

Токсикологическая химия.

Литература:

1. **Токсикологическая химия: учебник для вузов/ под ред. Т.В. Плетеневой.-2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР- Медия, 2005. – 512с.**
2. **Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. М.: Медицина. 1975.**
3. **Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – К. Выща шк. Головное изд-во, 1989. – 447 с.**

ЛЕКЦИЯ №1.

Введение в токсикологическую химию.

Предмет и задачи токсикологической химии. Взаимосвязь с другими дисциплинами. Особенности и основные разделы токсикологической химии. Основные направления химико-токсикологического анализа. Этапы становления и развития токсикологической химии. Классификация методов изолирования, методов анализа и групп токсических веществ.

Организация проведения судебно-химической и судебно-медицинской экспертизы в РФ.

Правовые и методологические основы судебно-химической экспертизы.

Классификация ядов и отравлений. Общая характеристика токсического действия.

Формирование токсического эффекта. Физико-химические характеристики токсических веществ.

Токсикологическая химия



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



Химия – наука, изучающая вещества и процессы их превращения, сопровождающиеся изменением состава и строения.

Токсикологическая химия – это наука о химических превращениях токсических веществ и их метаболитов в организме, методах их выделения из объектов биологического происхождения, обнаружения и количественного определения.

1. Разработка новых и усовершенствование уже применяемых методов изолирования токсических веществ из соответствующих объектов.
2. Разработка эффективных методов очистки вытяжек, полученных из объектов химико-токсикологического анализа.
3. Внедрение в практику ХТА новых чувствительных и специфических реакций и методов обнаружения токсических веществ, выделенных из соответствующих объектов.
4. Разработка и внедрение в практику ХТА чувствительных методов количественного определения токсических веществ.
5. Изучение метаболизма токсических веществ в организме и разработка способов анализа метаболитов.

- **Токсикологическая химия** является специальной фармацевтической дисциплиной и **взаимосвязана с другими дисциплинами:**
 - - медицинскими (фармакология, судебно-медицинская и клиническая токсикология);
 - - биологическими (биохимия, биология, фармакогнозия);
 - - химическими (фармацевтическая, аналитическая, неорганическая, органическая, физическая и др. химии)

Разделы токсикологической химии



Биохимическая токсикология

вопросы механизмов токсического действия веществ на такую сложную систему как живой организм: кинетика всасывания, распределения, выделения, механизмы метаболических реакций, пути и механизмы транспорта веществ.



Аналитическая токсикология

способы и методы химического анализа в приложении к биологическим объектам.

Направления токсикологической химии

```
graph TD; A[Направления токсикологической химии] --> B[наркологическое]; A --> C[клинико-токсикологическое]; A --> D[эко-токсикологическое]; A --> E[судебно-химическое];
```

наркологическое –
определение наркотических
веществ

клинико-токсикологическое
– связано с вопросами оказания
лечебной помощи при острых и
хронических отравлениях

судебно-химическое
– устанавливает причины отравления
на основе вещественных
доказательств (предметы, которые
служили орудием совершения
преступления, сохранили следы
преступления, были объектом
преступления и служат средством к
раскрытию преступления).

эко-токсикологическое
– вопросы биомедицинской
токсикологии (оценка безопасности
лекарств и вспомогательных веществ),
- профессиональной токсикологии
(оценка риска работы с химическими
веществами),
- токсикологии окружающей среды
(действие токсикантов, содержащихся в
воде, воздухе и почве на биологические
объекты).

Химико-токсикологический анализ (ХТА) – совокупность научно обоснованных методов, применяемых на практике для выделения, обнаружения и количественного определения токсических веществ.

Особенности ХТА:

1. Многообразие и разнохарактерность объектов

исследования: биологические жидкости (кровь, моча), рвотные массы, внутренние органы трупов людей, волосы, ногти, остатки пищевых продуктов и напитков, лекарственных средств, пестициды, препараты бытовой химии, посуда, предметы домашнего обихода, одежда, вода, почва и т.д.

2. Необходимость изолирования (извлечения) малых

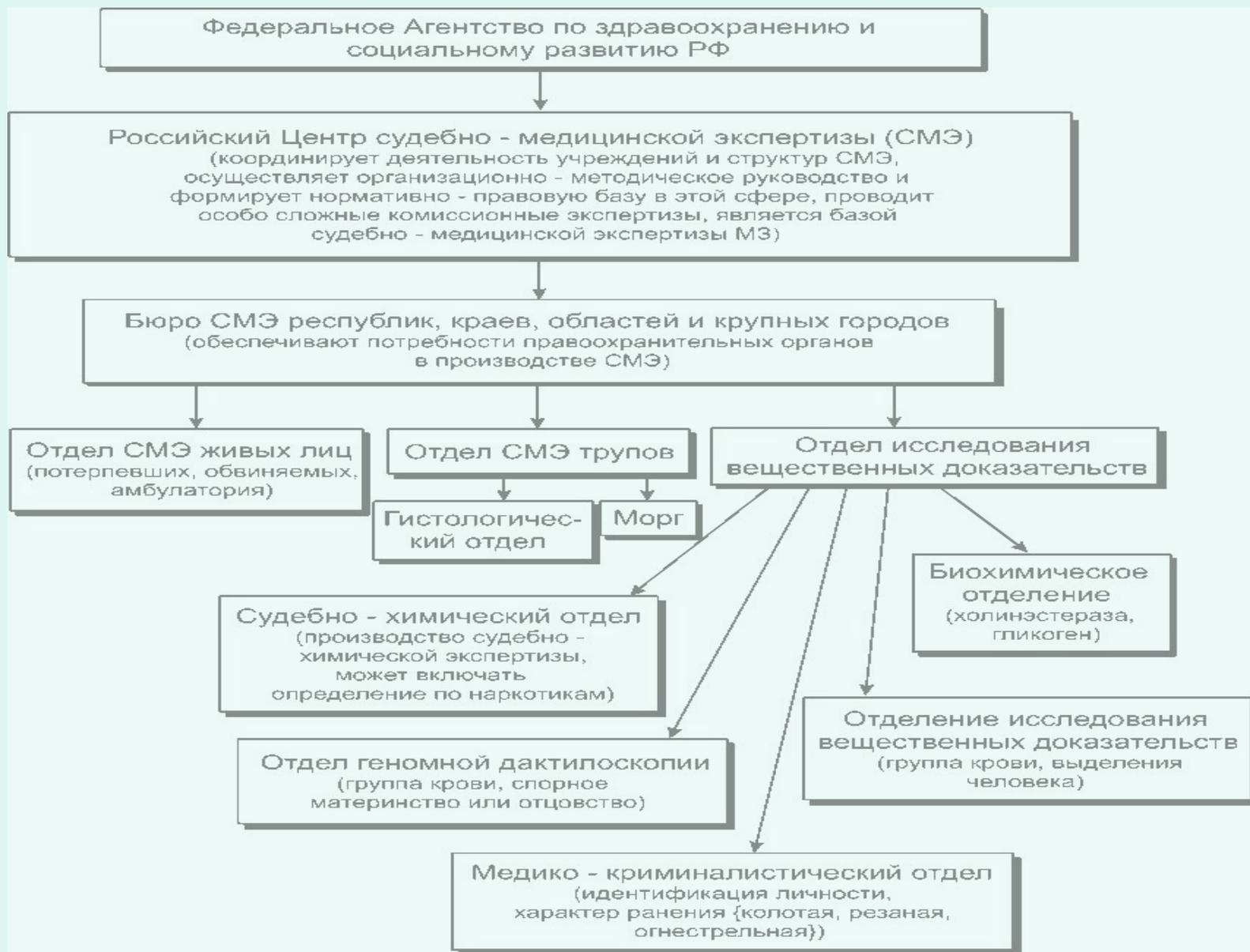
количеств (от мг до мкг) искомым химических веществ из сравнительно большого количества объекта исследования.

3. Работа со следовыми количествами вещества в смеси с сопутствующими (соэкстрактивными, балластными)

веществами, извлекающимися при изолировании, и оказывающими часто негативное влияние на результаты анализа. Приходится удалять эти балластные вещества введением дополнительных методов очистки.

- **4. Установление присутствия ядовитого вещества в организме и возможность суждения о его количестве требует максимально чувствительных и специфичных методов анализа.**
- **5. Правильная оценка результатов анализа – экспертное заключение. Эксперт имеет возможность говорить лишь об обнаружении или не обнаружении искомого вещества.**
- **6. Трудности обнаружения и определения ядовитого вещества, особенно в органах трупа, обусловлены также поведением химического вещества в организме и трупе.**

Организационная структура судебно-медицинской и судебно-химической экспертизы в РФ



Правовые и методологические основы судебно-химической экспертизы.

Правовые и методологические основы судебно-химической экспертизы в настоящее время регламентируются Приказом МЗ РФ № 161 от 24.04.2003 «Об утверждении инструкции по организации и производству экспертных исследований». Ранее существовал Приказ МЗ РФ № 407 от 10 декабря 1996. «О введении в практику правил производства судебно-медицинских экспертиз в бюро судебно-медицинской экспертизы».

Изъятие объектов для СХ исследования:

1. С целью обнаружения и количественного определения ядовитых веществ для СХА изымают и направляют различные внутренние органы, кровь, мочу с учетом природы яда и путей введения его в организм, распределения, путей и скорости выведения, длительности течения интоксикации и лечебных мероприятий. Направляются также рвотные массы, первые порции промывных вод, остатки лекарственных и химических веществ, пищи, напитков и другие объекты.

2. При подозрении на отравление ядовитым веществом направляют комплекс внутренних органов: желудок с содержимым, 1м тонкой кишки, 1/3 печени, 1 почку, всю мочу и не менее 200 мл крови.

- 3. При подозрении на введение яда через влагалище или матку дополнительно направляют отдельно матку и влагалище.
- 4. При подозрении на подкожное или внутримышечное введение – участок кожи или мышцы из области места введения.
- 5. При подозрении на ингаляционное введение – $\frac{1}{4}$ легкого, $\frac{1}{3}$ головного мозга.
- 6. При обнаружении в содержимом желудка крупинок, кристаллов, таблеток они также направляются на исследование.

В случае подозрения на отравление дополнительно направляют:

1. Кислотами, щелочами – глотку, трахею и пищевод, участок кожи со следами действия яда.
2. Летучими органическими веществами (хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан, хлорорганические пестициды и другие алкилгалогениды) – сальник, 1/3 головного мозга.
3. Метиловым спиртом – 1/3 головного мозга.
4. Гликозидами - 1/3 печени с желчным пузырем.
5. Фосфорорганическими соединениями – обязательно кровь (для определения активности холинэстеразы).

- 6. Солями ртути – прямую кишку, волосы.
- 7. Хронические отравления соединениями свинца, талия – плоские кости.
- 8. Хронические отравления соединениями мышьяка – волосы, ногти, плоские кости.
- 9. Тетраэтилсвинцом – мозг, легкие.
- 10. Окисью углерода – кровь, мышечную ткань.
- 11. Этанолом – кровь из крупных вен, мочу, при невозможности – около 500г мышечной ткани.
- 12. Метгемоглобинообразующими ядами (анилин, нитробензол, перманганат калия, формальдегид, хроматы, ацетальдегид) – кровь на метгемоглобин.
- 13. Грибами и ядовитыми растениями – непереваренные кусочки из содержимого желудка, рвотные массы, промывные воды.

Правила производства судебно-химической экспертизы вещественных доказательств в СХО СМЛ Бюро СМЭ органов здравоохранения

Задачи судебно-химической экспертизы:

- определение токсикологически важных веществ для установления причины смерти;
- идентификация лекарственных и наркотических веществ, которые могут повлиять на состояние человека;
- качественный и количественный анализ наркотических веществ в биологическом материале и других образцах, имеющих значение для судебно-медицинской и судебно-следственной практики;
- для получения аналитических результатов, последующая интерпретация которых может быть полезной для судебно-следственных органов, первостепенное значение придается правильному выбору, изъятию и направлению объектов для судебно-химической экспертизы.

Основания для производства судебно-химической экспертизы:

- судебно-химическую экспертизу вещественных доказательств проводят на основании постановления органов дознания и следствия, определению суда;
- судебно-химические исследования внутренних органов, тканей, биологических жидкостей трупов людей могут производиться по письменным направлениям судебно-медицинских экспертов;
- судебно-химическое исследование биологических жидкостей, выделений человека, смывов с поверхности кожи при подозрении на отравление или немедицинское потребление наркотических и других средств производят по направлениям врачей наркологических диспансеров и других медицинских учреждений.

- **Вместе с вещественными доказательствами направляют документы:**
 - - постановление органов дознания или следствия о назначении экспертизы или определение суда, в котором излагаются обстоятельства дела, перечисляются предметы, направляемые на исследование и точно формулируются вопросы, требующие разрешения;
 - - выписка из акта судебно-медицинского исследования трупа, содержащую предварительные сведения, основные данные исследования трупа и указания на цель исследования, подписанную судебно-медицинским экспертом;
 - - заверенную медицинским учреждением копию карты стационарного больного, если пострадавший пользовался медицинской помощью;
 - - при повторных экспертизах направляют заверенную копию «Акта (первичного) судебно-химического исследования»
 - - одновременно с объектами исследования из наркологических диспансеров направляют акт изъятия образцов с указанием лиц, в присутствии которых брали объекты (понятые), подписей обследуемых лиц, а также лиц, направляющих объекты на исследование и производящих отбор проб.

**Обязанности и права лиц, допущенных к производству
судебно-химической экспертизы:**

- судебно-химические экспертизы проводят лица, допущенные к занятию должности врача судебно-медицинского эксперта СХО, прошедшие специальную подготовку по токсикологической химии;
- судебно-химические эксперты СХО должны повышать свой теоретический уровень и профессиональную квалификацию на курсах усовершенствования не реже одного раза в пять лет;

**Прием и хранение объектов исследования (вещественных доказательств)
и сопроводительных документов**

1. Объекты исследования (вещественные доказательства) поступают через канцелярию Бюро или непосредственно в СХО согласно правил направления трупного материала на СХЭ:

- объекты регистрируются вместе с сопроводительными документами к ним в регистрационном журнале СХО (журнал должен быть пронумерован, прошнурован, опечатан и подписан заведующим СХО;
- объекты подвергаются подробному осмотру и описанию, отмечая характер упаковки, надписей, печати, проверяя соответствие данным, указанным в направлении (постановлении).

- **2. Вещественные доказательства до начала судебно-химической экспертизы, в процессе проведения анализа и до его окончания хранят в условиях, обеспечивающих сохранность:**
 - - не подвергающиеся гниению – в закрытом опечатанном металлическом шкафу;
 - - подвергающиеся гниению (внутренние органы, биожидкости) – в герметически закрывающейся посуде в холодильнике, который опечатывают по окончании работы.

- **3. По окончании экспертизы:**
- - не подвергающиеся гниению объекты возвращают вместе с заключением приславшему учреждению;
- - подвергающиеся гниению оставляют на хранение в СХО в течении 1 г по окончанию экспертизы, после чего уничтожают согласно «Правил хранения и уничтожения...» (объекты, поступившие для исследования только на наличие этанола, уничтожаются через 1 месяц после окончания анализа)
- - сопроводительные документы хранят в архиве вместе с копией «акта судебно-химического исследования».

Порядок проведения судебно-химической экспертизы. Основные правила судебно-химического анализа (СХА)

1. СХЭ должна быть начата в день поступления объектов на анализ. Если это невозможно, то объекты хранят в холодильнике.
2. Приступая к СХА, эксперт тщательно осматривает объекты и описывает в рабочем журнале, устанавливая полное соответствие полученных объектов с их описанием в сопроводительном документе.
3. Эксперт тщательно изучает все сопроводительные документы и составляет план исследования.
4. Для проведения СХА расходуют 2/3 присланных объектов, 1/3 остается в архиве для повторного анализа в случае необходимости. Однако при ограниченном количестве расходуют весь объект по согласованию с приславшей организацией.
5. Исследование в зависимости от поставленных вопросов может быть проведено на определенное соединение, группу веществ или на неизвестное вещество по схеме общего СХА (скрининг-анализа).
6. Для исследования всегда нужно применять только те методы и процедуры, с которыми эксперт ранее ознакомился, владеет ими, знает все условия, сможет учесть все ошибки, которые могут возникать. Все методики должны быть заранее апробированы. Основной задачей СХА является выбор оптимального метода изолирования. Для качественного обнаружения используют предварительные и подтверждающие методы, с учетом чувствительности и специфичности их.
7. Каждое судебно-химическое исследование следует проводить как количественное, в которое оно может превратиться на любой стадии работы.
8. Количественное определение производят во всех случаях, где это возможно и имеются соответствующие методики определения. Количество найденных веществ относится к 100 г навески объекта и выражается в весовых единицах.
9. Все методы количественного определения должны быть апробированы на той биологической матрице, которая будет использоваться для анализа (кровь, моча, ткани органов) по схеме модельных опытов.
10. Следует убедиться в химической чистоте используемых для анализа реактивов, при этом на чистоту реактивы проверяют в тех максимальных количествах, в которых они будут использоваться для анализа и теми же методами и реакциями, которые будут применены в ходе СХА.
11. Для обеспечения высокого качества производства экспертизы рекомендуется проводить внутрилабораторный и внешний контроль качества, ориентированный как на метод, так и на определяемое вещество. Судебно-химическое отделение должно быть лицензировано.

Документация при производстве судебно-химической экспертизы

Документация оформляется в соответствии с уголовно-процессуальным законодательством и приказом МЗ РФ.

Каждый эксперт имеет рабочий журнал, куда вносит все данные по производимому исследованию.

По каждой завершенной экспертизе оформляется «Акт судебно-химического исследования» («Заключение эксперта»). Акт составляется в двух экземплярах: один направляется лицу, назначавшему экспертизу, второй хранится в архиве СХО. Акт должен иметь подпись эксперта, печать, и дату окончания оформления.

- Акт составляется лично экспертом, проводившим исследование, от своего имени по определенной форме. Акт состоит из основных разделов: вводной части, описания объектов исследования, исследовательской части (химическое исследование) и заключения (выводов).
- В вводной части указывают: на основании каких документов проводили экспертизу, отделение, в котором проводили исследование, должность, ФИО эксперта, стаж работы, категорию, перечисляют полученные объекты, указывают ФИО погибшего (пострадавшего), отмечают дату начала и окончания исследования, перечисляют вопросы, подлежащие решению. Затем излагают обстоятельства дела, приводят сведения из полученных документов.
- Акт должен иметь подпись эксперта, печать, дату оформления.
- Для обеспечения конфиденциальности в СХО должны применяться предосторожности (выдача информации и документации только уполномоченному лицу).

Этапы становления токсикологической химии

Древнеегипетский папирус 1500 г. до н.э. содержит информацию о применении для отравления опиума и соединений металлов - свинца, меди, сурьмы.

Диосцидор, служивший при дворе римского императора Нерона (37-68 гг.н.э.), первым попытался классифицировать яды, разделив их на животные, растительные и минеральные

Эпоха Возрождения (14-16 вв)

В период раннего Ренессанса, под видом благотворительных поставок для бедняков, Екатерина Медичи сама контролировала подготовку ядовитых смесей, скрупулезно фиксируя момент наступления токсического воздействия, эффективность комбинации токсикантов, ответ отдельных органов (специфичность воздействия), жалобы жертв (клиническую симптоматику).

Парацельс (1493-1541) - врач-алхимик, успешно справился с описанием основополагающей в токсикологии зависимости «доза-ответ». Детальное изучение действия различных ядов позволило сделать вывод: все вещества яды; нет ни одного вещества, которое не проявляло бы токсичных свойств. Только правильно подобранная доза позволяет провести границу между лечебными и токсичными свойствами вещества.

Средние века

Маймонид (1135-1204 гг) создал трактат о лечении отравлений при укусе насекомыми, змеями и бешеными собаками (*Яды и их противоядия*, 1198 г.). Впервые была описана причина снижения биоактивности ядовитого вещества - снижение его абсорбции в кишечнике после приема пищи - молока, масла.

XVIII в

Петр I издает Воинский устав – судебно-медицинская и судебно-химическая экспертиза приобретает законодательный характер. Исследования после вскрытия трупов проводятся только в С.-Петербурге и Москве.

М.В.Ломоносов создает первую русскую химическую лабораторию. Развитие методов анализа химических веществ.

Создание врачебных управ в губерниях с должностью фармацевта, в обязанности которого входит обнаружение ядов.

Этапы становления токсикологической химии

XIX в

Российский ученый **Нелюбин А.П.** разрабатывает методы минерализации при определении металлических ядов, обнаружения мышьяка восстановлением его до летучего гидрида (арсина)/ Издал руководство «Общая и частная судебно-медицинская и полицейская химия».

Иовский А.А. издает «Руководство к распознаванию ядов, противоядий и важнейшему определению первых как в организме, так и вне оною посредством химических средств, названных реактивами».

Драгендорф Г. издал «Судебно-химическое открытие ядов», выделил судебную химию как самостоятельную дисциплину.

Трапп Ю.К. выпускает работу «Наставление к судебно-химическому исследованию».

Зинин Н.Н. опубликовал описание разработанных им методик определения недоброкачества вин, примесей в китайском чае.

Менделеев Д.И. выполнял химические экспертизы для судебно-следственных органов, был членом высшей судебно-экспертной комиссии России – Медицинского совета.

XX в.

В 1958 г. появляются законы, касающиеся тех химических соединений, канцерогенность которых доказана в испытаниях на лабораторных животных. Запрет на включение их в состав продовольственных товаров.

Создание в СССР Государственного научно-исследовательского института судебной медицины, на базе которого разработаны многочисленные методики (определение ртути в биоматериалах, изолирование алкалоидов экстракцией в кислые водные среды, определение производных фенотиазина и многие др.).

Создание кафедр судебной химии в Петербурге (Петрограде), Перми, Харькове, Москве и других городах.

Издание учебников: «Судебная химия» - А.В.Степанов (1951), М.Д. Швайкова (1959, 1965, 1975), «Токсикологическая химия» (1987) – В.Ф. Крамаренко (Украина).

В настоящее время в мире выпускается более 120 журналов, публикующих материалы по токсикологии и смежным с ней дисциплинам.

В России издаются 3 специализированных журнала: «Судебно-медицинская экспертиза» «Фармакология и токсикология» «Судебно-медицинская и экспертная практика».