

Избранные главы токсикологической химии

Литература

Основная

1. Пурьгин П.П., Белоусова З.П. «Основы химической токсикологии» Учебное пособие. Изд-во “Самарский университет”. Самара. 2004.
2. Белоусова З.П., Пурьгин П.П. «Основы химической токсикологии» Учебное пособие. Изд-во “Самарский университет”. Самара. 2004.
3. Белоусова З.П., Пурьгин П.П. «Основы химической токсикологии» Лабораторный практикум. Изд-во «Самарский университет». Самара. 2007.

Дополнительная

1. Токсикологическая химия: учебник для вузов / под ред. Т.В. Плетеновой. – 2-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 512 с.
2. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Мир, 1987.
3. Селезнева Е.С. Биологическая активность ксенобиотиков, их строение и физико-химические свойства. Научное издание. Изд-во «Универс групп». Самара. 2009. 181 с.

Глава 1. Токсичность химических соединений

1.1. Основные понятия токсикологии

Токсикант

Порог токсического действия (истинный порог действия вещества).

Механизм действия.

Эффект.

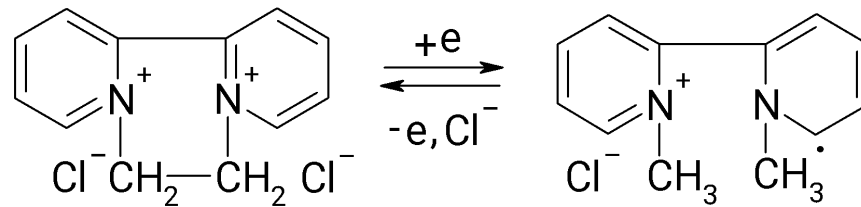
Биологическая устойчивость (порог устойчивости).

Чувствительность (два аспекта – качественный и количественный).

1.2. Классификации токсикантов

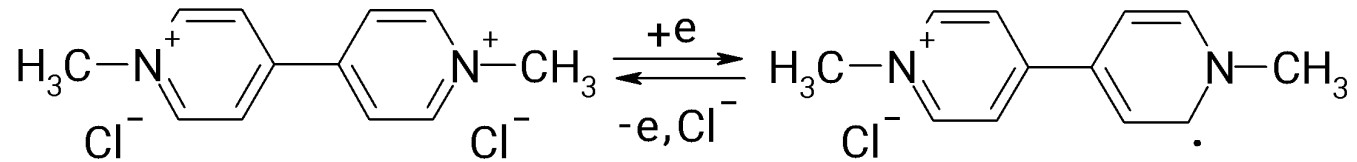
1.2.1. Классификация по общему характеру действия

Специфические



дикват (катион)

дикват (радикал)



паракват (катион)

паракват (радикал)

Неспецифические

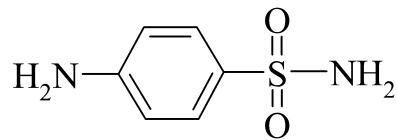
1.2.2. Классификация токсикантов по характеру действия на млекопитающих

- 1. яды локального действия**
- 2. ферментные яды**
- 3. протоплазматические яды**
- 4. гемолитические яды**
- 5. нервно-паралитические яды**
- 6. наркотические яды**

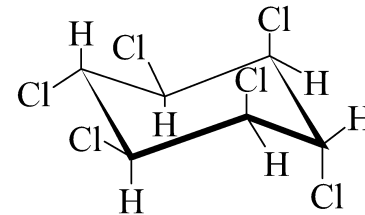
1.4. Условия, влияющие на проявление токсического эффекта

1.4.1. Строение и физико-химические свойства токсикантов

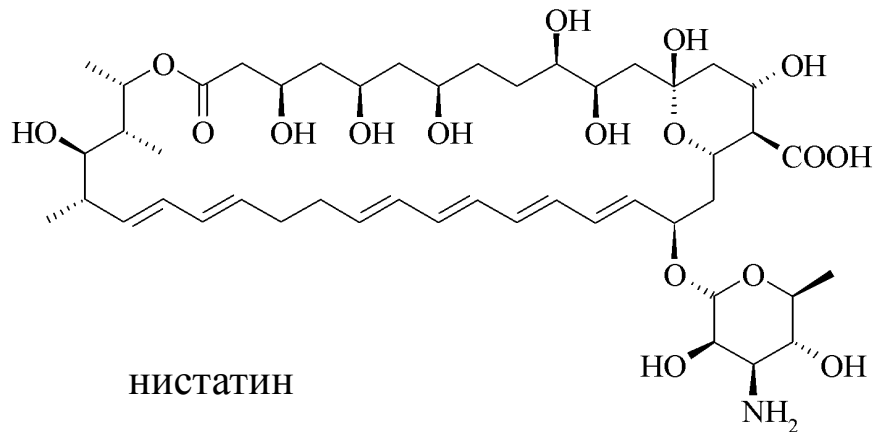
1. стерический фактор,
2. распределение электронной плотности в его молекуле,
3. величина коэффициента распределения в среде полярный – неполярный растворитель.



белый стрептоцид
(сульфаниламид)

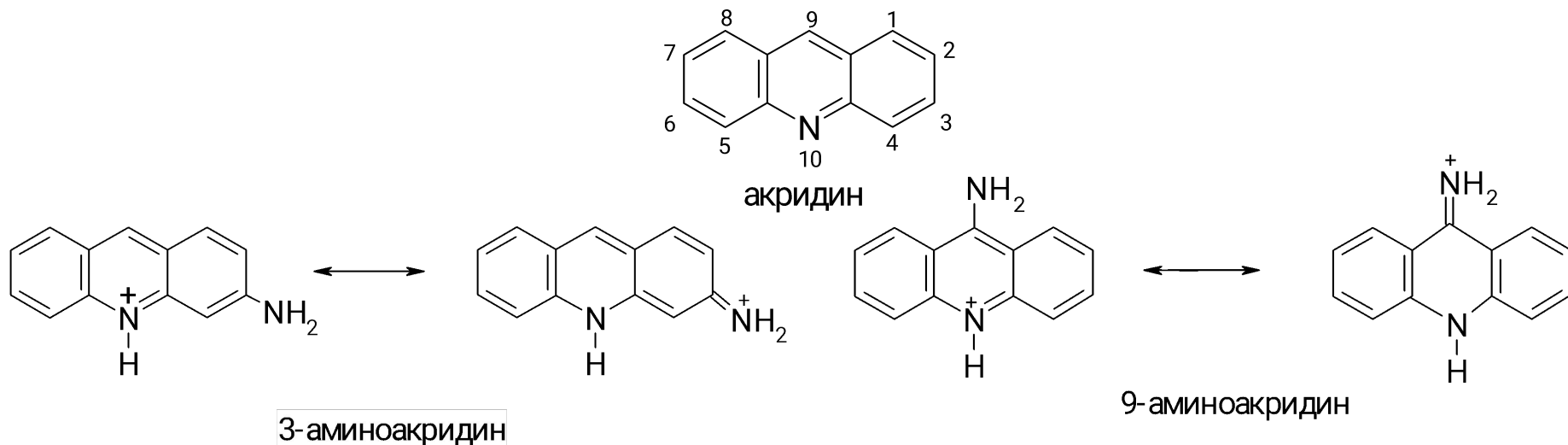


линдан



нистатин

Распределение электронной плотности всей молекулы, увеличивающих или уменьшающих ее способность к ионизации, то есть способствующих или препятствующих взаимодействию с рецептором.



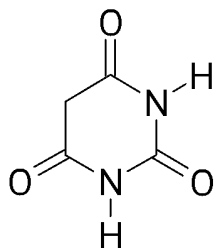
Для поиска производных акридина с максимальной биологической активностью было синтезировано 102 его производных с различными электронодонорными и электроноакцепторными заместителями.

Если заменить аминогруппу на другую функциональную группу, то данное соединение сохранит биологическую активность при условии, что:

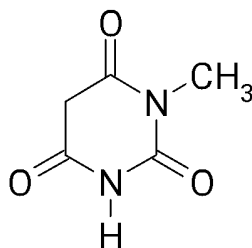
- концентрация ионизированной формы при физиологических значениях pH больше или равна 50 %;
- площадь плоской части молекулы должна быть не менее 3,8 нм²

Одним из важнейших факторов, влияющих на биологическую активность вещества, является **коэффициент распределения**, который характеризует его растворимость в отдельных тканях и определяет легкость доставки к месту действия. Чем выше растворимость вещества в отдельных тканях организма, тем выше коэффициент его распределения и скорость накопления в них.

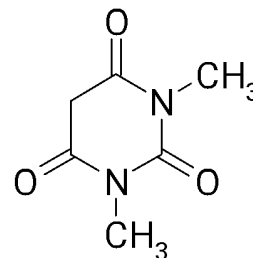
Метилированные или метильные производные органических соединений



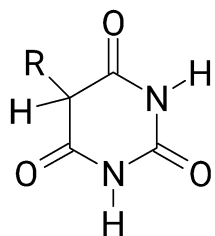
барбитуровая
кислота



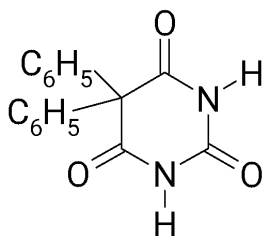
1-метилбарбитуровая
кислота



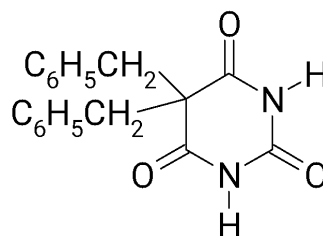
1,3-диметилбарбитуровая
кислота



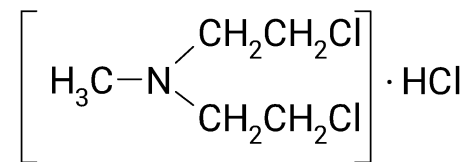
5-алкилбарбитуровая
кислота



фенобарбитал



5,5-дибензилбарбитуровая
кислота

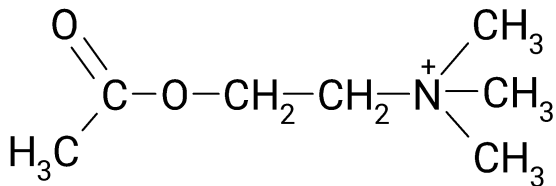


эмбихин

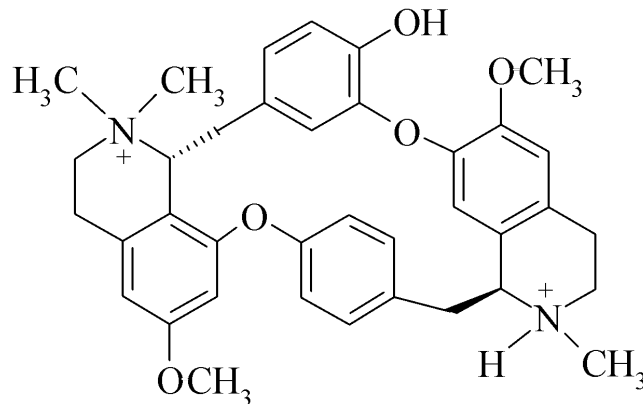
1.4.2. Теория рецепторов

Эти химические соединения, входящие в состав клетки, и подвергающиеся непосредственной атаке токсикантом, называются **рецепторами**.

- Сохранение биологической активности химических соединений при разбавлении. Многие лекарства сохраняют биологическую активность при сильном разбавлении (иногда до 10^{-9} моль/л). Это свидетельствует о сохраняющейся комплементарности взаимодействий определенной части клеточной структуры и лекарственного препарата.
- Различие биологической активности у оптических изомеров соединений. Право- и левовращающие изомеры – атропин, морфин, адреналин значительно отличаются друг от друга по биологической активности. Например, (-)-адреналин оказывает гипертензивное действие в 15 раз сильнее, чем (+)-адреналин.
- Наличие избирательного биологического действия у химических соединений. Например, адреналин оказывает мощное действие на сердечную мышцу, но очень слабо действует на поперечнополосатые мышцы.



ацетилхолин (АХ)
(агонист)

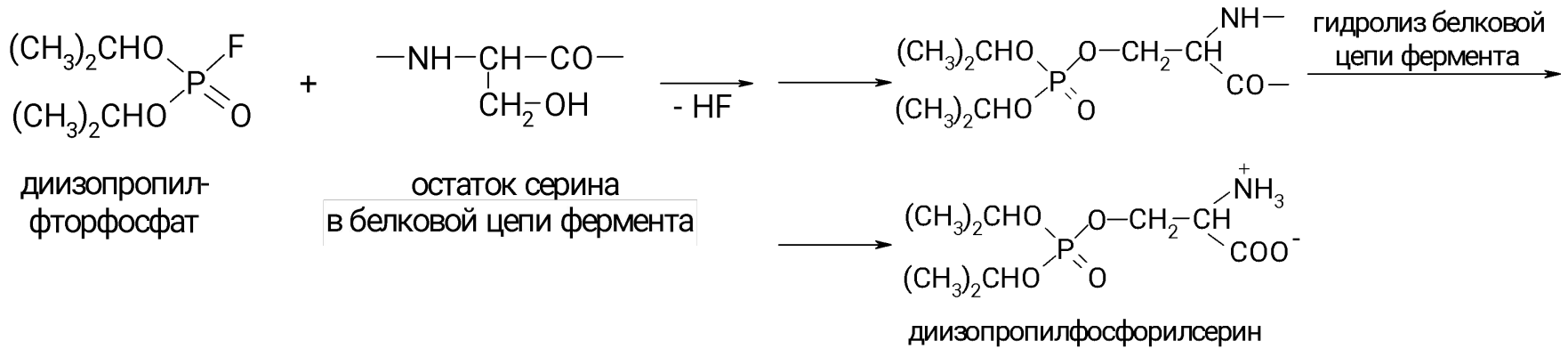
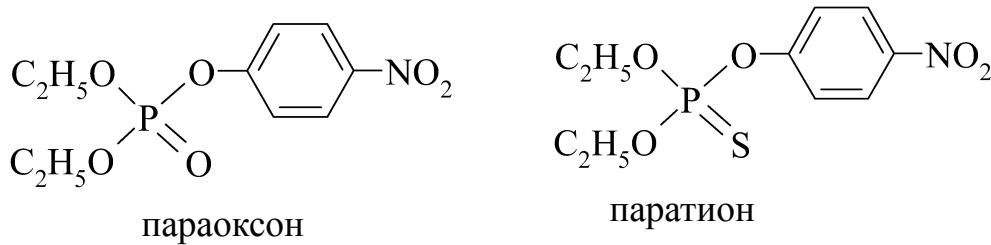
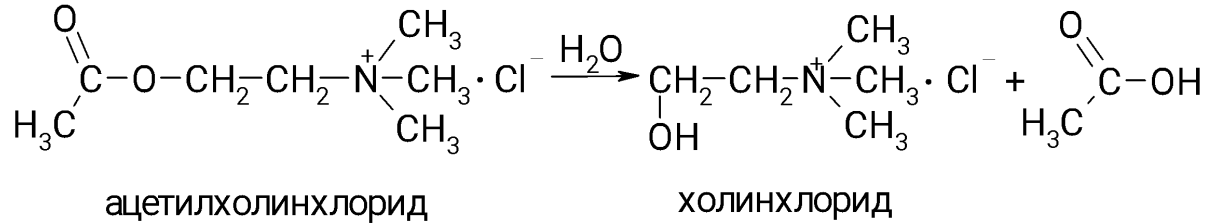


d-тубокурарин –
антагонист
ацетилхолина

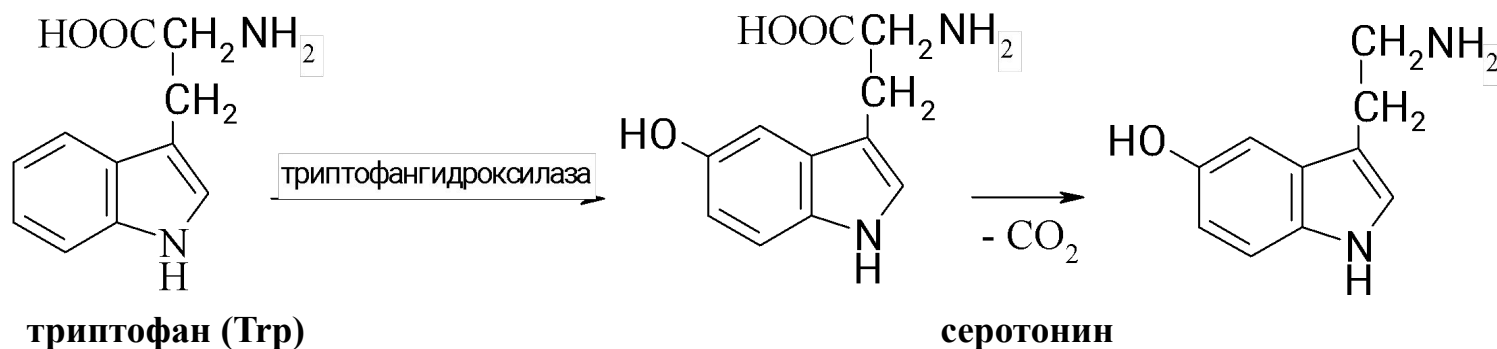
1.5. Последствия токсического эффекта

1.5.1. Нарушение структуры клеточных мембран

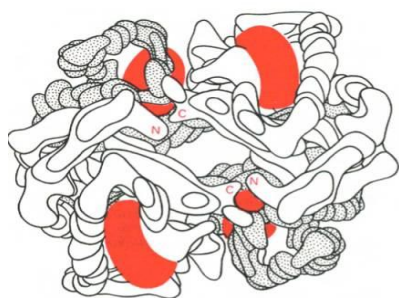
1.5.2. Изменение активности ферментов



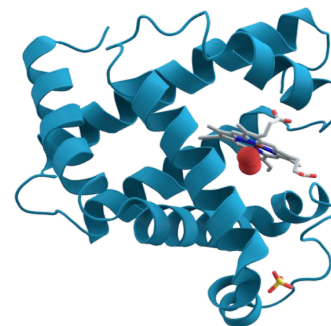
Сероуглерод, выделяющийся в результате разрушения *N,N*-диалкилдитиокарбаматов, является специфическим ингибитором другого фермента – **моноаминооксидазы**.



1.5.3. Снижение концентрации биосубстратов



Гемоглобин (Hb)



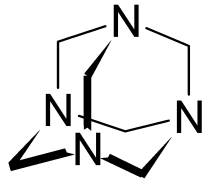
Миоглобин (Mb)

1.6.2. Метаболические превращения органических соединений

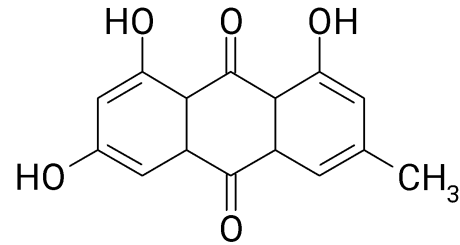
Метаболические превращения, можно классифицировать следующим образом:

- окисление микросомальными ферментами (гидроксилирование, эпоксилирование);
- окисление немикросомальными ферментами (дезаминирование, ароматизация алициклических соединений, окисление спиртов и альдегидов);
- восстановление немикросомальными ферментами (восстановление альдегидов и кетонов);
- восстановление микросомальными ферментами (восстановление нитросоединений и азосоединений);
- прочие реакции, в том числе дегалогенирование, разрыв кольца, восстановление ненасыщенных соединений и другие.

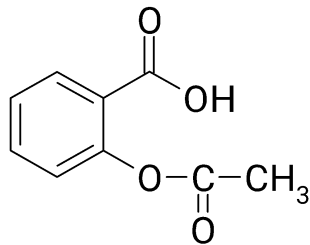
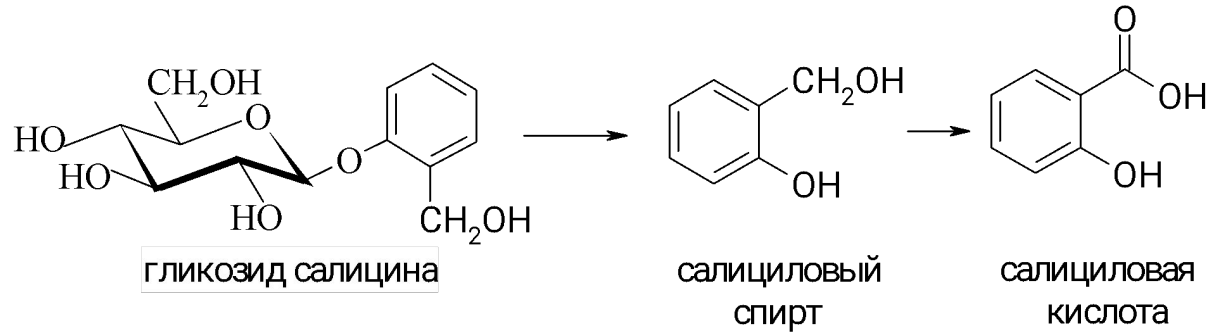
Активация веществ



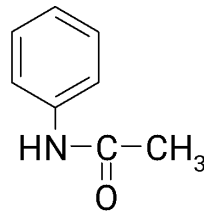
уротропин



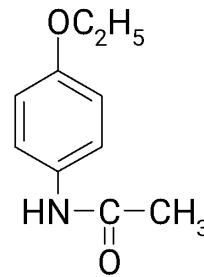
эмодин



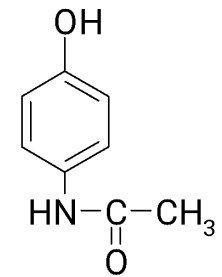
аспирин



ацетанилид

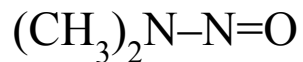


фенацетин

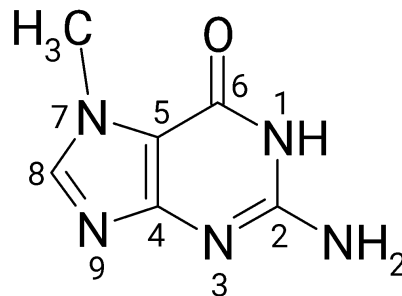


парацетамол

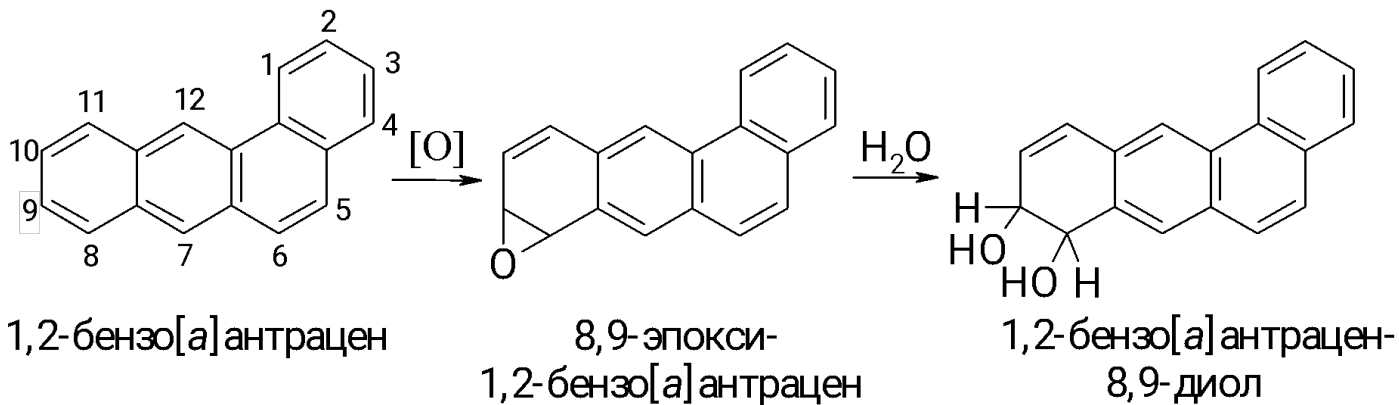
Летальный биосинтез



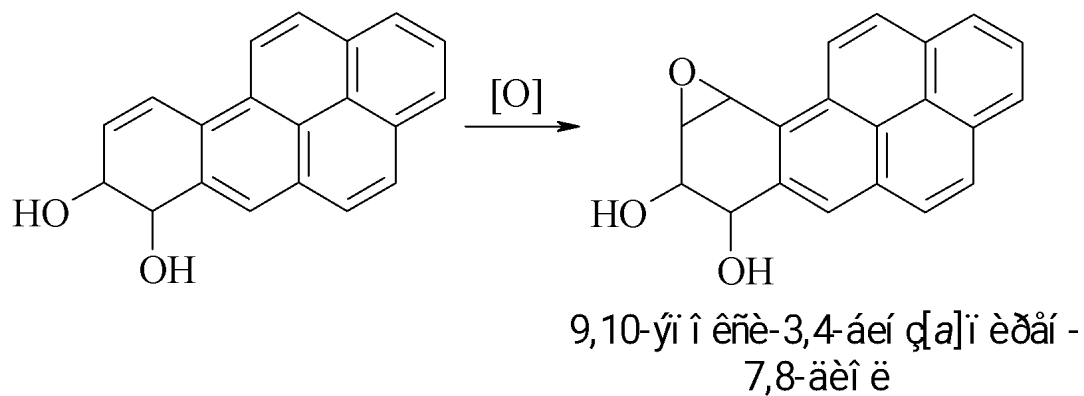
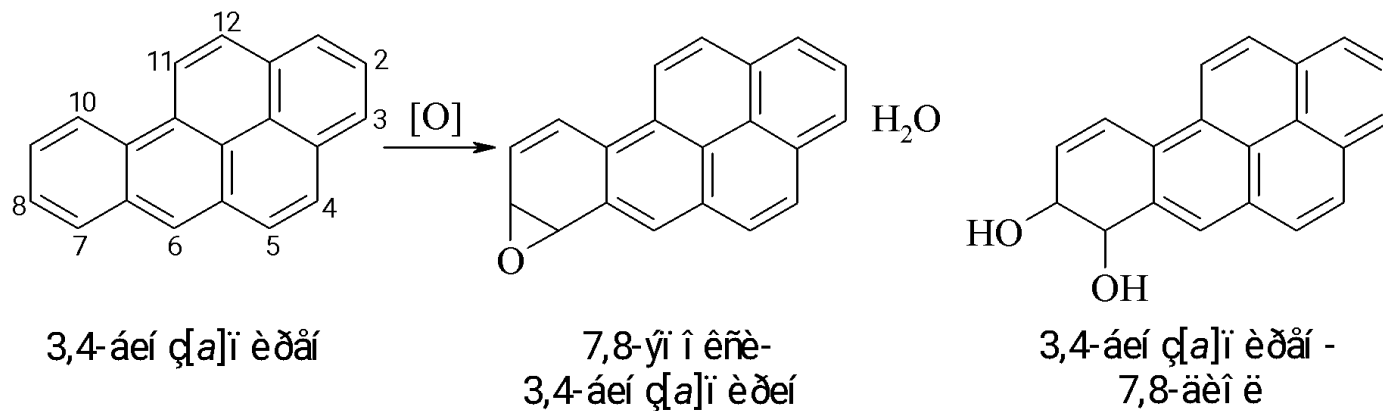
N-нитрозодиметиламин
(диметилнитрозамин)



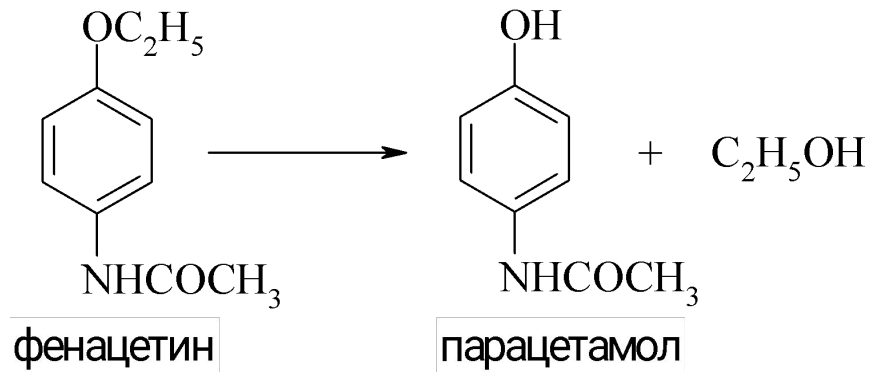
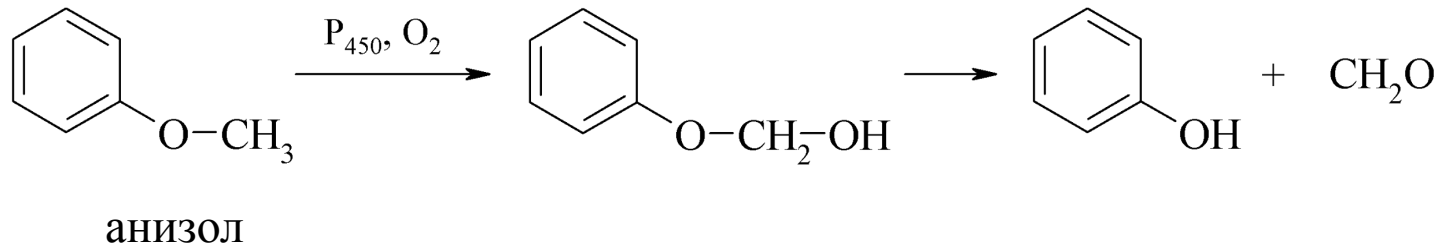
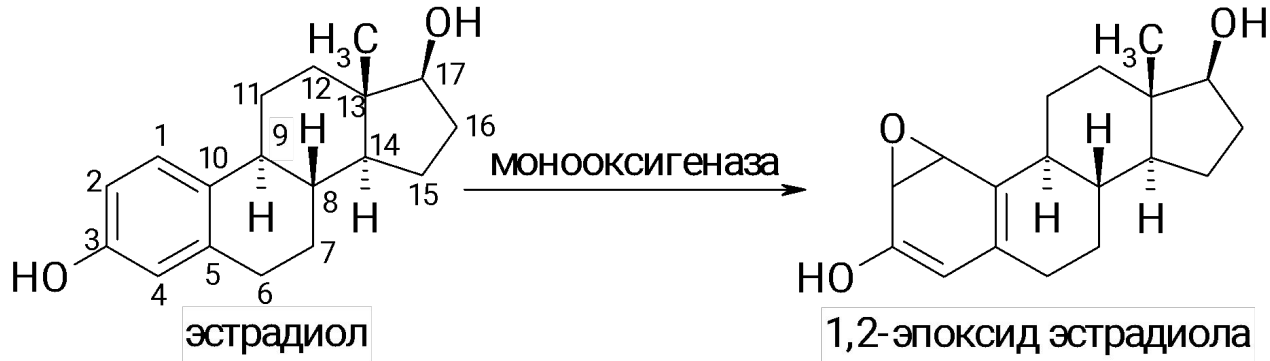
7-метилгуанин



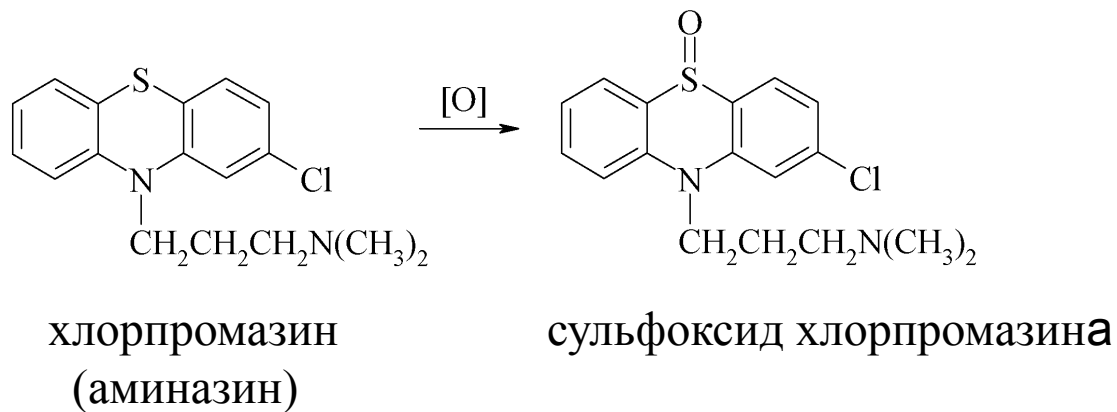
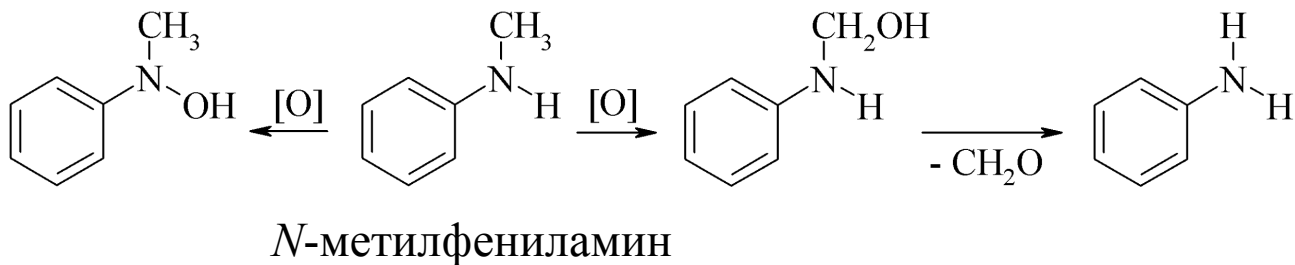
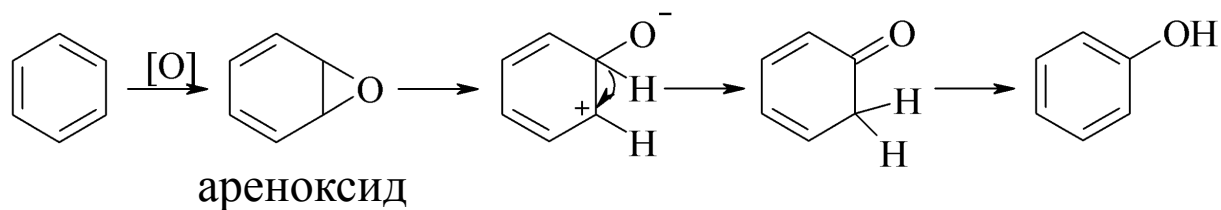
Летальный биосинтез (продолжение)



Действие неселективных ферментов (монооксигеназ)

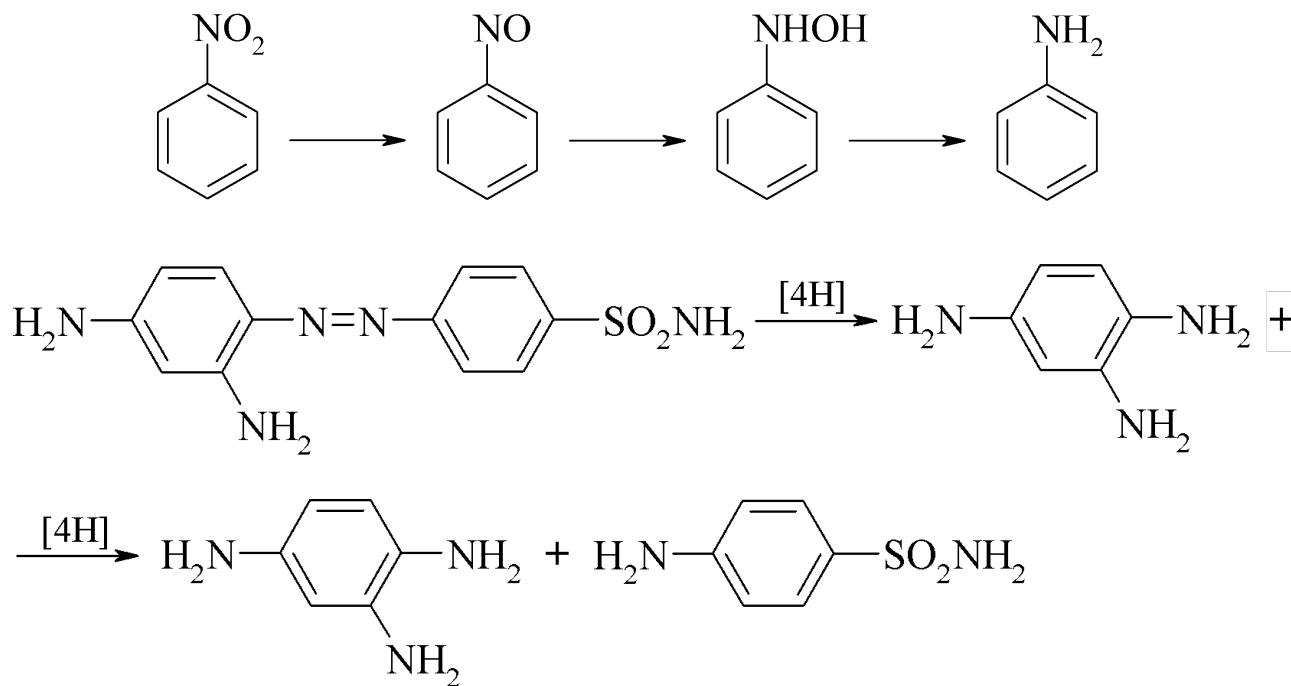


Окисление ароматических углеводородов в реакциях с участием цитохромов P₄₅₀



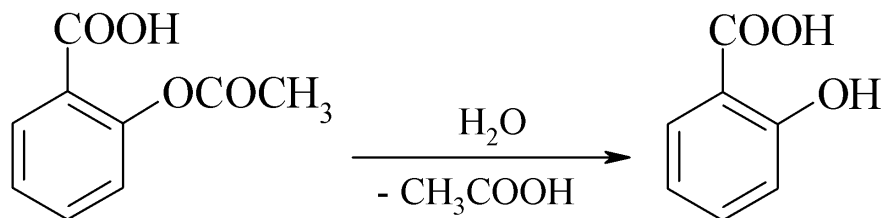
Метаболические превращения органических соединений при действии микросомальных ферментов (редуктаз)

Нитроредуктазы катализируют превращение нитрогрупп в аминогруппы.

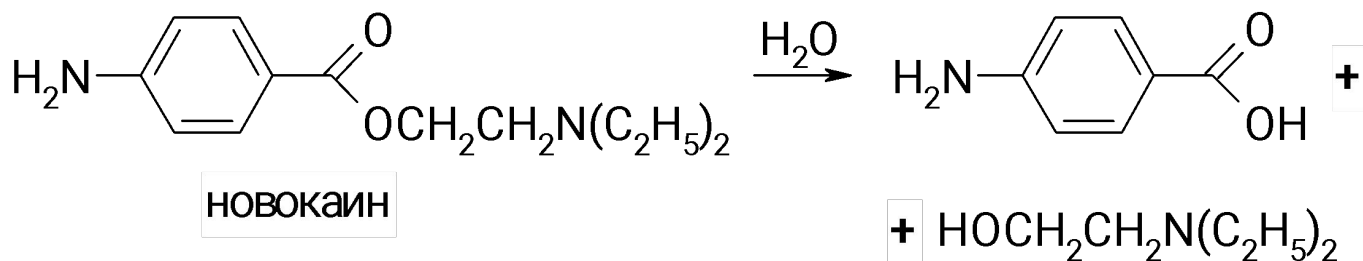


«Красный стрептоцид», известный как азокраситель красного цвета **пронтозил**, *in vivo* легко восстанавливается с разрывом связей между атомами азота и превращается в два соединения – 1,2,4-триаминобензол и бактерицидный **амид сульфаниловой кислоты** («белый стрептоцид»).

Метаболические превращения органических соединений при действии гидролаз

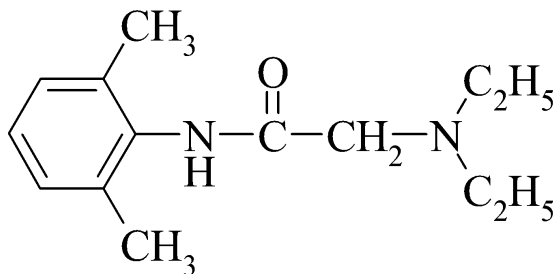


аспирин (ацетилсалициловая кислота)



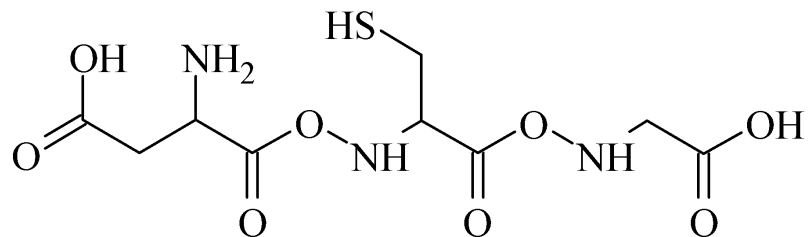
НОВОКАИН

+ HOCH₂CH₂N(C₂H₅)₂

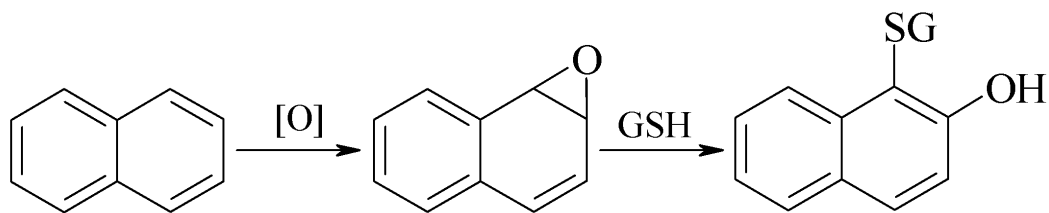


ЛИДОКАИН

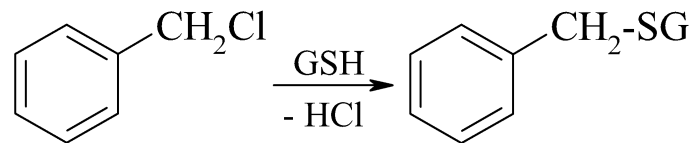
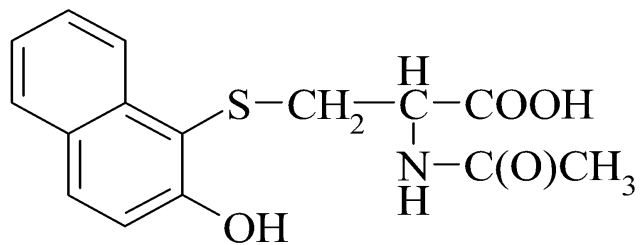
Конъюгация – метаболическая детоксикация



глутатион (GSH)

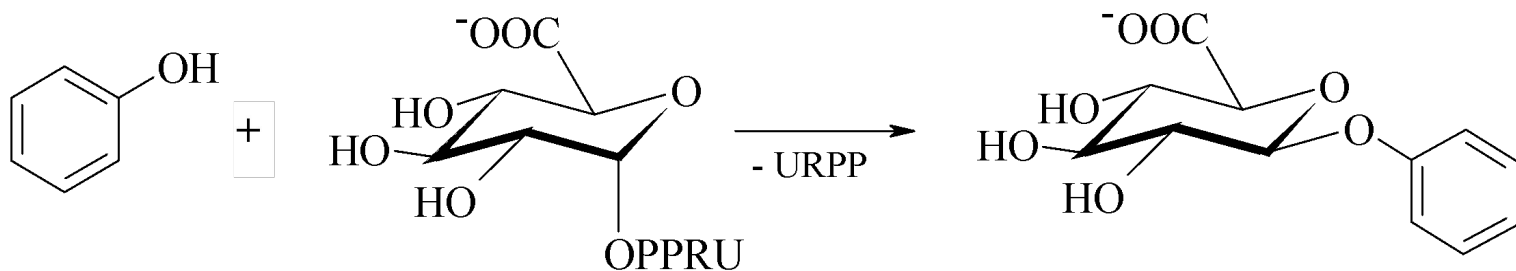


ареноксид

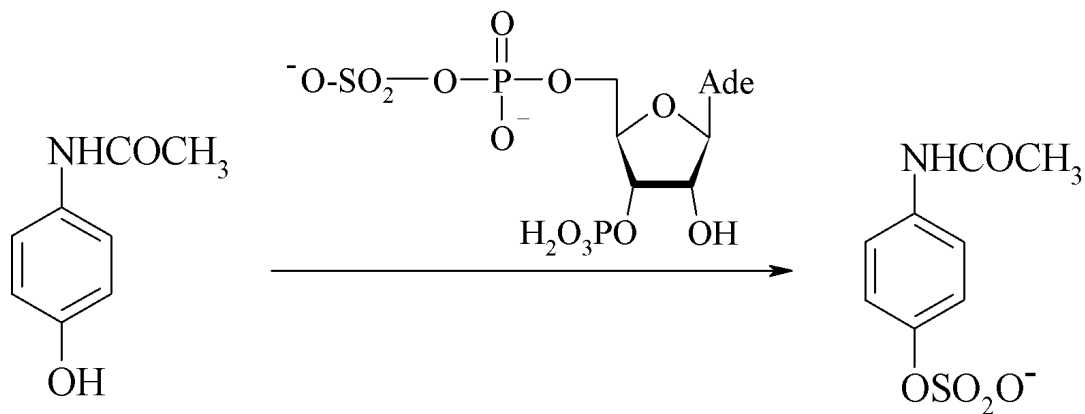


N-ацетил-*S*-(2-гидроксинафтил-1)-
цистеин

Конъюгация – метаболическая детоксикация (продолжение)

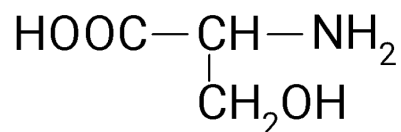


Эта реакция катализируется ферментом глюкуронилтрансферазой, локализованным в клетках печени.

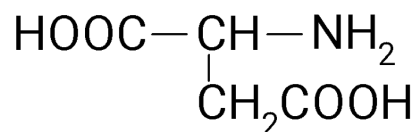


Для выведения из организма токсичных кислот используется реакция ацилирования. В этом случае ацилированию ксенобиотиками с кислотными группами подвергаются полярные аминокислоты.

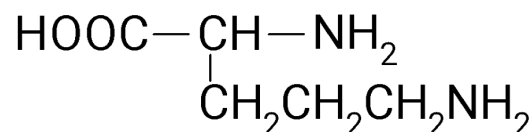
Чаще для этого используются глицин и глутаминовая кислота, реже – серин, аспарагиновая кислота, орнитин или таурин.



серин



аспарагиновая кислота

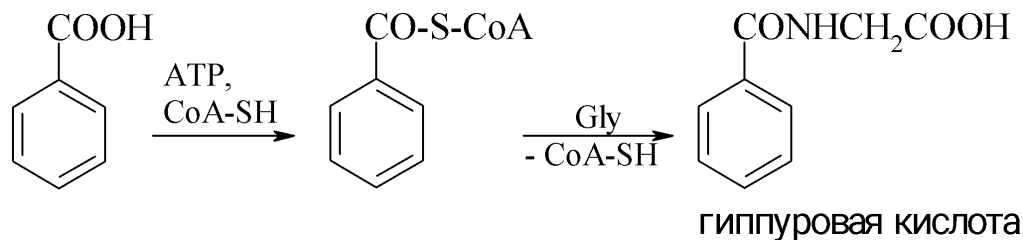


орнитин

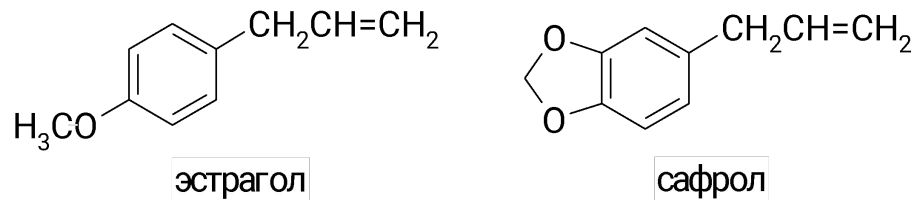


таурин

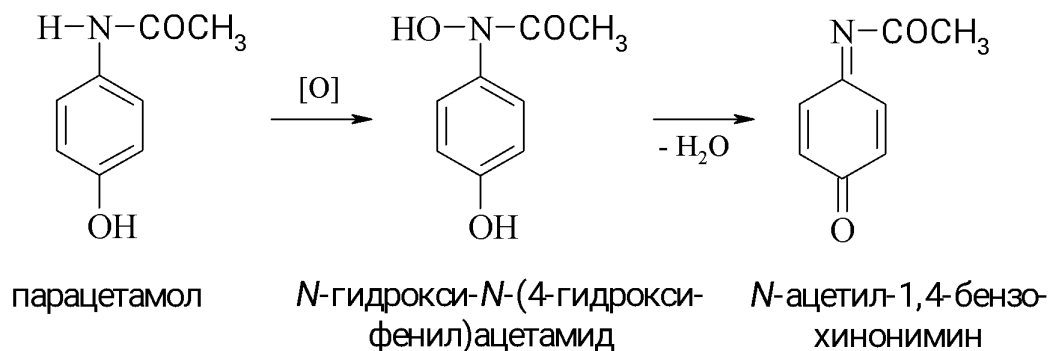
Хорошими ацилирующими реагентами средствами являются тиоэфиры. Этот процесс катализируется специфичными ацилтрансферазами. Например, токсичная бензойная кислота выводится из организма в виде гиппуровой кислоты.



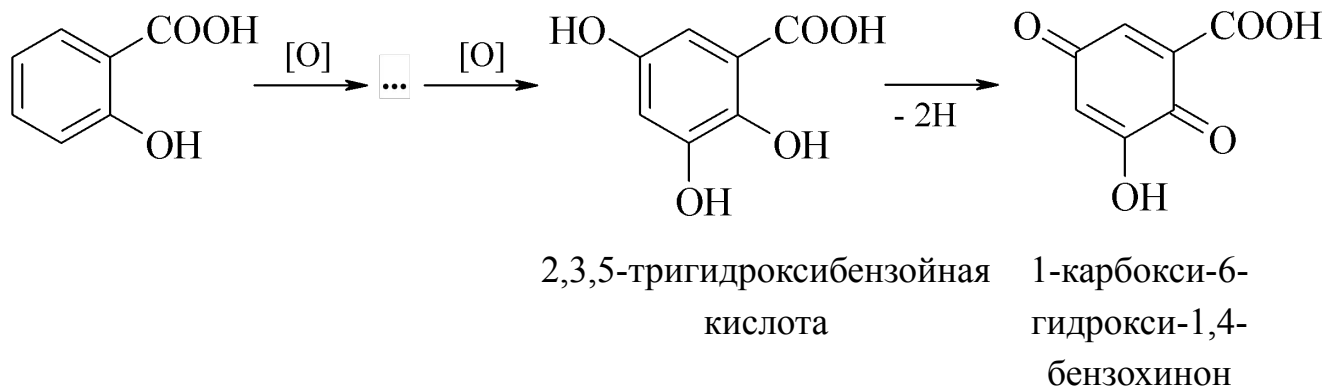
Ксенобиотики могут взаимодействовать с ферментами – **монооксигеназами**. Образующиеся продукты реакций могут быть опаснее исходных соединений. В состав душистых масел растений входят замещенные аллилбензолы – эстрагол и сафрол. Они содержатся в эфирных маслах укропа, сельдерея и других растений с ароматными листьями.



Под действием монооксигеназ они могут окисляться до эпоксидов, являющихся мутагенами, и вызывать аллергические реакции. Частично они обезвреживаются глутатионом. В присутствии монооксигеназ на примере парацетамола продемонстрировано его превращение в токсичный *N*-ацетилхинонимин. Реакция окисления по атому азота приводит к образованию *N*-гидрокси-*N*-(4-гидроксифенил)ацетамида, который после дегидратации превращается в токсичный *N*-ацетил-1,4-бензохинонимин:

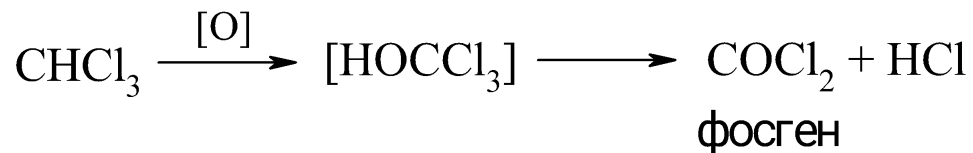


Аспирин, который также относится к обезболивающим препаратам, гидролизуется с образованием салициловой кислоты. Конечными продуктами реакции являются полигидроксibenзоаты. Их окисление также может приводить к токсичным хинонам, например:



Такая активация салициловой кислоты может лежать в основе так называемой **аспириновой астмы**, представляющей собой аллергическую реакцию на аспирин.

Окислению подвергаются и галогенированные алифатические соединения. Известно, что многие хлорированные углеводороды повреждают печень. Механизм действия этих соединений, вероятно, связан со способностью данных ксенобиотиков превращаться в вещества с высокой **ацилирующей способностью** и свободные радикалы. Так продуктом окисления хлороформа может быть фосген.

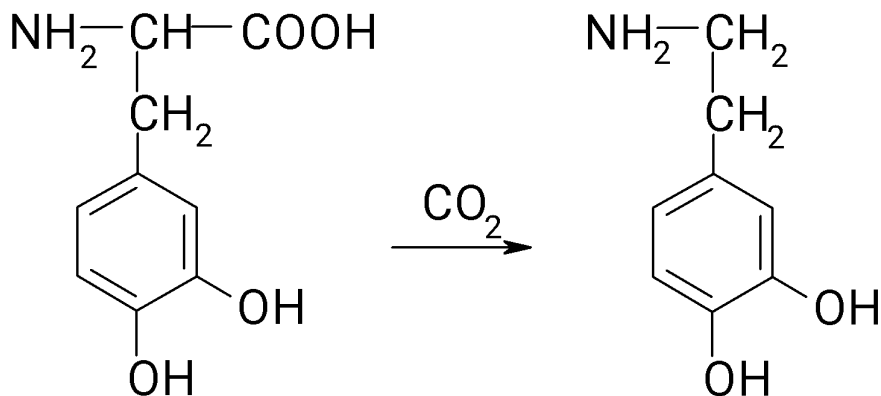


Избирательная токсичность

Химические соединения как лекарственные препараты

Химические соединения, используемые в медицине в качестве лекарственных препаратов, в зависимости от механизма действия можно разделить на 3 группы:

- агонисты;
- антагонисты;
- препараты, применяемые для заместительной терапии.



леводоп
а

дофами
н

Химические соединения, используемые в сельском хозяйстве

- В 1930 г. в Австралии с помощью жука *Castoblastis* был наконец-то уничтожен кактус-опунция, заполонивший огромные площади пахотных земель. Кактус опунция является его единственным источником питания. Подобным образом удалось приостановить распространение *Popillice japonica* (хрущика японского), угрожавшего урожаю на Атлантическом побережье США в 1916 году. Для борьбы с этим жуком был использован один из видов паразитических ос (*Tiphia venalis*), обитающих в Китае, и бактерии *Bacillus popilliae*.
- Для защиты деревьев от **непарного шелкопряда** в США применяют споры *Bacillus thuringiensis*. Они же могут применяться для борьбы с комарами и мошками – переносчиками малярии и онхоцеркоза (разрешение экспертов ВОЗ имеется).
- Хорошие результаты получены при использовании **некоторых пород рыб**, в частности миссисипской гамбузии (*Gambusia affinis*), для борьбы с комарами, потому что они поедают личинки этих насекомых в стоячей воде.

- Уменьшить поголовье кроликов в Австралии удалось лишь, заразив их **вирусом миксоматоза**. Однако этот путь связан с появлением злокачественных генов не только в хромосомах животных, но и человека.

Наиболее успешные результаты получают при использовании биологических методов в сочетании с избирательными токсическими агентами. Например, уничтожить комаров – переносчиков плазмодия, и являющихся возбудителями малярии, можно обработкой мест их распространения инсектицидами и осушением болот. Своевременное уничтожение крыс и насекомых – эффективное профилактическое средство в борьбе с сыпным тифом и бубонной чумой т. к. цепочки их передачи выглядят соответственно:

крыса – вошь – человек

крыса – блоха – человек

Действие радиации на живые организмы

Радиационное загрязнение окружающей среды

Наиболее опасные радионуклиды

При одинаковом уровне загрязнения среды особенно опасны изотопы элементов-органогенов, потому что они являются слагаемыми живого вещества (^{14}C , ^{32}P , ^{45}Ca , ^{35}S , ^3H) и сильно поглощаются живыми организмами по сравнению с редко встречающимися радиоактивными веществами.

Из-за химического сходства с кальцием к опасным радионуклидам относится **стронций-90** (^{90}Sr). Период полураспада – 29 лет. Является источником β - и γ -излучения. Он легко проникает в костную ткань позвоночных, замещая там кальций.

Цезий-137 (^{137}Cs) легко проникает в мышечную ткань, замещая там калий. Период полураспада ^{137}Cs составляет 30 лет. Он является источником β -излучения.

Криптон-85 (^{85}Kr) является одним из продуктов распада «остывающего» топливного элемента на АЭС.

Иод-131 (^{131}I) непрерывно образуется и распадается в процессе работы реактора. С растениями, травой он легко усваивается жвачными животными, частично переходит в молоко и может накапливаться в щитовидной железе человека. Этому может препятствовать применение «иодной диеты», то есть введение в рацион человека на определенный период препаратов, содержащих нерадиоактивный иод. Период полураспада ^{131}I составляет 8 сут., он является источником β - и γ -излучения.

Источники радиоактивного загрязнения

Главными действующими или потенциальными источниками загрязнения окружающей среды искусственным радиоактивным изотопами являются:

- аварии на ядерных объектах различного назначения (в первую очередь – на ядерных реакторах);
- накапливающиеся отходы атомной промышленности;
- ядерные взрывы в военных или мирных целях;
- использование радиоактивных материалов в различных областях хозяйства, промышленности, науки и медицине.

Теория мишеней и радикалов

Сильно выраженное повреждение клетки вызвано поглощением большого количества энергии ядерных частиц мишенями — жизненно важными точками клетки.

Ф. Дессауэр (1922 г.) так и назвал свою гипотезу — «теорией точечного нагрева», сравнивая эффект поглощения энергии в микрообъемах с локальным перегревом.

После изучения генетического аппарата клетки пришли к выводу, что **такой мишенью может быть молекула ДНК**, потому что большая часть повреждений в клетке приходится именно на ядро. Несостоятельность теории состоит в том, что она не могла объяснить, как ионизация одного из 10^9 – 10^{11} атомов приводит к гибели клетки.

«Теория свободных радикалов»

Сформулирована в 1940-х годах.

Она объясняла радиобиологический парадокс действием **высокорреакционных продуктов распада веществ, входящих в состав клетки, под действием радиации.**

Таковыми веществами являются свободные радикалы – частицы с одним или несколькими неспаренными электронами на внешней электронной оболочке. Несмотря на короткое время существования свободных радикалов, они обладают высокой химической активностью, взаимодействуя с различными компонентами клеток. Особенно высока вероятность образования разнообразных свободных радикалов при действии радиации на молекулы воды с участием растворенного кислорода.

Мощным окислительным действием обладают образующиеся супероксид-радикал (HO_2^\cdot), супероксид-анион ($\text{O}_2^{-\cdot}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксид-радикал (OH^\cdot), синглетный, то есть возбужденный молекулярный кислород ($^1\text{O}_2$). **Сильными восстановителями являются гидратированный электрон (e^-_{aq}), атомарный и молекулярный водород (H и H_2).**

Свободные радикалы и другие продукты радиолиза могут вступать в следующие химические реакции с биологически важными молекулами живой материи:

- реакции окисления (в том числе образование перекисных соединений);
- реакции деструкции, сопровождающиеся расщеплением крупных молекул, разрывом цепей;
- реакции восстановления;
- реакции димеризации, полимеризации;
- внутримолекулярные перестройки, приводящие к изменению вторичной структуры макромолекул.

Наиболее уязвимыми являются белки, содержащие гидросульфидные (SH) группы и липиды, содержащие непредельные связи. Некоторые продукты химических превращений, проявляющие цитотоксическое действие, называют **радиотоксинами**.

Действие ионизирующей радиации на живые организмы может приводить к нарушениям биологической организации на всех ее уровнях, от молекулярного и клеточного до организменного и популяционного.

Свободно-радикальные окислительные агенты особенно активно воздействуют на липиды и фосфолипиды, входящие в состав клеточных мембран. Это приводит к нарушению их целостности и способствует изменению механизмов переноса веществ как внутрь, так и из клетки. Это относится не только к ионам K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , но и к ферментам, которые начинают активировать нехарактерные для них процессы. **Наиболее опасным последствием воздействия радиации является задержка роста деления клеток и угнетение роста.**

Репарация радиационных повреждений. Обратимые и необратимые эффекты радиации

Изменения, вызванные действием радиации на биохимическом или более высоких уровнях, могут быть частично или полностью устранены в результате процессов репарации. Основные механизмы пострадиационного восстановления:

- восстановление разрушенных молекул или надмолекулярных структур за счет их беспорядочного движения, приводящего к воссоединению фрагментов;
- усиление реакций биосинтеза, приводящее к восстановлению необходимого количества биологически важных молекул – белков, гормонов, ферментов;
- восстановление клеток в результате деления, мобилизация резервной пролиферативной активности клеток после облучения;
- активация покоящихся клеток;
- активация антиоксидантной системы.

Чем более сложные нарушения возникли в клетке, тем меньше вероятность их восстановления. Это значит, что, некоторые из мутаций, выразившихся в хромосомных перестройках (абберациях), могут исчезнуть из клеток крови человека довольно быстро, другие могут сохраняться годами десятилетиями.

Мутационные изменения при действии ксенобиотиков на живые организмы

Радиационные повреждения клеток могут быть связаны с мутациями. Мутация – наследуемое изменение в генетическом аппарате клетки, передающееся дочерним клеткам. Различают соматические и генетические мутации. Соматические мутации происходят в соматических (неполовых) клетках, генетические – в половых (генеративных) клетках.

Соматические мутации могут переноситься в новые клетки, имеющие место в исходных, но не передаются потомству. Они могут вызвать физиологические эффекты. Накопление повреждений генетического аппарата соматических клеток во многом сходно с эффектом старения организма. Канцерогенное действие ионизирующей радиации является примером соматической мутации.

Генетические мутации могут проявляться у потомства, но не обязательно. Действие радиации не имеет направленного характера. Поэтому даже значительное число мутаций может не приводить к каким-либо последствиям. Экспериментально установлено, что в первом поколении облученных организмов проявляется около половины всех выявляемых мутаций, остальные могут обнаруживаться в течение следующих 15–20 поколений.

Долгое время считали, что главный риск от радиации – наследственные эффекты. Но наблюдения, проведенные в течение более чем полвека, над 78 тысячами детей, родившихся от облученных в Хиросиме и Нагасаки родителей, никаких дополнительных генетических дефектов не обнаружили. Причиной этого считают очень малую вероятность проявления таких эффектов.

Изменения в ядерных структурах клеток – хромосомные aberrации (перестройки). Фрагменты хромосом после разрывов могут восстанавливаться не полностью или в неверном порядке. При этом возможны:

- концевые нехватки (делеции);
- транслокации;
- дубликации;
- образование хромосомных мостов и т. п.

Точечные мутации – некоторые химические изменения ДНК в цепях или отдельных нуклеотидах без изменения структуры хромосом.

- инверсии сцепления;

Радиочувствительность и радиорезистентность

Для обозначения степени возможного поражения или невосприимчивости к воздействию ионизирующей радиации применяют следующие термины – **радиочувствительность** и **радиоустойчивость (радиорезистентность)**. Для различных клеток и тканей чувствительность к радиации сильно различаются. Важнейшие закономерности проявлений радиочувствительности клеток сформулированы французскими учеными И. Бергонье и Л. Трибондо в 1908 г. в виде правила, которое звучит так: «ионизирующее излучение тем сильнее действует на клетки, чем интенсивнее они делятся, ... и чем менее законченно выражены их морфология и функции».

В настоящее время оно известно как правило Бергонье – Трибондо. Таким образом, более чувствительны, то есть наименее устойчивы к повреждающему действию радиации клетки с высокой интенсивностью деления (высокой пролиферативной активностью). Это костный мозг, половые железы, эмбрионы, раковые опухоли. Согласно второй части правила наиболее чувствительны к радиации слабодифференцированные клетки, то есть кроме клеток костного мозга это клетки гонад, лимфатических желез, эпителия слизистой тонкого кишечника. Лимфоциты, обеспечивающие функции иммунитета, очень чувствительны к радиации вследствие сохранившейся у них способности к дифференцировке.

Высокой радиорезистентностью, то есть малой чувствительностью отличаются редко делящиеся и высокодифференцированные (строго специализированные) клетки нервной, мышечной, костной и некоторых других тканей.

Понятия радиочувствительности и радиорезистентности применимы не только к клеткам, тканям и органам, но и к организмам в целом (популяциям, экосистемам). Для оценки сравнительной чувствительности организмов, принадлежащих к различным классам и типам, применяют правило: чувствительность к действию радиации пропорциональна уровню биологической организации живых существ. Данные о сравнительной радиочувствительности живых организмов по величине полуметальной дозы представлены в таблице. Полуметальная доза (LD_{50}) – доза, вызывающая гибель 50 % особей.

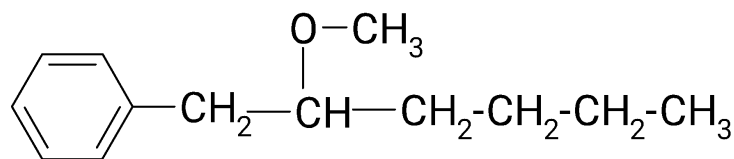
На популяционном уровне радиочувствительность у особей одного вида существенно зависит от возраста, пола, физиологического состояния и многих других факторов. Женские особи более устойчивы к радиации, чем мужские, а молодые и старые особи – менее устойчивы.

Радиационное воздействие на организм может быть более сильным в условиях отрицательного действия других факторов внешней среды (например, химического загрязнения, некачественной пищи, курения). Совместное действие радиации и других факторов может быть аддитивным (равным сумме факторов) или синергичным (большим, чем сумма влияний).

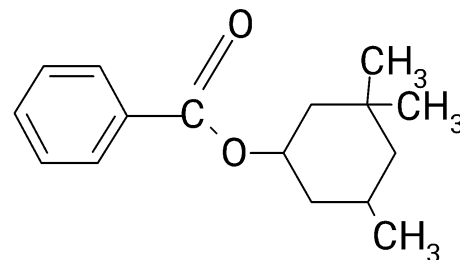
Токсикологическая химия

Объекты химико-токсикологического анализа

- 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.



бутилметоксибензилметан



3,3,5-триметилциклогексоловый эфир
2-гидроксибензойной кислоты

Типы классификаций токсикантов

Классификация по токсикологическим признакам

По основному действию на организм:

- раздражающие-слезоточивые – лакриматоры (хлорацетофенон) и раздражающие носоглотку – стерниты (адамсит);
- удушающие (фосген);
- кожно-нарывные (иприт, люизит);
- общеядовитые (HCN, зарин);
- психотомиметические (LSD, дитран).

По патологическим реакциям, вызываемым действием токсиканта:

- 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), арсин и фосфин. Цианиды и синильная кислота блокируют тканевое дыхание.
- Вещества, вызывающие воспалительные процессы: гнойные воспаления, некротические распады с сильным общеядовитым действием (азотистый иприт, люизит).
- Вещества, вызывающие патологические рефлексы (рефлекторные яды), органов зрения (слезоточивые вещества), органов дыхания и пищеварения (соли триалкилсвинца), мышц (ингибиторы ацетилхолинэстеразы – фосфорорганические токсичные соединения).
- Вещества, которые вмешиваются в высшие функции центральной нервной системы (LSD, тетраэтилсвинец).

