсини, відносяться:

- бактерії;
- гриби;
- вищі рослини;
- безхребетні тварини;
- хребетні тварини.

1. Механізми дії зоотоксинів

1.1. Властивості зоотоксинів

Зоотоксини мають різний хімічний склад і можуть бути у тварин різних класів – від найпростіших до ссавців. Отрута уводиться в орга-

нізм жертви за допомогою отруйного жала (оси, бджоли, павуки), зубів, що мають внутрішній канал для уведення отруту з отруйних залоз (змій) або плавників (риби). У залежності від глибини укусів отрута може попасти під шкіру, у м'язи або, більш небезпечно, в судини.

Отрути містять білки, аміни, ліпіди, стероїди, глікозиди, амінополісахариди, хінони, вільні амінокислоти, гістамін, серотонін та інші речовини.

Отрути в організмі накопичуються залежно від їхнього хімічного складу, розмірів молекули, дози, градієнту концентрації, розчинності, ступеню йонізації, потоку крові у тканині. При укусі отрута може абсорбуватись за механізмом активного чи пасивного транспорту. Отрута може накопичуватись в одному чи декількох органах-мішенях.

Основними компонентами тваринних отрут є білки, поліпептиди і глікозиди. Отрути містять значну кількість ферментів (найчастіше гіалуронідазу, протеази), які спричиняють розпад білків. Компоненти отруту можуть сприяти руйнуванню клітин тканин (цитолітична дія) та еритроцитів (гемоліз). Такі дії, зокрема при укусі змій, викликають значне ураження тканин, а також нервової, травної та серцево-судинної систем, порушують систему згортання крові. Крім того, білки отруту нерідко у людини викликають анафілактичні реакції, а багато комах виділяють при укусі органічні кислоти, що подразнюють шкіру і викликають токсичний дерматит.

1.2. Токсини рептилій

Зміїні отрути переважно білкової природи. Їхня нейротоксичність зв'язана з ураженням центрального та периферичного відділів нервової системи, порушенням ритму та провідності серця. Часто розвивається синдром дисемінованого внутрішньо-судинного згортання, що різко порушує кровозабезпечення органів та тканин.

За механізмом токсичної дії отрути змій всіх видів поділяються на 3 групи:

- переважно нейротоксичної (курареподібної) дії, що викликає параліч рухової та дихальної мускулатури. Отрути кобри та

інших змій родини аспідів, морських змій тропічних прибережних вод можуть пригнічувати дихальний та судинноруховий центри головного мозку;

- переважно геморагічної дії, що викликає згортання крові і проявляє місцеву набряково-некротичну дію (отрути гадюкових – гюрзи, ефи, звичайних гадюк, а також щитомордників звичайного, далекосхідного, скалистого);
- як нейротоксичної, так і геморагічної дії (гримучі змії Центральної та Південної Америки, австралійські аспіди, деякі види гадюкових тропічної фауни, що населяють переважно Африку та Близькій Схід).

При ураженні ЦНС виникає пригломшений стан, розвивається інтоксикаційний психоз, нейротоксична дія обумовлює парестезії, судоми та периферичні парези. Особливо тяжко проходить токсична міастенія (при отруєнні тетродотоксином – отрутою кобри), зазвичай вона супроводжується порушенням дихання аж до повного його зупинки.

При попаданні значної кількості отрути змій безпосередньо в кровоносне русло виникає запаморочення, головний біль, нудота, блювота, пронос, тахікардія, зниження артеріального тиску, глибокий колапс.

У місці укусу змій, як правило, виникає набряк тканин, гіперемія і гематома, які можуть поширюватись ураженою кінцівкою і спричиняти біль.

Якщо після укусу не виявляється значної місцевої реакції, то, очевидно, це був укусу не отруйної тварини.

Серед більше, ніж 3500 видів змій приблизно 400 отруйні і небезпечні для людей.

Отрути змій – це складні суміші білків та пептидів, катіонів макроелементів (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}); невеликих кількостей мікроелементів (Zn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+}). Деякі зміїні отрути містять вуглеводи, ліпіди, аміни, вільні амінокислоти.

Взагалі, у зміїних отрутах міститься не менше 25 ферментів, хоч в окремих отрутах можуть міститись лише деякі з них. Протеази каталізують руйнування тканинних білків і пептидів. В отрутах деяких видів змій може бути декілька різних протеолітичних ферментів.

Під дією отрути гримучих змій змінюється стійкість кровоносних судин, порушуються механізми коагуляції крові, відбуваються зміни серцевої та легеневої діяльності, порушується нервова та кровоносна системи. У більшості випадків смерть людини настає через 18-32 години після укусу.

Зниження артеріального тиску – головна причина при укусах змій *Crotalids*. Це пов'язано із зменшенням кровообігу внаслідок збільшення проникності капілярів, втратою рідини, білків і еритроцитів.

Отрути змій, наприклад, тигрової змії, тайпану, морських змій, що відносяться до родини *Elapidae*, містять нейротоксини, які вибірково діють на механізми передачі нервового імпульсу в холінергічних нервово-м'язових синапсах. Токсини β-бунгаротоксин, кротоксин, нотексин, тайпоксин проявляють активність фосфоліпази A₂. Слід відзначити, що більшість відомих фосфоліпаз A₂, що виділяються, наприклад, з підшлункової залози ссавців, бджолоїної отрути, не дивлячись на високу специфічну ферментативну активність, не виявляють нейротоксичність.

Нейротоксичні фосфоліпази зміїних отрут пригнічують спонтанне та викликане збудженням вивільнення ацетилхоліну нервовими закінченнями нейронів, що відповідальні за моторику, а також деякими холінергічними нейронами вегетативної нервової системи. Ці токсини не проникають через гематоенцефалічний бар'єр і тому їхній ефект виявляється лише на периферії, головним чином у нервово-м'язових синапсах.

Основні клінічні ознаки отруєння, що обумовлені дією нейротоксинів при укусах змій: м'язові болі при русі, параліч нервів, що іннервують язик, горло, парез кінцівок, порушення серцевої діяльності, гіперкаліємія, параліч дихальної мускулатури.

У досліджах на мишах DL₅₀ для отрути тайпоксину становила 0,002 мкг/г, для β-бунгаротоксину – 0,025 мкг/г.

Лікування укусів отруйних змій високо спеціалізоване, майже кожне отруєння вимагає індивідуальних специфічних методів. Проте, при укусах змій треба пам'ятати, що:

- отруєння зміїною отрутою вимагає невідкладної медичної допомоги;

- отрута – складна суміш речовин і вибір антидоту обумовлений їхньою багатофункціональністю;
- не кожен укусу отруйної змії закінчується отруєнням.

Багато токсинів білкової природи обумовлюють утворення антитіл.

Отрути ящірок *Heloderma suspectum* та *H. horridum* виділяють отруту з отруйних залоз нижньої челюсті через протоки поблизу основ великих зубів. Отрута містить серотонін, амінооксидазу, фосфоліпазу А та має протеолітичну, а також гіалуронідазну активність. Великі дози отрути *Heloderma* знижують артеріальний тиск через зменшення об'єму кровообігу, викликають тахікардію та дихальну недостатність.

1.3. Токсини членистоногих

Є понад мільйона видів членистоногих, які поділяють на 25 класів. Проте, тільки близько 10 класів отруйні. Серед них клас павукподібних (скорпіони, павуки, сольпути, кліщі), клас багатоніжок (стоніжки, тисячоніжки), клас комах (водяні жуки, клопи-хижаки), жуків, лускокрилих (метелики, моль, гусениці) та перетинкокрилих (мурашки, бджоли, оси). Більшість членистоногих не мають довгих і міцних зубів чи жал для проникнення через шкіру людини.

Є повідомлення, що від укусів скорпіонів гине декілька тисяч людей в рік, тоді як смертельні укуси павуків не перевищують 200 випадків в рік у всьому світі.

Серед скорпіонів небезпечний скорпіон *Centruroides exilicauda*.

Нейротоксичні фракції отрути скорпіона класифікують на основі їхніх молекулярних розмірів. Токсини з коротким ланцюгом містять 30-40 залишків амінокислот з 3 або 4 дисульфідними зв'язками і впливають на калієві чи хлоридні канали в клітинній мембрані. Токсини з довгим ланцюгом містять 60-70 амінокислот з 4 дисульфідними зв'язками і впливають на провідність натрієвих каналів.

Симптоми отруєння значно відрізняються в залежності від виду скорпіона. Укус скорпіона родини *Vejoividae* викликає незначну біль,

припухлість, болючість і слабку парестезію. У постраждалих розвивається тахікардія і гіпертензія, є скарги на утруднення ковтання, можливі атаксія та неузгодженість роботи м'язів.

Нейротоксичні поліпептиди отрути скорпіона мають видову специфічність. Одні з них вибірково паралізують комах, інші діють переважно на ссавців. Механізм дії нейротоксинів полягає в уповільненні інактивації швидких натрієвих каналів електрозбудливих мембран, що викликає їхню стійку деполяризацію. Цю дію нейротоксини виявляють в низьких концентраціях (порядку 10^{-9} - 10^{-7} моль/дм³), що вказує на високу селективність їхнього зв'язування з компонентами йонного каналу. Зв'язування токсинів з мембраною суттєво залежить від мембранного потенціалу і зменшується при його зниженні. У результаті деполяризуючої дії нейротоксинів збільшується звільнення нейромедіаторів і нейромодуляторів з нервових закінчень та фізіологічних депо (катехоламінів, ендорфінів, циклічних нуклеотидів). При порушенні нейрогуморальної регуляції виникає низка патологічних реакцій: порушується скорочення скелетної та гладенької мускулатури, змінюється тонус судин та робота серця, уражується нервова та ендокринна системи.

Павуків є приблизно 30000 видів. Серед них укуси близько 200 видів небезпечні. Отрути павуків дуже складні за складом. Нейротоксичними є отрути павука-вдови і трав'яного павука (діють на нейромедіатори), павуків-скаунів та павуків-ткачів, отрути яких блокують активність Ca^{2+} -каналів.

Хімічний склад та механізм дії отрути павуків різноманітні.

Каракурт – (*Lathrodictes tredecimguttatus*) – отуйний павук. Поширений в Північній Африці, Західній Азії, Південній Європі, в тому числі в Україні. На людину і тварин сам не нападає, кусає, коли його потривожать. Особливо небезпечні укуси самок; вони викликають гангренозний розпад тканин, інколи тяжке отруєння із смертельним кінцем. На місці укусу – гострий біль, який розливається по всьому тілу, характерні холодний піт, синюшність шкіри, судоми, утруднене дихання, парези, коматозний стан.

Лікування: введення протикаракуртової сироватки, внутрішньовенне введення 10% розчину магній сульфату, а також знеболюючі засоби.

Тарантул – збірна назва павуків з родини павуків-вовків (*Licosidae*). Ці павуки більш-менш отруйні, але для людини небезпеки не представляють. Укус тарантула нагадує укуси оси-шершня.

1.4. Токсини комах

Токсини гусениць, молі, метеликів містять аристокхолінові кислоти, карденоліди, гістамін та фібрінолітичний білок. Під дією токсину порушується згортання крові (синдром дисемінованого внутрішньо-судинного згортання).

Отрута з жала деяких видів лускокрилих викликає кровотечний діатез (викликає геморагії з можливим смертельним наслідком).

Серед мурашок небезпеку являє мурашка-жнець (*Pagonomyrtes*), вогняні мурашки (*Solenopsis*), та малі вогняні мурашки (*Ochetomyrtes*).

Отрути мурашок дуже відрізняються. Деякі отрути білкові, інші – суміш амінів, гістаміну, гіарулонідази та фосфоліпази А. Отрута мурашки *Formicinae* містить приблизно 60% форміатної кислоти.

У отрутах вогняних мурашок мало поліпептидів і білків, але багато алкалоїдів.

При багаторазових ужаленнях мурашок з'являється нудота, блювота, запаморочення, пітливість, утруднення дихання, ціаноз, можливі кома і навіть смерть.

Серед бджіл найбільш розповсюджені жалячі бджоли – *Apis mellifera mellifera* та африканська бджола *A. mellifera adansonii*.

Отрута серед інших компонентів містить *апамін* та *мелітин* у взаємодії з фосфоліпазою А₂, гіалуронідазою, гістаміном, дофаміном та клітинно-дегрануючим білком. Вважається, що 50 ужалень можуть викликати дихальну дисфункцію, внутрішньосудинний гемоліз, підвищення артеріального тиску, ушкодження міокарду, зміни у печінці, шок та ниркову недостатність. При 100 ужаленнях та більше може наступити смерть.

Бджолина отрута – *анітоксин* – являє собою безбарвний колоїд з характерним запахом, що нагадує запах меду, з гірким пекучим смаком. У бджолиній отруті міститься 41% твердих речовин.

Хімічний склад та механізм дії отрути дуже складні. Він є складним комплексом жироподібних та мінеральних речовин, амінокислот і білків.

Хімічний склад отрути змінюється з віком бджоли. Так, найбільша кількість мелітину виділяється на 10 день, а гістаміну на 35-40 день. Фосфоліпаза A_2 каталізує гідроліз фосфоліпідів. Лізолецитин, який при цьому утворюється, руйнує мембрани еритроцитів. Фосфоліпаза A_2 виявляє нейротропну дію і порушує звільнення медіаторів з нервових закінчень.

Своєрідність хімічного складу бджолиної отрути визначає широкий спектр її фізіологічної дії. Бджолина отрута має гангліоблокуючу дію, обумовлену в основному деполаризуючим впливом мелітину на мембрану нервових клітин. Бджолина отрута виявляє виражену дію на серцево-судинну систему. Під її впливом значно збільшується мозковий рух крові на фоні зниження кров'яного тиску. Це застосовується для лікування гіпертонічної хвороби.

Отрута помітно збільшує коронарний потік крові, виявляє антиаритмічну дію.

У складі бджолиної отрути виявляються такі хімічні елементи: Н, С, О, N, К, Са, Fe, Mg, F, Cu, Zn, S, Mn, I, Cl.

Бджолина отрута стійка до дії кислот та лугів, до коливань температури. При нагріванні до 100°C та заморожуванні не змінюється її склад. Але під впливом травних ферментів вона руйнується. На повітрі отрута швидко висихає, але в сухому стані зберігає свою активність протягом декількох років.

Бджолина отрута навіть у розведенні 1:50000 зберігає стерильність, абсолютно не містить мікроорганізмів.

Бджолина отрута діє на організм людини у значній мірі у залежності від числа та локалізації укусів, а також від індивідуальної чутливості.

Великі кількості бджолиної отрути крім місцевої реакції (поява болючості, печіння, припухлості, почервоніння в місці укусу) викликають й загальну реакцію. У легких випадках з'являється нездування, підвищується температура, виникає головний біль, з'являються висипання у вигляді кропивниці. У більш тяжких випадках до цих симптомів додається блювота, пронос, задишка, ціаноз,

частішання пульсу, зниження артеріального тиску, втрачається свідомість, настає гемоліз еритроцитів, гематурія, судоми.

Механізм токсичної дії бджолиної отрути складний і є результатом комплексного впливу багатьох компонентів отрути на різні органи та системи.

У токсичних дозах отрута викликає руйнування еритроцитів (гемоліз).

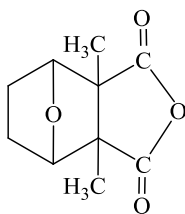
Фосфоліпаза пригнічує фермент тромбокіназу, який необхідний для нормального згортання крові. Бджолина отрута знижує активність цього ферменту, тому при отруєнні можливе підвищення кровоточивості та крововиливи під шкіру.

У родині твердокрилих, тобто жуків, є близько 25 000 видів, деякі з них отруйні. Отруйні властивості мають представники родів майок (*Meloe*), шпанських мушок (*Lytta*), наривників (*Mylabris*).

Гемолімфа всіх наривникових жуків отруйна. Гемолімфа майок, шпанських мушок і наривників уражує в основному устя фолікулів. Рани, подряпини та зволоження шкіри сприяють всмоктуванню отрути з наступним розвитком загальних симптомів отруєння. У тяжких випадках можливі гломерулонефрит, цистит. Сечовипускання стає болючим.

Діючою речовиною гемолімфи наривників є *кантаридин*:

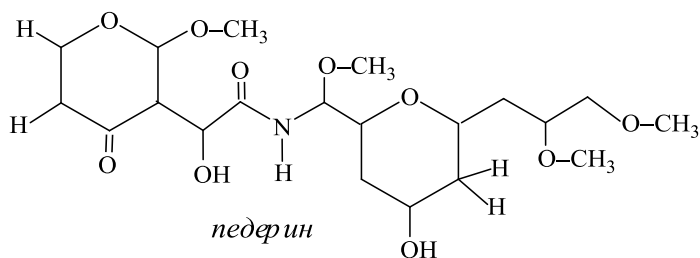
На дослідах з експериментальними тваринами DL_{50} кантаридину становила 1 мг/кг. Від дії кантаридину виникає різка гіперемія слизових оболонок, утворюються виразки та геморагії.



кантаридин

Дифузні ураження виявляються в печінці та нирках. Застійні явища в ЦНС обумовлювали порушення умовно-рефлекторної діяльності і розвиток паралічу в експериментальних тварин.

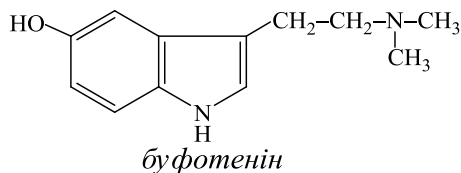
Гемолімфа хижих жуків родини стафілінідів *Paederus riprius* попадаючи на шкіру викликає папульозний дерматит, що уражує глибокі шари шкіри. Діючою речовиною гемолімфи цих жуків є *педерин*:



1.5. Токсини земноводних

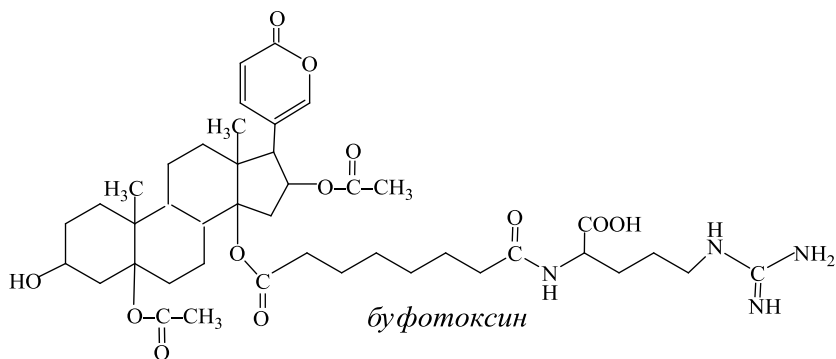
Серед земноводних найбільш поширеною є звичайна жаба (*Bufo bufo*). Шкіра жаб має багато отруйних залоз. Отруйні залози в шкірі, яка не захищена від кровососних комах, є основним засобом захисту від ектопаразитів. При потраплянні отрути жаби на слизові оболонки очей людини вона викликає сильне подразнення, біль, кон'юктивіт і кератит.

Фізіологічно активні речовини отрут жаб за хімічною природою становлять декілька груп речовин – похідні індолу (*триптамін*, *серотонін*, *буфотенін* та ін.). Буфотенін має формулу:



В отруті жаб є також катехоламіни, зокрема адреналін. Токсичність зумовлена в основному кардіотонічними стероїдами, які представлені вільними та зв'язаними генінами (буфогенінами).

Карденоліди подібні до агліконів серцевих глікозидів наперстянки. Серед зв'язаних генінів найбільше значення має *буфотоксин* – естер буфогеніну з дипептидом суберларгініном:



Через високу токсичність буфогеніни як серцеві засоби застосовуються обмежено.

Отрути жаб різних видів мають різні набори буфодієнолідів, що входять до складу буфотоксинів. З ферментів в отруті в достовірних кількостях є тільки фосфоліпаза.

Отрута жаб має широкий спектр фізіологічної активності, який обумовлений своєрідним хімічним складом.

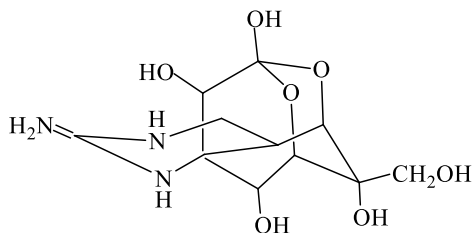
У нетоксичних дозах отрута жаб виявляє антигельмінтну, протишокову, протипухлинну дію.

Таблиця 9

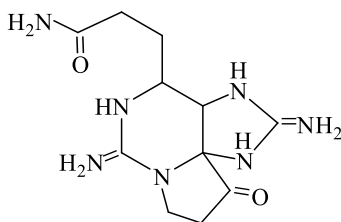
Порівняльна токсичність деяких зоотоксинів

Токсин і його джерело	LD ₅₀ (миші), мг/кг
Нейротоксин кобри	0,075
Нейротоксин скорпіона	0,009
Сакситоксин (з дипофлагелят)	0,008
Тетродотоксин (з риби фугу)	0,008
Батрахотоксин (отрута з шкіри амфібій)	0,002

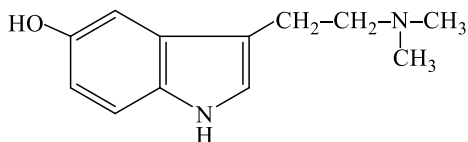
Зоотоксини



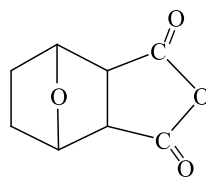
*тетродотоксин
(риби)*



*сакситоксин
(молюски)*



*буфотенін
(земноводні)*



*кантаридин
(жуки)*

2. Хіміко-токсикологічна характеристика токсинів рослинного походження

2.1. Токсикологічна класифікація рослин

Є різні класифікації отруйних рослин, що базуються на складі чи токсичній дії біологічно активних речовин. Виділяють безумовно отруйні рослини, серед них і особливо отруйні, та групу умовно отруйних, які є токсичними при певних умовах зростання, при ферментативній дії грибів на цих рослинах, мікроорганізмів. Наприклад, отруйний глікозид *соланін* накопичується у бульбах картоплі, які позеленіли на світлі.

Отруйними також вважають рослини, які виробляють токсини (фітотоксини) та алкалоїди, що навіть у незначних кількостях викликають смерть чи ураження організму людини та тварин.

Так, наприклад, конюшина накопичує у молодих пагонах значну кількість глікозидів, до складу яких входять ціаніди. Таким способом конюшина захищається від знищення равликами.

Є дослідження про побічну дію при застосуванні різних трав: живокосту, купайла, білокопитнику, сенни, самосилу, шоломниці, валеріани, стефанії, магнолії.

2.2. Особливості токсичної дії рослинних отрут

Токсична дія рослин на тварин та людину може суттєво відрізнятися. Особливо токсичні для людини беладона та дурман зовсім не отруйні для гризунів, собак, курей, дроздів, колорадського жука, але є отруйними для качок. Отруйні ягоди конвалії не є токсичними для лисиць. Отруйні для людини плоди омели розповсюджуються виключно птахами. Чутливість до опію коня та собаки в 10 разів менша, ніж у людини, у голубів – у 100, у жаб – 1000 разів.

Отруйні рослини є причиною більшості випадків отруєння людини та тварин. Отруєння рослинами найчастіше бувають харчові.

Рідше отруєння буває внаслідок вдихання отруйних виділень (дистанційне отруєння багном (багульником), хвойними, рододендронами, ароїдними). Крім того, можливі контактні пошкодження шкіри та слизових оболонок внаслідок сильних алергічних реакцій (кропива, борщівник, молочаї). Респіраторно-контактні отруєння трапляються при заготівлі, переробці рослинної сировини (тютюн, беладона, чемериця, жовтець, червоний перець, чистотіл та ін.).

Респіраторні отруєння бувають при тривалому перебуванні у заростях рослин із сильно пахучими квітами (магнолія, лілія, рододендрон, мак, люпин, черемха та ін.).

Отрути рослин у залежності від хімічної природи сполук відрізняються за вибірковістю токсичної дії і уражують різні системи органів.

Часто, особливо у тяжких випадках, проявляється загальна комплексна дія на організм, нерідко з колапсом та коматозним станом. Вибірково-токсична дія будь-якої отрути виявляється за відповідною симптоматикою, яка властива саме цій групі сполук.

Але у багатьох рослинах є цілий комплекс біологічно активних речовин, при чому одні з них можуть збільшувати чутливість організму до дії інших. Сильне подразнення шлунково-кишкового тракту тіоглікозидами, сапонінами та деякими алкалоїдами сприяє більш інтенсивному всмоктуванню інших токсинів. Деякі токсичні речовини можуть накопичуватись в організмі (токсини ефедри, папоротника-орляка, наперстянки тощо).

Через кумуляцію фітотоксинів в організмі тварин токсичними є також продукти тваринництва. Токсини можуть накопичуватись в організмі тварини поступово. Відомі випадки отруєння свининою, в жирі якої накопились токсичні речовини з насіння жабрію.

2.3. Основні токсичні речовини рослин

Основними токсинами рослин є алкалоїди. Відомо більше 5000 видів алкалоїдів, багато з них різного ступеню токсичні.

Через вибіркочу дію багатьох алкалоїдів на різні органи і системи людини та тварин вони застосовуються як ліки.

Алкалоїди класифікують за гетероциклом.

Алкалоїди піролізидину мають мутагенні та канцерогенні властивості, присутні у багатьох травах, що відносяться до роду *Senecio* – астрових, бобових, бурачникових, в меншій кількостях в живокості та купайлі.

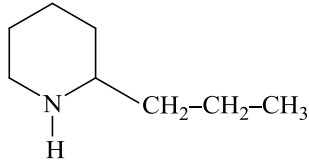
Алкалоїди піролізидину виявляють токсичну дію на декілька органів та систем, але основною їхньою мішенню є печінка.

Алкалоїди піролізидину уражують серцево-легеневу систему. Серцево-легеневі ускладнення проявляються як проліферація ендотеліальних клітин, гіпертрофія середнього шару артеріальних судин, легенева артеріальна гіпертензія, гіпертрофія правого шлуночка та легеневого серця.

Серед алкалоїдів піридинового і піперидинового ряду найбільш токсичними є коніїн, нікотин, лобелін.

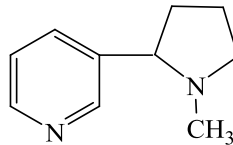
Коніїн (*α-пропілпіперидин*) – є безбарвна масляниста рідина з сильним неприємним запахом, є головним алкалоїдом плямистого омегу, боліголову або плямистої цикути *Conium maculatum*.

Викликає параліч ЦНС, закінчень рухових і чутливих нервів, порушує дихання. За свідченнями істориків, олією *S. maculatum* був отруєний давньогрецький філософ Сократ.



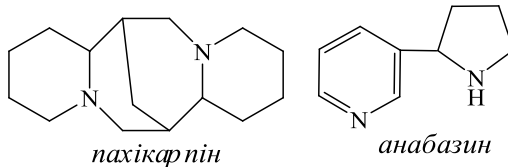
коніїн

Нікотин – безбарвна рідина, майже без запаху. Нікотин є нервовою отрутою, діє у першу чергу на ганглії вегетативної нервової системи, спочатку збуджуючи, а потім паралізуючи їх. Нікотин проникає крізь плаценту. Нікотин міститься в тютюні *Nicotiana tabacum*, польовому хвощі, плаунах.



нікотин

Як і нікотин, похідними піридину і піперидину є близькі за будовою та дією *анабазин* і *пахікарпін*, що міститься в софорі і термопсисі ланцетоподібному.

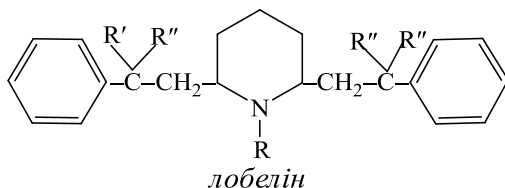


пахікарпін

анабазин

Лобелін – [1-метил-2-фенацил-6-(2'-феніл-2'-оксіетил)-піперидин]. Є сильним стимулятором при зупинці чи ослабленні дихання.

Особливо дієвим є при рефлекторних зупинках дихання. Дуже токсичний.

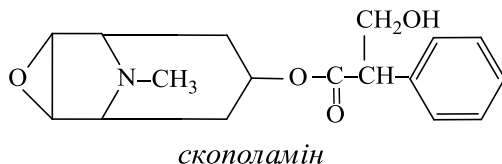
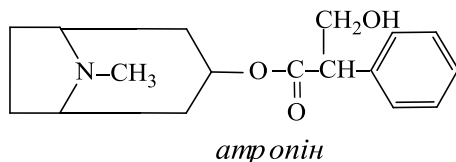


Важливими алкалоїдами піролідинового і піперидинового ряду є *гіосциамін* і *скополамін*. Лівообертаючий стереоізомер *атропіну* називається *гіосциаміном*. Він широко розповсюджений у рослинах і перетворюється в атропін при нагріванні. Гіосциамін міститься в блекоті. Рослини та насіння всіх видів блекоти дуже отруйні. Блекота також містить атропін, скополамін.

Скополамін є і в рослині родини пасльонових скополії. В скополії є також атропін.

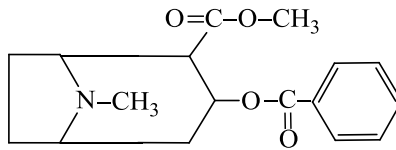
Гіосциамін, скополамін, атропін містять дурман, беладона. Всі частини цих рослин дуже отруйні.

Атропін паралізує клітини, що іннервуються парасимпатичними нервами, викликає розширення зіниць, прискорює пульс, зупиняє спазми кишечника. При отруєнні атропіном виникає сильне збудження, потім – пригнічення. Застосовується як спазмолітичний засіб. Гіосциамін у два рази активніший, ніж атропін.



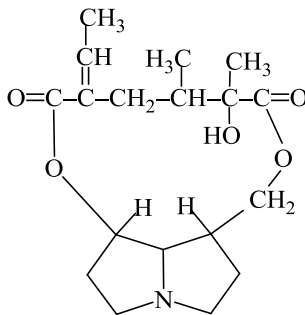
Кокаїн є головним алкалоїдом листя *Erythoxylon coca*, що зростає у Південній Америці і на острові Ява. Кокаїн за хімічною будовою є 2β-карбометокси-3β-бензоїлокситропан, інакше метиловий естер бензоїллекгоніну.

Кокаїн застосовується як місцево анестезуючий засіб, який знижує чи повністю пригнічує збудливість чутливих нервових закінчень, гальмує проведення збудження нервовими волокнами. При нанесенні на слизові оболонки та при уведенні під шкіру викликає місцеву втрату чутливості. При всмоктуванні викликає ейфорію, збудження, а потім гальмування нервової системи. При повторному застосуванні може розвинути хвороблива пристрасть – кокаїнізм. Вища добова доза кокаїну для людини – 0,03 г.



кокаїн

Із піролізидинових алкалоїдів у жовтозіллі (крестовник) міститься *платифілін*.

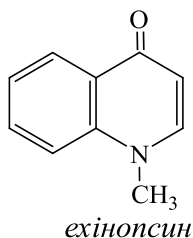


платифілін

Вплив платифіліну на периферичні холінреактивні системи організму наближається до атропіну, але менш активний.

Платифілін заспокоює ЦНС, особливо судиннорухові центри, має спазмолітичну дію. Застосовується як холінолітичний, спазмолітичний, знеболюючий засіб, а також для розширення зіниць.

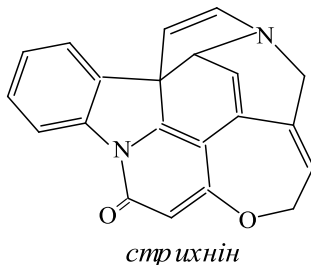
Рослина з родини складноцвітних крутай (головатень) містить алкалоїд хінолінового ряду *ехінопсин* (*N*-метил-γ-хінолон). Ехінопсин не є нативним алкалоїдом. Він утворюється при обробці розведеними розчинами лугів насіння крутаю. Ехінопсин близький за дією до стрихніну, дуже отруйний.



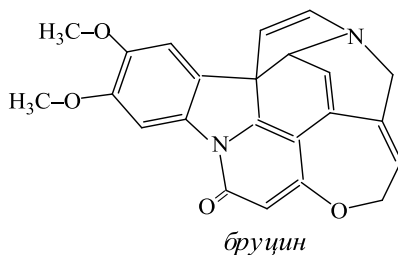
Застосовується при ураженнях периферичного і центрального рухового нерва, міопатії, при астеничних станах.

Стрихнін – головний алкалоїд численних видів блювотного горіху, невеликого вічнозеленого тропічного деревця з отруйними коренями і насінням, що містять стрихнін, кураре і ін. Кураре – суміш згущених екстрактів з рослин родів *Strychnos* (Чілібуха). Попавши в кров, кураре блокує передачу нервових імпульсів з рухових нервів на скелетну мускулатуру, викликаючи розслаблення м'язів.

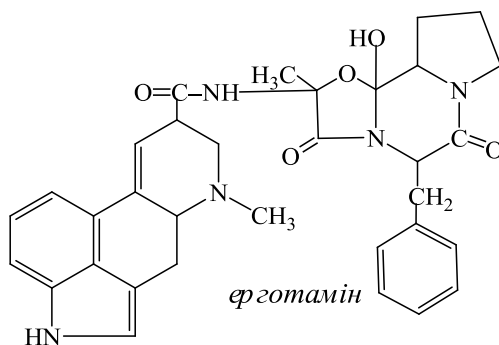
Стрихнін є сильною отрутою, що діє на нервову систему. Він швидко всмоктується слизовими оболонками і повільно виводиться з організму.



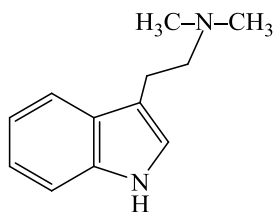
Близьким за будовою та дією до стрихніну є *бруцин*. Стрихнін і бруцин є похідними індолу. До цієї групи відноситься також *резерпін*, що міститься в раувольфії зміїній.



Серед індольних алкалоїдів можна відзначити *галантамін* з пролісок, *вінканін* з барвінку, *ерготамін* з ріжків (споринья). Ріжки містять багато алкалоїдів – похідних лізергінової кислоти, гістамін, тирамін, холін, ацетилхолін, а також алкалоїди *ергометрин*, *ерготоксин*. Алкалоїди ріжків застосовуються при спазмах судин, гіпертонії. Ерготамін ефективний при мігрені.



Похідне індолу алкалоїд *диметилтриптамін* за будовою близький до серотоніну, є одним з головних медіаторів. Міститься в рослинах *Mitosa tenuiflora*, *Diplopterus cabrerana* та інших. Диметилтриптамін є психоактивною речовиною, викликає візуальні та слухові галюцинації. Трави, що містять диметилтриптамін, часто застосовували в своїх обрядах шамани Південної Америки.



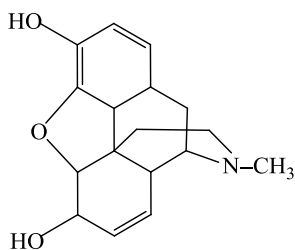
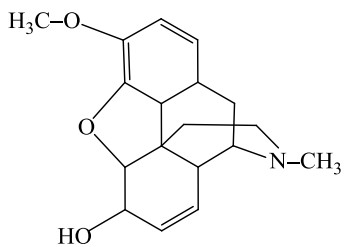
диметилтриптамін

Снодійний мак містить бензилізохіноліновий алкалоїд *папаверин*, фенантренохінолінові алкалоїди *морфін*, *кодеїн*.

Морфін – головний алкалоїд опію, молочного соку незрілих плодів снодійного маку *Papaver somniferum*. Метилловий естер морфіну – *кодеїн*.

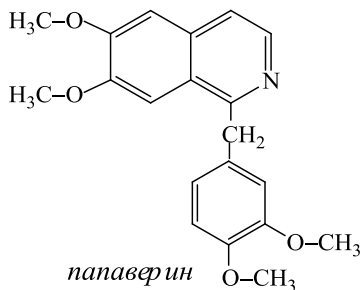
Морфін є сильним анальгетиком, має снодійну дію, викликає ейфорію, що обумовлює звикання до морфіну – *морфінізм*. Гальмує умовні рефлекси та підсилює дію снодійних і місцево анестезуючих засобів. Він збуджує блювотний центр і знижує збудливість дихального центру та центру кашлю, гальмує рухову і секреторну активність шлунково-кишкового тракту, знижує основний обмін, має знеболюючу дію.

Синтетичні замінники – *лідол*, *промедол*, *фенадон* та інші.

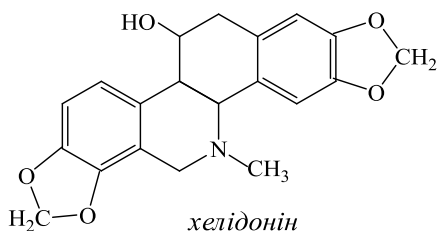

морфін

кодеїн

Папаверин – один з алкалоїдів снодійного маку *Papaver somniferum*.

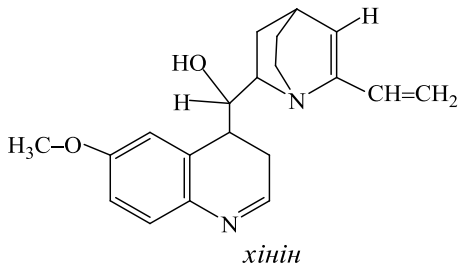
Застосовується при спазмах кровоносних судин при стенокардії, гіпертонії, мігрені, при спазмах гладенької мускулатури органів черевної порожнини (холецистит, спастичний коліт, спазми сечогінних шляхів).



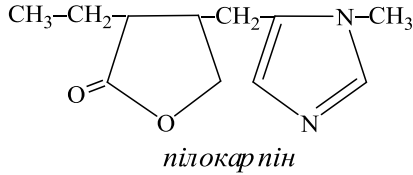
Чистотіл з родини макових містить алкалоїди бензофенантренинового ряду *хелідонін*, *сангвінарин*. Хелідонін депресивно діє на ЦНС, викликає легкий наркоз.



Хінін – алкалоїд кори хінного дерева. В основі будови хініну є дві зв'язані між собою циклічні системи – *хінолін* та *хінуклідин*. Він застосовується за його специфічною токсичністю по відношенню до плазмодіїв – збудників малярії. Проте хінін збуджує мускулатуру, що може мати патологічні наслідки. Хінін викликає дистрофію зорового нерву, сліпоту, розлади ритму серця.



У вічнозеленому пілокарпусі з родини рутових міститься імідазольний алкалоїд *пілокарпін* з групи холіноміметичних засобів. Застосовується для лікування глаукоми та інших хвороб очей.



Пілокарпін може виявляти побічну дію: порушення дихання, брадикардію, порушення серцевого ритму та функцій системи травлення.

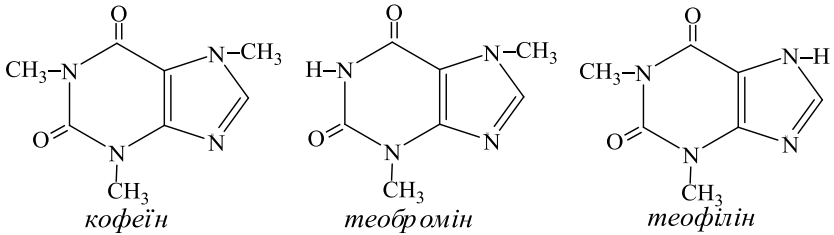
Алкалоїди пуринового ряду – *кофеїн*, *теобромін*, *теофілін*.

Кофеїн міститься в насінні кавового дерева *Coffea arabica*, листі чайного куща *Thea sinensis*, горіхах кола *Cola nitida* та деяких інших рослинах. Збуджує ЦНС та серцево-судинну системи. Застосовується як стимулюючий засіб, при отруєнні наркотиками тощо.

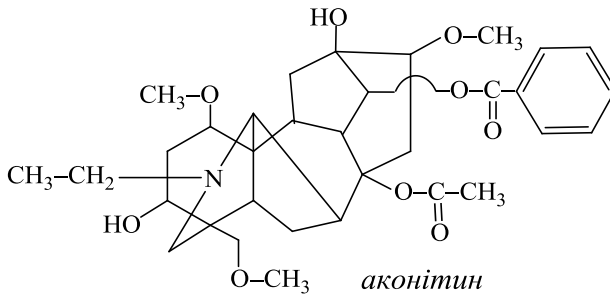
Систематичне вживання кофеїну може викликати звикання. Можливі психічні розлади, пов'язані із вживанням кофеїну – «*кофеїнізм*». Вони характеризуються занепокоєнням, нервозністю, збудженням, безсонням, м'язовими посмикуваннями, шлунково-кишковими розладами. При споживанні понад 1 г кофеїну можуть виникнути м'язові посмикування, серцева аритмія, неспокій. Близько 10 г кофеїну можуть викликати судоми, зупинку дихання і смерть.

Теобромін міститься до 1,8% в бобах какао *Theobroma cacao*. Виявляє спазмолітичну та гіпотензивну дію. Застосовується при спазмах судин серця і головного мозку та як сечогінний засіб.

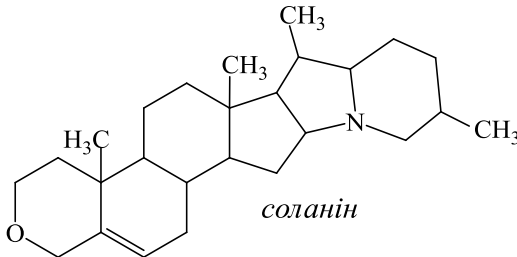
Теофілін в невеликих кількостях міститься в листі чаю. За фармакологічною дією близький до теоброміну, але має більш виражену сечогінну дію. Розширює кровоносні судини серця та мускулатуру бронхів, збуджує ЦНС.



Дитерпенові алкалоїди *аконітин* та близький за будовою *дельсимін* містяться в трав'янистій рослині родини жовтецевих (лютикових), аконіті (борець). Ці речовини отруйні. Застосовуються як знеболюючі і жарознижувальні засоби.

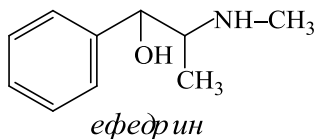


Стероїдний алкалоїд *соланін* міститься в позеленілій від світла картоплі. Соланін має гіркий смак і цим рослина захищається від шкідників.



З ациклічних алкалоїдів в голонасінній рослині з родини ефедрових ефедрі (хвойник) *Ephedra equisetina* міститься алкалоїд *ефедрин*.

Ефедрин збуджує ЦНС, підвищує збудливість дихального центру, викликає звуження судин. Застосовується при гострому зниженні кров'яного тиску, гіпотонії, при бронхіальній астмі, кропивниці, при міастенії, морській хворобі, при отруєнні наркотиками, снодійними засобами.



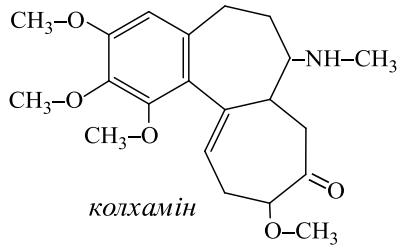
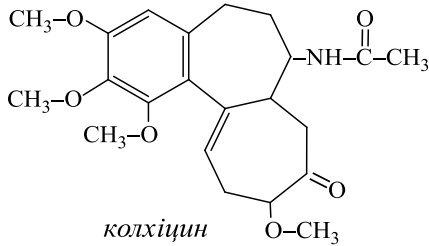
Мескалін (2-(3,4,5-триметоксифеніл)-етиламін) – алкалоїд із групи фенілетиламінів міститься в кактусах *Lophophoria willamsii*, *Echinopsis pachanoi* та інших. Мескалін – галюциноген. Галюциногенні дози мескаліну – 200-500 мг.

При вживанні разової дози мескаліну виникають галюцинації, підвищується сексуальна активність і загострюється чутливість. При токсичних дозах – агресивність, тривога, почуття занепокоєння, неадекватне відчуття простору і кольору, психотичні реакції.



Трава пізньоцвіт (безвременник, колхикум) з родини лілейних містить алкалоїд *колхіцин*. Всі частини рослини отруйні. Токсичний колхіцин діє навіть через шкіру. Викликає збудження, а потім параліч ЦНС. Має мітотичну активність, є отрутою, що діє на ядра клітин. Як засіб для лікування новоутворень застосовують близький

до колхіцину алкалоїд *колхамін*. Колхамін викликає поліплодію у рослин. У медицині застосовується для лікування подагри.

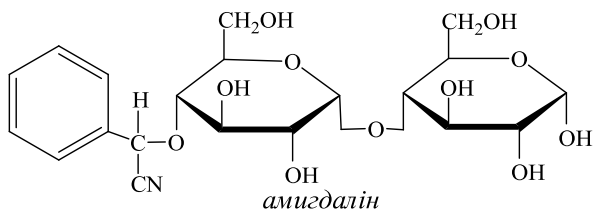


Стероїдні серцеві глікозиди *карденоліди* та *буфадієноліди* є в рослинах родини жовтецевих (лютикових), хрестоцвітних, барвінкових, ластовневих, лілейних, ранникових. Серцеві глікозиди мають кардіотонічну дію, але у великих кількостях є серцевими отрутами.

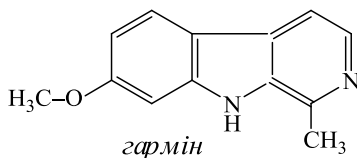
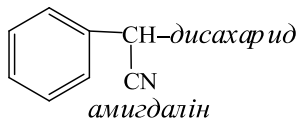
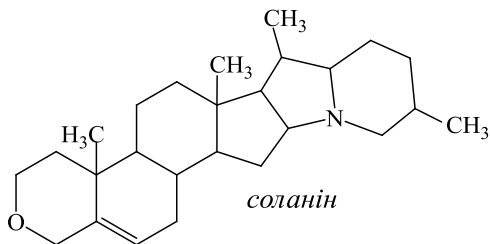
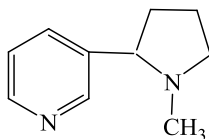
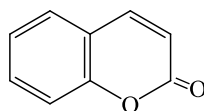
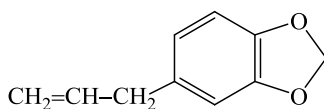
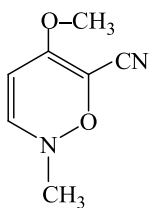
Сапоніни у рослинах є у вигляді стероїдів спіростанового ряду і тритерпенових глікозидів – пентациклічних терпеноїдів .

Сапоніни мають пекучий смак, подразнюють слизові оболонки, викликають рефлекторне збудження блювотного центру, підсилюють секрецію бронхів, викликають гемоліз еритроцитів. Вони майже не всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, але попавши в кров, виявляють резорбтивну токсичну дію, викликаючи параліч ЦНС і гемоліз еритроцитів.

Джерелом отруєння ціанідами є ядра гіркого мигдалю, абрикосу, вишні та інших рослин родини *Rosaceae*, що містять глікозид *амігдалін*, який може у кислому розчині розщеплюватись на виноградний цукор, бензойний альдегід та синільну кислоту.



Токсини вищих рослин



2.4. Побічні ефекти компонентів біологічно активних добавок

Рослинні засоби можуть викликати різні ускладнення, навіть з летальним наслідком.

За даними ВОЗ найчастіше бувають ускладнення при застосуванні ехінацеї, ефедри, часнику, гінкго білоби, женьшеню, кавкави, звіробою, валеріани.

Ехінацея – імуностимулятор, застосовується при лікуванні деяких хвороб вірусної та бактеріальної природи. Внаслідок чого не рекомендується застосовувати ехінацею разом з імунодепресивними препаратами.

Ехінацея може викликати алергічні реакції, зокрема анафілаксію, її слід з обережністю застосовувати при бронхіальній астмі, алергійних ринітах, а також при захворюваннях печінки.

Ефедра здавна відома у китайській медицині. Застосовується у складі БАД для схуднення як імуностимулятор, для лікування респіраторних захворювань, бронхіальної астми, бронхів.

Ефедрин, активний компонент ефедри, прямо і опосередковано стимулює адренорецептори та сприяє вивільненню ендогенного норадреналіну.

Під дією ефедрину підвищується артеріальний тиск і частота скорочень серця, при цьому сила впливу залежить від дози. Судиннозвужувальна дія, спазм коронарних і церебральних артерій можуть призвести до інфарктів міокарду та інсультів.

Результатом сумісного вживання ефедри та інгібіторів моноамінооксидази можуть бути загрозові для життя артеріальна гіпертензія і кома. Нарешті, надмірне застосування ефедри може стати причиною виникнення каменів у нирках.

Часник застосовується для зменшення ризику атеросклерозу і утворення тромбів, зниження артеріального тиску, рівня ліпідів та холестерину в сироватці крові. Така дія зв'язана з *аліцином* у складі часнику та продуктами його біотрансформації. Часник гальмує агрегацію тромбоцитів, тому не треба вживати часник разом з іншими інгібіторами агрегації тромбоцитів.

Вплив женьшеню зв'язується з речовинами, які називають стероїдними сапонінами. Механізм дії подібний до механізму дії стероїдних гормонів. Женьшень може викликати гіпоглікемію, впливати на процеси коагуляції, гальмувати агрегацію тромбоцитів, подовжувати час коагуляції тромбіну і активованого тромбопластину. Антитромбоцитарна активність компоненту женьшеню *панаксинолу* може бути необоротною.

У зв'язку із здатністю женьшеню гальмувати функцію тромбоцитів, можливо варто обмежувати вживання женьшеню перед хірургічними операціями.

Компоненти звіробою гальмують дію серотоніну, норадреналіну, зворотного захвату нейронами дофаміну. Звіробій вступає у взаємодію з багатьма лікарськими засобами, що необхідно враховувати при застосуванні життєво необхідних ліків.

Важливі взаємодії звіробою з імідазолом, лідокаїном, блокаторами кальцієвих каналів, антагоністами серотонінових рецепторів, варфарином, дигоксином. У зв'язку з цим не рекомендується сумісне застосування цих препаратів із звіробоєм, а людям напередодні операції не слід вживати препарати, що містять звіробій.

Валеріана – седативний і снодійний засіб. Потенціює дію барбітуратів, седативний ефект анестетиків і препаратів, які впливають на рецептори ГАМК. Необхідно обережно бути при відміні вживання валеріани для людей з фізичною залежністю через ризик розвитку синдрому відміни, який подібний для відміни бензодіазепінів.

Наведені лікарські рослини є компонентами багатьох БАД. Так, звіробій входить до складу більше, ніж 50 БАД, і ніде не має вказівок на можливість його взаємодії з іншими препаратами. Не враховуються протипоказання та взаємодія з іншими компонентами БАД. Наприклад, екстракт кореня солодки протипоказаний хворим артеріальною гіпертензією, цирозом і холециститом, гіпокаліємією, хронічною нирковою недостатністю, в період вагітності; не рекомендується застосовувати його разом з глюкокортикостероїдами, спіронолактоном, гіпотіазидом і серцевими глікозидами.

Багато лікарських трав містять сполуки, які пошкоджують різні органи і системи. Особливо потенційно небезпечні трави, що містять алкалоїди, які мають мутагенну і канцерогенну дію.

Рослинні отрути, які з давніх-давен застосовувались як лікувальні і профілактичні засоби при багатьох захворюваннях, можуть давати численні побічні ефекти. Необхідна ретельна оцінка лікувальних властивостей компонентів лікарських рослин, побічні ефекти яких особливо вірогідні при передозуванні чи при комбінованій дії.

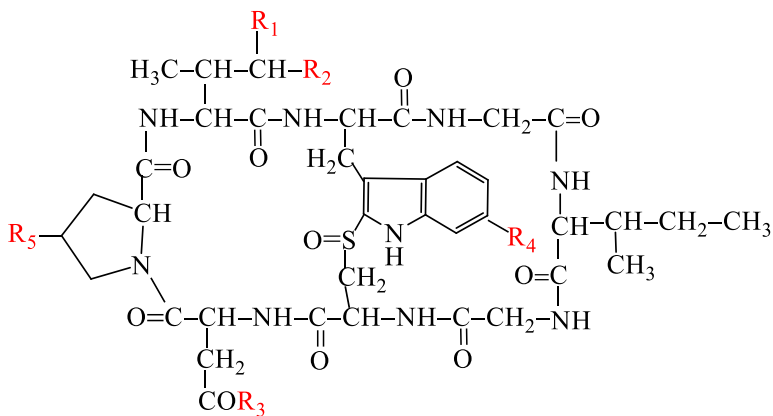
3. Отруєння грибами. Мікотоксини

Мікотоксини являють собою групу потенційно токсичних речовин, що виділяються різними видами грибів. Тільки небагато видів грибів продукують токсини, що викликають смерть при потраплянні усередину. Значно більшою є кількість грибів, що паразитують на харчових продуктах, виділяють токсини, які виявляють небажану дію при хронічному потраплянні в організм у малих кількостях.

3.1. Отруєння блідою поганкою

Бліда поганка (*Amanita phalloides*) належить до класу базидіальних грибів. Плодові тіла та спори блідої поганки смертельно отруйні. Токсини блідої поганки – циклічні пептиди, що містять індольне кільце. Предстаніками цих токсинів є аманітотоксини та фалотоксини.

У плодових тілах грибу зустрічаються 9 різновидів аманітотоксинів, з яких найбільш токсичними є α -, β -, γ - та ϵ -аманітини.



Загальна хімічна формула аманітотоксинів

Таблиця 10

Токсини білої поганки

Аматоксини	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
α-Аманітин	CH ₂ OH	OH	NH ₂	OH	OH
β-Аманітин	CH ₂ OH	OH	OH	OH	OH
γ-Аманітин	CH ₃	OH	NH ₂	OH	OH
ε-Аманітин	CH ₃	OH	OH	OH	OH
Аманін	CH ₂ OH	OH	OH	H	OH
Аманін амід	CH ₂ OH	OH	NH ₂	H	OH
Аманулінова кислота	CH ₃	H	NH ₂	OH	OH
Проаманулін	CH ₃	H	NH ₂	OH	H

Отруєння білою поганкою відбувається аманітотоксинами, оскільки фалотоксини не всмоктуються у шлунково-кишковому тракті.

У більшості країн гриби ряду *Amanita* та *Galerina*, які мають аманітиновий токсин і фалотоксин, є основними причинами отруєнь грибами. Токсини *Amanita phalloides* та подібного *Agaricales* відносяться до найбільш отруйних, що спричиняють летальні наслідки природною речовиною із смертельною дозою 0,1-0,3 мг/кг.

Токсичними є циклічні поліпептиди: фалотоксини (біциклічні гептапептиди), віротоксини (моноциклічні гептапептиди) та аматоксини (біциклічні октапептиди).

Аматоксини та фалотоксини є дуже стабільними, не руйнуються при термічній обробці і зберігаються протягом декількох років. Понад 90% випадків смертельних отруєнь грибами зв'язані із вживанням білої поганки.

Фалотоксини руйнують органели клітин внаслідок лізису мітохондрій і звільненню ферментів, стимулюють полімеризацію G-актинів, підсилюють виділення з клітин йонів Ca²⁺ та K⁺, у плазмі крові необоротно взаємодіють з білками, уражають печінку. Аматоксини необоротно інгібують РНК-полімеразу II, яка відповідає за утворення мРНК. В результаті блокується синтез білка і протягом 24 годин клітина гине.

Отруєння білою поганкою можна умовно розділити на три фази. Перша починається через 6 годин після вживання грибів і характе-

ризується лихоманкою і холероподібною діареєю. На цій фазі отруєння викликається фалоїдином і успішно лікується відновленням електролітного балансу крові. Друга фаза починається через 2-3 дні у вигляді короткочасної ремісії, яка є хибною, потім вона змінюється ще більш небезпечною третьою фазою, що характеризується гепаторенальними симптомами, викликаними дією амаatokсинів на РНК-полімеразу. Руйнування печінки відбувається внаслідок збільшення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) у плазмі. Отруєння амаatokсинами смертельні. Через плацентарний бар'єр аманітини не проникають.

У кожному грамі сирих грибів блідої поганки міститься 0,08 мг α -аманітину та 0,05 мг β -аманітину, всього 0,13 мг. Смертельна доза α -аманітину для людини становить 5-8 мг при пероральному потраплянні отрути. Ні один із запропонованих антидотів не дає позитивних результатів, оскільки гепаторенальні симптоми проявляються тільки після необоротного зв'язування токсинів відповідним ферментом.

Специфічною ознакою отруєння блідою поганкою є відносно великий (6 годин і більше) латентний період. Отруєння грибами літом та восени, що відповідає періоду плодоношення цих грибів, з латентним періодом не менше 5 годин та ураження шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок слід розцінювати як отруєння блідою поганкою.

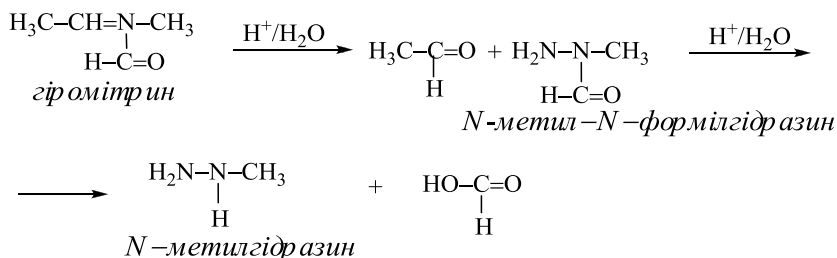
3.2. Отруєння сморчками

Сморчок звичайний (*Gyromitra esculenta*) відноситься до класу сумчастих грибів. Отруйний. Отруйні властивості сморчків визначає група летких речовин – N-метил-N-формілгідразонів, серед яких основним токсичним компонентом є ацетальдегід N-метил-N-формілгідразону або *гіромітрин*.

Вміст гіромітрину становить у середньому 50 мг/кг маси свіжих грибів. Орієнтовна смертельна доза гіромітрину для людини міститься в 0,2–1,0 кг свіжих грибів роду *Gyromitra*.

Гіромітрин у шлунку ссавців гідролізується з утворенням N-метил-N-формілгідразину та N-метилгідразону, що значно перевищують гіромітрин за токсичністю.

Синтетичні метилгідрозини застосовуються як компоненти ракетного палива.



Механізм біотрансформації гіромітрину та продуктів його гідролізу

При токсичній дії похідних гідрозину порушується піридоксальний обмін (обмін вітаміну В₆). В результаті порушуються функції багатьох ферментів (амінотрансфераз, декарбоксилаз, амінооксидази та ін.), коферментом яких є піридоксальфосфат.

При цьому уражується ЦНС, травна система, зокрема печінка, а також кровоносна система, серцево-судинна система, нирки.

У головному мозку через інгібування ферменту глутаматдекарбоксилази зменшується концентрація основного гальмівного медіатора – ГАМК, а при зниженні активності моноамінооксидази накопичуються біогенні аміни – дофамін, норадреналін, серотонін та ін. У результаті цього пригнічуються гальмівні процеси в ЦНС, можливий розвиток судом, порушуються психічні функції.

Похідні гідрозину є інгібіторами діамінооксидази кишечника – ферменту, що розщеплює і тим самим знешкоджує протеїногенні діаміни – *путресцин*, *кадаверин*.

У шлунку N-метилгідрозин перетворюється в *діазен* (H₃C-N=N-H), який надзвичайно токсичний. Діазен та утворювані при цьому радикали CH₃· та CH₃⁺, можливо, є канцерогенними.

Отруєння з летальним наслідком після вживання грибів сморчків становить від 2 до 4% загальної кількості отруєнь грибами в Європі. Симптоми отруєння сморчками нагадують отруєння блідою поганкою.

3.3. Отруєння червоним та пантерним мухоморами

Червоний мухомор (*Amanita muscaria*) і пантерний мухомор (*Amanita pantherina*), як і бліда поганка (*Amanita phalloides*), є окремі види родини мухоморів.

Червоний та пантерний мухомори за хімічною та морфологічною структурами подібні і мають незначні відмінності за складом в них токсинів. Мускарин, який довгий час вважався основним токсичним компонентом *Amanita muscaria*, міститься в обох видах мухоморів у малих кількостях (від 0,0003 до 0,003%).

Отруєння цими видами мухоморів викликають в основному похідні ізооксазолу – іботенова кислота і продукт її декарбоксілювання мусцимол – стимулюють рецептори збуджуючих та пригнічуючих амінокислот відповідно.

Іботенова кислота взаємодіє з глутаматними рецепторами. При збудженні цих рецепторів підвищується активність рухів, порушується регуляція вегетативних функцій, виникають судоми та інші нейротоксичні прояви.

Продукт декарбоксілювання іботенової кислоти мусцимол є потужним вибірковою агоністом ГАМК-рецептрів, що знаходяться переважно в ЦНС. При взаємодії мусцимолу з цим підтипом рецепторів гальмується ЦНС, змінюється емоційна поведінка.

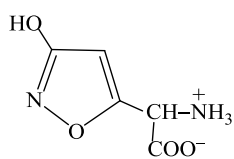
Мусказон, стизолобова та стизолобінова кислоти виявляють антихолінергічну дію, являючись причиною явищ, подібних при дії атропіну, що відмічаються при отруєнні мухоморами.

Метилтетрагідрогенкарболінкарбонова кислота – галюциноген. Подібне сполучення токсичних речовин обумовлює строкату, неоднорідну клінічну картину отруєння з широким набором симптомів, їх чергуванням, послабленням або підсиленням симптоматики.

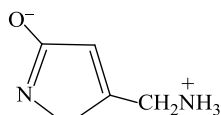
Токсичні ефекти червоного та панцерного мухоморів розвиваються швидко. Латентний період інтоксикації становить 30-60 хвилин.

При отруєнні порушуються функції ЦНС. Починається із зміни поведінки, найчастіше пригніченості. У отруєних з'являються атаксія, ейфорія, запаморочення, сплутаність свідомості з дезо-

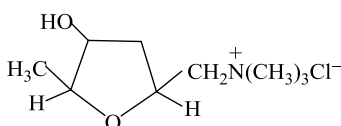
рієнтацією, візуальними і звуковими галюцинаціями. Симптоми збудження чергуються з періодами депресії. У цей період інтоксикації у потерпілих відсутня реальність, що може мати небезпеку неадекватних дій. У деяких людей спостерігаються фібрилярні м'язові посмикування, тремор, можливі судоми.



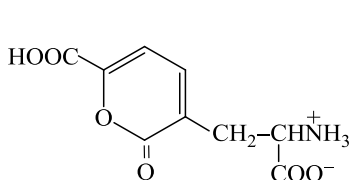
іботенова кислота



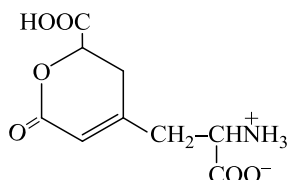
мусцимол



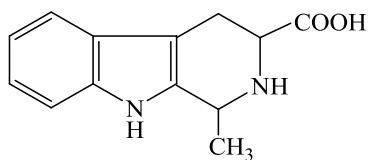
мускарин



стизолобінова кислота



стизолобова кислота



метилтетрагідроген-карболін-карбонова кислота

Симптоми отруєння спостерігаються протягом 6-8 годин і закінчуються глибоким сном, який може продовжуватись 10-15 годин. Пробудження супроводжується ретроградною амнезією. При вживанні великої кількості токсинів інтоксикація проявляється тяжко з швидким переходом від початкових симптомів до глибокої коми без збудження і галюцинацій.

3.4. Отруєння грибами, що містять псилоцибін

Грибів, що містять псилоцибін, є приблизно 100 видів. Найбільш поширеними є *Psilocybe semilanceate*, *Inocybe corydalina var.*, *Panaeolus subbalteatus*.

Гриби родини *Psilocybe* не їстівні, є сапрофітами, зростають в лісах, на луках, на торфі, на відмерлих гілках.

Основною діючою речовиною цих грибів є *псилоцибін* (4-фосфорилокси-N,N-диметилтриптамін).

Псилоцибін – кристалічна речовина, розчинна у воді, похідне індолу.

У галюциногенних грибах міститься також *псилоцин* – дефосфорильований псилоцибін.

Механізм дії псилоцибіну, як і інших психотоміметиків, до кінця не встановлено. Псилоцибін нагадує дію ЛСД.

Найбільш поширена теорія дії псилоцибіну полягає в тому, що псилоцибін нагадує серотонін за будовою.

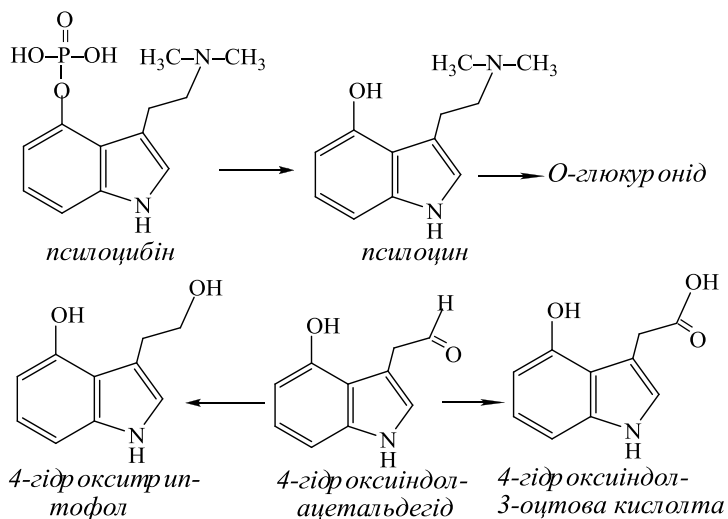


Схема біотрансформації псилоцибіну

Псилоцибін – антисеротонінова речовина – викликає не збалансовану активність нейрональних ланцюгів, пов'язаних з емоційною сферою, а також обробкою інформації, що поступають від органів чуття.

Доза псилоцибіну 1 мг викликає у людини сп'яніння вже через 30 хвилин після прийняття, доза до 4 мг – стан відчуженості від дійсності, а при більш високих дозах (до 12 мг) з'являються галюцинації.

Найбільші концентрації псилоцибіну містять молоді гриби. Крім того, його вміст може змінюватись у залежності від освітленості, при підвищенні температури, вологості.

Гриби, що містять псилоцибін, вживають в основному молоді люди для отримання наркотичного ефекту.

Психічної залежності від галюциногенів немає, але можлива психологічна залежність, коли їх вживають для підвищення розумової діяльності.

Смертельні отруєння цими грибами бувають дуже рідко.

3.5. Отруєння плісневими грибами

Афлатоксини – B_1 , B_2 , C_1 , C_2 – група мікотоксинів, які продукуються плісневими грибами *Aspergillus flavus* та *Aspergillus parasiticus*, що зустрічаються в їжі людини і кормах тварин (наприклад, в кукурудзі, арахісі, фісташках). Механізм дії токсинів полягає в тому, що вони після метаболічної активації сполучаються з пуриновими основами, порушуючи зв'язки комплементарних пар основ у дволанцюговій молекулі ДНК, внаслідок чого пригнічують реплікацію і транскрипцію ДНК, а також індукують мутації. Афлатоксини – потенційні канцерогени.

Афлатоксин B_1 є найбільш токсичним. Його головний метаболіт – *афлатоксин M_1* . Інший продукт метаболізму афлатоксину B_1 перетворюється в епоксид, реагує з ДНК і може провокувати гепатоцелюлярну карциному.

Охратоксин А – мікотоксин, що виділяється грибами *Aspergillus ochraceus* та *Penicillium verruculosum*. Його можна виявити в зернах кави, злаків, круп'яних продуктах тощо. Крім того, можливе зараження людини через харчові ланцюги, наприклад, через вжи-

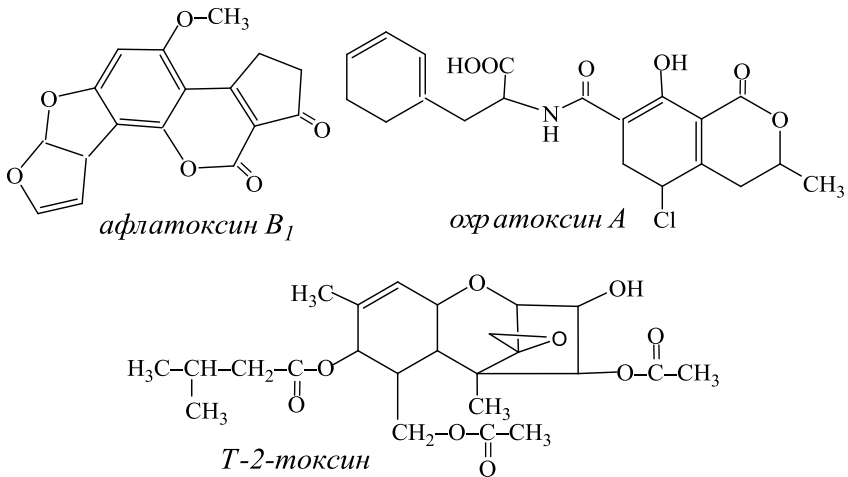
вання свинини. Охратоксин А дуже стійкий внаслідок зв'язування з компонентами плазми крові, період напіврозкладу становить близько 35 днів, є канцерогеном, тератогеном та імунотоксикогеном.

Серед інших мікотоксинів, небезпечних для людини, є мікотоксини, що продукуються плісневими грибами роду *Fusarium*: *F. graminearum*, *F. culmrum*, *F. sporotrichoides*, що паразитують на зернах злакових рослин (кукурудзи, пшениці).

Деоксиниваленол являє собою мікотоксин, що міститься в грибах роду *трихофітон* (*trichothecene*) і діє на імунну систему.

T-2-токсин є також мікотоксин з гибів роду *трихофітон* і є потенційною біологічною зброєю, оскільки викликає отруєння під назвою «аліментарна токсична алейкія» з смертністю більше 50% (гіперемія слизових оболонок, слабкість, лихоманка, нудота, блювота, гастроентерити, прогресуючий лімфоцитоз, анемія).

Плісневі гриби *Claviceps purpurea* паразитують на зернах злаків, найчастіше на житі, під час дощових сезонів і виділяють токсини, які називаються *ергоалкалоїдами*, що викликають захворювання *ерготизм* (діарея, блювота, гангрена, конвульсії, пригнічення ЦНС чи маніакальне збудження). В основі хімічної будови ергоалкалоїдів є лізергінова кислота.



4. Токсини бактеріального походження

Тетанус-токсин і *токсин ботулізму* виділяються облигатними анаеробними бактеріями родини *Clostridium*, відносяться до нейропаралітичних отрут. Клостридійні нейротоксини білкової природи і є найсильнішими з відомих отрут.

Токсин ботулізму синтезується бактерією *Clostridium botulinum*. Його молекула складається з чотирьох пептидів з відносною молекулярною масою 150-900 кД, які не мають протеолітичної, фосфоліпазної чи іншої ферментативної активності. Токсини виділені у кристалічному стані. У водних розчинах частково гідролізуються, але токсичність при цьому не зникає. Токсин стійкий при кип'ятінні протягом години.

Є шість типів збудника ботулізму: А, В, С, D, Е, F, кожен з яких виробляє специфічний екзотоксин, що уражує нервову систему.

Смертельна доза ботулотоксину для людини становить близько 5 нг/кг маси.

Спори збудника знаходяться в ґрунті, звідки вони попадають у воду, у харчові продукти чи корми тварин, а з ними у кишечник людини та тварин, де розмножуються, а потім з фекаліями розсіюються по земній поверхні.

Людина уражується ботулізмом при попаданні паличок ботулізму та їхніх токсинів з їжею у кишково-шлунковий тракт. Зараження відбувається через м'ясні, рибні, овочеві та фруктові консерви, консервовані гриби, які не пройшли відповідної стерилізації.

Екзотоксин, що всмоктується в кишечнику, циркулює в крові і викликає ураження ядер черепно-мозкових нервів, внутрішньосерцевих нервових вузлів.

Ботулотоксин вибірково блокує вивільнення ацетилхоліну в нервово-м'язових синапсах. Пригнічує як спонтанний, так і викликаний викид нейромедіатора. Блокада передачі сигналу не супроводжується впливом токсиканта в процесі синтезу та зберігання ацетилхоліну. Вважається, що відновлення нормальної іннервації м'язів відбувається в результаті формування нових синаптичних контактів.

Інкубаційний період триває від двох годин до десяти діб, зазвичай 18-24 години. Появі клінічних проявів передують прихований період, під час якого і відбувається зв'язування токсину з нервовими закінченнями. Молекулярний механізм дії токсину не встановлено.

Ботулізм починається раптовою появою слабкості, частим повторним блюванням, закрепом. Через 3-4 години з'являється запаморочення, порушується зір: всі предмети потерпілий бачить немов би в тумані, часто виникає двоїння в очах, розширюються зіниці. Хворі відчують сухість у роті, спрагу; в них затруднене ковтання їжі і навіть води, порушується дихання через параліч дихальних м'язів. Мова стає незрозумілою, голос дуже слабким. Інколи спостерігаються судоми. На десяту добу і пізніше може наступити смерть від паралічу дихальної мускулатури та асфіксії.

Летальність при отруєнні ботулотоксином становить від 15 до 30%, а при несвоєчасному лікуванні може досягти 90%.

Спеціальних методів лікування ботулізму немає. Застосовується протиботулінічна сироватка, переведення потерпілого на штучну вентиляцію легень.

Тетанус-токсин утворюється в некротизованій рані при зараженні спорами *Clostridium tetani*. Молекула цього токсину складається з двох пептидів, об'єднаних дисульфідним зв'язком з відносною молекулярною масою 50-100 кД.

Захворювання, що виникає при зараженні спорами *Clostridium tetani*, називається *правець* (стовбняк). *Правець* – гостре інфекційне захворювання людини і тварин, що характеризується тяжкими судомами в результаті ураження нервової системи.

Спори *Clostridium tetani* мають високу стійкість: витримують три-чотири дні кип'ятіння, роками зберігаються у ґрунті і на предметах. У ґрунт вони попадають з кишечника тварин, головним чином жуйних, інколи – людини, де паразитують не викликаючи захворювання.

Захворювання виникає при проникненні спор збудника в рану при наявності в ній відмерлих тканин (анаеробні умови).

Інкубаційний період правця від 3 до 30 діб. Чим він коротший, тим тяжче проходить захворювання. Основні його прояви – клонічні і тонічні судоми скелетних м'язів, які виникають після періоду передвісника захворювання, що супроводжується тягучими болями

в рані, посмикуванням прилеглих до рани м'язів, відчуттям загальної скутості м'язів, болів у горлі та гортані.

Клонічні судоми – ритмічні, що швидко змінюються один за одним скороченням окремих м'язів або м'язових груп. При тривалому напруженні м'язів – тонічні судоми.

Характерними є відчуття напруги та утруднення при закриванні рота внаслідок судом жувальних та мимічних м'язів. Поступово тонічні судоми охоплюють м'язи шиї, тулуба, живота. Клонічні посмикування виникають як самовільно, так і в результаті зовнішніх подразнень – будь-який шум, світло. Їхня тривалість – від декількох секунд до декількох хвилин. Інколи ці судоми досягають такої сили, що призводять до розривів м'язів, переломів кісток. Клонічні судоми всього тіла інколи називають конвульсіями.

Судоми дихальних м'язів, діафрагми, голосової щілини можуть призвести до смерті від задухи.

Свідомість при правці зберігається.

При тяжкому перебігу захворювання застосовуються курареподібні засоби, штучна вентиляція легень, протиравцева сироватка для нейтралізації токсину, антибіотики.

Серед тварин на правець хворіють коні, велика рогата худоба, свині, коти, птиця.

Дифтерія – гостре інфекційне захворювання переважно дітей, характеризується запаленням з утворенням щільних плівкових нальотів в місці проникнення збудника хвороби та тяжкою загальною інтоксикацією організму.

Збудник дифтерії *Corynebacterium diphtheriae* має форму палички і утворює дифтерійний токсин. Дифтерійні палички виділяються у навколишнє середовище переважно з краплями слини при розмові. Зараження відбувається при попаданні мікробу в організм через слизові оболонки зіву, носу та верхніх дихальних шляхів.

Дифтерійна паличка, попавши на слизові оболонки або шкіру, виділяє токсин, що викликає некроз епітелію та ураження кровеносних судин з випадінням сітки фібрину і утворенням плівки. При проникненні токсину в кров виникає загальна інтоксикація, при цьому переважно уражується нервова та серцево-судинна системи, наднирники, нирки. Інкубаційний період – 2-10 днів.

Один із штамів *E. coli*, що зустрічається, зазвичай, в кишечнику тварин, продукує сильний цитотоксин – веротоксин (*verotoxin*). Хімічна будова веротоксину не встановлена.

Інші штами *E. coli*, а також й інші бактерії продукують дизентерійні токсини, які можуть викликати отруєння при вживанні м'яса, що не пройшло теплової обробки.

Дизентерія викликається різними групами дизентерійних бактерій – паличок, що населяють слизові оболонки нижнього відділу товстої, сигмовидної та прямої кишки.

Збудник проникає в організм людини через систему травлення з сирюю водою, харчами. Під дією кислого вмісту шлунку частина дизентерійних бактерій гине, решта переходить у кишечник, викликаючи різні запальні та некротичні процеси. При відмиранні дизентерійних бактерій, а також в результаті їхньої життєдіяльності утворюються отруйні продукти – токсини, які всмоктуються через слизову оболонку товстої кишки, проникають в кров, обумовлюючи загальну інтоксикацію організму.

Інкубаційний період у середньому близько 2-3 доби.

5. Порівняльна токсичність деяких речовин для білих мишей

Таблиця 11

Речовина	Джерело	Токсичність (DL_{50}), мкг/кг
1	2	3
Токсин ботулізму	бактерії	0,0003
Тетанус-токсин	бактерії	0,001
Батрахотоксин	земноводні	2
Тайпоксин	змії	2
Рицин	рослини	3
Тетродотоксин	риби	8
Сакситоксин	найпростіші	9
Латротоксин	павуки	10

Продовження таблиці 11

1	2	3
Бунгаротоксин	змії	14
Діоксин	синтетичний	200
Курарин	рослини	500
ДФФ	синтетичний	1 000
Іприт	синтетичний	8 600
Натрій ціанід	синтетичний	10 000
Талій сульфат	сіль	35 000
Атропін	рослини	90 000
Метанол	синтетичний	1 000 000

**Запитання та вправи до глави
«Отрути тваринного, рослинного,
бактеріального походження»**

1. Охарактеризуйте хімічну будову та токсичність зміїних отрут.
2. На які групи поділяються за механізмом токсичної дії отрути змії всіх видів? Дайте характеристику кожної з цих груп.
3. Яку дію на організм проявляють отрути скорпіона?
4. Дайте загальну характеристику отрут павуків.
5. Дайте загальну характеристику отрут комах.
6. Який хімічний склад та фізіологічна дія бджолоїної отрути?
7. Дайте загальну характеристику отрути жуків.
8. Дайте загальну характеристику токсинів земноводних.
1. Яка хімічна будова буфотоксину?
9. Яка хімічна будова алкалоїдів піридинового і піперидинового ряду коніїну, нікотину, лобеліну? Опишіть фізіологічну дію цих речовин.
10. Яка хімічна будова та фізіологічна дія атропіну, гіосциаміну, скополаміну?
11. Яка хімічна будова алкалоїду хінолінового ряду ехінопсину і як він застосовується в медицині?
12. Наведіть хімічні формули стрихніну та бруцину. Як ці речовини діють на організм?

13. Наведіть хімічну формулу індольного алкалоїду ерготаміну. Яке застосування його в медицині?
14. Яка хімічна будова диметилтриптаміну і яку фізіологічну дію він проявляє?
15. До якої групи гетероциклів відносяться морфін та кодеїн?
16. Яка хімічна будова алкалоїду хінного дерева хініну і як він застосовується в медицині?
17. Наведіть хімічні формули алкалоїдів пуринового ряду кофеїну, теоброміну, теофіліну. Яка фізіологічна дія цих алкалоїдів?
18. Яка хімічна будова та в чому токсичність глікозиду амігдаліну?
19. Які токсичні алкалоїди містять дурман, беладона?
20. Які за хімічною будовою речовини рослин є основними токсинами?
21. Який отруйний глікозид накопичується в бульбах картоплі, які позеленені на світлі?
22. Який токсичний алкалоїд міститься в рослині боліголову? Наведіть формулу цієї речовини.
23. Які токсичні алкалоїди містяться в рослинах софори і термопсиси ланцетоподібному?
24. Які токсичні алкалоїди містить рослина блекота?
25. Який із піролізидинових алкалоїдів міститься у рослині жовтозілля (крестовник)?
26. Який дуже токсичний алкалоїд міститься в рослині, що називається блювотний горіх?
27. Який токсичний алкалоїд міститься в ріжках (спорынья)?
28. Які токсичні алкалоїди містить снодійний мак *Papaver somniferum*?
29. Які токсичні алкалоїди містяться в рослині чистотілі?
30. Які токсичні алкалоїди містяться в рослині аконіті (борець)?
31. Який дуже токсичний алкалоїд міститься в траві пізньоцвіт (безвременник)?
32. Який токсичний глікозид міститься в ядрах гіркокого мигдалю, абрикосу, вишні та інших рослин родини *Rosaceae*?
33. Опишіть хімічну будову та фізіологічну дію токсинів грибів білої поганки.

34. Які токсичні речовини містяться в грибах сморчках? Наведіть хімічні формули цих речовин та охарактеризуйте їхню фізіологічну дію.
35. Наведіть хімічні формули основних токсичних речовин грибів червоного та панцерного мухоморів та опишіть їхню фізіологічну дію.
36. Дайте загальну характеристику токсичної дії токсинів грибів, що містять псилоцибін.
37. Наведіть хімічні формули токсинів, які продукуються плісневими грибами. Опишіть фізіологічну дію цих токсинів на людину.
38. Дайте загальні характеристики токсину ботулізму, тетанус-токсину, веротоксину.

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Баюрка С.В., Бондар В.С., Карпушина С.А., Погосян О.Г., Полуян С.М., Степаненко В.І., Шовкова З.В., Нетьосова К.Ю. Фармацевтичні аспекти тютюнопаління, алкоголізму, наркоманії і токсикоманії. Навчальний посібник. – Харків: НФаУ, 2017. – 210 с.
2. Болотов В.В., Стадніченко Е.І., Бондар В.С. Посібник до практичних занять з токсикологічної хімії. – Харків: Основа, 1997. – 169 с.
3. Бондар В.С., Маміна О.О., Карпушина С.А. та ін. Токсикологічна хімія. – Харків: Вид-во НФаУ «Золоті сторінки», 2002. – 160 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия: Учебник / Т.Х. Вергейчик; под. ред. проф. Е.Н. Вергейчика. – М.: МЕДпресс-информ., 2009. – 400 с.
5. Григор'єва А.О., Хоружа І.А. Властивості і токсичність хімічних сполук. Навчальний посібник. – Луганськ: вид-во СНУ ім. В. Даля, 2011. – 160 с.
6. Джигирей В.С. Екологія та охорона навколишнього середовища. Навч. посіб. – К.: Знання, 2007. – 422 с.
7. Кирюшин В.А., Моталова Т.В., Сафонкин С.В., Шмидт Т.В. Токсикология химических опасных веществ и мероприятия в очагах химического поражения. Учебное пособие для студентов лечебного, медикопрофилактического, стоматологического, фармацевтического факультетов. – Рязань: РГМУ, 2004. – 163 с.
8. Крамаренко В.П. Токсикологічна хімія. – К.: Вища шк., 1995. – 423 с.
9. Куценко С.А. Основы токсикологии. – Санкт-Петербург, 2002. – 395 с.
10. Общая токсикология / Под ред. А.О. Лойта. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 224 с.

11. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А.Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
12. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов: учеб. для вузов / Ю.А. Ершов, В.А. Попков, А.С. Берлянд и др.; под ред. Ю.А. Ершова. – М.: Высш. шк., 2003. – 560 с.
13. Плетнева Т.В., Соломатин Е.М., Сыроежкин А.В. и др. Токсикологическая химия: Учебник для вузов / Под ред. Т.В. Плетневой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
14. Пурьгин П.П., Белоусова З.П. Основы химической токсикологии. Учебное пособие. – Самара: Изд-во «Самарский университет», 2003. – 51 с.
15. Тарасов А.В., Смирнова Т.В. Основы токсикологии. Учебное пособие. – М.: Маршрут, 2006. – 160 с.
16. Токсикологическая химия. Аналитическая токсикология: учебник / Под ред. Р.У. Хабриева, Н.И. Калстиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

Навчальне видання

ШЕВРЯКОВ Микола Вікторович
ОСНОВИ ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

Навчальний посібник

Верстка – Н. Ковальчук

Підписано до друку 12.03.2020 р.
Формат 60x84/16. Папір офсетний. Цифровий друк.
Гарнітура Droid. Умовн. друк. арк. 13,02.
Наклад 300. Замовлення № 2812-186.

Видавництво та друк: «ОЛДІ-ПЛЮС»
вул. Паровозна, 46-А, м. Херсон, 73034
Свідоцтво ДК № 6532 від 13.12.2018 р.

Тел.: +38 (0552) 399-580, +38 (098) 559-45-45,
+38 (095) 559-45-45, +38 (093) 559-45-45
Для листування: а/с 20, м. Херсон, Україна, 73021
E-mail: office@oldiplus.com



Шевряков Микола Вікторович

кандидат біологічних наук, доцент кафедри хімії та фармації медичного факультету Херсонського державного університету, автор понад 100 публікацій з питань хімії та біологічної хімії в українських і міжнародних збірниках і журналах, автор 12 підручників та навчальних посібників для студентів університетів

