

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра органической химии

П.П. Пурыгин, З.П. Белоусова

ОСНОВЫ ХИМИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Учебное пособие

Издательство «Самарский университет»
2004

УДК 52.84
ББК 615.9
П 889

Пурыгин П.П., Белоусова З.П. Основы химической токсикологии:
Учебное пособие. Самара: Изд-во «Самарский университет», 2004. 52 с.

В пособии рассмотрены актуальные задачи химической токсикологии. Описаны наиболее распространенные токсиканты и их метаболизм в живых организмах. Особое внимание уделено современным методам определения токсичных веществ в различных природных объектах. Приведены методы обезвреживания токсичных отходов химических производств. Пособие предназначено для студентов и аспирантов химических и биологических специальностей вузов.

УДК 52.84
ББК 615.9

Рецензенты: д-р хим. наук, проф. И.К. Моисеев, Самарский
государственный технический университет;
д-р хим. наук, проф. А.В. Буланова, Самарский
государственный университет

СОДЕРЖАНИЕ

1. Химическая токсикология и ее задачи.....	4
2. Основные понятия химической токсикологии.....	4
3. Объекты химико-токсикологического анализа.....	5
4. Объекты токсикологического эксперимента.....	6
5. Типы классификаций токсичных веществ.....	7
5.1. Классификация по токсикологическим признакам.....	7
5.2. Классификация по методу изолирования токсичных веществ из анализируемых объектов.....	7
6. Корреляция «структура - токсикологический эффект».....	8
7. Физико-химические методы определения ядовитых и сильнодействующих веществ.....	15
7.1. Спектральные методы анализа.....	15
7.2. Электрохимические методы анализа.....	16
7.3. Хроматографические методы.....	16
8. Биохимические методы определения ядовитых и сильнодействующих веществ.....	19
8.1. Иммунохимические методы анализа.....	19
8.2. Биосенсорный анализ.....	19
9. Методы обезвреживания токсичных отходов химических производств и химического оружия.....	21
10. Обнаружение, определение и токсикологическое значение веществ, перегоняемых с водяным паром.....	23
10.1. Синильная кислота и ее производные.....	23
10.2. Ядовитые галогенпроизводные.....	28
10.3. Альдегиды и кетоны.....	32
10.4. Спирты.....	34
10.5. Уксусная кислота.....	37
10.6. Нитробензол.....	37
11. Группа ядовитых и сильнодействующих веществ изолируемых из анализируемых объектов подкисленным спиртом и подкисленной водой.....	38
11.1. Салициловая кислота.....	38
11.2. Барбитуровая кислота и ее производные.....	40
11.3. Фенацетин.....	41
11.4. Алкалоиды.....	41
12. Некоторые синтетические лекарственные вещества основного характера.....	48
Библиографический список.....	49

1. ХИМИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ И ЕЕ ЗАДАЧИ

Химическая токсикология – это наука о химических методах изолирования, обнаружения и определения ядовитых и сильнодействующих веществ, а также продуктов их превращений в тканях, органах и жидкостях организма (животного или растения) и в окружающей человека среде и предметах (воде, воздухе, земле, пищевых продуктах, лекарствах, косметической продукции и т.д.).

Задачи химической токсикологии

– разработка новых и усовершенствование применяемых химических, физико-химических и биохимических методов изолирования, обнаружения и определения ядовитых и сильнодействующих веществ;

– изучение продуктов превращения данных веществ и их влияния на различные биологические системы (иммунную, ферментную, гормональную и другие) в живом организме;

– разработка методов обезвреживания и уничтожения химического оружия, а также химических отходов, образующихся в процессе производства и применения органических веществ;

– разработка компьютерных программ, оценивающих содержание химикатов в окружающей среде и делающих прогнозы относительно их дальнейшей судьбы с учетом пространственных и временных изменений в ландшафте, характера речных потоков и т.п.

Пионером в данной области является программа GREAT-ER (Geography-Referenced Regional Exposure Assessment Tool), созданная при финансовой поддержке Европейского центра по экотоксикологии и токсикологии химикатов и Британского экологического агентства. С ее помощью оценивается судьба химикатов (*бора* и детергента *линейного алкилбензолсульфоната*) в шести речных бассейнах Европы.

2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ХИМИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

В токсикологии **ядом**, или **ядовитым веществом**, условно называют такое химическое соединение, которое, попадая в организм в малых количествах и действуя на него химически или физико-химически, способно привести к болезни или смерти.

Под **отравлением** подразумевают нарушение функций организма под влиянием ядовитого вещества, что может закончиться расстройством здоровья или даже смертью.

Ядовитые вещества могут не только вводиться в живой организм, но и образовываться или накапливаться (Hg, As, Cu и др.) в нем в процессе жизнедеятельности при некоторых заболеваниях и состояниях (инфекция,

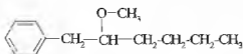
нарушение обмена, неполноценное питание и др.). Организм человека постоянно вырабатывает гормоны, которые в больших количествах действуют как яды. Наоборот, многие ядовитые вещества (алкалоиды, барбитураты и др.) в малых дозах вводятся в организм в качестве лекарств. Абсолютных ядов, т.е. химических веществ, способных приводить к отравлению в любых условиях, в природе не существует. Химическое вещество становится ядом при определенных условиях (доза, возраст, состояние здоровья и др.). Физические и химические свойства вещества также оказывают влияние на проявления токсических свойств. Например, сульфат бария при приеме внутрь не ядовит, так как не растворим в воде и соляной кислоте желудка, а хлорид бария или другая растворимая соль бария при приеме внутрь ядовиты. При введении в желудок двуххлористая ртуть (сулема) ядовита, однохлористая - не ядовита, так как не растворяется в жидкостях организма. При этом действие ядов также может усиливаться (барбитураты и алкоголь) или ослабляться (кислота и щелочь) в зависимости от присутствия других веществ.

3. ОБЪЕКТЫ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

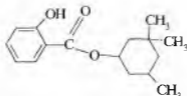
Объектами химико-токсикологического анализа являются:

- биологические материалы (кровь, моча, органы трупов),
- продукты питания,
- ликероводочная продукция,
- парфюмерно-косметическая продукция (кремы, помады, лосьоны, средства по уходу за волосами, пены для ванн и др.),
- фармацевтические препараты,
- объекты окружающей среды (почва, вода, воздух и др.),
- химические отходы и химическое оружие.

Данные объекты выбраны не случайно, так как необходимо разрабатывать экспресс-методы оценки различных токсичных веществ, например, в биологических материалах (для диагностики и лечения заболеваний) или в продуктах питания и ликероводочной продукции (для предотвращения отравлений граждан). В последнее время рынок лекарственных препаратов заполнен подделками, что требует серьезного контроля за фармацевтическими препаратами. Остро стоит проблема утилизации химического оружия и отходов химических производств. Необходимо проводить исследования по побочным эффектам различных веществ, содержащихся как в лекарственной, так и парфюмерно-косметической продукции. Так, например, немецкими исследователями изучалась токсикокинетика некоторых соединений (2-гидрокси-4-метоксибензофенона, бутилметоксибензилметана, 3,3,5-триметилциклогексилового эфира-2-гидроксибензойной кислоты и др.), входящих в состав УФ-фильтров.



бутилметоксibenзилметан



3,3,5-триметилциклогексильный эфир-2-гидроксibenзойной кислоты

Под химическими УФ-фильтрами рассматривают органические молекулы, поглощающие ультрафиолетовые лучи и добавляемые в солнцезащитные средства (кремы, лосьоны) для защиты кожи от УФ-излучения. Эксперименты *in vitro*, проходившие на клетках линии MCF-7 (клетки опухоли груди), и опыты *in vivo* на молодых крысах выявили для данных соединений эстрогенную активность (увеличивается вес матки, а размер приплода и выживаемость детенышей снижается). Причем данные вещества являются липофильными и могут накапливаться в живой природе – биоаккумулировать, например, в рыбе, а также в человеческом организме (обнаружены следы в материнском молоке). В организм человека УФ-фильтры могут попасть не только через кожу при нанесении на нее косметических средств, но и при приеме пищи. Поэтому необходимо всесторонне изучать токсичность и системное действие веществ, входящих в состав парфюмерно-косметических средств и лекарственных препаратов.

4. ОБЪЕКТЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Токсикологический эксперимент проводят с целью определения, является ли данное соединение токсичным. В качестве модельных объектов используют подопытных животных и представителей гидробионтов (жителей водоемов). Из гидробионтов широко применяются дафнии. Токсикологи, исследуя биологическое действие химических соединений, регистрируют изменение выживаемости и плодовитости, развитие гонад у самок, используют биофизические и биохимические показатели, учитывают изменение выживаемости и плодовитости особей, а также анализируют изменение морфологических признаков.

5. ТИПЫ КЛАССИФИКАЦИЙ ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ

5.1. Классификация по токсикологическим признакам:

По основному действию на организм:

- 1) вещества раздражающие слезные железы – лакриматоры (хлорацетофенон) и раздражающие носоглотку – стерниты (адамсит);
- 2) удушающие (фосген);
- 3) кожно-нарывные (иприт, люизит);
- 4) общеядовитые (HCN, зарин);
- 5) психохимические (LSD, дитран).

По патологическим реакциям, вызываемым действием токсичного вещества:

1) вещества, вызывающие острую кислородную недостаточность. Они действуют посредством блокирования доступа кислорода (хлорпикрин). При этом возможно блокирование переноса кислорода (сосудистая аноксемия). Так действуют оксид углерода (II), мышьяковистый и фосфористый водород. Цианиды и синильная кислота блокируют тканевое дыхание;

2) вещества, вызывающие воспалительные процессы: гнойные воспаления, некротические распады с сильным общеядовитым действием (азотистый иприт, люизит);

3) вещества, вызывающие патологические рефлексы (рефлекторные яды) органов зрения (слезоточивые вещества), органов дыхания и пищеварения (соли триалкилсвинца), мышц (ингибиторы холинэстеразы – фосфорорганические токсичные соединения);

4) вещества, которые вмешиваются в высшие функции центральной нервной системы (LSD, тетраэтилсвинец).

5.2. Классификация по методам изолирования токсичных веществ из анализируемых объектов

Первая группа включает органические соединения, изолируемые путем дистилляции с водяным паром.

Вторая группа более многочисленна. Она включает органические вещества различной химической природы, изолируемые 96 %-ным подкисленным этиловым спиртом или подкисленной водой. Эти вещества нейтрального (антифибрин, фенацетин и др.), кислотного (салициловая, бензойная кислоты, производные барбитуровой кислоты) и основного (алкалоиды, синтетические лекарственные вещества) характера. Подкислен-

ным 70 %-ным спиртом изолируются гликозиды, в частности сердечные гликозиды.

Третья группа составляют пестициды, извлекаемые различными органическими растворителями.

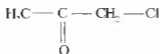
Четвертая группа химических веществ – соединения металлов, мышьяка, сурьмы. Для их изолирования необходимо разрушение (окисление, минерализация) органических веществ.

Пятая группа – это вещества, изолируемые диализом (извлечением водой). Сюда относятся в первую очередь минеральные кислоты и щелочи, а также соли некоторых кислот (например, азотистой).

Шестая группа включает вещества, которые требуют особых методов изолирования. Примерами могут служить соли фтористо- и кремнефтористоводородной кислот, для изолирования которых применяют озонирование в присутствии солей кальция или едкой щелочи.

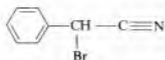
6. О КОРРЕЛЯЦИИ «СТРУКТУРА - ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ»

Известно, что природа или характер токсического действия химического вещества зависят в значительной степени от функциональной группы или групп, входящих в молекулу вещества. Знание реакций, в которые могут вступать функциональные группы с реакционноспособными группами биохимических компонентов, дает возможность прогнозировать характер ожидаемого токсического действия. Таким образом, по структуре можно предсказывать токсичный эффект, проявляемый данным соединением. Например, некоторые галогензамещенные органические соединения проявляют **лаккримогенное** (слезоточивое) действие. Причиной этого считают перераспределение электронной плотности: атомы галогена в таких соединениях обладают электродонорным характером, т.е. действуют как заместители, способные смещать электронную плотность по направлению к двойной связи, тогда как в случае других галогенсодержащих соединений в результате -I-эффекта (отрицательный индуктивный эффект) молекула поляризуется в другом направлении. Таким образом, частичный положительный заряд на атоме галогена в молекуле и есть причина проявления данным соединением слезоточивого действия:

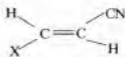


монохлорпропанон

Аналогичный эффект проявляется в случае бромфенилацетонитрила и β -галогенированных (X) нитрилов акриловой кислоты:

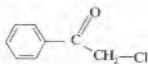


бромфенилацетонитрил

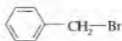


галогенпроизводные
нитрилов акриловой кислоты

Ароматические соединения проявляют лакримогенность, если галоген содержится в боковой цепи:



хлорацетофенон



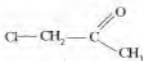
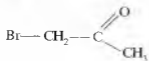
бензилбромид

Если галоген связан непосредственно с ароматическим ядром, то такие галогенпроизводные не активны. Поэтому хлорбензол в органическом синтезе применяется как растворитель.

По интенсивности лакриматорного действия галогензаместители располагаются в ряд:



Бромпропанон вызывает более сильное слезоотделение, чем хлорпропанон:

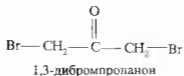


значения пороговой концентрации:

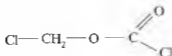
0,001 мг/л

0,018 мг/л

С увеличением числа атомов галогена в молекуле лакримогенность уменьшается, но другие физиологические эффекты усиливаются. Так, 1,3-дибромпропанон является более сильным кожно-раздражающим веществом, чем монобромпропанон (крапивное действие):



К сильно слезоточивым отравляющим веществам относят монохлорметилловый эфир хлоругольной кислоты. При замещении атомов водорода на атомы хлора лакримогенность исчезает, но вещество может вызывать приступы удушья.



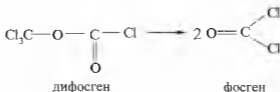
монохлорметилловый эфир хлоругольной кислоты

Все слезоточивые отравляющие вещества действуют на чувствительные нервные окончания слизистой оболочки глаз. Их физиологическое действие сводится к ингибированию определенных ферментов, содержащих сульфгидрильные (меркапто-) группы, например уреазы, гексокиназы и папаина.

Следует отметить и галогенпроизводные угольной кислоты, которые обладают различными физиологическими свойствами. Например, дихлорангидрид угольной кислоты (**фосген**) вызывает удушье. Если один атом галогена в молекуле фосгена заменить на алкокси-группу (RO-), лакримогенное действие усилится, а эффект удушья ослабеет. Причиной удушающего действия является наличие связи «галоген-карбонильная группа»:



Если атомы хлора в фосгене заменить на атомы брома или фтора, токсичность его меняется незначительно, кроме того, дифторангидрид угольной кислоты неустойчив. Следует отметить, что фосген и дифосген по характеру действия на живой организм неразличимы, так как дифосген распадается на две молекулы фосгена:

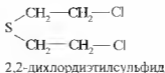


Существует ряд механизмов действия фосгена как отравляющего вещества. Он вызывает отек легких за счет просачивания плазмы крови в альвеолы. Это явление можно объяснить:

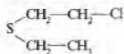
- повышением гидростатического давления крови в капиллярах легких;
- изменением проницаемости стенок капилляров.

Расширение капилляров легких и сжатие клеток слизистой альвеол увеличивают проницаемость альвеол клеток и способствуют скоплению в них жидкости. Все это приводит к нарушению газового обмена, и жидкость плазмы мешает диффузии кислорода. Легочная ткань недополучает кислород, и, следовательно, повышается количество CO_2 , что приводит в конечном итоге к увеличению проницаемости стенок капилляров. Известно, что при действии фосгена идут реакции с различными продуктами обмена веществ и ферментами. В результате ацилирования их функциональных групп и связывания с карбонильной группой происходит нарушение важных процессов обмена веществ. Полагают, что ацилированию подвергаются компоненты тканей легких. Фосген ядовит при вдыхании паров.

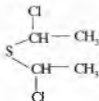
Более подробно следует остановиться на корреляции «структура токсичность» в ряду соединений, проявляющих кожно-нарывное действие. К ним относятся **иприт, азотистый иприт и люизит**. В молекуле иприта (2,2-дихлордиэтилсульфида) кожно-нарывное действие обусловлено не наличием атома серы, а атомами галогена в β -положении молекулы тиоэфира.



Дальнейшее введение атомов галогена в молекулу иприта приводит к тому, что она становится асимметричной, в результате чего токсичность его снижается. Менее эффективны монозамещенные продукты (2-хлорэтилтиоэтиловый эфир) и молекулы тиоэфира, содержащие атомы галогена в 1 и 1' положениях (бис-1,1-хлорэтиловый тиоэфир):

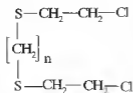


2-хлорэтилтиоэтиловый эфир

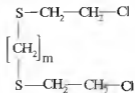


бис-1,1-хлорэтиловый тиоэфир

Наличие в молекуле большого числа атомов серы тиогрупп уменьшает физиологический эффект, напротив, введение между атомами серы одной или нескольких метиленовых групп (максимум 5) ведет к усилению токсичности.



n-число



m-число

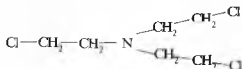
Кожно-нарывные галогенированные тиоэфиры действуют на организм разносторонне, так как растворимы в липидах и могут накапливаться в любых частях тела.

Для животного мира иприт является сильным клеточным ядом.

Иприт взаимодействует с нуклеофильными группами (амино-, имино- и сульфогруппами) белков и нуклеиновых кислот. Наиболее чувствителен к действию иприта фермент гексокиназа, катализирующий фосфорилирование глюкозы на первой стадии ее окисления. Торможение активности гексокиназы приводит к нарушению углеводного обмена в клетках и их гибели. Помимо взаимодействия с гексокиназой, иприт реагирует с нуклеиновыми кислотами, алкилируя пуриновое основание (в основном остатки гуанина), вследствие чего тормозится дубликация ДНК и РНК. Нарушение химической структуры нуклеопротеидов клетки, составляющих основу ее белково-образовательной и наследственной функции, ведет к ее гибели или генетическим нарушениям. Особенно страдают быстрорастущие и быстроделющиеся клетки.

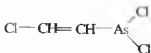
Иприт ингибирует ферменты, которые катализируют перенос веществ через мембраны, тем самым увеличивает проницаемость мембран. Попадая в протоплазму, он может также вступать во взаимодействие со свободными белками клетки и мембранами органелл. С мембранами хло-

ропластов связаны пигменты, обладающие фотосинтетической активностью, и многочисленные ферменты. Иприт может легко разрушать эти чрезвычайно тонкоструктурированные мембраны, а также действовать на хлоропласт, что будет приводить к снижению фотосинтетической активности. Среди производных иприта следует отметить азотистый иприт – трис(2-хлорэтил)амин.



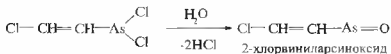
трис(2-хлорэтил)амин

Люизит, или 2-хлорвинилдихлорарсин, представляет собой сильно токсичное вещество кожно-нарывного действия, токсичность которого обусловлена группой $-\text{AsHal}_2$ в молекуле.



люизит или 2-хлорвинилдихлорарсин

Он опасен в экологическом плане тем, что при неправильном хранении вызывает загрязнение подпочвенных вод мышьяксодержащими продуктами гидролиза люизита.

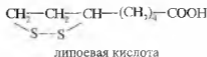


Скорость трансформации люизита в 2-хлорвиниларсиноксид существенно зависит от наличия влаги в почве. При влажности почвы 55 % и температуре 25 °С превращение завершается к исходу первых суток, при влажности 3 % – в течение трех суток. В связи с этим представляет значительный интерес оценка воздействия продуктов трансформации люизита (арсенита натрия, который образуется в ходе уничтожения люизита и продукта гидролиза – 2-хлорвиниларсиноксида) на растения и микроорганизмы.

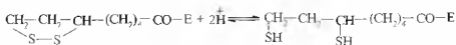
Было установлено, что арсенит натрия в концентрации 100 мг на килограмм почвы угнетает рост подсолнечника, сорго и кукурузы на 50 %, а в концентрации 1 мг/мл угнетает жизнедеятельность бактерий типа

Azospirillum brasilense Sp245. Они инактивируют ферменты микроорганизмов и разрушают мембраны клеток растений, что приводит к подавлению функции корней при контакте с ними. Арсенаты не оказывают разрушительного воздействия на мембраны, так как не реагируют с сульфгидрильными группами, но влияют на процесс фосфорилирования в митохондриях. Разложение 2-хлорвиниларсиноксида в природных водах происходит не только за счет гидролиза, но и за счет окисления до 2-хлорвиниларсиновой кислоты, не обладающей кожно-нарывным действием. Возможна дальнейшая трансформация в неорганический мышьяк, т.е. образование арсенитов и арсенатов. Таким образом, в водных растворах продукт трансформации 2-хлорвинилдихлорарсина - 2-хлорвиниларсиноксид - может сохраняться значительно дольше, чем исходное соединение, что приводит к длительному загрязнению природных сред.

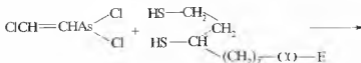
Общеядовитое действие люизита обусловлено его способностью нарушать внутриклеточный углеводный обмен. Этот процесс осуществляется в присутствии пируват-дегидрогеназной ферментной системы, объединяющей несколько ферментов и коферментов. Одним из коферментов (небелковых простетических групп) является липоевая кислота:



Она связана с апоферментом (белковой частью фермента пируватоксидазы) и в процессе катализа превращается то в окисленную (дисульфидную), то в восстановленную с двумя меркаптогруппами форму:



Люизит взаимодействует с меркаптогруппами дигидролипосой кислоты и таким образом исключает фермент из участия в окислительно-восстановительных процессах:



фотометрическом исследовании тетрациклинов используется реакция на фенольный гидроксил (образование азокрасителя) и реакция образования фенолятов и енолятов железа, а фотометрическое определение фурацилина основано на собственной окраске препарата. Необходимо отметить применение флуоресцентного метода для определения суммарного количества органических веществ в воде и нефтепродуктов в морской воде. Из спектральных методов анализа нашли широкое применение ИК-Фурье, ЯМР- (фармацевтические препараты) и ЭПР-спектроскопия (определение парамагнитных металлов в почвенных экосистемах).

7.2. Электрохимические методы анализа

Эти методы используются для анализа лекарственных и сильнодействующих веществ. Например, для количественного определения кокарбоксилазы, линкомицина, димедрола, папаверина, но-шпы применяют потенциометрическое титрование. В основе потенциометрического определения никотиновой и ацетилсалициловой кислот используют реакцию нейтрализации. Проводят амперометрическое количественное определение глюконата кальция раствором ЭДТА. В частности, для определения анальгина проводят кулонометрическое титрование. Разработаны потенциометрические датчики, измеряющие содержание в воздухе таких токсичных примесей, как 1-нафтиламины и 2-нафтол. Они присутствуют в атмосфере городов с развитой коксохимической и металлургической промышленностью. Для определения в продуктах питания тяжелых металлов используют вольтамперометрические анализаторы.

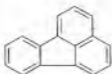
7.3. Хроматографические методы

Одним из наиболее распространенных методов качественного и количественного анализа является **газовая хроматография**.

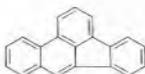
Ее применяют для определения токсичных примесей в вино-водочной продукции (табл. 1), особенно эффективна в этом отношении также хромато-масс-спектрометрия.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) применяется для анализа пищевых продуктов на предмет содержания в них таких токсичных веществ, как бенз(а)пирен, который может вызвать онкологическое заболевание и наличие которого указывает на содержание в анализируемом объекте целой группы полициклических ароматических углеводородов, обладающих канцерогенной активностью:

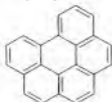
флуорантен;
бензо(b)флуорантен;
бензо(ghi)перилен;
индено(1,2,3-cd)пирен;
бензо(a)флуорантен;
бензо(a)пирен;



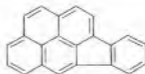
флуорантен



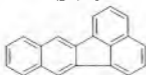
бензо(b)флуорантен



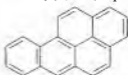
бензо(ghi)перилен



индено(1,2,3-cd)пирен



бензо(a)флуорантен



бензо(a)пирен

Методом ВЭЖХ определяют N-нитрозоамины (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин).



N-нитрозодиметиламин



N-нитрозодиэтиламин

Методами жидкостной и газовой хроматографии определяют пестициды, а также анализируют лекарственные препараты и парфюмерно-косметические композиции.

Для анализа состава лекарственных препаратов также применяют термические методы анализа – метод дифференциальной сканирующей калориметрии (изучается тепловой эффект плавления веществ). Имеются данные об использовании этого метода для определения ибупрофена, парацетамола, салициламида, сульгина.

Таблица 1

Использование метода газовой хроматографии при анализе вин, водок и спиртов

Анализируемый продукт	Определяемые компоненты
Спирты синтетические, жирные первичные фракции $C_{14}-C_{21}$ Метанол - яд технического	Дециловый, undециловый, додециловый, тридециловый, тетрадециловый, пентадециловый, октадециловый, нонадециловый, эйкозиловый, три-, тетра-, пентакозиловые спирты
Спирт этиловый синтетический	Пропанол-2, этанол, метанол
Водка и спирт этиловый	Этиловый эфир, искусный альдегид, ацетон, метилэтилкетон, третибутанол, этанол, вторбутанол, пропионовый альдегид, 2-метил-пропанол-1
Вино	Ускусный альдегид, метиловый эфир укусной кислоты, этиловый эфир укусной кислоты, метанол, этанол, пропанол-1, 4-метилпропанол, бутанол-1, 2-метилбутанол-1
Вино	Легучие жирные кислоты C_2-C_{13} и $C_{10}-C_{26}$, аминокислоты, белки, липиды, спирты C_3-C_8 , карбонильные и другие кислородсодержащие соединения, серо- и азотсодержащие соединения, фенолкарбонные кислоты, ароматические, терпеновые и др. соединения, углеводы, пестициды и гербициды (всего 270 идентифицированных компонентов)
Коньяк, виски, текила	Кислоты, эфиры, альдегиды, кетоны, спирты, углеводы (более 120 идентифицированных компонентов)

8. БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЯДОВИТЫХ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

Данные методы основаны на использовании биосенсоров, иммунохимических методов и методов с применением биохимических реакций.

8.1. Иммунохимические методы анализа

Их используют для анализа наркотических и других одурманивающих веществ. Они отличаются высокой чувствительностью, специфичностью, простотой исполнения. При этом можно анализировать одновременно большое количество проб. В основе этих методов лежит специфическая реакция **антител** с молекулами определяемого вещества, выступающего в роли **антигена**. Для детектирования результатов реакции один из компонентов реакции специально метят. В зависимости от природы применяемой метки и способа ее детектирования существует несколько видов иммунохимического анализа (табл. 2).

Таблица 2

Классификация иммунохимических методов анализа

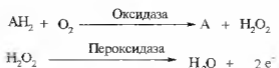
Метод	Способ детектирования
Радиоиммунный анализ	Радиоактивность
Иммуоферментный анализ	Ферментная активность
Поляризационный флюороиммунный анализ	Интенсивность флюоресцентной поляризации
Люминесцентный иммуноанализ	Интенсивность люминесценции
Спин-иммунологический анализ	Электронный спин-резонанс свободных радикалов
Вироиммунный анализ	Цитоллиз бактериофагов
Металлоиммуноанализ	Атомарные спектры поглощения
Иммуноанализ с помощью частиц и иммунодиффузия	Турбодиметрия
Нефелометрические иммунометры	Преломление света
Иммуносенсорные методы	Электрический сигнал

8.2. Биосенсорный анализ

Биосенсоры – это аналитические устройства, использующие биологические материалы для «узнавания» определенных молекул и выдающие информацию об их присутствии и количестве в виде электрического сигнала. Любой биосенсор состоит из двух элементов: биоселектирующий материал (ферменты, антитела, рецепторы, нуклеиновые кислоты и даже

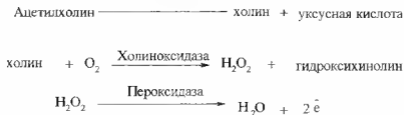
живые клетки) и физический преобразователь сигнала, трансформирующий концентрационный сигнал в электрический (это могут быть электроды, оптические преобразователи, гравитационные, калориметрические, резонансные системы).

Большое применение получили биосенсоры на основе ферментов, с их помощью можно определять метаболиты (глюкоза, молочный сахар, пируват, мочевины и др.) различных ядовитых и сильнодействующих веществ. Так, например, многие ферменты осуществляют оксидазную реакцию с различными веществами (глюкоза, аминокислоты) с образованием перекиси водорода. В этом случае пероксидазный электрод используется для трансформации концентрационного сигнала в электрическую форму. При совместной иммобилизации двух ферментов – оксидазы и пероксидазы – происходят следующие процессы:



В условиях, когда лимитирующей является первая стадия, величина тока линейно связана с концентрацией метаболита AH_2 .

Имеются данные о применении биосенсоров для определения супертоксичных и боевых отравляющих веществ. Большая группа фосфорорганических соединений выступает в роли сильных ядов, блокирует в центральной нервной системе фермент ацетилхолинэстеразу. По аналогичному механизму действует большинство пестицидов. Были разработаны биосенсоры для детекции такого рода соединений с необходимой высокой чувствительностью. Ферментативные реакции, которые использованы для этих целей, выглядят следующим образом:



Ингибитор (зарин, зоман и др.) блокирует активность ацетилхолинэстеразы, в конечном итоге уменьшая пероксидазный электрокаталитический ток через поверхность электрода. Чувствительность биосенсора до-

ведена до 10^{-12} М нейротоксина. Имеются сведения о применении клеточных биосенсоров (применяются клетки растений, животных, человека, микроорганизмов) для селективного определения фенолов, пролина, глутамина, тирозина, молочной и аскорбиновой кислот, а также для экспресс-анализа качества воды и сточных вод. Существует метод определения БПК (биологического потребления кислорода) – анализ на определение совокупности органических соединений, которые могут быть использованы микроорганизмами. Традиционный метод требует для получения данных несколько дней. Биосенсор с иммобилизованными клетками позволяет получать эти же результаты в течение нескольких минут.

9. МЕТОДЫ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ ОТХОДОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ И ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

К отходам химических производств относятся:

- отслужившие свой срок изделия из полимеров – поливинилхлорида, хлорпренового каучука, хлорированных полиэфиров, полистиролов, полиамидов и др.;
- отработанные смеси жиров и масел с органическими растворителями – трихлорэтиленом, метилхлороформом, четыреххлористым углеродом, спиртами, образующиеся при обезжиривании и расконсервации оборудования и материалов в машиностроении, радиоэлектронике и др.;
- исчерпавшие ресурс диэлектрики, в основном хлорированные дифенилы и трихлорбензолы из электрических трансформаторов и конденсаторов;
- пришедшие в негодность органические пестициды;
- не утилизируемые легкие фракции, кубовые остатки и смолы предприятий органического синтеза;
- сточные воды, образующиеся при производстве и применении органических продуктов.

При нагреве и пиролизе как полимерные, так и непolyмерные вещества образуют токсичные продукты, среди которых могут быть хлористый водород, хлор, фосген, диоксин и канцерогены. Обезвреживание органических отходов связано с рядом трудностей, среди которых высокая химическая устойчивость и токсичность органических веществ, острый дефицит коррозионно-устойчивых материалов и оборудования для создания установок для обезвреживания органических отходов. Для обезвреживания применяются следующие методы:

- регенерация;
- химическая или плазмохимическая переработка;
- окисление;
- сжигание;
- захоронение;
- биохимическая переработка.

Регенерация осуществляется путем дистилляции отходов, отдушки целевых веществ из жидких отходов паром, воздухом или инертным газом и последующего улавливания целевых веществ абсорбцией или адсорбцией.

Химическая переработка представляет собой переработку отходов в ценные вещества. Так, например, для переработки хлорорганических отходов используют хлорирование, оксихлорирование, хлоролиз, а также комбинацию этих способов. Переработка позволяет получать из отходов такие ценные химические продукты, как CCl_4 , CH_2Cl_2 и др.

Сущность **плазмохимического метода** переработки состоит в пиролизе или окислении отходов в высокотемпературной струе плазмообразующего газа - водорода, инертных газов или воздуха. Известен ряд методов обезвреживания хлорорганических отходов путем **окисления и сжигания**, в том числе с применением катализаторов для снижения температурного уровня процесса. Так, каталитически окисляют газообразные отходы до CO_2 , HCl и Cl_2 в стационарном слое катализаторов платиновой группы при относительно низких температурах (300-500 °С). К каталитическим способам относят окисление диметилформамида, при котором не образуются оксиды азота:



При этом используется медьсодержащий катализатор на природном носителе - опоке (температура 350 °С).

Диметилформаимид широко используется в производстве изделий индикаторной техники, фоторезисторов, полиимидных ориентантов, в качестве растворителя печатных красок, однако является токсичным.

Методы **сжигания** химических отходов подразделяют на сжигание отходов в кипящем слое, факельное сжигание с недостатком окислителя и с избытком окислителя. Для предотвращения поступления хлора, хлористого водорода и фосгена в окружающую среду на установках по сжиганию хлорорганических отходов применяют санитарные колонны, орошаемые раствором щелочи, что позволяет очищать продукты сгорания как от перечисленных компонентов, так и от окислов азота.

Широкое применение имеет **биохимическая переработка**: среди бактерий есть виды, способные утилизировать органические соединения, разлагая их при этом до простых минеральных веществ. Иприт может разрушаться под воздействием бактерий рода *Pseudomonas* и анаэробных сульфатредуцирующих бактерий.

10. ОБНАРУЖЕНИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЕЩЕСТВ, ПЕРЕГОНЯЕМЫХ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ

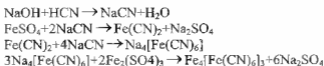
Дистилляцией с водяным паром изолируются многие органические вещества, из которых наибольший токсикологический интерес представляют следующие:

- 1) синильная кислота;
- 2) ядовитые галогенпроизводные: хлороформ, хлоралгидрат, хлористый этилен, трихлорэтилен, четыреххлористый углерод, гексахлорэтан;
- 3) альдегиды и кетоны алифатического ряда: формальдегид, ацетон;
- 4) спирты алифатического ряда: метиловый, этиловый, изопропиловый, бутиловый и изоамиловый, этиленгликоль;
- 5) сложные эфиры алифатического ряда: амилацетат, амилнитрит;
- 6) карбоновые кислоты алифатического ряда: уксусная кислота, молочная кислота;
- 7) сероуглерод;
- 8) элементарноорганические соединения жирного ряда; из них в качестве ядовитого вещества встречается тетраэтилсвинец;
- 9) ароматические углеводороды: бензол, толуол, ксилолы;
- 10) нитропроизводные и амины ароматического ряда: нитробензол, анилин;
- 11) фенолы, фенолокислоты: фенолы, крезолы, салициловая кислота;
- 12) фосфор и первые продукты его окисления (фосфорноватистая и фосфористая кислоты) или восстановления (фосфористый водород).

10.1. Синильная кислота и ее производные

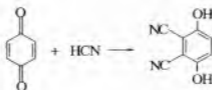
Синильная кислота представляет собой бесцветную жидкость с температурой кипения $26,5^{\circ}\text{C}$, смешивается во всех отношениях с водой, спиртом, диэтиловым эфиром.

Для качественного обнаружения синильной кислоты используют реакцию с образованием берлинской лазури:



Признаком наличия цианид-анионов в дистилляте служит появление синего осадка или синего окрашивания. Чувствительность реакции 20 мкг HCN в 1 мл раствора.

Для их количественного обнаружения используют реакцию с п-бензохиноном и идентифицируют полученное соединение на спектрофотометре (при $\lambda_{\text{max}}=400-420$ нм, $\lambda_{\text{min}}=480$ нм)



Количественно синильную кислоту можно также определять методами газовой хроматографии.

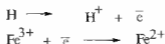
Механизм действия и патогенез поражения

Экспериментально было показано, что при отравлении цианидами венозная кровь приобретает алую окраску и содержит много кислорода, как и артериальная. Такая окраска обусловлена присоединением цианид-аниона к ферменту – цитохромоксидазе. При этом происходит инактивация цитохромоксидазы и данный фермент теряет способность переносить кислород из крови в ткани, в результате чего развивается тканевая гипоксия. Тканевое дыхание угнетается на 90 – 95 %, хотя содержание кислорода в крови повышено. Таким образом, синильная кислота и ее производные влияют на тканевое дыхание, а именно на цепь по переносу электронов. Схема тканевого дыхания и механизм действия цианидов представлены ниже (схема 1).

В живом организме имеется кофермент – никотинамидадениндинуклеотид (НАД) и его аналог никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), у которого 2-гидроксигруппа аденилатного фрагмента фосфорилирована. Молекула НАД⁺ (НАДФ⁺) под действием фермента дегидрогеназы дегидрирует молекулу органического соединения, в результате чего окисляющийся субстрат теряет два атома водорода и два электрона, а кофермент при этом переходит в восстановленную форму.

При этом выделяется энергия, расходуемая на синтез АТФ (аденозинтрифосфата). Далее восстановленная молекула НАД·H₂ передает водород по цепи, включающей 5 переносчиков - флавопротеиды, кофермент Q и цитохромы. В качестве кофактора выступает флавинмононуклеотид (ФМН) и флавинаденинлинуклеотид (ФАД). Белковая часть флавопротеида действует как фермент НАД-дегидрогеназа, катализируя окисление восстановленного НАД·H₂. Кофермент Q принимает водород от флавопротеина и передает его цитохрому b. Все цитохромы – белки, они содержат гем и переносят не водородные атомы, а электроны. Роль переносимого

электронного компонента играет железо гема. Обычно оно находится в окисленной форме Fe^{3+} , но после присоединения электрона переходит в восстановленную форму (Fe^{2+}). Каждый водородный атом, поступающий от кофермента Q, распадается на протон и электрон:



Электрон от цитохрома b переходит к цитохрому c и далее к цитохромоксидазе, представляющей комплекс двух цитохромов, который помимо атома Fe содержит атом Cu. Цитохромоксидаза катализирует восстановление молекулярного кислорода до воды. Процесс передачи электрона от цитохрома b к цитохрому c и от цитохрома c к цитохромоксидазе сопровождается выделением энергии, расходуемой на синтез АТФ (схема 2).

Каждый цитохром способен передавать только один электрон. Предполагается, что на каждом дыхательном пути действуют два ряда цитохромов. Здесь показан только один, но цифры удвоены, чтобы количество образующихся конечных продуктов соответствовало действительности. В энергетическом смысле электроны перемещаются «вниз».

Цианид – анион соединяется с Fe^{3+} цитохромоксидазы и блокирует работу данного фермента. Все это в конечном итоге приводит к угнетению тканевого дыхания (схема 2).

Ядовитость синильной кислоты обусловлена присутствием в HCN изоцианистой кислоты как одной из таутомерных форм HCN:



Цианиды калия и натрия применяются в металлургии для извлечения благородных металлов из руд. При этом используется способность KCN и NaCN давать легкорастворимые комплексные соли с соединениями металлов, например с солями золота – $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ или серебра – $\text{K}[\text{Ag}(\text{CN})_2]$, из которых металлическое золото (серебро) вытесняется затем цинком. На этом же свойстве основано применение KCN и NaCN в фотографии.

Цианиды калия и натрия используются для получения других цианистых соединений (красителей) и в производстве фармацевтических препаратов. Цианплав – продукт сплавления цианамид кальция с NaCl, применяется в гидрометаллургии благородных металлов при цианировании сталей, в производстве ферро- и феррицианидов калия.

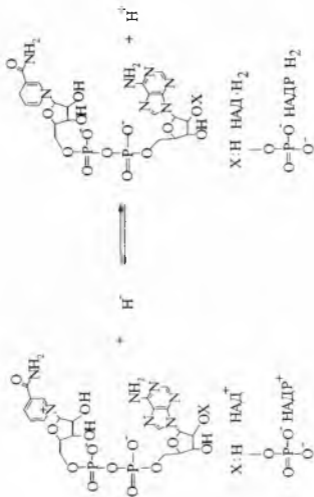


Схема 1. Превращение NAD⁺ и NAD·H₂ (NAD⁺ и NAD·H₂)

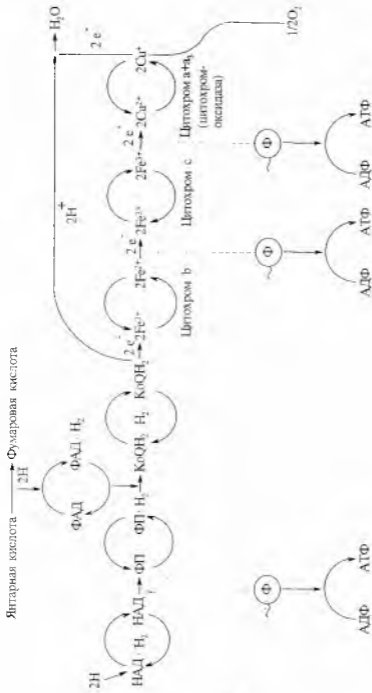
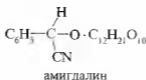


Схема 2. Развернутая схема дыхательной цепи

Источниками отравлений нередко являются ядра горького миндаля, абрикоса, вишни, бобовника и других растений семейства Rosaceae, содержащие гликозид **амигдалин**, который способен в кислом растворе расщепляться на виноградный сахар, бензойный альдегид и синильную кислоту.

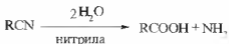


В организме **цианиды** подвергаются следующим превращениям.

Многие микроорганизмы могут использовать нитрилы как источники углерода и азота для роста. Превращение нитрилов в соответствующие органические кислоты происходит по одному из двух путей: либо через промежуточное образование амидов с использованием двух ферментов – нитрилгидратазы и амидазы:



Либо с использованием одного фермента – нитрилазы:



10.2. Ядовитые галогенпроизводные

Трихлорэтилен

Трихлорэтилен применяют для обезжиривания парами и холодной очистки готовых металлических деталей. Он используется как растворитель для активных ингредиентов инсектицидов и фунгицидов, восков, жиров, смол и масел; как анестезирующее средство в медицинской и зубо-врачебной практике, а также как экстрагент для эфирных масел из специй и кофеина из кофе. Трихлорэтилен незаменим в качестве растворителя в типографских красках, клеях, масляных и других лаках, пятновыводителях, средствах для чистки меха и ковров, дезинфекторах и косметических очищающих жидкостях. Также он применяется как агент, обрывающий цепь, в производстве поливинилхлорида и как промежуточный продукт в производстве пентахлорэтана.

Трихлорэтилен обнаруживают в почвах и осадках вблизи мест его производства, выявляют в поверхностных, дождевых и питьевой водах, в воздухе (он разрушает озоновый слой), в морских организмах (у беспозвоночных, в мышцах рыб, яйцах морских птиц, жире тюленей). Его присутствие обнаруживают и в пище (в молотом кофе, в эфирных маслах слесий).

Всасывание трихлорэтилена у млекопитающих может происходить при его вдыхании, попадании через рот и (или) кожные покровы. Проникает в кровь, а оттуда попадает в жировые ткани. Следы трихлорэтилена обнаружены в крови плода.

Метаболизм трихлорэтилена протекает в печени. Он осуществляется системой оксидаз и зависит от цитохрома Р-450 (схема 3). Обнаружено четыре основных метаболита: трихлорэтанол, трихлоруксусная кислота, 2-оксиацетилэтаноламин и щавелевая кислота.

Методы определения

Колориметрическое: трихлорэтилен обрабатывают пиримидином в щелочной среде, а затем определяют степень поглощения при 535 или 470 нм (чувствительность 1 мг/кг). Данным методом определяют и другие алифатические галогенпроизводные.

Инфракрасная спектроскопия: применяют УФ-спектроскопию (чувствительность не менее чем 0,5 мкг/л).

Газожидкостная хроматография – особенно с масс-спектрометрической приставкой с аргонно-ионизационным или пламенно-ионизационным детекторами (чувствительность порядка 10 нг). В тканях и жидкостях человека и животных обнаружение основано на определении его метаболитов.

Схема метаболизма может измениться под воздействием лекарственных средств. Трихлорэтилен проявляет острую токсичность, которая увеличивается в присутствии этанола, четыреххлористого углерода, углеводов. Обнаружено его канцерогенное влияние на крыс и мышей, он поражает центральную нервную систему человека, раздражает кожу и глаза.

Хлороформ и хлоралгидрат

Хлороформ – бесцветная, прозрачная, подвижная и легколетучая жидкость. Со спиртом, эфиром, бензином смешивается во всех отношениях.

Хлоралгидрат (1,1-диокси-2,2,2-трихлорэтан) – бесцветные кристаллы с острым запахом. Легко растворяется в воде, спирте, эфире, хлороформе.

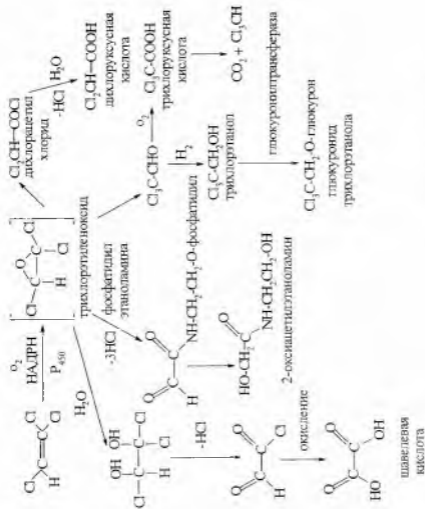
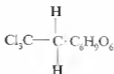


Схема 3. Путь метаболизма трихлорэтилена у млекопитающих

Хлороформ является хорошим растворителем эфиров, лаков, некоторых алкалоидов, поэтому имеет большое промышленное применение. Хлоралгидрат используется в медицине в качестве быстродействующего снотворного средства. Хлороформ и хлоралгидрат являются наркотиками, вначале возбуждают, а затем парализуют центральную нервную систему. Конечными продуктами метаболизма хлороформа являются HCl и CO₂. Основные метаболиты хлоралгидрата в организме человека следующие: CCl₃CH₂OH – трихлорэтанол, возможно, CCl₃COOH – трихлоруксусная кислота и глюкуронид трихлорэтанола.



глюкуронид трихлорэтанола

Качественное и количественное обнаружение

Общей реакцией на галогенпроизводные является реакция отщепления галоида, что достигается при нагревании дистиллята со спиртовым раствором едкой щелочи:



Хлорид-анион обнаруживается реакцией с раствором нитрата серебра в азотнокислой среде. Для качественного и количественного определения используют также метод газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектором.

Четыреххлористый углерод

Четыреххлористый углерод представляет собой прозрачную, подвижную, тяжелую жидкость с запахом, напоминающим запах хлороформа.

Качественное обнаружение

Отщепление хлора и последующее доказательство наличия хлорид-иона реакцией взаимодействия с AgNO₃ в азотнокислой среде.

Методы газовой хроматографии.

Четыреххлористый углерод широко используется как хороший растворитель жиров, лаков, смол, восков, каучука и т.п., а также для удаления жировых пятен и в качестве консервирующего вещества для меховых изделий. Действие четыреххлористого углерода на организм напоминает действие хлороформа, но изменения в органах (печень, почки, сердце) более глубоки (жировое перерождение).

Одним из метаболитов является CHCl_3 .

Дихлорэтан

Дихлорэтан (дихлорид этилена) существует в виде 2 изомеров: 1,1-дихлорэтан и наиболее токсичный 1,2-дихлорэтан. Они проявляют психотропное (наркотическое), нейротоксическое, гепатотоксическое, нефротоксическое, местное раздражающее действие.

Смертельная доза при приеме внутрь 15 – 20 мл. Он быстро всасывается через желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, кожные покровы. После приема внутрь в первые 6 ч достигается максимальная концентрация в крови, быстрота всасывания повышается при совместном приеме с алкоголем и жирами. Подвергается метаболизму в печени с образованием токсичных метаболитов: хлорэтанол и монохлоруксусной кислоты, депонируется в жировой ткани.

Дихлорэтан является растворителем жиров, смол, масел и парафинов, он используется в экстракционных процессах, для обработки кожи перед дублением, для извлечения жира из шерсти, изолирования алкалоидов из растительного сырья, химической чистки. Дихлорэтан – исходный продукт для синтеза различных веществ (двухатомных спиртов и их эфиров, аминов, непредельных соединений, например хлористого винила). Дихлорэтан является сильным наркотическим соединением.

10.3. Альдегиды и кетоны

Формальдегид и формалин

Формальдегид – газообразное вещество. **Формалин** – 40 %-ный раствор формальдегида в воде, бесцветная прозрачная жидкость с резким удушливым запахом.

Качественное обнаружение

Определение формальдегида можно провести по реакции окисления йодом в щелочной среде формальдегида в муравьиную кислоту:



Выделившийся при последующем подкислении йод титруют раствором тиосульфата натрия, индикатор – раствор крахмала. Другим методом количественного определения формальдегида является колориметрический метод, в основу которого положена реакция взаимодействия формальдегида с фуксинсернистой кислотой (сине-фиолетовое окрашивание).

Формальдегид широко применяется при изготовлении искусственных смол и пластических масс, при различных синтесах, в красочной текстильной промышленности, в производстве мыла и т.д.

Формальдегид проявляет психотропное (наркотическое), нейротоксическое (судорожное), местнораздражающее, гепатотоксическое действие. Он всасывается через слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

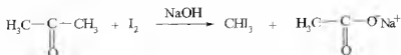
При попадании внутрь возможны саливация, тошнота, рвота, боль в животе, озноб, сонливость, тремор, тонические судороги, кома, угнетение дыхания. При вдыхании паров наблюдается сильное раздражение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей, резкий кашель, удушье, нарушение сознания, в тяжелых случаях кома.

Ацетон

Ацетон представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, легче воды, со специфическим запахом.

Качественное определение

Йодоформная реакция: образец смешивается с раствором йода в йодиде калия в присутствии 10 %-ного водного раствора гидроксида натрия. Наличие ацетона определяется по образованию йодоформа, который выпадает в виде желтого осадка с характерным запахом:



Количественное определение основано на образовании йодоформа при взаимодействии ацетона со щелочным раствором йода. Избыток йода после подкисления оттитровывают раствором тиосульфата натрия, индикатор – раствор крахмала.

Ацетон является хорошим растворителем нитроклетчатки, ацетилклетчатки и смол. Его используют в производстве каучука и лекарственных веществ. Его производные применяются при изготовлении косметических средств. Например, имеются солнцезащитные средства, содержащие дигидроксиацетон в безлипосомной эмульсии типа «масло в воде».

Ацетон проявляет психотропное (наркотическое), нефротоксическое, местное раздражающее действие. Смертельная доза более 100 мл. Быстро адсорбируется слизистыми оболочками.

При попадании ацетона внутрь и вдыхании его паров возникает состояние опьянения, головокружение, слабость, шаткая походка, тошнота, рвота, боль в животе, коллапс, коматозное состояние.

10.4. Спирты

Метиловый спирт

Метиловый спирт – подвижная, бесцветная, прозрачная жидкость. Качественное и количественное определение проводят методом газовой хроматографии.

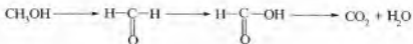
Метиловый спирт имеет широкое применение в качестве растворителя лаков и красок, сырья для изготовления фармацевтических препаратов, химических веществ, органических красителей. Большое количество метилового спирта используется для производства формальдегида, применяемого при получении пластмасс, в промышленности и медицине.

Метиловый спирт поражает преимущественно нервную и сосудистую системы. При отравлении метиловым спиртом поражается зрительный нерв и сетчатка глаза.

Метиловый спирт – распространенный загрязнитель водной среды. Это вещество является компонентом сточных вод предприятий химико-фармацевтической, азотно-туговой, целлюлозно-бумажной промышленности. Метанол оказывает токсическое действие на гидробионты:

- вызывает стимуляцию роста водорослей, увеличивается численность клеток и их размер (укрупнение клеток является симптомом ухудшения состояния водорослей);
- оказывает отрицательное влияние на выживаемость и другие показатели жизнедеятельности рачков дафний.

Метаболизм метилового спирта в организме человека в основном происходит по следующей схеме:



Этиловый спирт

Этиловый спирт – подвижная, бесцветная, летучая жидкость с характерным запахом.

Качественное и количественное определение

Оно основано на применении **методов газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии**.

Этиловый алкоголь относится к наркотикам. При приеме внутрь он сначала вызывает возбуждение, а затем угнетение и паралич центральной нервной системы.

Этиловый спирт имеет широкое распространение в пищевой, ликеро-водочной и косметической продукции (используется в лосьонах, спреях, где присутствие спирта обеспечивает более быстрое высыхание спрея на волосах и т.п.).

Введенный в организм спирт током крови распространяется по тканям и органам. После всасывания в кровь около 90 % спирта окисляется до воды и уксусной кислоты под действием фермента алкогольдегидрогеназы по схеме:



На этих превращениях основано определение этилового спирта с помощью биосенсоров.

Амиловый спирт (изоамиловый спирт)

Амиловый спирт (изоамиловый спирт) имеет значение как главная составная часть свиного жира – побочного продукта спиртового брожения. Изоамиловые спирты широко применяются в качестве растворителей лаков, в производстве амилацетата, валериановой кислоты. Уксусноамиловые эфиры, обладающие приятным запахом, используются как рас-

творители лаков при приготовлении парфюмерных композиций. Амилловые спирты рассматриваются как ядовитые вещества, обладающие сильнораздражающим и наркотическими свойствами.

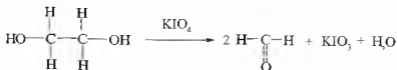
У человека при остром отравлении наблюдается раздражение глаз и особенно дыхательных путей. Смертельная доза изоамилового спирта при приемах внутрь составляет 10-15 г.

Этиленгликоль

Этиленгликоль – бесцветная жидкость, без запаха.

Качественное обнаружение

Оно основано на окислении этиленгликоля до формальдегида и последующем его определении



или окислении его до щавелевой кислоты с последующим ее обнаружением в виде оксалата кальция

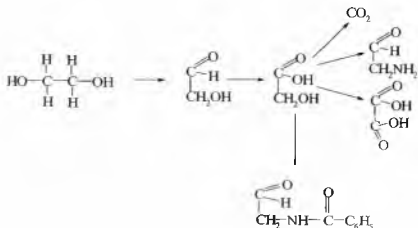
Этиленгликоль и его сложные эфиры (мометилловый, моноэтиловый и др.) имеют большое промышленное применение. Этиленгликоль используется в фармацевтической, косметической промышленности, в текстильном, кожевенном деле, в качестве растворителя красок, в производстве чернил, для получения полиэтилениколя:



Он используется в качестве среды для живых органов и тканей, как препарат, способный предотвращать рак толстой кишки у животных, а также при производстве таблеток, где полиэтилениколь играет роль носителя и растворителя активных компонентов и повышает их абсорбцию в кишечнике.

Этиленгликоль способен понижать температуру замерзания воды, что обуславливает его применение в качестве антифриза. Смертельной дозой при приеме этиленгликоля внутрь является 100 – 150 мл.

Возможны различные пути метаболизма этиленгликоля:



10.5. Уксусная кислота

Уксусная кислота – жидкость, с характерным запахом.

Для количественного определения используют методы газовой хроматографии.

Уксусная кислота применяется в медицине, а также в химической и пищевой промышленности, в фармацевтике. Уксусная кислота действует слабее, чем неорганические, сильно диссоциированные кислоты, но при этом резко проявляется ее резорбтивное действие (некрозы, геморрагии в печени, гемолиз).

Смертельной дозой считается 15 г.

10.6. Нитробензол

Нитробензол – бесцветная жидкость, обладающая запахом горького миндаля.

Нитробензол в качестве пахучего вещества применяется в различных отраслях промышленности (мыловарение, производство сапужных кремов и др.), для растворения красок. Отравления им могут происходить при вдыхании, при проникновении через кожу.

При приеме больших доз кожа приобретает синевато-серый цвет, что обусловлено образованием метгемоглобина в крови. Нитробензол в организме частично окисляется до *n*-аминофенола и выводится в виде парного соединения с серной кислотой.

Качественное и количественное определение нитробензола проводят методами газовой хроматографии или восстанавливают его до анилина, который переводят в азокраситель и определяют колориметрически или фотоэлектродиметрически.

11. ГРУППА ЯДОВИТЫХ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ, ИЗОЛИРУЕМЫХ ИЗ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ ПОДКИСЛЕННЫМ СПИРТОМ И ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ

К этой группе соединений относятся многие органические вещества различной химической природы: кислоты и их производные, лактоны, многоатомные фенолы, полинитросоединения, производные анилина, парааминофенола, алкалоиды, синтетические лекарственные вещества основного характера.

В настоящее время токсикологическое значение приобрели:

- 1) органические кислоты и их производные: пикриновая, салициловая, ацетилсалициловая и бензойная кислоты, производные барбитуровой кислоты: барбитал, фенобарбитал, бензонал и др.;
- 2) некоторые снотворные небарбитурового характера: ноксирон, тетридин;
- 3) многоатомные фенолы: гидрохинон и пирогаллол;
- 4) полинитросоединения: динитробензол, динитротолуолы, тринитротолуолы;
- 5) производные анилина и пара-аминофенола: фенацетин, дульцин и др.;
- 6) алкалоиды: конииин, никотин, кокаин, морфин, стрихнин и др.;
- 7) некоторые синтетические вещества основного характера, не вошедшие в предыдущие подгруппы: новокаин и дикаин, промедол и др.;
- 8) сердечные гликозиды.

Особый интерес представляют производные барбитуровой кислоты, алкалоиды и ряд синтетических лекарственных веществ.

11.1. Салициловая (*o*-оксибензойная) кислота

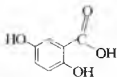
Салициловая кислота – белое кристаллическое вещество, сама кислота и ее производные применяются в качестве медицинских препаратов: салицилат натрия, салол *o*-салицилофениловый эфир, аспирин – ацетилсалициловая кислота, метилсалицилат (применяется при лечении ревматизма). Имеются данные об использовании салициловой кислоты для воздействия на морщины кожи в косметико-фармацевтических препаратах.

При приеме внутрь салицилаты быстро всасываются в кровь, где большая часть их связывается белками плазмы. Выделяется почками в неизменном виде и в виде метаболитов. Эфиры салициловой кислоты частично подвергаются гидролизу (в тонком кишечнике).



салициловая кислота

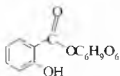
Продукты биотрансформации салициловой кислоты:



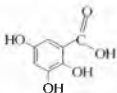
2,5-дигидроксibenзойная кислота



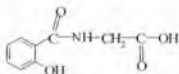
2,3-дигидроксibenзойная кислота



глюкурониды салициловой кислоты



2,3,5-триоксibenзойная кислота



сочетание салициловой кислоты с глицином

Аспирин в организме дает такие же метаболиты

11.2. Барбитуровая кислота и ее производные

Барбитуровая кислота – кристаллическое вещество.



Атомы водорода метиленовой группы в пятом положении являются очень подвижными и способны легко замещаться радикалами, бромом, остатком азотистой кислоты и др. Барбитуровая кислота не обладает наркотическими или снотворными свойствами. Эти свойства у нее проявляются при замещении атомов водорода в пятом положении различными радикалами. Используя снотворные свойства барбитуратов, их назначают при лечении эпилепсии, столбняка, коронарного атеросклероза, применяют при местном обезболивании, проведении общего и внутрикостного наркоза. В организме человека и животных барбитураты подвергаются ряду превращений, в основном в печени.

- Окисляются по пятому положению до спиртов. Например, фенобарбитал превращается в 5-этил-5-(*n*-гидроксифенил)барбитуровую кислоту:

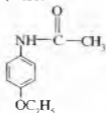


- Окисляются до кислот и кетонов.
- Гидролизуются.

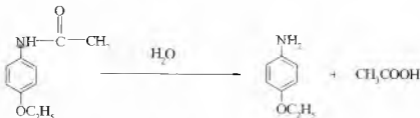
Сам пиримидиновый цикл в животном организме не разрушается.

11.3. Фенацетин

Фенацетин – производное *p*-аминофенола, представляет собой бесцветное кристаллическое вещество:



Фенацетин относится к числу лекарственных препаратов, применяемых в качестве жаропонижающих. При передозировках фенацетина имели место отравления. Ядовитые свойства фенацетина обусловлены переходом его в фенетидин – этиловый эфир *p*-аминофенола:



11.4. Алкалоиды

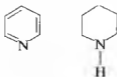
Под **алкалоидами** понимают большую группу азотсодержащих органических оснований сложного состава, встречающихся в растительных (реже в животных) организмах и обладающих, как правило, сильным фармакологическим действием.

Как лекарственные препараты алкалоиды проявляют физиологический эффект часто уже в чрезвычайно малых количествах, в связи с чем многие из них при определенных условиях являются ядовитыми или сильнодействующими веществами. Как главные действующие вещества многих видов и семейств растений алкалоиды сравнительно легко доступны.

Растения, содержащие алкалоиды, при употреблении в пищу детьми или домашними животными нередко являются причиной отравления, часто заканчивающегося смертельным исходом.

Очень удобна при рассмотрении алкалоидов их классификация по классам в соответствии с их углеродно-азотным скелетом или структурой. В той или иной степени приобрели токсикологический интерес следующие алкалоиды:

I. Производные пиридина и пиперидина:



II. Производные тропана, или пиперидил – пирролидина:



III. Производные хинолина, или α - β -бензопиридина:



IV. Производные изохинолина, или β - γ -бензопиридина:



V. Производные индола, или бензопиррола:



VI. Производные 1-метилпирролизидина (гелиоградана):



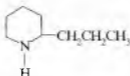
VII. Производные пурина:



VIII. Некоторые ациклические алкалоиды.

Алкалоиды, производные пиридина

Кониин (α -пропилпиперидин):



Кониин – бесцветная маслянистая жидкость с сильным неприятным запахом, представляет собой главный алкалоид пятнистого омега, болиголовы или пятнистой цикуты *Conium maculatum* L. из сем. Umbeliferae. Он вызывает паралич центральной нервной системы, окончаний двигательных и чувствительных нервов, нарушение дыхания; смерть наступает от паралича дыхания. По свидетельству историков, маслом *Conium maculatum* был отравлен древнегреческий философ Сократ.

Никотин [β (N-метил- α -пирролидил) пиридин]:



Никотин – главный алкалоид различных видов табака: *Nicotiana glauca*, *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana persica* семейства Solanaceae. Алкалоид назван никотином в честь француза Жака Нико, вырастившего в Европе в 1560 г. неизвестное до тех пор растение, семена которого он получил из Флоренции.

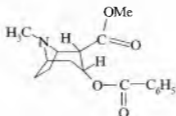
Никотин представляет собой бесцветную жидкость, почти не обладающую запахом. Никотин, его серноокислая соль, настои из табачных листьев, препарат никотина с серой или каким-либо наполнителем применяются в сельском хозяйстве в качестве контактных инсектоfungицидов.

Никотин используется также в ветеринарии при лечении чесотки и других паразитарных заболеваний кожи. В медицинской практике никотин в силу своей токсичности не применяется, но имеет большое практическое значение как основной источник получения никотиновой кислоты и ее производных.

Никотин является нервным ядом и действует в первую очередь на ганглии вегетативной нервной системы, сначала возбуждая, а затем парализуя их. Никотин обладает способностью проникать через плаценту. Обнаруживается в плоде.

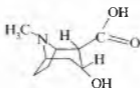
Алкалоиды, производные тропана

Кокаин



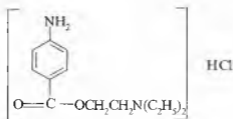
Кокаин является главным алкалоидом листьев *Erythroxylon coca* Lam.сем. Erythroxylaceae. Это ценное местно-анестезирующее средство, которое применяется во врачебной практике. При приеме кокаина может возникнуть тяжелейшая наркомания – кокаинизм.

Кокаин очень токсичен, в печени живогных под влиянием ферментов он омыляется сначала с образованием бензоилэконгина, а затем экгонина и бензойной кислоты, которые обладают меньшей, чем кокаин, фармакологической активностью.



ЭКГОНИН

В настоящее время кокаин заменен различными синтетическими заменителями, одним из которых является новокаин (гидрохлорид β -диэтиламиноэтилового эфира *n*-аминобензойной кислоты):

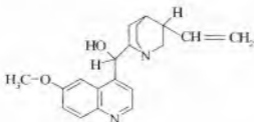


Алкалоиды, производные хинолина

Из алкалоидов, производных хинолина, наиболее ценными являются алкалоиды хинной коры. Их получают из коры хинного дерева *Cinchona Remija* сем. Rubiaceae. Наиболее важное место среди алкалоидов хинной коры принадлежит хинину.

Хинин открыт русским ученым Гизе в 1816 г.

В основе строения хинина лежат две связанные между собой циклические системы – хинолин и хинуклидин:



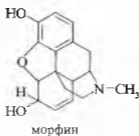
хинин

Применение хинина в медицине основано на его специфической токсичности по отношению к плазмодиям – возбудителям малярии, однако хинин усиливает сокращение матки, что приводит к патологическому эффекту.

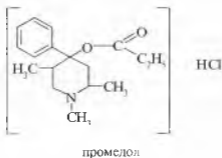
Алкалоиды, производные изохинолина

Из алкалоидов, производных изохинолина, особое токсикологическое значение приобрела группа опийных алкалоидов. В основе молекул опийных алкалоидов лежат изохинолиновое и тетрагидроизохинолиновое ядра. Источником получения опийных алкалоидов является опий – высушенный млечный сок незрелых головок опийного мака *Papaver som-*

niferum сем. Papaveraceae. Сам опиум представляет собой комочки или лепешки бурого цвета, горького вкуса, обладающие специфическим запахом, не растворимые в воде. Алкалоиды в опиуме находятся в виде хорошо растворимых в воде солей меконовой, серной и молочной кислот. Одним из главных действующих соединений опия является **морфин**:

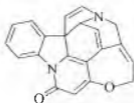


Из заменителей морфина следует выделить промедол, который применяется как болеутоляющее средство при болях различного происхождения. По характеру болеутоляющего действия промедол близок к морфину, но переносится лучше. **Промедол** или 1,2,5-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидин гидрохлорид имеет следующий вид:



Алкалоиды, производные индола

Стрихнин

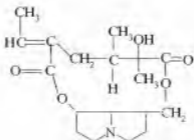


Стрихнин – главный алкалоид многочисленных видов чилибухи, семейство Loganiaceae. В медицине широко применяется нитрат стрихнина.

Стрихнин относится к числу сильных ядов, действующих на нервную систему. Он быстро всасывается слизистой оболочки и медленно выделяется из организма, обладает свойством кумулироваться.

Алкалоиды, производные 1-метилпирролизидина

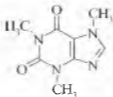
Платифиллин



Платифиллин является одним из алкалоидов крестовников семейства Compositae. Широко используется в медицине, применяется как холинолитическое и спазмолитическое средство при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости. оказывает действие при спазмах кровеносных сосудов.

Алкалоиды, производные пурина

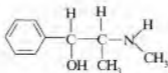
Кофеин (1,3,7-триметилксантин, или 1,3,7-триметил-2,6-диоксипурин):



Действие кофеина на организм многостороннее. Избирательно он действует на центральную нервную систему и в первую очередь на кору головного мозга. Кумулятивными свойствами не обладает.

Ациклические алкалоиды

Эфедрин (1-гидрокси-2-метиламино-1-фенилпропан) – один из алкалоидов различных видов эфедры сем. *Euphorbiaceae*.



эфедрин

Эфедрин применяется при бронхиальной астме, для снижения кровяного давления, в офтальмологии.

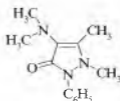
12. НЕКОТОРЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ОСНОВНОГО ХАРАКТЕРА

Среди отравлений химическими веществами значительное место занимают различные лекарственные препараты. Многие из лекарств в результате их неправильного использования, небрежного хранения или передозировки приобретают токсичные свойства. Например, отравления вызывали **антипирин** и **амидопирин** (производные пиразолона-5), некоторые производные фенотиазина (**аминазин**, **дипразин**) и другие соединения.



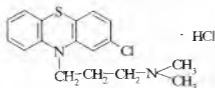
антипирин

(1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5)

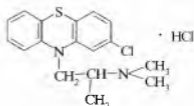


амидопирин

(4-диметиламиноантипирин)



аминазин



дипразин

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Щербаков А.А. Трансформация иприта в объектах окружающей среды. - Саратов: Изд-во «Научная книга», 2001.
2. Щербаков А.А., Любунь Е.В., Кузнецов П.Е., Костерин П.В. Трансформация люизита в объектах окружающей среды. Саратов: Изд-во «Научная книга», 2002.
3. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. М.: Медицина, 1975.
4. Франке З. Химия отравляющих веществ. М.: Химия, 1973. Т.1, 2.
5. Скурлатов Ю.И., Дука Г.Г., Мизити А. Введение в экологическую химию. М.: Высшая школа, 1994.
6. Принципы и методы токсикологической оценки химических веществ. Часть I // Гигиенические критерии состояния окружающей среды, Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1981.
7. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности. М.: Химия, 1976. Т.1-3
8. Рубенчик Б.А. Образование канцерогенов из соединений азота. Киев: Научная думка, 1993.
9. Дмитриев М.Т., Казнина Н.И., Пинигина И.А. Санитарно-химический анализ загрязняющих веществ в окружающей среде: Справочник. М.: Химия, 1989.
10. Токсикогенетические и экологические аспекты загрязнения окружающей среды: Сборник научных трудов. Иркутск: Иркутский университет, 1982.
11. Тинсли И. Поведение химических загрязнителей в окружающей среде: Пер с англ. - М.: Мир, 1982.
12. Трихлорэтилен: Совм. изд. Программы ООН по окр. среде, МОТ и ВОЗ // Гигиенические критерии состояния окружающей среды, 50. М., 1989.