

# ЛЕКЦИЯ № 3

## Группа веществ, изолируемых из биологического материала дистилляцией.

Химико-токсикологическая характеристика спиртов и фенолов, изолируемых дистилляцией.

Процессы метаболизма, механизмы токсичности, симптомы отравлений. Экспертиза алкогольного опьянения. Экспертная оценка содержания этанола при химико-токсикологическом исследовании внутренних органов и биожидкостей. Методы анализа, применяемые в диагностике алкогольного опьянения и судебно-химической экспертизе.

## Токсикологическое значение спиртов

### Метиловый спирт:

- растворитель,
- исходное сырье для синтеза лекарственных веществ, красителей,
- для производства формальдегида, применяемого при изготовлении пластмасс,
- в качестве антифриза и стеклоочистителя
- для денатурирования этанола.

### Амиловый (изоамиловый) спирт:

- растворитель,
- для синтеза сложных органических веществ,
- главная составная часть сивушного масла - побочного продукта спиртового брожения.

### Этиловый спирт:

- растворитель,
- для синтеза органических веществ, в пищевой, фармацевтической, парфюмерной промышленности
- добавка к моторным топливам для повышения октанового числа и снижения концентрации вредных веществ в выхлопных газах,
- чаще выступает не как яд, а как отягчающее обстоятельство, являясь косвенной причиной большого числа смертельных исходов,
- сопутствует различным ядовитым и сильнодействующим веществам в случае отравления с целью самоубийства, либо преступного отравления

## **Токсичность спиртов**

Токсичность возрастает с увеличением числа атомов углерода, примерно 3:1 (правило Ричардсона). Исключением является поведение первых членов гомологических рядов, которые отличаются очень высокой токсичностью.

## **Токсикокинетика спиртов**

### **Всасывание (резорбция).**

Через желудочно-кишечный тракт и легкие. Всасывание начинается быстро, уже во рту и пищеводе, но основная масса спирта всасывается в желудке или кишечнике. Механизм всасывания спирта - простая диффузия.

При приеме натощак максимальная концентрация этанола в крови наблюдается через 40-80 мин (в среднем около 1 часа), при полном желудке - через 1,5-2,5 часа.

### **Транспорт (распределение).**

Через кровь этанол распространяется по органам и тканям, концентрируется в тканях пропорционально содержанию в них воды.

Наибольшее количество спирта содержится в биологических жидкостях (кровь, моча, спинномозговая жидкость) и головном мозге. Несколько меньше его в тканях, мышцах, и минимальное количество - в жировой ткани.

Небольшие количества этилового спирта могут присутствовать в биоматериале вследствие естественных процессов при гниении крови и других органов трупа.

### **Выделение (элиминация).**

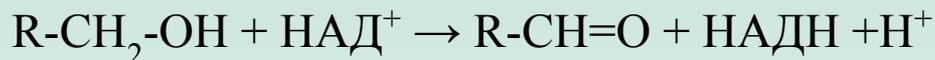
Протекает по механизму простой диффузии и происходит через легкие, кожу, почки, кишечник, слюнные железы в виде метаболитов. Только 10% этанола выделяется в неизмененном виде, из них 7% - через легкие, 2-2,5% - почками.

## Метаболизм (биотрансформация)

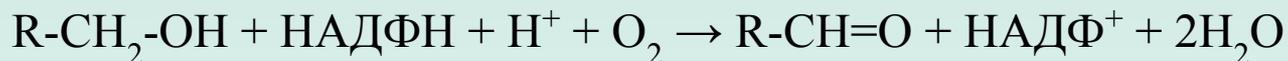
Окисление первичных спиртов происходит по схеме: спирт→альдегид→кислота,  
вторичных: спирт→кетон→кислота

Первая стадия окисления спиртов (принимают участие 4 ферментные системы):

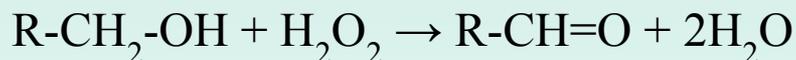
- Алькогольдегидрогеназа (АДГ)



2. Микросомальная этанолокисляющая система (МЭОС)



3. Каталаза



- Ксантиноксидаза

Второй этап биотрансформации (метаболизм альдегидов осуществляется тремя группами ферментов):

1. Альдегиддегидрогеназами



2. Альдегидоксидазами

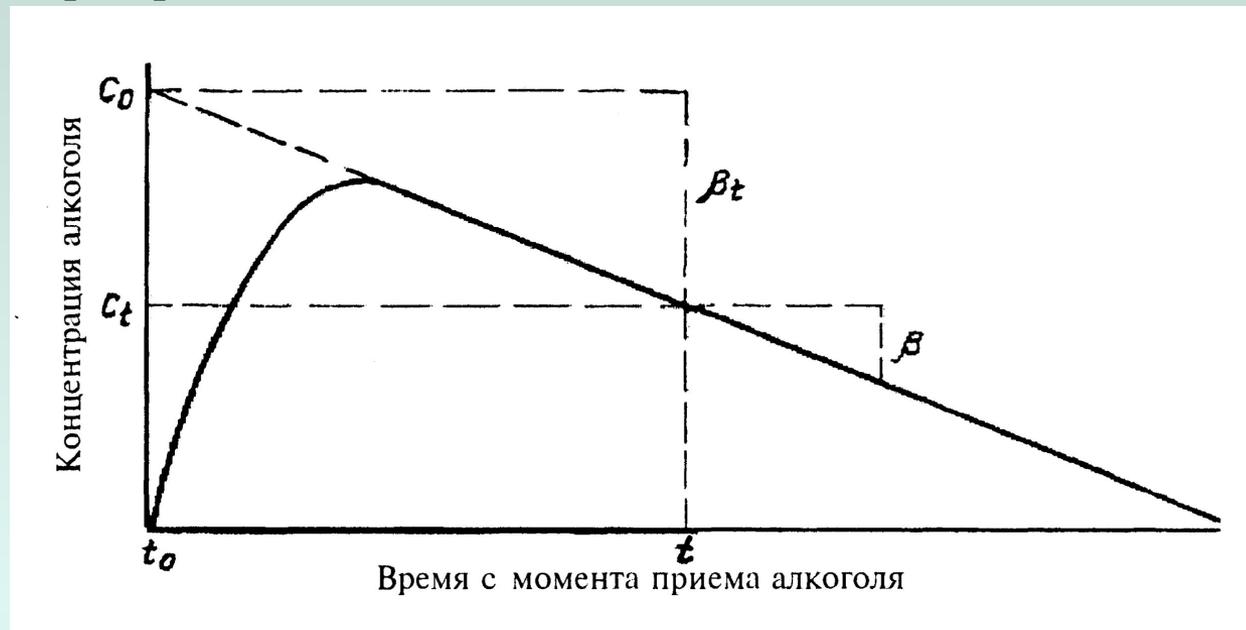
3. Альдегидлиазами

Третий и последующие этапы.

Образующиеся кислоты могут подвергаться дальнейшей ферментной биотрансформации, вступать в реакции конъюгации, включаться в обменные процессы, и выводиться из организма, главным образом с мочой

# Токсическое действие спиртов

2 фазы: резорбции и элиминации



Содержание алкоголя в крови в фазе резорбции

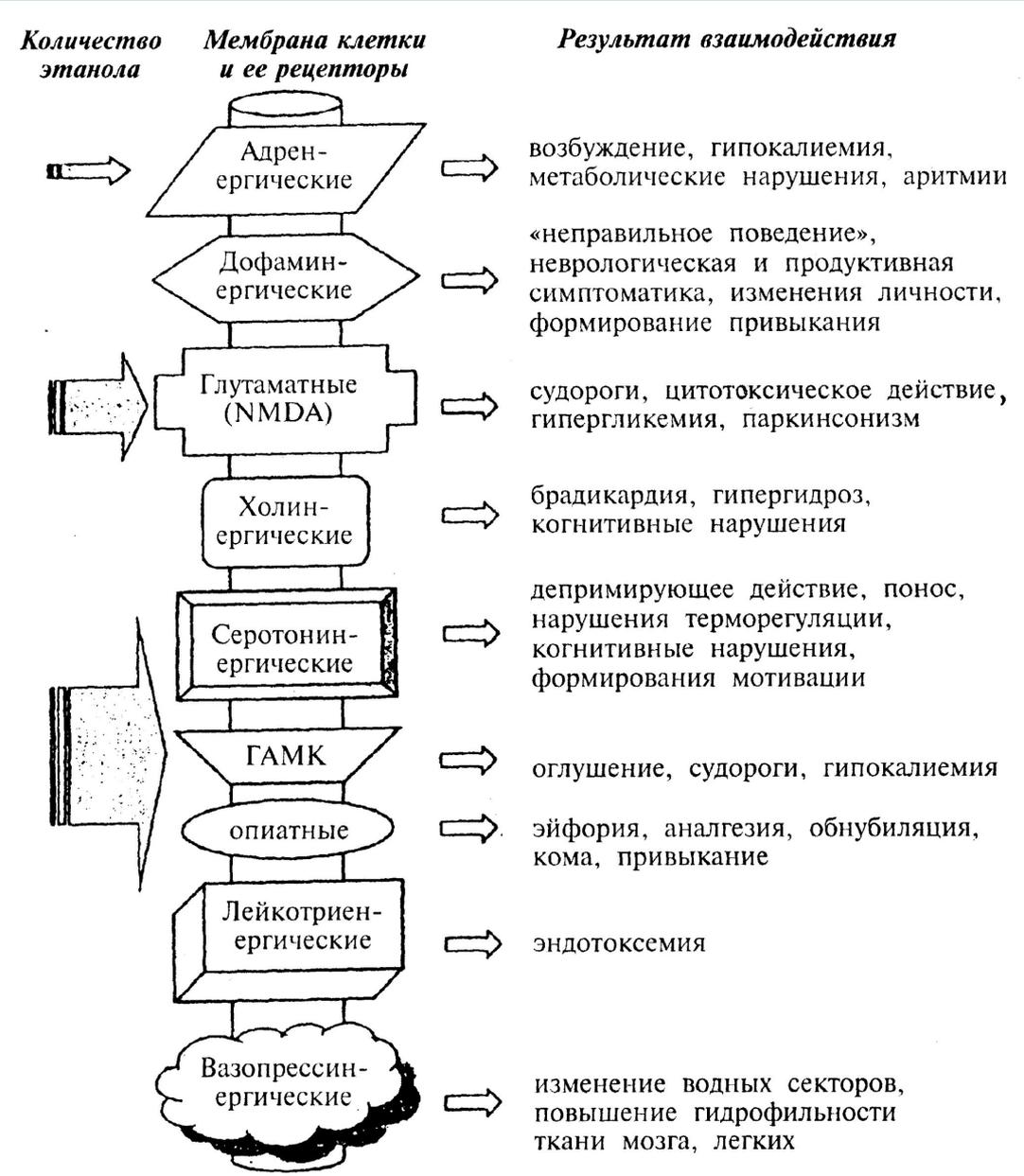
Количество содержания этанола в организме в момент окончания приема спиртных напитков

$$A = P \cdot r \cdot (C_t + \beta_{60} \cdot T)$$

Где  $P$  — масса тела, кг,  $C_t$  — концентрация алкоголя в крови в момент исследования,  $T$  — время, ч, прошедшее после приема спиртных напитков до исследования,  $r$  — фактор редукции этанола,  $\beta_{60}$  — фактор элиминации

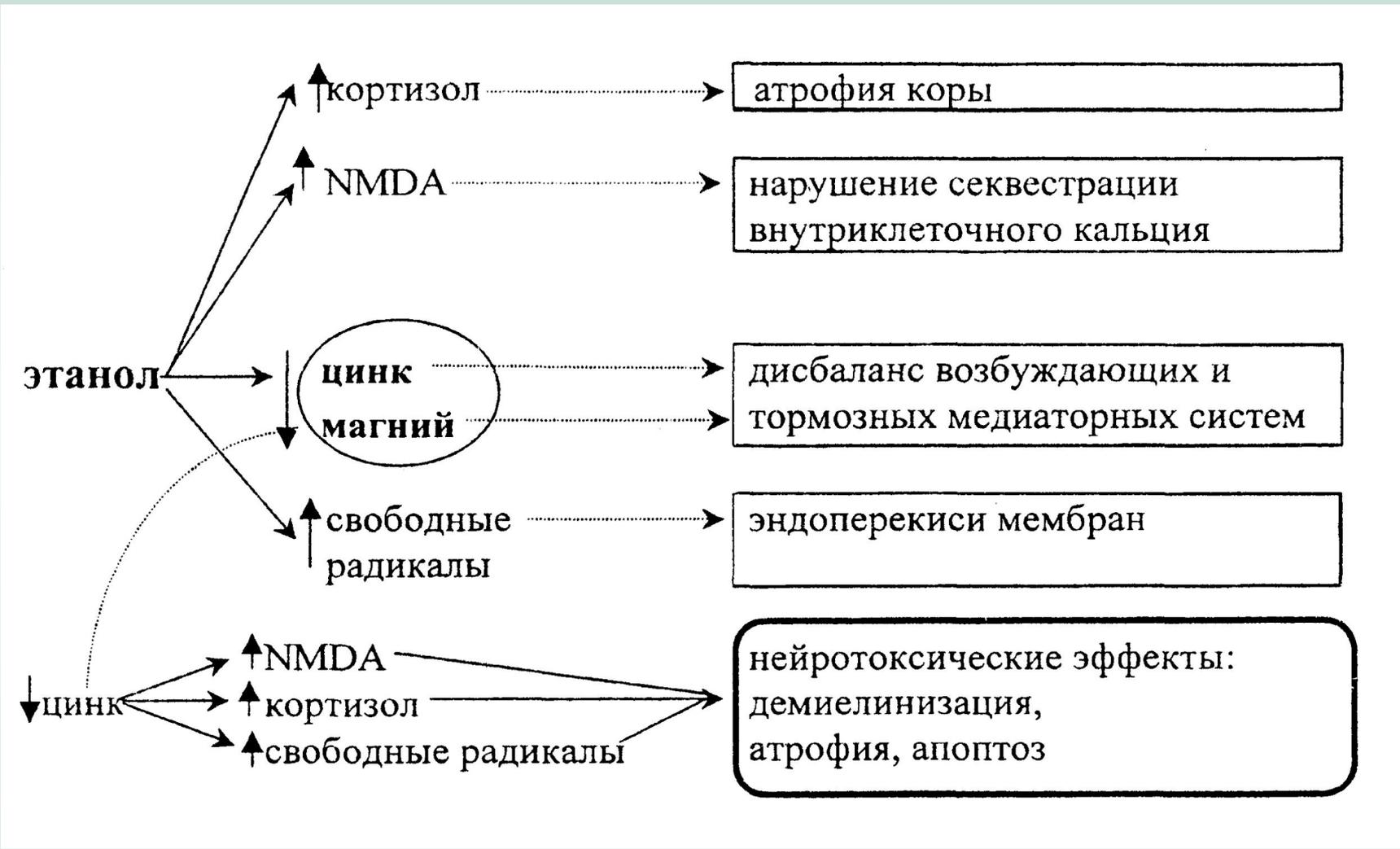
# Механизм токсического действия и патогенез интоксикации этанолом

## Взаимодействие этанола с некоторыми рецепторами и его клинические последствия



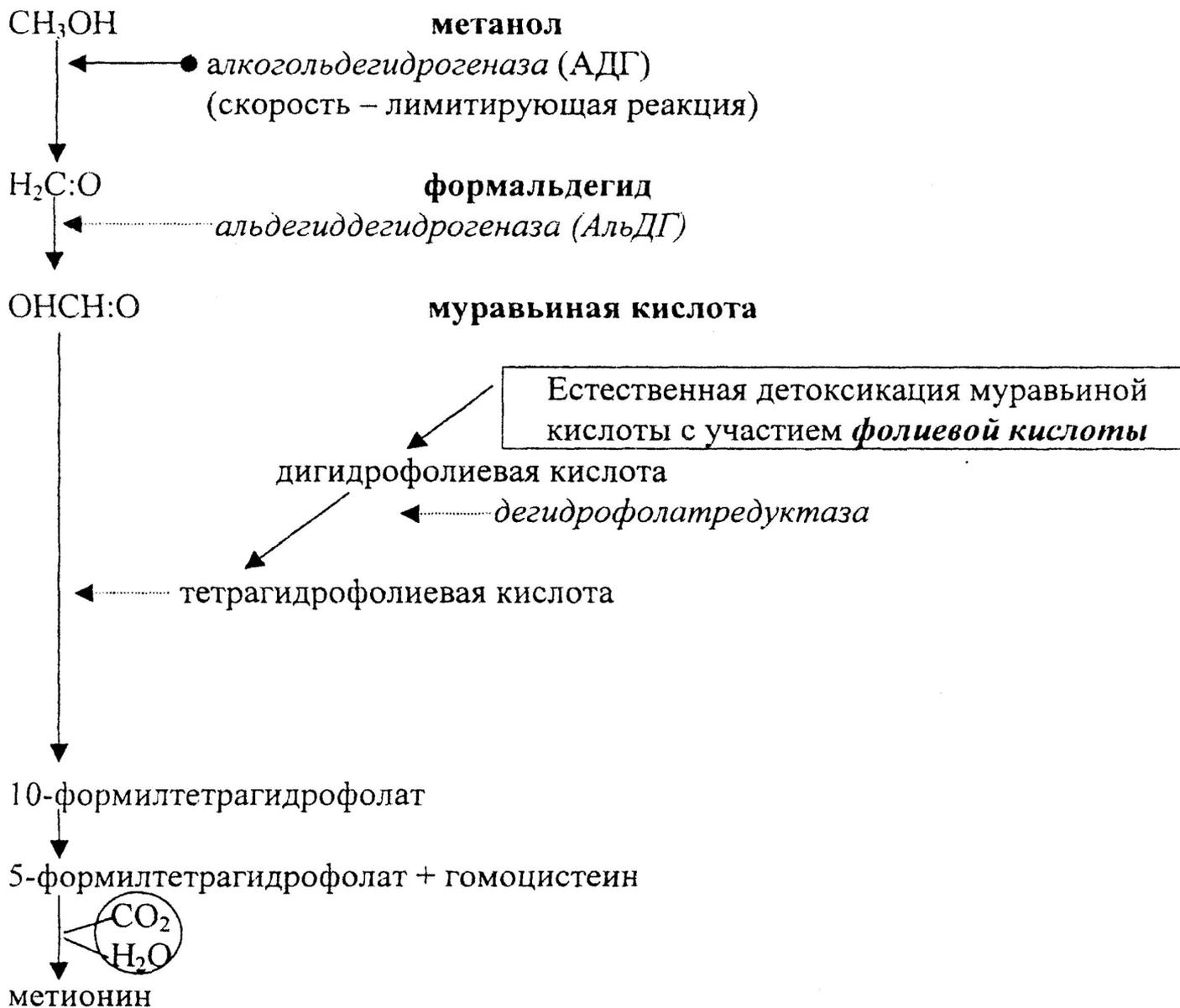
# Механизм токсического действия и патогенез интоксикации этанолом

## Участие цинка в этанол-зависимых нейротоксических процессах



# Метиловый спирт

## Основные пути биотрансформации метилового спирта



# Метиловый спирт

## Механизмы окулотоксического действия метанола



## **Объекты исследования и пробоподготовка**

При смертельном отравлении - кровь и моча, реже ткани мозга, легких, печени, почек, редко - глубокие мышцы бедра

При диагностике состояния алкогольного опьянения в наркологической практике - выдыхаемый воздух, слюна, кровь, моча.

### **Правила отбора проб для исследования**

**Моча** отбирается в сухой стерильный флакон «под пробку». Флакон тотчас же закрывают пробкой. Отбор пробы мочи должен производиться в условиях, исключающих подмену или замену ее другими жидкостями.

**Слюна** отбирается в стерильный сухой флакон из-под пенициллина в количестве 5 мл и тут же закрывается пробкой.

Перед отбором пробы **крови** в сухой стерильный флакон из-под пенициллина закапывают 1-2 капли **гепарина** или 0,8 мл 3,8%-го раствора цитрата натрия и встряхиванием флакона смачивают его стенки.

**Кровь** В количестве 5 мл отбирается пункцией кубитальной вены при строгом соблюдении асептических условий самотеком во флакон, обработанный гепарином или цитратом. Флакон тотчас же закрывают стандартной резиновой пробкой, фиксируют пробку и содержимое флакона перемешивают. Кожа в месте пункции предварительно обрабатывается раствором сулемы 1:1000 или риванолом 1:500. **Дезинфекция кожи спиртом, эфиром, настойкой йода не допускается.**

**В случае если обследуемый не согласен с правильностью произведенного отбора пробы персоналом “кабинета”, он может:**

- оставить запись в рабочем журнале;
- потребовать повторного взятия пробы (безотлагательно);
- сделать заявление в вышестоящие органы.

## ***Сопроводительная документация:***

**“Направление на химико-токсикологическое исследование”**

**“Справка о доставке проб на химико-токсикологическое исследование”**

заполняются по установленным формам и передаются в химико-токсикологическую лабораторию (ХТЛ) вместе с пробами.

### **Клиническая диагностика.**

Проводится на основании оценки психической сферы и поведения, выявления неврологических и сердечно-сосудистых нарушений. Как правило, при алкогольном опьянении отмечаются три симптомокомплекса:

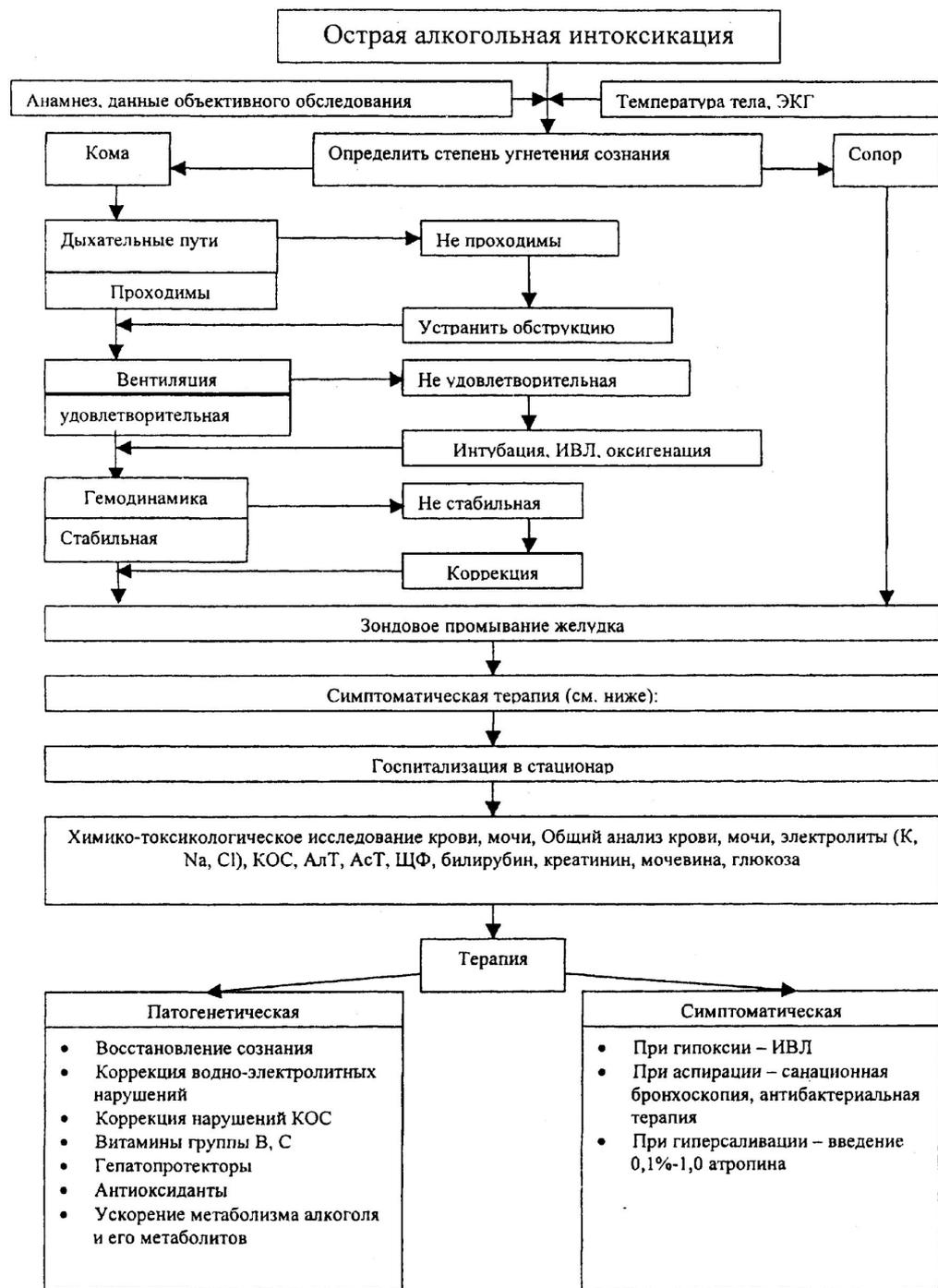
#### ***Простые типы опьянения.***

1. Алкогольная эйфория. Она возникает после приема сравнительно небольших доз алкоголя и непродолжительна - длится 1-3 часа. Основные признаки - повышенная речевая и моторная активность, расторможенность поведения.
2. Дисфорическое состояние - раздражительность, недовольство. Больные угрюмы, озлоблены, возможно агрессивное поведение
3. Состояние психомоторной заторможенности: вялость, медлительность, сонливость, нарушение мышления и памяти. Такие расстройства часто возникают после употребления больших доз алкоголя.

В зависимости от характера и выраженности клинических проявлений выделяются следующие **степени опьянения:**

1. Легкая степень
2. Средняя степени
3. Тяжелая степень
4. Алкогольная кома

# Алгоритм действий при острой алкогольной интоксикации



# МЕТОДЫ АНАЛИЗА В СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ ОТРАВЛЕНИЙ И ЭКСПЕРТИЗЕ АЛКОГОЛЬНОГО ОПЬЯНЕНИЯ

## 1. Реакция этерификации

## 2. Реакция окисления

*Реакции отличия:*

- 1) для  $\text{CH}_3\text{OH}$  - окисление до  $\text{H}_2\text{CO}$  с последующим его обнаружением цветными реакциями.
- 2) для  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  - реакция образования кристаллического осадка йодоформа.
- 3) для  $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$  - реакция отличия высших спиртов ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ ) от низших ( $\text{CH}_3\text{OH}$  и  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ) - взаимодействие с ароматическими альдегидами - салициловым, п-диметиламинобензальдегидом и другими (реакция Комаровского).

### Предварительные пробы

К 1 мл мочи добавляют 10% раствор дихромата калия в 50% растворе серной кислоты - раствор окрашивается в зеленый цвет.

Дополнительные пробы: кровь (5 мл) или мочу (10 мл) подвергают перегонке с водяным паром, а затем проделывают реакцию образования йодоформа на этанол и реакцию окисления метанола до формальдегида.

### Методы определения алкоголя в выдыхаемом воздухе

- Проба Рапопорта А.М.
- Индикаторные трубки Мохова-Шинкаренко и «Контроль трезвости».
- Термокаталитический метод.

# КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПИРТОВ

## Метод биохимический (энзимный, ферментативный, метод АДГ)

Судебно-химическая оценка метода.

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} \xrightarrow{\text{АДГ}} \text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{H}$

Метод чувствителен (0,1-0,2%) на уровне содержания этанола в организме, специфичен, позволяет проводить серийные анализы, однако требует специального оборудования и особо чистых ферментов (АДГ и ДПН), в связи с чем в нашей стране не нашел применения.

## Метод газожидкостной хроматографии (ГЖХ)

основан на переведении этанола в более летучее соединение - этиловый эфир азотистой кислоты (этилнитрит).

Достоинства метода ГЖХ.

- Высокая разделяющая способность
- Универсальность метода.
- Возможность качественного и количественного определения в одной пробе.
- Высокая чувствительность ( $10^{-5} - 10^{-9}$  г).
- Возможность выполнения анализа в малом объеме образца (0,5-2 мл биожидкости).
- Точность метода (ошибка не превышает 1-2%).
- Экспрессность (время определения 3-5 минут)
- Простота и легкость выполнения.
- Доказательность и объективность.

## Оценка результатов количественного определения этанола в крови человека

Содержание этанола в крови, промилле	Степень опьянения	Признаки
Менее 0,3	Отсутствие влияния алкоголя	
0,3-0,5	Незначительное влияние алкоголя	Вождение автотранспорта запрещено
0,5-1,5	Легкая степень опьянения	Легкое нарушение координации движения
1,5-2,5	Опьянение средней степени	Возбуждение, иногда опасное для окружающих, шатающаяся походка, неясная речь, нарушение психики и ориентировки, иногда резкая сонливость
2,5-3,0	<b>Сильное опьянение</b>	Ступор (оглушение), снижение болевой чувствительности до полной анестезии. Начальные признаки острого отравления. Возможен смертельный исход.
3,0-5,0	Тяжелое отравление алкоголем, возможно наступление смерти	Кома, опасное для жизни состояние.
<b>Свыше 5,0</b>	Смертельное отравление	

# Одноатомные фенолы

## Токсикологическое значение

- для изготовления искусственных смол конденсацией с формальдегидом
- являются исходным продуктом для синтеза некоторых органических красителей, салициловой кислоты, пикриновой кислоты
- применяются для дезинфекции и дезинсекции
- используются в качестве инсектицидов
- используются в качестве антиоксидантов,
- используются в качестве химических реактивов и т. д.

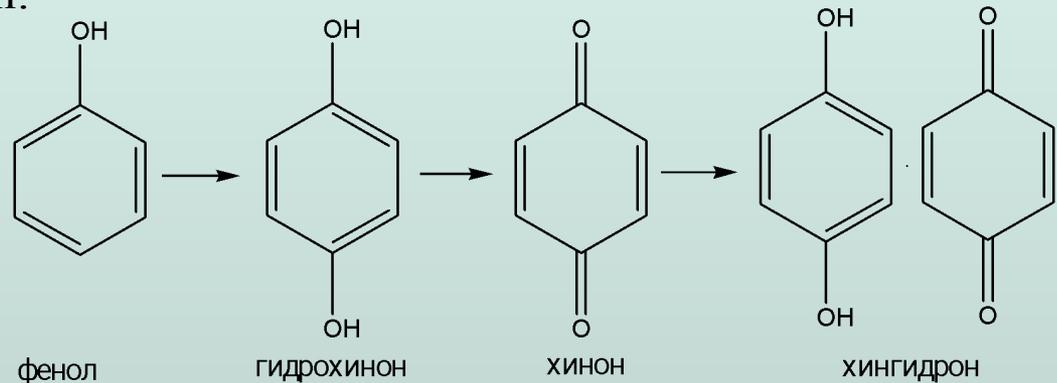
## Токсикокинетика

Быстро всасывается.

Из организма выводятся с мочой в связанном с серной и глюкуроновой кислотами состоянии:



В виде сложных эфиров выводится до 80% от введенной дозы. Небольшая часть фенола (~10%) окисляется до двухатомных фенолов (орто- и пара-соединений). Темно-зеленая окраска мочи отравленных фенолом объясняется биотрансформацией фенола в гидрохинон, а затем в хинон:



# Одноатомные фенолы

## Симптомы отравления

Жжение и боль в желудке и кишечнике, рвота беловатыми хлопьевидными массами, понос, иногда с примесью крови, ощущается запах фенола изо рта и от рвотных масс. Моча больного, отравленного фенолом, имеет оливковый или черно-оливковый цвет.

При вскрытии трупов ощущается запах фенола, слизистая оболочка рта, пищевода и желудка покрыта молочно-мутного цвета пятнами, жесткими на ощупь. Отмечаются белковое, а затем жировое перерождение паренхиматозных органов, мелкие кровоизлияния во внутренних органах и в тканях мозга.

Смертельная доза фенола при приемах внутрь 8-15 г.

## Качественное обнаружение

1. Образование трибромфенола. Реакция имеет отрицательное судебно-химическое значение.

В организме: некоторое количество фенола (гомолога - пара-крезола ( $\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$ )) образуется в кишечнике из белка под влиянием бактерий и при гниении трупа.

Например, из тирозина  $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2-\text{CO}-\text{OH}$

В бензольном кольце боковая цепь  $-\text{CH}_2-\text{CHNH}_2-\text{COOH}$  окисляется, превращаясь в карбоксил, последнее соединение под влиянием фермента карбоксилазы разлагается и дает фенол:  $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH} \longrightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{OH} + \text{CO}_2$

2. Реакция с хлоридом железа (III). Имеет положительное судебно-химическое значение.

