



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААС – атомно-абсорбционная спектрометрия  
АД – артериальное давление  
АГ – артериальная гипертензия  
Аг – антиген  
Ат – антитело  
АЭС – атомно-эмиссионная спектрометрия  
БелМАПО – Белорусская медицинская академия последипломного образования  
БСМП – больница скорой медицинской помощи  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография  
ГЖХ – газо-жидкостная хроматография  
ГКСЭ – Государственный комитет судебных экспертиз  
ГХ/МС – газовая хроматография с масс-спектральным детектированием  
ДТП – детектор по теплопроводности  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИСП – индуктивно-связанная плазма  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИХА – иммунохроматографический анализ  
КОС – кислотно-основное состояние  
ЛСД – диэтиламид лизергиновой кислоты  
МАО – моноаминоксидаза  
МКБ – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем  
МСД – масс-спектральный детектор  
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства  
ПАВ – психоактивные вещества  
ПДК – предельно допустимая концентрация  
ПИД – пламенно-ионизационный детектор  
РИА – радиоиммунологический анализ  
ТГК – тетрагидроканнабинол  
ТСХ – тонкослойная хроматография  
ТЦА – трициклические антидепрессанты  
ФОС – фосфорорганические соединения  
ХТА – химико-токсикологический анализ  
ХТЛ – химико-токсикологическая лаборатория  
ЦНС – центральная нервная система  
ЭДДП – этилендиметилдифенилпирролидин  
ADI – допустимое суточное поглощение

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Интенсивное развитие химической и фармацевтической промышленности обуславливает постоянное внедрение в жизнедеятельность человека новых химических веществ. Они призваны облегчать жизнь и быт, способствовать урожайности сельскохозяйственных культур, оказывать влияние на сохранение здоровья и устранение страданий человека от различных заболеваний. Однако при определенных условиях многие из химических веществ оказывают неблагоприятное влияние на организм, вызывают отравления различной степени тяжести, становятся опасными для жизни. Таким образом, потенциальные возможности отравлений заложены в широком использовании химических средств в медицине, промышленности, сельском хозяйстве, быту, в их доступности широким слоям населения, знания которого о токсических свойствах веществ, применяемых в качестве лекарственных средств, пестицидов, препаратов бытовой химии и т.п., не являются достаточными.

Наука о механизмах действия ядов на организм, методах диагностики, лечения и профилактики отравлений, а также принципах неотложной медицинской помощи при острых отравлениях – токсикология (от греч. *toxikon* – яд, *logos* – учение) – изучает токсичность веществ и определяет их уровни, безопасные для человека. Токсическое действие ксенобиотиков рассматривается токсикологией как патология, связанная с нарушением функции гомеостатических систем разных уровней. Влияя на молекулярные механизмы функционирования биохимических систем (рецепторы, ферменты, биологические мембраны), токсические вещества нарушают процессы гомеостаза.

Для врача любой специальности и провизора обязательным является знание основ токсикологии, в том числе химико-токсикологического анализа (ХТА). Не только врач лабораторной диагностики и судебно-химический эксперт, но и врач-лечебник, направляющий биоматериал на исследование, должны владеть методами химико-токсикологического анализа, знать их возможности и суть алгоритма проведения исследования. Химические, медико-биологические и фармацевтические науки, являющиеся основой клинической и химико-токсикологической диагностики, особенно эффективно развиваются в последние десятилетия. Результаты научных исследований и современные аналитические технологии, новейшее оборудование внедряются в практическую деятельность лабораторий. Поэтому освоение актуальных методов анализа ксенобиотиков необходимо также для расширения мировоззрения и становления будущего врача.

Учебник предназначен для студентов учреждений высшего образования по медицинским специальностям, а также может служить дополнением к курсу лекций по токсикологической химии для студентов фармацевтических специальностей.



## Глава 1

### **АНАЛИТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ И НАРКОМАНИЙ**

Клиническая токсикологическая служба развивается в Республике Беларусь с 1980 г., когда в больнице скорой медицинской помощи (БСМП) г. Минска было открыто первое в республике токсикологическое отделение (позднее преобразовано в Республиканский токсикологический центр по лечению острых отравлений химической этиологии). В 1990-е гг. были организованы областные токсикологические центры, позже постановлением Минздрава от 17.10.2005 г. № 38 «Об утверждении номенклатуры должностей служащих с высшим и средним медицинским и фармацевтическим образованием организаций системы здравоохранения Республики Беларусь» выделена медицинская специальность «Врач-токсиколог», а для специалистов клинических и химико-токсикологических лабораторий (ХТЛ) утверждено новое наименование должности «Врач лабораторной диагностики», которую может занимать специалист с высшим медицинским образованием.

В 2009 г. Министерством здравоохранения Республики Беларусь была проведена научно-практическая конференция «Лекарственная безопасность и актуальные вопросы клинической токсикологии», на которой обсуждались актуальные проблемы службы токсикологии. Главный внештатный токсиколог Минздрава И.М. Григорьев, который изложил историю развития и структуру токсикологической службы, привел статистику отравлений: структуру острых отравлений по нозологиям по стране, структуру острых отравлений химической этиологии в Республиканском токсикологическом центре и отделениях по лечению острых отравлений (рис. 1.1) (представлены обновленные данные), структуру смертности от острых экзогенных отравлений, структуру и динамику основных нозологических форм отравлений по областям республики, возрастную структуру и структуру пациентов по полу, долю суицидентов в структуре пациентов токсикологического профиля, а также привел данные по использованию эфферентных методов детоксикации в комплексном лечении острых отравлений в целом по стране и по областям.

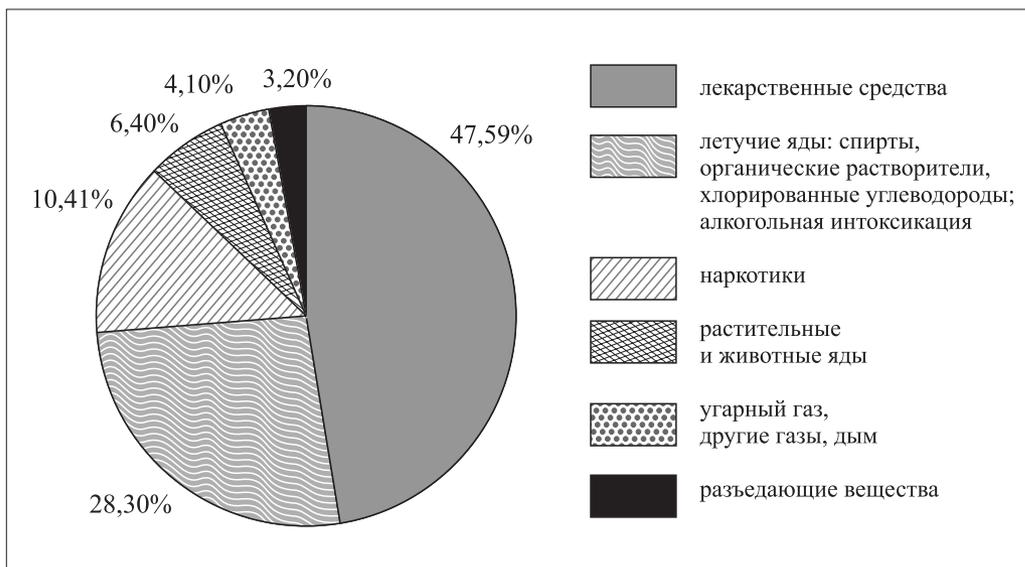


Рис. 1.1. Структура острых отравлений химической этиологии в Республиканском токсикологическом центре

При анализе современных проблем токсикологической службы выступающими на конференции было указано на неудовлетворительное оснащение аналитическим и диагностическим оборудованием в регионах, отсутствие консультативно-информационного центра, а также на недостаточную подготовленность медицинского персонала (в том числе выпускников университетов) по вопросам токсикологии.

Проблема подготовки врачей по вопросам токсикологии определенным образом решается в медицинских университетах страны.

В Гомельском и Гродненском медуниверситетах функционируют медико-диагностические факультеты, осуществляющие подготовку врачей лабораторной диагностики, в том числе и для химико-токсикологических лабораторий. В Белорусском государственном медицинском университете на кафедре биоорганической химии организован 54-часовой элективный курс (курс по выбору студента) «Методы лабораторной диагностики острых отравлений», предназначенный для студентов шестого курса лечебного, педиатрического и медико-профилактического факультетов. Электив предполагает углубление знаний будущих специалистов по наиболее актуальным методам химико-токсикологического анализа: химическим, физико-химическим и биологическим.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) пациенты с острым отравлением составляют 15–20% всех лиц, экстренно поступающих на стационарное лечение. Исход отравления зависит от того, насколько быстро будет поставлен диагноз, эффективно и целенаправленно оказана медицинская помощь пострадавшему. Медицинская и химическая составляющие

токсикологии тесно взаимосвязаны. Только с помощью химических методов можно произвести определение токсикантов и поставить окончательный диагноз отравления.

Химические аспекты токсикологии (токсикодинамика, токсикокинетика, определение ксенобиотиков) являются предметом дисциплины «Токсикологическая химия». Токсикологическая химия — наука о химических, физических, физико-химических и биологических методах изолирования, обнаружения и количественного определения ядовитых и сильнодействующих веществ, продуктов их превращений в тканях и жидкостях организма, а также в окружающей человека среде и предметах (вода, почва, воздух, пищевые продукты, лекарства и т.п.). Современная токсикологическая химия представлена разными направлениями: судебно-химическим, клиническим, наркологическим и экологическим (рис. 1.2).

В 1959 г. в Витебском медицинском институте был организован фармацевтический факультет. С 1962 г. при кафедре фармацевтической химии для студентов 4-го курса преподавалась дисциплина «Судебная химия». В 1965 г. организована кафедра аналитической и токсикологической химии. В 1995 г. она отнесена к кафедрам фармацевтического профиля и переименована в кафедру токсикологической и аналитической химии. Бессменным руководителем кафедры является доктор фармацевтических наук, профессор А.И. Жебентяев.

В 2011 г. фармацевтический факультет организован в Белорусском государственном медицинском университете, где для студентов 4–5-го курсов преподается дисциплина «Токсикологическая химия». Преподавание токсикологической химии не ограничивается подготовкой будущего провизора к производству и оценке химико-токсикологических исследований. В комплексе фармацевтических наук она играет определенную общеобразовательную и воспитательную роль, так как эта дисциплина, завершающая химическую подготовку провизора, дает представление об одном из очень ответственных практических приложений его знаний, наглядно приучает студента к научному методу исследования, постановке и тщательному проведению опыта в точно определенных условиях, наблюдению происходящих при этом явлений, построению логически правильных выводов, вытекающих из полученных данных, а также строго документальному их оформлению.

Решение задач клинической токсикологической химии (изолирование, обнаружение и определение ядов в живом организме) направлено в первую очередь на диагностику отравлений и оказание эффективной помощи пострадавшим, на мониторинг их лечения, а также предупреждение отравлений. Основная же задача судебно-химических исследований — обнаружение и определение химических веществ, вызвавших отравление со смертельным исходом.

Токсикологической службой Министерства здравоохранения Республики Беларусь проводится большая работа, направленная на профилактику, совершенствование организации лечения и снижение уровня смертности от острых отравлений.

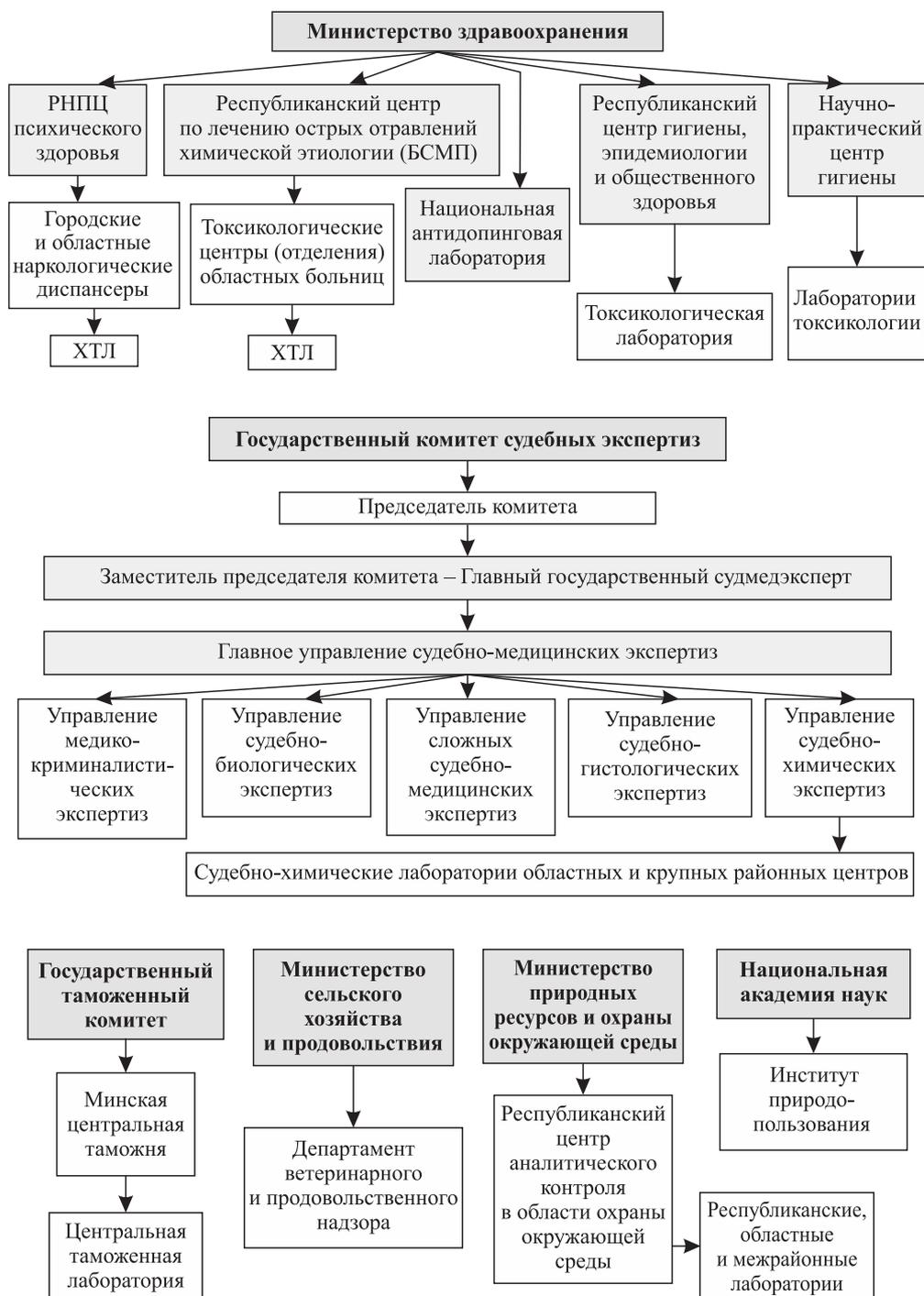


Рис. 1.2. Организация экспертизы токсических веществ в Республике Беларусь

## 1.1. Отравления и их классификация

**Отравлением**, или **экзогенной интоксикацией**, называется комплекс патологических изменений, возникающих в организме под влиянием лекарственных или других веществ, называемых ядами. Имеется несколько классификаций отравлений: одни основаны на учете особенностей клинического течения (острые и хронические), путей поступления ядов в организм (пероральные, ингаляционные, чрескожные, инъекционные и др.), другие – на учете причин (случайные и умышленные) и условий (бытовые, производственные) возникновения.

**Острые отравления** наступают в результате действия на организм повышенных доз ядовитых веществ. Они сопровождаются быстро нарастающей симптоматикой и могут заканчиваться смертельным исходом в течение нескольких минут, часов или суток. Чаще острые отравления являются случайными, но могут быть и умышленными, или криминальными, с целью убийства или развития у пострадавшего беспомощного состояния (завладение имуществом, изнасилование). Ядовитые вещества могут приниматься и для самоубийства – суицидальные отравления. Известны случаи острых отравлений лиц, принимавших сильнодействующие фармацевтические препараты для самолечения. Относительно редко встречаются случаи острых отравлений из-за ошибок медперсонала или работников аптек (введение повышенных доз лекарств или неправильный способ введения; случайная замена одних препаратов другими, более токсичными).

**Хронические отравления** возможны при повторном поступлении в организм в течение длительного времени субтоксических доз кумулирующихся в организме ядовитых и сильнодействующих веществ, не вызывающих острых отравлений, но достаточных для поражения той или иной функции организма (например, препараты сердечных гликозидов или действие тетраэтилсвинца на автотрассах). Хронические отравления характеризуются медленным течением и неясно выраженной симптоматикой.

Реакция организма на действие токсиканта может проявляться через длительное время после его воздействия – *отдаленные последствия*. Такие последствия возможны при хронических отравлениях бензолом, галогенпроизводными углеводородов, нитрозаминами, органическими производными фосфорной кислоты, диоксинами.

Некоторые вещества могут проявлять только острую токсичность (цианид водорода), другие проявляют в основном хроническую токсичность (порошок кварца).

**Профессиональные отравления** происходят на предприятиях или в химических лабораториях, которые вырабатывают или используют ядовитые вещества. Обычно при нарушениях правил техники безопасности при работе с такими веществами развиваются хронические отравления. Однако при авариях котлов, аппаратов, емкостей для хранения и транспортировки ядов у персонала могут развиваться и острые отравления.

**Бытовые отравления**, как правило, носят случайный характер. Они возникают в результате небрежного хранения или употребления вместо лекарственных препаратов токсических веществ домашнего и хозяйственного обихода (средств для уничтожения грызунов, вредных насекомых; жидкостей для мытья окон или чистки одежды и т.п.). Причиной бытового отравления может являться как недостаточная осведомленность населения о токсичности применяемых веществ, так и ошибочное употребление ядовитых жидкостей вместо алкогольных напитков.

Нередки случаи бытовых отравлений детей (в том числе с летальным исходом) угарным газом, а также лекарственными средствами и токсическими веществами домашнего обихода из-за небрежного их хранения в доступных для детей местах или из-за ошибки родителей в выборе лекарства и дозы. В течение последних 10 лет наблюдений цифра летальных отравлений детей и подростков в нашей стране составляет 0,5–0,6% от общего числа смертельных отравлений химической этиологии. На рис. 1.3 представлена структура детской смертности от отравлений в зависимости от воздействующих токсикантов, среди которых ведущее место принадлежит окиси углерода (62,2%), на втором месте – лекарства (15,6%), на третьем месте – этиловый спирт (6,7%).

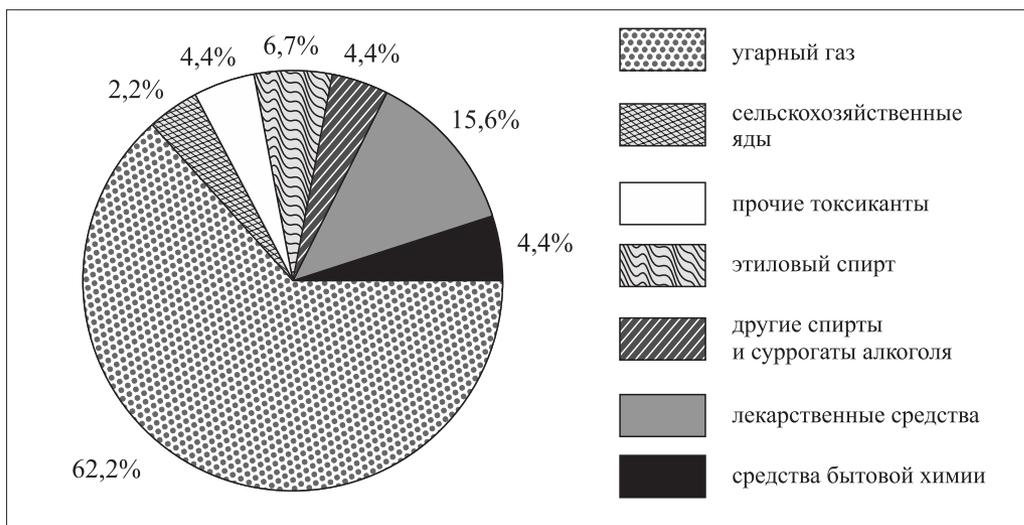


Рис. 1.3. Распределение случаев смерти детей в зависимости от вида токсиканта в Республике Беларусь

К числу бытовых отравлений относятся также отравления алкоголем, наркотическими и токсикоманическими средствами.

Отравления алкоголем могут носить как случайный, так и систематический характер. Заболевание, проявляющееся в систематическом употреблении спиртных напитков в количествах, вызывающих алкогольное опьянение, называется алкоголизмом. В результате длительного неумеренного употребления алкоголя возникает ряд патологических изменений в организме (хронический

алкоголизм). О широком распространении алкоголизма свидетельствует многолетняя статистика отравлений в Республике Беларусь: основное место среди причин смертельных отравлений занимает этиловый спирт и его суррогаты (60,22%), второе место у оксида углерода (II) – 22,74%, затем следуют другие спирты и суррогаты алкоголя (5,22%) и лекарственные и наркотические средства (1,61%) (рис. 1.4). В настоящее время на учете в медучреждениях находятся 160 тыс. пациентов, больных алкоголизмом.

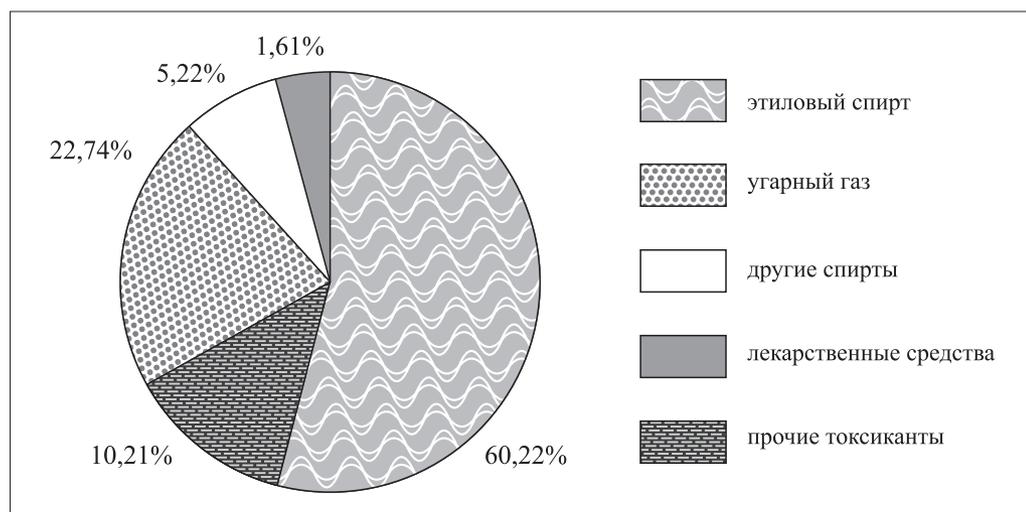


Рис. 1.4. Структура смертности взрослого населения Республики Беларусь в зависимости от вида токсиканта

Серьезной социальной проблемой является наркомания, возникающая в результате систематического употребления наркотических веществ. При наркомании наблюдается трудно преодолимое влечение к постоянному приему все возрастающих количеств наркотических средств.

Отрицательные медицинские последствия, связанные со злоупотреблением наркотиками, проявляются в глубоких расстройствах психики наркоманов, подавлении умственной деятельности, нарушении функций и одряхлении организма; отрицательные социальные последствия – в снижении трудоспособности наркоманов, распаде семьи, совершении уголовных преступлений и т.д.

Вещества, злоупотребление которыми имеет отрицательные медицинские и социальные последствия, относятся к наркотическим тогда, когда они соответствующими государственными органами юридически признаны таковыми и включены в государственный перечень наркотических средств. В нашей стране это «Республиканский перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю в Республике Беларусь» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.02.2015 г. № 19; в ред. от 26.05.2022 № 46), а также – постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Предисловие .....	4
<b>ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ И НАРКОМАНИЙ</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1. Отравления и их классификация</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2. Отравления лекарственными средствами</b> .....	<b>12</b>
1.2.1. Классификации неблагоприятных последствий применения лекарственных средств .....	13
1.2.2. Токсические свойства лекарств .....	16
1.2.3. Основные синдромы и диагностика острых отравлений лекарствами .....	23
1.2.4. Опасность комбинированного применения лекарственных средств .....	26
1.2.5. Взаимодействие лекарств и этилового спирта .....	29
1.2.6. Некоторые возрастные особенности реакции на лекарства .....	32
1.2.7. Взаимодействие лекарств с пищей .....	33
1.2.8. Особенности диагностики отравлений лекарственными средствами .....	35
<b>1.3. Организация помощи пациентам с острым отравлением. Функционирование химико-токсикологической лаборатории Республиканского токсикологического центра</b> .....	<b>36</b>
1.3.1. Отбор и хранение проб биоматериалов .....	46
1.3.2. Подготовка пробы к анализу .....	49
1.3.3. Анализ пробы .....	53
1.3.4. Обработка результатов .....	55
<b>1.4. Некоторые показатели работы Республиканского токсикологического центра</b> .....	<b>56</b>
<b>1.5. Организация судебно-химической экспертизы острых отравлений в Республике Беларусь</b> .....	<b>58</b>
1.5.1. Права и обязанности государственного медицинского судебного эксперта-химика .....	59
1.5.2. Объекты судебно-химической экспертизы .....	62
1.5.3. Прием и хранение вещественных доказательств .....	65
1.5.4. Порядок производства судебно-химических экспертиз .....	66
<i>Контрольные вопросы</i> .....	69

<b>ГЛАВА 2. БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ</b> .....	70
<b>2.1. Токсикодинамика и токсикокинетика ядов в организме</b> .....	70
2.1.1. Пути поступления ядов в организм .....	72
2.1.2. Механизмы мембранного транспорта .....	73
2.1.3. Распределение ядов в организме .....	75
2.1.4. Выделение ядов из организма .....	76
<b>2.2. Факторы, влияющие на токсичность химических соединений</b> .....	77
2.2.1. Факторы, определяющие токсичность .....	77
2.2.2. Химическое строение и действие на организм химических веществ .....	79
2.2.3. Метаболизм чужеродных соединений .....	79
<b>2.3. Посмертные изменения биоматериала и экзогенных токсинов</b> .....	86
<i>Контрольные вопросы</i> .....	87
<b>ГЛАВА 3. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ</b> .....	88
<b>3.1. Подходы и методы химико-токсикологического анализа</b> .....	89
<b>3.2. Методы пробоподготовки в судебно-химическом анализе</b> .....	90
3.2.1. Изолирование веществ перегонкой с водяным паром .....	90
3.2.2. Изолирование веществ подкисленным спиртом .....	91
3.2.3. Изолирование веществ подкисленной водой .....	91
3.2.4. Изолирование веществ путем минерализации .....	92
<b>3.3. Химические методы исследования</b> .....	94
3.3.1. Качественный анализ органических соединений по функциональным группам и некоторым элементам их структуры .....	94
3.3.2. Анализ психоактивных веществ .....	109
3.3.3. Экспресс-тесты на психоактивные вещества .....	121
3.3.4. Предварительные испытания биологических объектов на наличие токсических веществ .....	128
3.3.5. Микрорентгенофлуоресценция в анализе ядов .....	133
<b>3.4. Хроматография</b> .....	138
3.4.1. Теоретические основы метода .....	139
3.4.2. Хроматография в тонких слоях сорбента .....	141
3.4.3. ТСХ-исследование анальгина, аспирина и парацетамола .....	148
3.4.4. Газовая хроматография .....	150
3.4.5. Хроматографические характеристики .....	161
3.4.6. Газохроматографическое определение этанола .....	163
3.4.7. Высокоэффективная жидкостная хроматография .....	166

<b>3.5. Иммунохимические методы анализа</b> .....	169
3.5.1. Теоретические основы иммунохимических методов .....	169
3.5.2. Радиоиммунологический анализ .....	170
3.5.3. Гомогенный и гетерогенный иммуноферментный анализ .....	171
3.5.4. Иммунохроматографический анализ .....	179
<b>3.6. Методы атомной спектromетрии</b> .....	181
3.6.1. Основные принципы атомной спектromетрии .....	182
3.6.2. Атомно-эмиссионная спектromетрия .....	183
3.6.3. Атомно-абсорбционная спектromетрия .....	184
<i>Контрольные вопросы</i> .....	185
Тестовые вопросы .....	186
Приложения .....	191
Литература .....	228