

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА И ПРОДОВОЛЬСТВИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКАЯ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ГОСУДАРСТВЕННАЯ
АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

В. М. Холод, В. П. Баран, Л. Н. Громова

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие для студентов по специальности
6-05-0841-02 «Ветеринарная фармация»

2-е издание, переработанное

Витебск
ВГАВМ
2023

УДК 619: 615.9
ББК 48.571
Х73

Допущено Министерством образования Республики Беларусь
в качестве учебного пособия для студентов учреждений высшего
образования по специальности «Ветеринарная фармация»

Авторы:

доктор биологических наук, профессор *В. М. Холод*, кандидат
биологических наук, доцент *В. П. Баран*, кандидат биологических наук,
доцент *Л. Н. Громова*

Рецензенты:

заведующий кафедрой токсикологической и аналитической химии ВГМУ,
доктор фармацевтических наук, профессор *А. И. Жебентяев*; заведующий
отделом токсикологии и незаразных болезней животных РУП «Институт
экспериментальной ветеринарии», доктор ветеринарных наук, профессор
М. П. Кучинский

Холод, В. М.

Токсикологическая химия : учеб. пособие для студентов по
X73 специальности 6-05-0841-02 «Ветеринарная фармация» / В. М. Холод,
В. П. Баран, Л. Н. Громова. – Витебск : ВГАВМ, 2023. – 320 с.
ISBN 978-985-591-187-7.

Учебное пособие составлено в соответствии с учебной программой и охватывает все разделы курса. Оно предназначено для студентов высших учебных заведений специальности «Ветеринарная фармация». В соответствии с предметом и задачами курса токсикологической химии оно состоит из 3 частей: аналитической токсикологии, биохимической токсикологии и частной токсикологической химии. В 1-й части рассматривается общая методология и особенности химико-токсикологического анализа, современные спектральные, хроматографические, иммунохимические методы используемые при анализе токсикантов. Во 2-й части изложены вопросы биохимической токсикологии, общие закономерности метаболизма токсических соединений, токсикокинетика ядовитых веществ, роль микросомальной монооксигеназной системы в процессах естественной детоксикации. В 3-й части в соответствии с токсикологической классификацией рассмотрены отдельные группы токсических веществ. В отдельной главе рассматривается значение химическо-токсикологического анализа при проведении лабораторной диагностики отравлений.

Предыдущее издание выпущено в 2014 году.

УДК 619: 615.9
ББК 48.571

ISBN 978-985-591-187-7

УО «Витебская ордена «Знак Почета»
государственная академия ветеринарной
медицины», 2023

Содержание

| | |
|---|------------|
| Введение | 4 |
| Глава 1. Предмет и задачи токсикологической химии. Классификация токсических веществ | 7 |
| Глава 2. Токсичность и факторы, ее определяющие | 12 |
| Часть 1. Аналитическая токсикология | 20 |
| Глава 3. Химико-токсикологический анализ | 20 |
| 3.1. Методология и общая характеристика | 20 |
| 3.2. Отбор проб для химико-токсикологического анализа | 28 |
| 3.3. Предварительные исследования. Пробоподготовка. Качественная и количественная оценка токсикантов | 32 |
| 3.4. Хроматографические и электрофоретические методы определения токсикантов | 44 |
| 3.5. Спектральные методы анализа токсических веществ. Масс-спектрометрия | 65 |
| 3.6. Иммунохимические методы в химико-токсикологическом анализе | 82 |
| Часть 2. Биохимическая токсикология | 92 |
| Глава 4. Токсикокинетика. Всасывание, транспортировка, распределение, трансмембранный перенос, экскреция токсикантов | 92 |
| Глава 5. Метаболизм токсических соединений | 111 |
| 5.1. Взаимодействие с рецепторами. Индукция ферментов. Метаболическая активация | 111 |
| 5.2. Биохимические механизмы реализации токсического действия | 119 |
| 5.3. Микросомальная цитохром P ₄₅₀ -содержащая монооксигеназная система | 126 |
| 5.4. Фазы биотрансформации токсикантов. Фаза модификации. Фаза конъюгации | 130 |
| Часть 3. Частная токсикологическая химия | 148 |
| Глава 6. Токсические вещества, изолируемые перегонкой с водяным паром | 148 |
| Глава 7. Токсические вещества, изолируемые полярными растворителями. Экстракция | 170 |
| 7.1. Токсиканты, экстрагируемые органическими растворителями из кислой среды. Барбитураты | 178 |
| 7.2. Токсиканты, экстрагируемые органическими растворителями из щелочной среды. Алкалоиды | 185 |
| 7.3. Химико-токсикологический анализ веществ слабо-основного характера | 204 |
| Глава 8. Вещества, изолируемые минерализацией биологического материала «Металлические яды» | 212 |
| Глава 9. Химико-токсикологический анализ пестицидов | 243 |
| Глава 10. Токсические вещества, изолируемые из биологического материала водой | 273 |
| Глава 11. Токсикологическая химия ядовитых газов | 283 |
| Глава 12. Природные токсины. Бактериальные, растительные и животные токсины | 295 |
| Глава 13. Клинико-химико-токсикологический анализ Литература | 309 318 |

Введение

Широкое использование химических соединений в быту и повседневной жизни, химизация всех отраслей народного хозяйства значительно увеличили возможности неблагоприятного воздействия ксенобиотиков на человека и животных. В связи с этим число отравлений среди других патологических процессов растет как в медицине, так и в ветеринарии. В промышленности, сельском хозяйстве, быту используется огромное число химических соединений. Многие из них попадают в окружающую среду, почву, воду и становятся экологически опасными, влияя на различные виды живых организмов. Хотя далеко не все они относятся к группе высокотоксичных веществ, безопасность большинства из них является весьма относительной. Это в полной мере относится и к лекарственным средствам, используемым в медицине и ветеринарии. Еще в XV веке выдающийся врач и химик Парацельс утверждал: «Все есть яд. Ничто не лишено ядовитости и только доза отличает яд от лекарства». В той или иной степени это положение было подтверждено многими крупными химиками и врачами. Поэтому в учебные планы вузов, готовящих специалистов в области медицины или ветеринарии, всегда под тем или иным названием включен курс токсикологии. Еще большее значение вопросы токсикологии приобретают для таких специальностей, как «Фармация» (медицинские вузы) и «Ветеринарная фармация» (ветеринарные вузы). К сожалению, подготовка по этой специальности в ветеринарных ВУЗах началась сравнительно недавно - в Республике Беларусь только в 2008 году, первой среди государств СНГ.

История развития фармацевтической специальности в медицинских университетах имеет гораздо более длительный период. До 1965 года токсикологическая химия преподавалась в рамках этой специальности под названием «Судебная химия». Переименование судебной химии в токсикологическую было обусловлено тем, что наука о ядах и необходимость их исследования вышли далеко за рамки криминальных вопросов. Повсеместное использование химических веществ резко увеличило число объектов исследования. Помимо традиционных объектов судебно-химического анализа (кровь, моча, органы и ткани, содержимое желудка и др.) исследованию стали подвергать ядохимикаты, минеральные удобрения, пищевые добавки, предметы бытового использования. Резко увеличилось число лекарственных средств, которые тоже могут стать причиной отравлений. Знание токсикологической химии особенно необходимо выпускникам фармацевтических факультетов (провизор, провизор ветеринарной медицины), так как любое лекарственное средство может стать в определенных условиях опасным. Вспомним более или менее длинный список противопоказаний и возможных осложнений, который содержится в любой инструкции, приложенной к лекарственному препарату (и это при соблюдении утвержденной дозировки).

Именно поэтому каждое лекарственное средство может быть допущено к использованию, только если имеются методы его качественной и

количественной оценки, позволяющие контролировать содержание фармацевтической субстанции, наличие примесей, которые могут попасть в процессе производства и оказаться токсичными.

Токсикологическая химия имеет отношение не только к области фармации, но и к любой отрасли, где производятся предметы, вступающие в контакт с человеком и животными (продукты питания, корма, одежда, отделка жилых помещений и скотоводческих построек, средства гигиены и санитарии и многое другое).

Попадание токсических веществ в окружающую среду (воздух, почву, воду, растения) привело к появлению экотоксикологии, изучающей влияние ксенобиотиков на живые организмы на уровне популяций и целых экосистем. Основными загрязнителями воздуха являются оксиды серы, азота, углерода, углеводороды и другие химические соединения, выбрасываемые в воздух многочисленными предприятиями и транспортными средствами. Основными загрязнителями почвы являются минеральные удобрения (нитраты, фосфаты и пр.), пестициды, используемые в сельском хозяйстве, отходы крупных животноводческих комплексов, металлы (свинец, кадмий, ртуть).

Состояние экосистем постоянно ухудшается, по мере того как во внешнюю среду попадают синтетические химические вещества. Так как большинство этих веществ являются новыми, очень сложно предвидеть их воздействие на растительный и животный мир. Развитие экотоксикологии способствовало появлению и развитию новых очень чувствительных физико-химических и физических методов, так как токсические вещества в окружающей среде в большинстве случаев находятся в исчезающе малых количествах.

Токсикологическая химия как дисциплина введена в учебные планы специальности «Ветеринарная фармация» с началом подготовки провизоров ветеринарной медицины. Курс токсикологической химии тесно связан с рядом теоретических и прикладных дисциплин, таких как общая и неорганическая химия, аналитическая химия, органическая и биологическая химия, фармакология, токсикология, фармацевтическая химия.

Основными разделами курса токсикологической химии являются аналитическая токсикология, в которой рассматриваются особенности и методы химико-токсикологического анализа, и биохимическая токсикология, в которой на клеточно-молекулярном уровне рассматривается взаимодействие токсического вещества и организма.

Химико-токсикологический анализ представляет собой совокупность методов, используемых в практических целях для выделения, обнаружения и количественного определения токсических веществ. Токсикологическая химия разрабатывает новые и совершенствует уже существующие методы определения ядовитых веществ, дает им теоретическое обоснование.

Методы химико-токсикологического анализа используются для установления и контроля предельно допустимых концентраций (ПДК) ядовитых веществ в воде, воздухе, почве, продуктах питания, кормах и др.

Химико-токсикологический анализ необходим для установления причины отравлений, так как без его проведения, только по клиническим данным и результатам патолого-анатомического вскрытия, часто невозможно точно установить причину отравления, а в несмертельных случаях назначить правильное лечение. Обнаружение и определение количества яда в биологическом материале, полученном от отравленных животных, является важным доказательством отравления.

Рассмотрение отдельных групп токсикантов определяется классификацией токсических веществ по способам изолирования: вещества, изолируемые путем перегонки с водяным паром, изолируемые полярными растворителями с подкислением или подщелачиванием, вещества, изолируемые настаиванием их с водой, путем минерализации биологического материала или без выделения их из исследуемых объектов.

В учебном пособии последовательно рассматриваются вопросы биохимической токсикологии, всасывание, распределение и выделение токсических веществ из организма, механизм проникновения их через мембраны, рецепторная теория токсичности, биохимические механизмы реализации токсического действия и детоксифицирующая система организма.

Ряд вопросов токсикологической химии тесно связан с превращением токсических веществ в организме, так как многие метаболиты могут оказаться токсичнее исходных веществ. Поэтому в учебном пособии значительное внимание уделяется вопросам биотрансформации токсических веществ. Рассмотрены общие положения метаболизма, две его основные стадии (модификации и конъюгации), роль в процессах биотрансформации микросомальной цитохром P₄₅₀-зависимой монооксигеназной системы, вопросы метаболической активации, токсификации.

В связи со все более широким использованием в токсикологической химии физико-химических методов в учебном пособии в прикладном аспекте рассматриваются хроматографические, спектральные и электрофоретические методы, а также иммунохимические методы, которые все в большей степени используются в токсикологии.

В отдельной главе рассматриваются современные методы лабораторной диагностики при острых и хронических отравлениях и использование при этом экспресс-методов химико-токсикологического анализа.

Учебное пособие предназначено для студентов III – IV курсов специальности «Ветеринарная фармация» при изучении дисциплины «Токсикологическая химия».

Учебное издание

**Холод Валерий Михайлович,
Баран Владимир Петрович,
Громова Лариса Николаевна**

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие

Ответственный за выпуск В. П. Баран
Технический редактор Е. А. Алисейко
Компьютерный набор А. В. Осипенко
Компьютерная верстка Е. А. Алисейко
Корректор Т. А. Никитенко,
Е. В. Морозова

Подписано в печать 20.10.2023. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Ризография.

Усл. печ. л. 20,00. Уч.-изд. л. 19,96. Тираж 45 экз. Заказ 2410.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета»
государственная академия ветеринарной медицины».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/ 362 от 13.06.2014.

ЛП №: 02330/470 от 01.10.2014 г.

Ул. 1-я Доватора, 7/11, 210026, г. Витебск.

Тел.: (0212) 48-17-82.

E-mail: rio@vsavm.by

<http://www.vsavm.by>