

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра токсикологічної та неорганічної хімії

ОТРУТИ ТА ПРОТИОТРУТИ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

*для студентів IV, V курсів денної форми навчання
фармацевтичного факультету*

Запоріжжя

2014

*Навчально-методичний посібник Затверджено на засіданні
Центральної методичної ради ЗДМУ
(протокол № 1 від 25.09.2014 року)*

Навчальний посібник підготовлено співробітниками кафедри токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету:

- д. фарм. н., проф. *Панасенком О.І.*;
- д. фарм. н., проф. *Буряком В.П.*;
- д. фарм. н., доц. *Парченком В.В.*;
- к. фарм. н., доц. *Кремзером О.А.*;
- к. фарм. н., доц. *Мельником І.В.*;
- к.фарм. н., ас. *Сафоновим А.А.*;
- к.фарм. н., ас. *Щербиною Р.О.*
- к. фарм. н., ст. викладач *Гоцулею А.С.*;
- к. фарм. н., ст. викладач *Постол Н.А.*,
- к.фарм. н., ст. викладач *Куліш С.Н.*,
- ас.*Саліоновим В.О.*

За редакцією **М. Д. Василеги-Дерибаса** - члена Наукового товариства ім. Т. Шевченка у Львові (секція природознавства і медицини. Хімічна комісія), Української Національної комісії з хімічної термінології і номенклатури, Міжнародного Інформаційного Нобелівського Центру в Тамбові, лексикографа і укладача словників ВТФ «Перун».

Отрути та протиотрути : навч. посіб. для студентів IV, V курсів денної форми навчання фар мац. факультету / О. І. Панасенко, В. П. Буряк, В. В. Парченко [та ін.] ; за ред. М. Д. Василеги-Дерибаса. – Запоріжжя : [ЗДМУ], 2014. – 177 с.

Оглавление

ГЛАВА 1.....	5
Отрути і організм	5
Доза. Концентрація. Токсичність	10
Шляхи надходження отрут в організм.....	15
Перетворення токсичних речовин в організмі.....	17
Біологічні особливості організму, які впливають на токсичний процес ..	26
Наслідки дії отрут на організм	29
ГЛАВА 2	31
Антидоти - специфічні засоби боротьби з отруєннями	31
З історії антидотів	32
Отрута і протиотрута - фармакологічні антагоністи.....	44
Антидоти як лікувальні препарати.....	49
ГЛАВА 3.....	51
Нервовий імпульс, отрути і протиотрути.....	51
Фосфорорганічні сполуки	51
Холінестераза та ацетилхолін.....	53
Механізм дії фосфорорганічних сполук.....	57
Атропін та атропіноподібні речовини	60
Реактиватори холінестерази.....	67
Адренергічні медіатори і рецепторні структури	70
Серотонін	74
Гамма-аміномасляна кислота	75
Отрути - блокатори піридоксальних ферментів.....	77
Вітамін В6, глутамінова кислота і препарати міді як антидоти	79
Адреноблокатори	81
Диетиламід лізергінової кислоти і його антагоністи	83
ГЛАВА 4.....	87
Тіолові отрути та їх протиотрути	87

Отрути - блокатори сульфгідрильних груп біомолекул	88
Механізми дії тіолових отрут	91
ДИТІОЛОВІ АНТИДОТИ.....	93
Основи механізму комплексоутворення. Комплекси та біоеlementи	104
ГЛАВА 5.....	107
Гемоглобін, отрути і протиотрути	107
ГЛАВА 6.....	127
Ціаніди та антиціаніди.....	127
Синільна кислота та інші ціаніди.....	127
Механізм біологічної дії ціанідів	130
Антиціаніди	133
Цукор та сірка знешкоджують ціаніди	133
Метгемоглобін як антиціанід.....	135
Інші антиціаніди.....	138
ГЛАВА 7.....	142
Лікарські інтоксикації та антидоти	142
ГЛАВА 8.....	156
Обмін речовин, отрути та протиотрути	156
ВИСНОВОК.....	166
ЛІТЕРАТУРА	176

РОЗДІЛ 1

Отрути і організм

Біологічна активність хімічних сполук визначається їхньою структурою, фізичними і хімічними властивостями, особливостями механізму дії, шляхами надходження до організму і перетворення в ньому, а також дозою (концентрацією) і тривалістю впливу на організм. Залежно від того, в якій кількості діє речовина, вона може бути індиферентною для організму, ліками або отрутою. За значних перевищень доз багато лікарських речовин стають отрутами. Так, наприклад, збільшення лікувальної дози серцевого глікозиду строфантину в 2,5 - 3 рази призводить до отруєння. В той же час така отрута, як арсен(мишак) , у малих дозах є лікарським препаратом. Лікувальну дію має і відома бойова отруйна речовина іприт: розведений в 20 000 разів вазеліном, ця отрута військової хімії застосовується під назвою псоріазин як засіб проти лускатого лишая. З іншого боку, постійно потрапляючи до організму з їжею, питною водою або з повітрям речовини стають шкідливими для людини, при введенні їх в незвично великих кількостях або за змінених умов зовнішнього середовища. Це можна побачити на прикладі кухонної солі, якщо збільшити її концентрацію в організмі в порівнянні зі звичайною в 10 разів, або - кисню, якщо вдихати його за значеннь тиску, що перевищує нормальний у декілька разів. У цьому сенсі зрозуміло і походження відомого вислову одного з корифеїв середньовічної медицини Парацельса (1493 - 1541 рр.) : «Все є отрута, і ніщо не позбавлене отруйності; одна лише доза робить отруту непомітною». З ним перегукуються слова великого поета старовини Рудакі (помер в 941 р.) :

Що нині зіллям славиться, то завтра стане отрутою.

І що ж? Ліками цю отруту знову визнають хворі.

Отже, поняття «отрута» носить не стільки якісний, скільки кількісний характер і суть явища отруйності повинна передусім оцінюватися кількісними відношеннями між хімічно шкідливими чинниками зовнішнього

середовища і організмом. На цьому положенні засновані відомі в токсикології визначення:

1) «Отрута - міра (єдність кількості і якості) дії хімічних речовин, в результаті якої за певних умов виникає отруєння» (Н. В. Саватєєв);

2) «Отрути - хімічні сполуки, що відрізняються високою токсичністю, тобто здатні в мінімальних кількостях викликати важкі порушення життєдіяльності або смерть живого організму» (Ю.Н. Стройков);

3) «отрута - хімічний компонент навколишнього середовища, що надходить в кількості (рідше - якості), що не відповідає вродженим або придбаним властивостям організму, і тому несумісний з його життям» (І.В. Саноцький).

З цих доповнювальних визначень виходить, що отруєння повинні розглядатися як особливий вид захворювань, етіологічним чинником (тобто причиною) яких є шкідливі хімічні агенти.

Професор Є.А. Лужніков та співавтори рекомендують розрізняти 2 основних види реакцій у відповідь організму на впровадження токсичної дози сторонньої хімічної речовини (хімічну травму). Перший - результат прямої дії токсичного агента на біоструктуру, коли він знаходиться в організмі і продовжує специфічно діяти. Другий - виникає паралельно з першим внаслідок порушення сталої в організмі рівноваги процесів життєдіяльності і включення різних пристосувальних реакцій. Степінь і тривалість прояву кожного з цих видів біологічних реакцій залежить від токсичних властивостей отрути, інтенсивності хімічної травми, ряду особливостей організму та інших чинників.

За сучасними уявленнями, більшість отрут реалізують свою токсичну дію шляхом порушення функціонування ферментних систем. Але, як підкреслює професор Л.А. Тіунов, треба враховувати, що нерідко в основі механізму дії отрут лежать їхні реакції з іншими біоструктурами: гемоглобіном, нуклеопротейдами та білками біологічних мембран. Проте

функції ферментів і в цих випадках можуть порушуватися повторно внаслідок розвитку кисневої недостатності і розладу процесів їхньої фіксації на певних внутрішньоклітинних структурах. У зв'язку з цим безперечною цікавістю являють ті класифікації отруйних речовин, в основу яких покладені механізми їхнього впливу на структуру і функції різних біохімічних компонентів внутрішнього середовища організму. Так, ферментна класифікація отрут, запропонована А.А. Покровським, включає 9, класифікація Л.А. Тіунова - 11, а класифікація С. І. Локтіонова - 23 групи речовин.

Кажучи про загальні механізми дії отрут, американські вчені Грін і Гольдбергер виділяють 2 їхні типи. До першого відносяться речовини, що здатні реагувати з багатьма компонентами клітин, і в молекулярному плані, як пишуть ці автори, «такі отрути нагадують слона в посудній крамниці». Оскільки вибірковість їхньої дії мала, то порівняно велике число молекул отрути марнується на взаємодію з різними другорядними клітинними елементами, перш ніж отрута в достатній кількості подіє на життєво важливі структури організму і викличе токсичний ефект. Так, наприклад, діють хлоретиламіни. Отрути другого типу реагують тільки з одним певним компонентом клітини, не розтрачуючись на «несуттєві» взаємодії і вражають одну певну мішень. Зрозуміло, що ці отрути здатні викликати отруєння за відносно низьких концентрацій. Характерним представником такого роду речовин є ціанідна кислота.

Погляд на загальні механізми дії отрут можна доповнити розподілом їх на отрути неспецифічні, що діють в основному цілою молекулою, і отрути специфічної дії, яка найчастіше визначається хімічною реакцією продуктів їхнього розщеплення в організмі з певними біологічними структурами. У наступних розділах ми розглянемо найважливіші групи високотоксичних речовин, ґрунтуючись на принципах названих класифікацій і сучасних уявленнях про переважні напрями і молекулярну сутність їхньої біологічної дії.

Які ж найважливіші відмінні ознаки виникнення і перебігу гострих отруєнь, які дозволяють їх відрізнити від інших захворювань?

Передусім, потрібно відзначити несподіваність і швидкість розвитку тих чи інших хворобливих явищ, що виникають у абсолютно здорової до цього людини із-за наявності в повітрі хімічно шкідливих речовин, аварій під час роботи, руйнувань ємностей з отруйними препаратами, випадкового потрапляння їх до рота, на незахищену шкіру і в очі, споживання отруєних продуктів і води, використання з метою сп'яніння або самогубства різних технічних рідин, кислот, лугів, сильноактивних ліків, застосування високотоксичних інсектицидів без використання засобів захисту і т.д.

Якщо отруєння носять груповий характер, то у низки осіб виникає однаковий хворобливий стан. При цьому найчастіше з'ясовується, що всі вони знаходилися за схожих умов та піддавалися дії однієї і тієї ж токсичної речовини. Важливою характерною ознакою дії деяких отрут (метиловий спирт, хлор та ін.) є наявність прихованого періоду, коли після появи перших симптомів стан отруєного покращується, а через певний час (десятки хвилин - години) розвивається загрозлива для життя картина важкого отруєння. І звичайно, велику допомогу при встановленні джерела отруєння має виявлення залишків отрути у виділеннях потерпілого або знайдених біля нього.

В той же час токсикологи і лікарі нерідко потрапляють в такі ситуації, коли виявлення причини отруєння і встановлення його діагнозу різко ускладнене. Передусім це залежить від того, що одна і та ж отруйна речовина може одночасно викликати порушення діяльності багатьох органів та систем. Так, хлорофос призводить до порушень зору, функції дихальної і нервової систем. В той же час є немало речовин, які, розрізняючись за основними напрямками токсичної дії, викликають однакові порушення в організмі. Наприклад, ціанід калію, гідразин, тіофос викликають судоми, арсен(мишак), фосфор - порушення серцево-судинної системи, нітрогази, монооксид карбону, хлор - набряк легенів і т. д. І звичайно, немало додаткових

труднощів у виявленні отруєнь виникає за комбінованої дії декількох отруйних речовин. Все це тим більше важливо мати на увазі, що через індивідуальні особливості організму окремі особи по-різному реагують на токсичні речовини, і це, звичайно, відбивається на перебігові отруєнь.

Щоб полегшити завдання надання невідкладної допомоги навіть ще до того, як стане точно відомо, яка отрута викликала інтоксикацію, в клінічній токсикології розглядаються наступні основні синдроми (групи ознак), характерні для гострих отруєнь.

Синдром порушення свідомості. Обумовлений безпосередньою дією отрути на кору головного мозку, а також викликаними нею розладами мозкового кровообігу і кисневою недостатністю. Такого роду явища (кома, ступор) виникають при важкому отруєнні хлорованими вуглеводнями, фосфорорганічними сполуками (ФОС), спиртами, препаратами опію, снодійними.

Синдром порушення дихання. Часто спостерігається за коматозних станів, коли пригнічується дихальний центр. Розлади акту дихання виникають також внаслідок паралічу дихальної мускулатури, що різко ускладнює перебіг отруєнь. Важкі порушення дихальної функції спостерігаються при токсичному набряку легенів і порушеннях прохідності дихальних шляхів.

Синдром ураження крові. Характерний для отруєнь чадним газом, окисниками гемоглобіну, гемолітичними отрутами. При цьому інактивується гемоглобін, знижується киснева ємність крові.

Синдром порушення кровообігу. Майже завжди супроводжує гострі отруєння. Причинами розладу функції серцево-судинної системи можуть бути: пригнічення судинорухового центру, порушення функції надниркових залоз, підвищення проникності стінок кровоносних судин та ін.

Синдром порушення терморегуляції. Спостерігається за багатьох отруєнь і виявляється або зниженням температури тіла (алкоголь, снодійні, ціаніди), або її підвищенням (чадний газ, зміїна отрута, кислоти, луги, ФОС).

Ці зміни в організмі, з одного боку, є наслідком зниження обмінних процесів і посилення тепловіддачі, а з іншого - всмоктування в кров токсичних продуктів розпаду тканин, розладу постачання мозку киснем, інфекційними ускладненнями.

Судомний синдром. Як правило, є показником важкого або вкрай важкого перебігу отруєння. Напади судом виникають як наслідок кисневого голодування мозку (ціаніди, чадний газ), що гостро настає, або в результаті специфічної дії отрут на центральні нервові структури (етиленгліколь, хлоровані вуглеводні, ФОС, стрихнін).

Синдром психічних порушень. Характерний для уражень отрутами, що вибірково діють на центральну нервову систему (алкоголь, діетиламін лізергінової кислоти, атропін, гашиш, тетраетилпліумбуму).

Синдроми ураження печінки та нирок. Супроводжують багато видів інтоксикацій, за яких ці органи стають об'єктами прямої дії отрут або страждають із-за впливу на них токсичних продуктів обміну і розпаду тканинних структур. Це особливо часто буває через отруєння дихлоретаном, спиртами, оцтовою есенцією, гідрaziном, арсеном, солями важких металів, жовтим фосфором.

Синдром порушення водно-електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги. За гострих отруєнь є наслідком розладу функції травної і видільної систем, а також секреторних органів. При цьому можливе зневоднення організму, порушення окисно-відновних процесів в тканинах, накопичення недоокиснених продуктів обміну.

Доза. Концентрація. Токсичність

Як вже відзначалося, впливаючи на організм в різних кількостях, одна і та ж речовина викликає неоднаковий ефект. **Мінімальна діюча**, або **порогова, доза** (концентрація) отруйної речовини - це така його найменша кількість, яка викликає явні, але зворотні зміни життєдіяльності. **Мінімальна токсична доза** - це вже набагато більша кількість отрути, що викликає виражене отруєння з комплексом характерних патологічних порушень в організмі, але

без смертельного наслідку. Чим сильніша отрута, тим ближче величини мінімально діючої і мінімально токсичної доз. Окрім названих, в токсикології прийнято розглядати **смертельні (летальні) дози** і концентрації отрут, тобто ті їх кількості, які приводять людину (чи тварину) до загибелі за відсутності лікування. Летальні дози визначаються в результаті дослідів на тваринах. В експериментальній токсикології найчастіше користуються **середньою летальною дозою (DL_{50})** або **концентрацією (CL_{50}) отрути**, за яких гине 50% піддослідних тварин. Якщо ж спостерігається 100%-а їхня загибель, то така доза або концентрація позначається як абсолютна летальна (DL_{100} і CL_{100}). Поняття токсичності (отруйності) означає міру несумісності речовини з життям і визначається величиною, оберненою DL_{50} (CL_{50}), тобто $\frac{1}{DL_{50}} \left(\frac{1}{CL_{50}} \right)$.

Залежно від шляхів потрапляння отрути до організму визначають наступні токсикометричні параметри: міліграм/кг маси тіла-за дії отрути, що потрапила з отруєною їжею і водою всередину організму, а також на шкіру і слизові оболонки; міліграм/л або $г/м^3$ повітря - за інгаляційного (тобто через органи дихання) проникнення отрути до організму у вигляді газу, пари або аерозолі; міліграм/см² поверхні - при попаданні отрути на шкіру. Є способи більш поглибленої кількісної оцінки отруйності хімічних сполук. Так, при дії крізь дихальні шляхи міру токсичності отрути (Т) характеризує модифікована формула Габера :

$$T = \frac{c \cdot v \cdot t}{g}$$

де, с - концентрація отрути в повітрі (міліграм/л);

t - час дії (хв.);

v - об'єм вентиляції легенів (л/хв.);

g - маса тіла (кг).

При різних способах введення отрут в організм потрібні неоднакові їхні кількості для того, щоб викликати один і той самий токсичний ефект. Наприклад, DL_{50} диізопропілфторфосфату, встановлені на кроликах при різних способах введення, наступні (у мг/кг):

Перорально (через рот)..... 4.0 - 9.8

Внутрішньом'язово0.75
Підшкірно1.0
Всередину ока1.15
Внутрішньочеревно1.0
Внутрішньовенно0.34+-0.01

Значне перевищення пероральної дози над парентеральними (введеними в організм, оминаючи шлунково-кишковий тракт) свідчить передусім про руйнування більшої частини отрути в травній системі.

З урахуванням величини середньосмертельних доз (концентрацій) при різних шляхах надходження до організму отрути підрозділяються на групи. Одна з таких класифікацій, розроблених в нашій країні, наводиться в таблиці.

Класифікація шкідливих речовин за мірою токсичності (рекомендована Всесоюзнаю проблемною комісією з наукових основ гігієни праці і професійної патології 1970 р.)

Показники	Класи токсичності			
	Надзвичайно токсичні	Високо-токсичні	Помірно токсичні	Мало-токсичні
DL ₅₀ (всередину), мг/кг	< 15	15-150	151 – 1500	> 150
CL ₅₀ (інгаляційно), мг/л	< 0,5	0,5-5	5 – 50	> 50
DL ₅₀ (на шкіру), мг/кг	< 100	100-500	500 - 2500	> 2500

При повторній дії однієї і тієї ж отрути на організм може змінюватися перебіг отруєння із-за розвитку явищ кумуляції, сенсibilізації і звикання. Під **кумуляцією** розуміється накопичення в організмі токсичної речовини (*матеріальна кумуляція*) або ефектів (*функціональна кумуляція*), що викликаються нею. Зрозуміло, що накопичується та речовина, яка повільно виводиться або повільно знешкоджується, при цьому сумарно діюча доза дуже швидко зростає. Що стосується функціональної кумуляції, то вона може проявлятися важкими розладами тоді, коли сама отрута не затримується в організмі. Таке явище може спостерігатися, наприклад, при отруєнні алкоголем. Ступінь вираженості кумулятивних властивостей отруйних речовин прийнято оцінювати *коефіцієнтом кумуляції* (K), який визначається в експерименті на тваринах :

$$K = \frac{a \cdot b}{c}$$

де, а - кількість отрути, що повторно вводиться тварині, яка становить 0,1-0,05 DL₅₀;

b - кількість введених доз (а);

c - одноразово введена доза.

Залежно від величини коефіцієнту кумуляції токсичні речовини поділяють на 4 групи:

- 1) з різко вираженою кумуляцією ($K < 1$);
- 2) з вираженою кумуляцією (K від 1 до 3);
- 3) з помірною кумуляцією (K від 3 до 5);
- 4) із слабо вираженою кумуляцією ($K > 5$).

Сенсibilізація - стан організму, при якому повторна дія речовини викликає більший ефект, аніж попередня. Досі немає єдиного погляду на біологічну суть цього явища. На підставі експериментальних даних можна вважати, що ефект сенсibilізації пов'язаний з утворенням під впливом токсичної речовини в крові і інших внутрішніх середовищах змінених і таких, що стали сторонніми для організму білкових молекул. Останні

індукують формування антитіл - особливих структур білкової природи, що здійснюють захисну функцію організму. Мабуть, повторна навіть значно слабкіша токсична взаємодія з наступною реакцією отрути з антитілами (чи зміненими рецепторними білковими структурами) викликає збочену відповідь організму у вигляді явищ сенсibilізації.

При повторній дії отрут на організм можна спостерігати і обернене явище - послаблення їхніх ефектів внаслідок звикання, або толерантності. Механізми розвитку толерантності неоднозначні. Так, наприклад, було показано, що звикання до арсенітного ангідриду обумовлене виникненням під його впливом запальних процесів на слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту і зменшенням внаслідок цього всмоктування отрути. В той же час, якщо препарати арсену вводили парентерально, толерантності не спостерігається. Проте найчастіше причиною толерантності є стимуляція, або індукція, отрутами активності ферментів, що знешкоджують їх в організмі. Про це ще буде сказано, а зараз відзначимо, що звикання до деяких отрут, наприклад ФОС, може бути ще обумовлене зниженням чутливості до них відповідних біоструктур або перевантаженням останніх із-за масивної дії на них надмірної кількості молекул токсичної речовини.

У зв'язку із викладеним особливого значення набуває законодавча регламентація *гранично допустимих концентрацій (ГДК)* шкідливих речовин в повітрі робочої зони промислових і сільськогосподарських підприємств, науково-дослідних і випробувальних установ, конструкторських бюро. Вважається, що ГДК цих речовин при щоденній восьмигодинній роботі впродовж всього робочого стажу не можуть викликати у працівників захворювань або відхилень в стані здоров'я, що виявляються сучасними методами дослідження безпосередньо в процесі роботи або у віддалені терміни. В порівнянні з іншими індустріальними країнами в Україні існує строгіший підхід до встановлення ГДК багатьох хімічних агентів. В першу чергу це відноситься до речовин, що спричиняють спочатку непомітну, але поступово наростаючу дію. Наприклад, ще з СРСР були прийняті нижчі рівні

ГДК, аніж в США, для моно оксиду вуглецю (20 міліграмів/м³ проти 100 міліграмів/м³), пари ртуті і свинцю (0,01 міліграмів/м³ проти 0,1 міліграму/м³), бензолу (5 міліграмів/м³ проти 80 міліграмів/м³), дихлоретану (10 міліграмів/м³ проти 400 міліграмів/м³) і інших токсичних речовин. У нашій країні на підприємствах і в установах функціонують спеціальні токсикологічні і санітарні лабораторії, які здійснюють строгий контроль за вмістом шкідливих речовин в робочих приміщеннях, за впровадженням нових екологічно нешкідливих технологічних процесів, за роботою газопиловловлювальних установ, за стічними водами і т. д. Будь-який хімічний продукт, що випускається промисловістю України, проходить перевірку на токсичність і отримує токсикологічну характеристику.

Шляхи надходження отрут до організму

Надходження отрут до організму людини може відбуватися через органи дихання, травний тракт і шкіру. Величезна поверхня легеневих альвеол (близько 80-90 м²) забезпечує інтенсивне всмоктування і швидкий ефект дії отруйних парів і газів, присутніх у вдихуваному повітрі. При цьому в першу чергу легені стають «вхідними воротами» для тих з них, що добре розчинні у жирах. Дифундуючи через альвеолярно-капілярну мембрану завтовшки близько 0,8 мкм, що відділяє повітряне середовище від кров'яного русла, молекули отрут найкоротшим шляхом проникають в мале коло кровообігу і потім, минаючи печінку, через серце досягають кровоносних судин великого кола.

З отруєною їжею, водою, а також в «чистому» вигляді токсичні речовини всмоктуються в кров через слизові оболонки порожнини рота, шлунку і кишківника. Більшість з них всмоктується в епітеліальні клітини травного тракту і далі в кров за механізмом простої дифузії. При цьому провідним чинником проникнення отрут у внутрішні середовища організму є їхня розчинність в ліпідах (жирах), точніше - характер розподілу між ліпідною і водною фазами в місці всмоктування. Істотну роль також відіграє ступінь дисоціації отрут.

Що стосується жиронерозчинних чужорідних речовин, то багато з них проникає через клітинні мембрани слизових оболонок шлунку і кишківника порами або порожнинами між мембранами. Хоча площа пор складає тільки близько 0,2% всієї поверхні мембрани, це забезпечує всмоктування багатьох водорозчинних і гідрофільних речовин. Током крові зі шлунково-кишкового тракту токсичні речовини доставляються в печінку - орган, що виконує бар'єрну функцію по відношенню до переважної більшості сторонніх сполук.

Як показують дослідження, швидкість проникнення отрут через неушкоджену шкіру прямо пропорційна їх розчинності в ліпідах, а подальший їх перехід в кров залежить від здатності розчинятися у воді. Це відноситься не лише до рідин і твердих речовин, але й до газів. Останні можуть дифундувати крізь шкіру як через інертну мембрану. У такий спосіб шкірний бар'єр долають HCN, CO₂, CO, H₂S та інші гази. Цікаво відмітити, що проходженню через шкіру важких металів сприяє утворення ними солей із жирними кислотами жирового шару шкіри.

Перш ніж опинитися в тому або іншому органі (тканині), отрути, що знаходяться в крові, долають ряд внутрішніх клітинних і мембранних бар'єрів. Найважливішими з них є гематоенцефалічний і плацентарний - біологічні структури, які знаходяться на межі кровоносного русла, з одного боку, і центральною нервовою системою і материнським плодом - з іншою. Тому результат дії отрут і ліків часто залежить від того, наскільки виражена їх здатність проникати через бар'єрні структури. Так, речовини, які розчиняються в ліпідах і швидко дифундують через ліпопротейні мембрани, наприклад спирти, наркотичні засоби, багато сульфаніламідних препаратів, добре проникають в головний і спинний мозок. Вони порівняно легко потрапляють в кров плоду через плаценту. В зв'язку з цим, не можна не згадати випадки народження дітей з ознаками звикання до наркотиків, якщо їх матері були наркоманками. Поки немовля знаходиться в утробі матері, він адаптується до певної дози наркотика. В той же час окремі сторонні речовини погано проникають через бар'єрні структури. Особливо це

стосується препаратів, що утворюють в організмі четвертинні амонієві основи, до сильних електролітів, деяких антибіотиків, а також колоїдних розчинів.

Перетворення токсичних речовин в організмі

Отрути, які проникають до організму як й інші сторонні сполуки, можуть піддаватися різноманітним біохімічним перетворенням (*біотрансформації*), внаслідок яких найчастіше утворюються менш токсичні речовини (*знешкодження*, або *детоксикація*). Але відомо чимало випадків посилення токсичності отрут за зміни їхньої структури в організмі. Є і такі сполуки, характерні властивості яких починають проявлятися тільки внаслідок біотрансформації. В той же час певна частина молекул отрути виділяється з організму без будь-яких змін або взагалі залишається в ньому на більш-менш тривалий період, фіксуючись білками плазми крові і тканин. Залежно від міцності комплексу «отрута - білок», що утворюється, дія отрути при цьому сповільнюється або ж втрачається зовсім. Крім того, білкова структура може бути лише переносником отруйної речовини, що доставляє його до відповідних рецепторів.

Вивчення процесів біотрансформації дозволяє розв'язати низку практичних питань токсикології. По-перше, пізнання молекулярної суті детоксикації отрут дає можливість оцінити захисні механізми організму і на цій основі окреслити шляхи спрямованої дії на токсичний процес. По-друге, про величину дози отрути (ліків), що потрапила до організму, можна судити за кількістю тих речовин, що виділяються через нирки, кишківник і легені, тобто за продуктами перетворення отрут – метаболітами. Це дає можливість контролювати стан здоров'я людей, зайнятих виробництвом та застосуванням токсичних речовин; до того ж при різних захворюваннях утворення і виділення з організму багатьох продуктів біотрансформації сторонніх речовин істотно порушується. По-третє, поява отрут в організмі часто супроводжується індукцією ферментів, що каталізують їх перетворення. Тому, впливаючи за допомогою певних речовин на активність індукованих

ферментів, можна прискорити або загальмувати біохімічні процеси перетворень чужорідних сполук.

Нині встановлено, що процеси біотрансформації чужорідних речовин протікають в печінці, шлунково-кишковому тракті, легенях, нирках. (рис. 1).

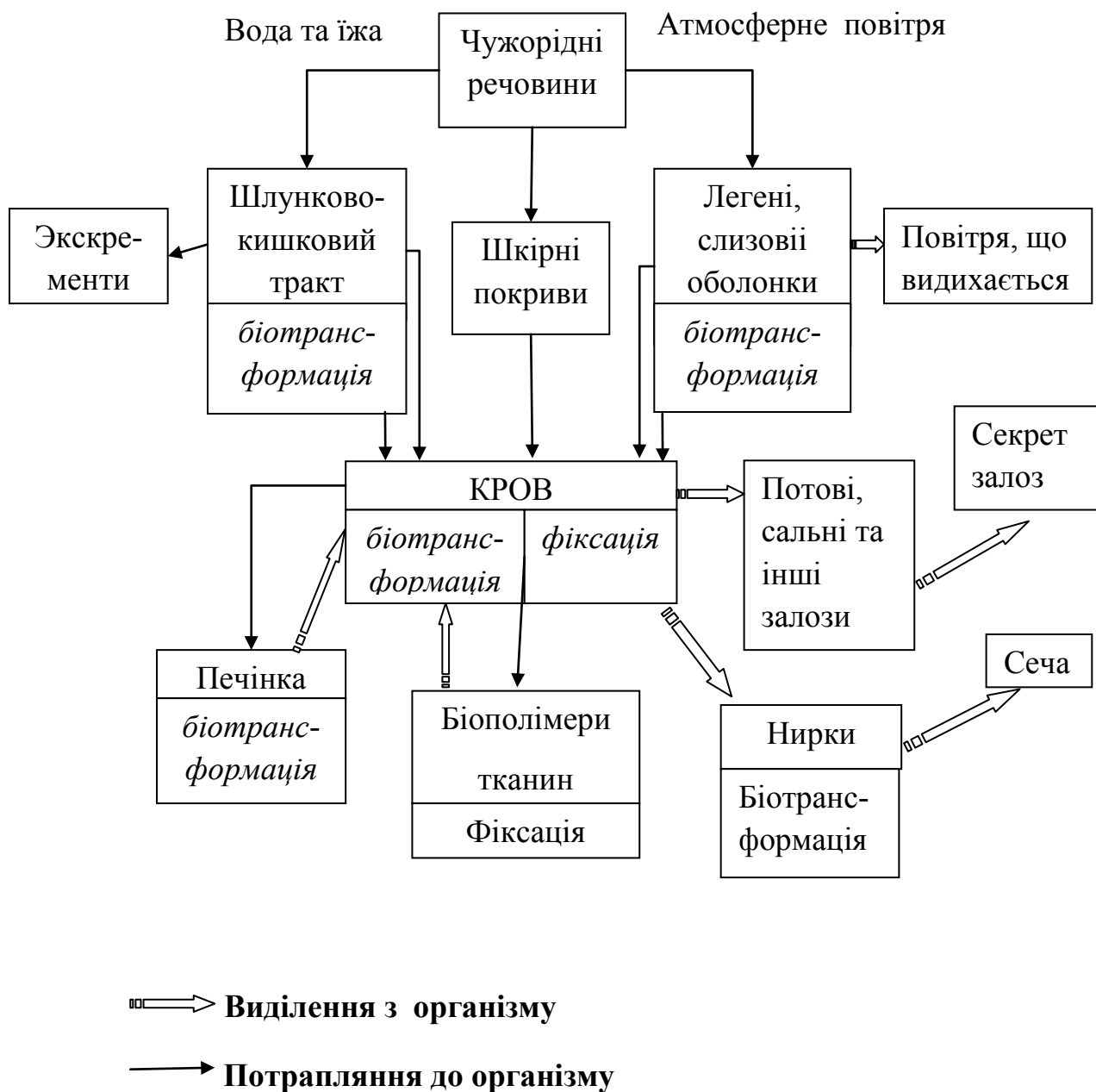


Рис.1. Загальна схема надходження, біотрансформації і виведення сторонніх речовин з організму.

Крім того, згідно з результатами досліджень професора І. Д. Гадаскіної, чимало токсичних сполук піддаються безповоротним перетворенням і в жировій тканині. Проте головне значення тут має печінка, точніше -

мікросомальна фракція її клітин. Саме у клітинах печінки, в їх ендоплазматичному ретикулумі, локалізуються більшість ферментів, що каталізують перетворення чужорідних речовин. Сам ретикулум є сплетінням ліпопротеїдних каналців, що пронизують цитоплазму (рис. 2).

Найвища ферментативна активність пов'язується з так званим гладким ретикулумом, який на відміну від шорсткуватого (гранулярного) не має на своїй поверхні рибосом. Тому недивно, що при захворюваннях печінки різко підвищується чутливість організму до багатьох сторонніх речовин. Потрібно відзначити, що, хоча кількість мікросомальних ферментів мала, вони мають дуже важливу властивість - високу спорідненість до різних сторонніх речовин за відносної хімічної неспецифічності. Це створює їм можливість вступати в реакції знешкодження практично з будь-якою хімічною сполукою, що потрапила у внутрішнє середовище організму. Останнім часом доведена присутність низки таких ферментів в інших органах клітини (наприклад, в мітохондріях), а також в плазмі крові і в мікроорганізмах кишечника.

Вважають, що головним принципом перетворення в організмі чужорідних сполук є забезпечення найбільшої швидкості їх виведення шляхом перетворення з жиророзчинних у водорозчинні хімічні структури. В останні 10 - 15 років за вивчення суті біохімічних перетворень чужорідних сполук з жиророзчинних у водорозчинні все більше значення надається так званій монооксигеназній ферментній системі зі змішаною функцією, яка містить особливий білок - цитохром Р-450. Він близький за будовою до гемоглобіну (зокрема, містить атоми заліза зі змінною валентністю) і є кінцевою ланкою в групі окиснювальних мікросомальних ферментів - біотрансформаторів, зосереджених переважно в клітинах печінки. В організмі цитохром Р-450 може перебувати в 2 формах: окисненій і відновленій. В окисненому стані він спочатку утворює з чужорідною речовиною комплексну сполуку, яка після цього відновлюється спеціальним ферментом - цитохромредуктазою. Потім ця, вже відновлена, сполука реагує з

активованим киснем, внаслідок чого утворюється окиснена і, як правило, нетоксична речовина.

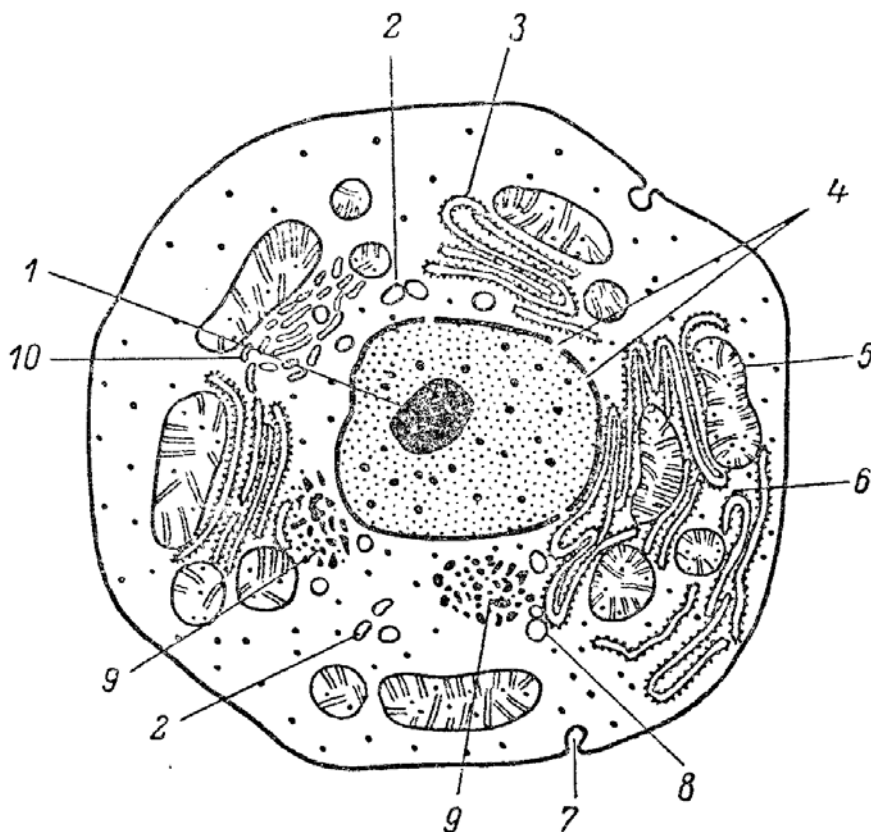


Рис. 2. Схематичне зображення клітини печінки (Парк, 1913).

1 – ядро; 2 – лізосоми; 3 – ендоплазматичний ретикулум; 4 – пори в ядерній оболонці; 5 – мітохондрії; 6 – шорсткуватий ендоплазматичний ретикулум; 7 – інвагінації плазматичної мембрани; 8 – вакуолі; 9 – зерна глікогену; 10 – гладкий ендоплазматичний ретикулум.

В основі біотрансформації токсичних речовин лежить декілька типів хімічних реакцій, внаслідок яких відбувається приєднання або ж відщеплення метильних ($-\text{CH}_3$), ацетильних ($\text{CH}_3\text{COO}-$), карбоксильних ($-\text{COOH}$), гідроксильних ($-\text{OH}$) радикалів (груп), а також атомів сірки і сірковмісних угруповань. Чимале значення мають процеси розпаду молекул отрут аж до безповоротної трансформації їхніх циклічних радикалів. Але особливу роль серед механізмів знешкодження отрут відіграють реакції синтезу, або кон'югації, в результаті яких утворюються нетоксичні

комплекси-кон'югати. При цьому біохімічними компонентами внутрішнього середовища організму, які вступають у незворотну взаємодію з отрутами, є: глюкуронова кислота ($C_5H_9O_5COOH$), цистеїн ($SH-CH_2-CH(NH_2)-COOH$), гліцин (NH_2-CH_2-COOH), сірчана кислота та ін. Молекули отрут, що містять декілька функціональних груп, можуть трансформуватися за допомогою 2 і більше метаболічних реакцій. Паралельно відзначимо один суттєвий факт: оскільки перетворення і детоксикація отруйних речовин за рахунок реакцій кон'югації пов'язані з витрачанням важливих для життєдіяльності речовин, то ці процеси можуть викликати дефіцит останніх в організмі. Таким чином, з'являється небезпека іншого роду - можливість розвитку вторинних хворобливих станів із-за нестачі необхідних метаболітів. Так, детоксикація багатьох чужорідних речовин перебуває в залежності від запасів глікогену в печінці, оскільки з нього утворюється глюкуронова кислота. Тому при надходженні в організм великих доз речовин, знешкодження яких здійснюється за допомогою утворення естерів глюкуронової кислоти (наприклад, бензенових похідних), знижується зміст глікогену - основного резерву вуглеводів. З іншого боку, є речовини, які під впливом ферментів здатні відщеплювати молекули глюкуронової кислоти і тим самим сприяти знешкодженню отрут. Однією з таких речовин виявився гліцирризин, що входить до складу солодкового кореня. Гліцирризин містить 2 молекули глюкуронової кислоти в зв'язаному стані, які звільняються в організмі, і це, мабуть, визначає захисні властивості солодкового кореня за багатьох отруєнь, відомих здавна медицині Китаю, Тибету, Японії.

Що стосується виведення з організму токсичних речовин та продуктів їх перетворення, то в цьому процесі певну роль відіграють легені, органи травлення, шкіра, різні залози. Але найбільшу роботу виконують нирки. Ось чому при багатьох отруєннях за допомогою спеціальних засобів, що посилюють виділення сечі, домагаються якнайшвидшого видалення отруйних сполук з організму. В той же час треба враховувати руйнівну дію на нирки деяких отрут (наприклад, ртуть), що виводяться з сечею. Крім того,

у нирках можуть затримуватися продукти перетворення токсичних речовин, як, наприклад, при важких отруєннях етиленгліколем. При його окисненні в організмі утворюється щавлева (оксалатна) кислота і в ниркових каналцях випадають кристали оксалату кальцію, що перешкоджають сечовиділенню. Взагалі подібні явища спостерігаються тоді, коли концентрація речовин, що виводяться через нирки, висока.

Щоб зрозуміти біохімічну суть процесів перетворення в організмі отруйних речовин, розглянемо декілька прикладів, що стосуються поширених складників хімічного оточення сучасної людини.

Так, *бензен*, який, подібно до інших ароматичних вуглеводнів, широко використовується в якості розчинника різних речовин і як проміжний продукт при синтезі барвників, пластичних мас, ліків й інших сполук, трансформується в організмі за 3 напрямками з утворенням токсичних метаболітів (рис. 3). Останні виділяються через нирки. Бензол може дуже довго (за деякими даними, до 10 років) затримуватися в організмі, особливо в жировій тканині.

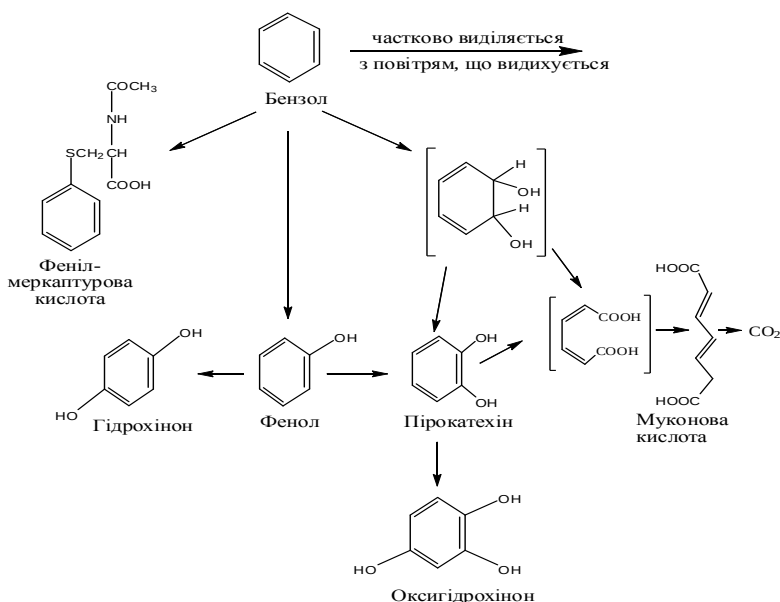
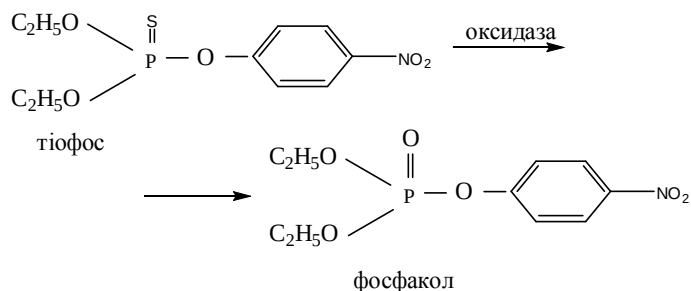
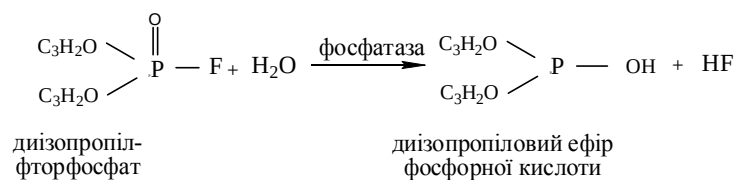


Рис. 3. Окиснення (гідроксилювання) бензолу в ароматичні спирти, утворення кон'югатів та повне руйнування його молекули (розрив ароматичного кільця).

Певний інтерес представляє вивчення процесів перетворення в організмі *токсичних металів*, які мають все більш широкий вплив на людину у зв'язку з розвитком науки і техніки й освоєнням природних багатств. Передусім потрібно відзначити, що в результаті взаємодії з окислювально-відновними буферними системами клітини, за якої здійснюється перенесення електронів, валентність металів змінюється. При цьому перехід в стан нижчої валентності зазвичай пов'язаний зі зменшенням токсичності металів. Наприклад, іони шестивалентного хрому переходять в організмі в малотоксичну тривалентну форму, а тривалентний хром вдається досить швидко видалити з організму за допомогою деяких речовин (дисульфату натрію, винної кислоти та ін.). Низка металів (ртуть, кадмій, мідь, нікель) активно зв'язуються з біокомплексами, в першу чергу - з функціональними угрупованнями ферментів (-SH, -NH₂, -COOH та ін.), що часом визначає вибірковість їх біологічної дії.

У числі отрутохімікатів - речовин, призначених для знищення шкідливих живих істот і рослин, є представники різних класів хімічних сполук, в тій чи іншій мірі токсичних для людини: хлорорганічних, фосфорорганічних, металоорганічних, нітрофенольних, ціанових та ін. Згідно з наявними даними, близько 10% усіх смертельних отруєнь нині викликається отрутохімікатами. Найбільш значущими з них, як відомо, є ФОС. Гідролізуючись, вони, як правило, втрачають токсичність. В протилежність гідролізу окиснення ФОС майже завжди супроводжується посиленням їхньої токсичності. Це можна побачити, якщо зіставити біотрансформацію 2 інсектицидів - диізопропілфторфосфату, який втрачає токсичні властивості, відщепляючи при гідролізі атом фтору, і тіофосу (похідне тіофосфорної кислоти), який окиснюється в значно токсичніший фосфакол (похідне ортофосфатної кислоти).



Серед широко використовуваних *лікарських речовин* снодійні препарати є найчастішими джерелами отруєнь. Процеси їх перетворень в організмі вивчені досить добре. Зокрема, показано, що біотрансформація одного з поширених похідних барбітурової кислоти – люміналу (рис.4), протікає повільно, і це лежить в основі його досить тривалої снодійної дії, оскільки вона залежить від кількості незмінених молекул люміналу, що контактують з нервовими клітинами. Розпад барбітурового кільця призводить до припинення дії люміналу (як, втім, й інших барбітуратів), який в лікувальних дозах викликає сон тривалістю до 6 годин.

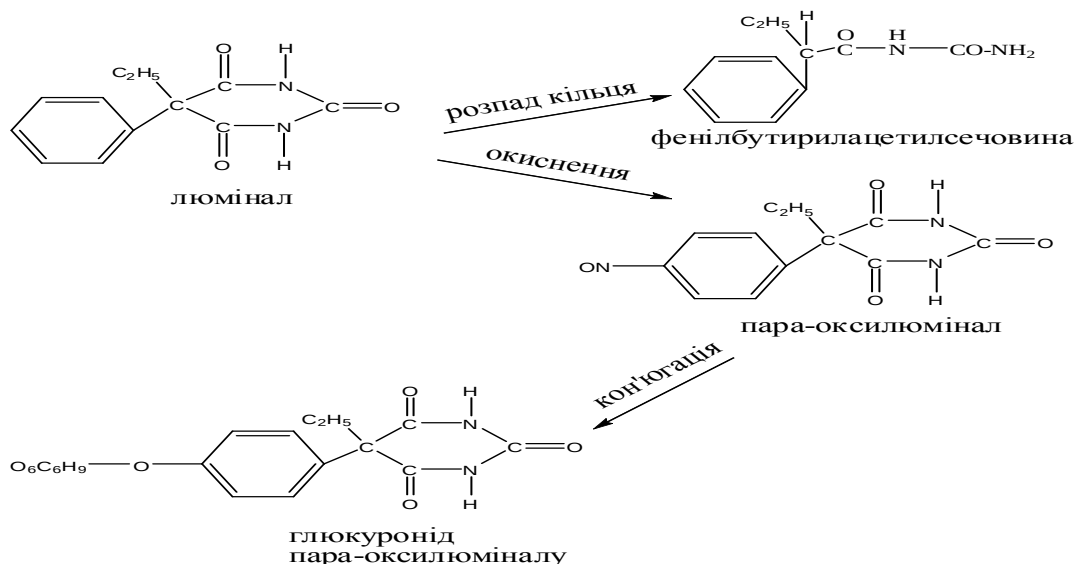


Рис. 4. Видозмінення люміналу в організмі за двома напрямками: за допомогою окиснення і за рахунок розпаду барбітурового кільця з наступним перетворенням продукту окиснення на кон'югат.

В цьому зв'язку цікава доля в організмі іншого представника

барбітуратів - гексобарбіталу. Його снодійна дія набагато коротша навіть при застосуванні значно більших, ніж люміналу, доз. Вважають, що це залежить від більшої швидкості й від більшого числа шляхів інактивації гексобарбіталу в організмі (утворення спиртів, кетонів, деметильованих і інших похідних). З іншого боку, ті барбітурати, які зберігаються в організмі майже в незміненому виді, як наприклад барбітал, чинять тривалішу снодійну дію, ніж люмінал. Тому речовини, які в незміненому вигляді виводяться з сечею, можуть викликати інтоксикацію, якщо нирки не справляються з їх видаленням із організму.

Важливо також відзначити, що для розуміння непередбачуваного токсичного ефекту за одночасного застосування декількох ліків належне значення потрібно надати ферментам, які впливають на активність речовин, що комбінуються. Так, наприклад, лікарський препарат фізостигмін при спільному застосуванні з новокаїном робить останній дуже токсичною речовиною, оскільки блокує фермент (естеразу), що гідролізує новокаїн в організмі. Подібним чином проявляє себе й ефедрин, зв'язуючи оксидазу, що інактивує адреналін і тим самим подовжує і посилює дію останнього.

Велику роль у біотрансформації ліків відіграють процеси індукції (активації) і гальмування активності мікросомальних ферментів різними сторонніми речовинами. Так, етиловий спирт, деякі інсектициди, нікотин прискорюють інактивацію багатьох лікарських препаратів. Тому фармакологи звертають увагу на небажані наслідки контакту з названими речовинами на фоні лікарської терапії, при якій лікувальний ефект ряду ліків знижується. В той же час потрібно враховувати, що якщо контакт з індуктором мікросомальних ферментів несподівано припиняється, то це може привести до токсичної дії ліків і потребує зменшення їх доз.

Потрібно також мати на увазі, що, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), у 2,5% населення значно підвищений ризик вияву токсичної дії ліків, оскільки генетично обумовлений період їх напіврозпаду в плазмі крові у цієї групи людей втричі більший за середній. При цьому біля

третини усіх описаних у людини ферментів у багатьох етнічних групах представлені різними по своїй активності варіантами. Звідси - індивідуальні відмінності в реакціях на той або інший фармакологічний агент, залежні від взаємодії багатьох генетичних чинників. Так, встановлено, що приблизно у однієї на 1-2 тис. людей різко знижена активність сироваткової холіноестерази, яка гідролізує дитилін, - засіб, призначений для розслаблення скелетної мускулатури на декілька хвилин при деяких хірургічних втручаннях. У таких людей дія дитиліну різко подовжується (до 2 годин і більше) і може стати причиною важкого стану.

Серед людей, що живуть в країнах Середземномор'я, в Африці і Південно-Східній Азії, є генетично обумовлена недостатність активності ферменту глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази еритроцитів (зниження до 20% від норми). Ця особливість робить еритроцити малостійкими до ряду медикаментів: сульфаніламідів, деяких антибіотиків, фенацетину. Внаслідок розпаду еритроцитів у таких осіб на фоні лікарського лікування виникають гемолітична анемія і жовтяниця. Абсолютно очевидно, що профілактика цих ускладнень повинна полягати в попередньому визначенні активності відповідних ферментів у хворих.

Хоча наведений матеріал лише у загальних рисах дає уявлення про проблему біотрансформації токсичних речовин, він показує, що організм людини має багато захисних біохімічних механізмів, які певною мірою оберігають його від небажаної дії цих речовин, принаймні - від невеликих їх доз. Функціонування такої складної бар'єрної системи забезпечується численними ферментними структурами, активний вплив на які дає можливість змінювати перебіг процесів перетворення і знешкодження отрут. Але це вже - одна з наступних наших тем.

Біологічні особливості організму, які впливають на токсичний процес

Які ж внутрішні чинники, тобто ті, що відносяться до організму людини і тварин як до об'єкту токсичної дії, визначають виникнення, перебіг і наслідки отруєнь?

Передусім потрібно назвати *видові відмінності* чутливості до отрут, які чинять вплив на можливості перенесення на людину експериментальних даних, отриманих в дослідях на тваринах. Наприклад, собаки і кролики можуть переносити атропін в дозі, що перевищує в 100 разів дозу, смертельну для людини. З іншого боку, є отрути, що мають сильнішу дію на окремі види тварин, ніж на людину. До них відноситься синильна кислота, моно оксид карбону та ін.

Тварини, що займають вище становище в еволюційному ряду, як правило, чутливі до більшості нейротропних, тобто діючих переважно на нервову систему, хімічних сполук. Так, результати дослідів, приведені К.С. Шадурським свідчать, що великі однакові дози деяких ФОС на морських свинок діють в 4 рази сильніше, ніж на мишей, і в сотні разів сильніше, ніж на жаб. В той же час до малих доз тетраетилсвинцю - отрути, що також вражає центральну нервову систему, чутливіші щури, ніж кролики, а останні чутливіші до етеру, аніж собаки. Можна вважати, що ці відмінності визначаються передусім біологічними особливостями, властивими тваринам кожного виду: ступенем розвитку окремих систем, їхніми компенсаторними механізмами і можливостями, а також інтенсивністю і характером обмінних процесів, у тому числі біотрансформації сторонніх речовин. Такий підхід дозволяє біохімічно оцінити факт стійкості кроликів та інших тварин до великих доз атропіну. Виявилось, що їх кров містить естеразу, яка гідролізує атропін і відсутня у людини.

Стосовно людини в практичному плані прийнято вважати, що в цілому вона чутливіша до хімічних речовин, ніж теплокровні тварини. В зв'язку з цим безперечний інтерес викликають результати дослідів на добровольцях (лікарях одного з московських медичних інститутів). Ці досліді показали, що людина в 5 разів чутливіша за морських свинок і кроликів і в 25 разів чутливіша за щурів до токсичної дії сполук срібла. До таких речовин, як мускарин, героїн, атропін, морфін, людина виявилася в десятки разів

чутливіша за лабораторних тварин. Дія ж деяких ФОС на людину і тварин розрізнялася мало.

За детального вивчення картини отруєння було виявлено, що багато ознак дії однієї і тієї ж речовини на особини різних видів часом істотно різняться. На собак, приміром, морфін чинить наркотичну дію, як і на людину, а у кішок ця речовина викликає сильне збудження і судом. З іншого боку, бензен, викликаючи у кроликів, як і у людини, пригнічення кровотворної системи, у собак не призводить до таких порушень. Тут потрібно відзначити, що навіть найближчі до людини представники тваринного світу - мавпи - значно відрізняються від неї за реакцією на отрути і лікарські препарати. Ось чому експерименти на тваринах (у тому числі - вищих) по вивченню дії ліків і інших сторонніх речовин не завжди дають підстави для певних суджень про можливий їх вплив на організм людини.

Інший вид відмінностей перебігу інтоксикацій визначається *особливостями статі*. Вивченню цього питання була присвячена велика кількість експериментальних і клінічних спостережень. І хоча нині не складається враження, що статева чутливість до отрут має якісь загальні закономірності, в загальнобіологічному плані прийнято вважати, що жіночий організм стійкіший до дії різних шкідливих чинників зовнішнього середовища. Згідно з експериментальними даними, до дії чадного газу, ртуті, свинцю, наркотичних і снодійних речовин стійкіші самиці тварин, тоді як самці стійкіші до ФОС, нікотину, стрихніну, деяким арсеновим сполукам. При поясненні такого роду явищ потрібно враховувати принаймні 2 чинники. Перший - це істотні відмінності особин різної статі в швидкості біотрансформації отруйних речовин в клітинах печінки. Не слід забувати, що в результаті цих процесів в організмі можуть утворюватися ще токсичніші сполуки і саме вони можуть визначати швидкість настання, силу і наслідки токсичного ефекту. Другим чинником, що визначає неоднакове реагування тварин різної статі на одні й ті самі отрути, потрібно враховувати біологічну специфіку чоловічих і жіночих статевих гормонів. Їх роль у формуванні

стійкості організму до шкідливих хімічних агентів зовнішнього середовища підтверджується, наприклад, таким фактом: у статевонезрілих особин відмінності в чутливості до отрут між самцями і самицями практично відсутні і починають проявлятися лише при досягненні ними статевої зрілості. Про це ж свідчить і наступний приклад: якщо самицям щурів вводити чоловічий статевий гормон тестостерон, а самцям - жіночий статевий гормон естрадіол, то самиці починають реагувати на деякі отрути (наприклад, наркотики) як самці, і навпаки.

Клініко-гігієнічні й експериментальні дані свідчать про вищу чутливість до отрут *дітей*, ніж дорослих, що прийнято пояснювати своєрідністю нервової й ендокринної систем дитячого організму, особливостями вентиляції легенів, процесів всмоктування в шлунково-кишковому тракті, проникності бар'єрної структури та ін. Але все ж, як і для розуміння причин статевих відмінностей в чутливості до отрут, потрібно передусім мати на увазі низьку активність біотрансформаційних печінкових ферментів організму дитини, через що вона гірше переносить такі отрути, як нікотин, алкоголь, свинець, сірковуглець, а також сильнодіючі ліки (наприклад, стрихнін, алкалоїди опію) і багато інших речовин, які знешкоджуються головним чином в печінці. Але до деяких токсичних хімічних агентів діти (так само як і тварини раннього віку) виявляються навіть стійкішими, ніж дорослі. Наприклад, в силу меншої чутливості до кисневого голодування діти до 1 року резистентніші до дії окису вуглецю - отрути, яка блокує кисень - передавальну функцію крові. До цього потрібно додати, що і у різних вікових групах тварин також визначаються істотні відмінності чутливості стосовно до багатьох токсичних речовин. Так, Г.Н. Красовський і Г.Г. Авілова в згаданій вище роботі відзначають, що молоді і новонароджені особини чутливіші до сірковуглецю і нітриту натрію, тоді як дорослі і старі - до дихлоретану, фтору, гранозану.

Наслідки дії отрут на організм

Вже накопичено багато даних, що свідчать про розвиток різних хворобливих станів через тривалі терміни від дії на організм тих або інших отруйних речовин. Так, останніми роками все більшого значення у виникненні захворювань серцево-судинної системи, зокрема атеросклерозу, надається сірковуглецю, свинцю, окису вуглецю, фторидам. Особливо небезпечним слід вважати бластомогенний, тобто той, що викликає розвиток пухлин, ефект деяких речовин. Ці речовини, що дістали назву канцерогенів, зустрічаються як в повітрі промислових підприємств, так і населених пунктів, у водоймах, ґрунті, продуктах харчування, рослинах. Поширеними серед них є поліциклічні ароматичні вуглеводні, азосполуки, ароматичні аміни, нітрозаміни, деякі метали, сполуки арсену. Так, в книзі американського дослідника Екхольма наводяться випадки канцерогенної дії ряду речовин на промислових підприємствах США. Наприклад, у людей, працюючих з миш'яком на мідних, свинцевих і цинкових плавильних заводах без достатньої техніки безпеки, спостерігається особливо високий відсоток раку легенів. Жителі довколишніх місць також частіше звичайного хворіють на рак легенів, мабуть, від того, що вони вдихають розсіяний в повітрі арсен та інші шкідливі речовини, які містяться у викидах цих заводів. Проте, як відзначає автор, за останні 40 років власниками підприємств не були введені які-небудь запобіжні заходи при контакті робітників з канцерогенними отрутами. Усе це в ще більшій мірі стосується гірників на уранових копальнях і робітників фарбувального виробництва.

Для профілактики професійних злоякісних новоутворень передусім потрібне вилучення канцерогенів з виробництва і заміна їх речовинами, що не мають бластомогенної активності. Там же, де це неможливо, найправильнішим рішенням, здатним гарантувати безпеку їх застосування, є встановлення їх ГДК. Одночасно в нашій країні ставиться завдання різкого обмеження вмісту таких речовин у біосфері до кількостей, значно менших ГДК. Робляться також спроби дії на канцерогени і токсичні продукти їх перетворень в організмі за допомогою спеціальних фармакологічних засобів.

Одним з небезпечних віддалених наслідків деяких інтоксикацій є різні вади розвитку і потворності, спадкові хвороби і т. д., що залежить як від безпосереднього впливу отрути на статеві залози (мутагенна дія), так і від розладу внутришньоутробного розвитку плоду. До речовин, що діють в цьому напрямі, токсикологи відносять бензен і його похідні, етиленімін, сірковуглець, свинець, марганець та інші промислові отрути, а також окремі отрутохімікати. В зв'язку з цим має бути названий і сумнозвісний лікарський препарат талідомід, який в якості заспокійливого засобу застосовували у ряді західних країн вагітні жінки і який став причиною потворності для декількох тисяч новонароджених. Ще одним прикладом такого роду є скандал, що розігрався в 1964 р. в США навколо препарату під назвою "Мер-29", який посилено рекламувався як засіб профілактики атеросклерозу і серцево-судинних захворювань і яким скористалися понад 300 тис. пацієнтів. У подальшому виявилось, що "Мер-29" при тривалому прийомі приводив у багатьох людей до важких захворювань шкіри, облісіння, зниження гостроти зору і навіть сліпоти. Концерн "У. Меррел і К⁰", виробник цих ліків, був оштрафований на 80 тис. доларів, тоді як за 2 роки препарат "Мер-29" був проданий на суму в 12 млн. доларів. І вже через 16 років, на початку 1980 р. цей концерн знову на лаві підсудних. Йому пред'явлений позов на 10 млн. доларів в якості компенсації за численні випадки потворності у новонароджених в США і Англії, матері яких приймали проти нудоти на ранній стадії вагітності ліки під назвою бендектин. Питання про безпеку цього препарату вперше було порушено у медичних колах на початку 1978р., проте фармацевтичні підприємства продовжували виготовляти бендектин, що приносив їм великі прибутки.

ГЛАВА 2

Антидоти - специфічні засоби боротьби з отруєннями

В літературі часом зустрічаються суперечливі тлумачення поняття "антидот". Проте сучасне його значення, на думку більшості авторів, повинне

включати: а) речовини, що інактивують отрути за допомогою прямої хімічної (чи фізико-хімічної) взаємодії з ними в організмі б) речовини, що усувають наслідки дії отрут на біологічні структури. Не будучи однозначною, ця відповідь на запитання, що таке антидот, ґрунтується на наступному, відомому в токсикології впродовж багатьох років визначенні: "Протиотрутою (вона називається за традицією також антидотом, тобто, що дається проти) називаються ліки, вживані при лікуванні отруєнь (порушень здоров'я) що викликаються шкідливою дією якого-небудь хімічного агента (отрути), і сприяють або знешкодженню останнього, або попередженню і усуненню токсичного ефекту". Таким чином, застосовуючи антидоти, прагнуть, з одного боку, за допомогою спеціальних хімічних препаратів перешкодити дії отрут на організм, а з іншого - нормалізувати або принаймні загальмувати несприятливі функціональні зміни, що розвиваються при цьому, в різних органах і системах. Зрозуміло, що чим більше поширення матимуть дані про суть дії і способи застосування протиотрут, тим успішнішими стануть заходи щодо попередження отруєнь і ліквідації їх наслідків. Справедливість цих слів можна проілюструвати хоч би такими прикладами. Відомо, що глюкоза інактивує синильну кислоту, що проникла в організм, і її солі. В певних умовах така широко поширена речовина, як питна сода, може також стати протиотрутою, оскільки знешкоджує деякі кислоти. Не знаючи цього, важко розраховувати на успіх у наданні допомоги при отруєннях названими отрутами, навіть якщо під рукою виявляться цукор і сода.

З історії антидотів

Появі ефективних протиотрут передував довгий шлях пошуку багатьох поколінь людства. Природно, що початок цього шляху пов'язаний з тим часом, коли людям стали відомі отрути. У Стародавній Греції існувало переконання, що проти будь-якої отрути повинна застосовуватися своя протиотрута. Цей принцип, одним з авторів якого був Гіппократ, підтримувався і іншими видатними представниками медицини впродовж

багатьох віків, хоча, звичайно, в хімічному сенсі тоді не існувало яких-небудь підстав для таких тверджень. Проте визнання представниками стародавньої медицини за протиотрутами особливо специфічних цілющих властивостей саме по собі є знаковим, бо надалі окремі антидоти стали наділятися багатьма властивостями. Так, в книзі Нікандра з Колофана(185 - 135 рр. до н. е.) під назвою "Алексіфармака" вже можна зустріти згадку про подібні антидоти. Приблизно до цього часу слід віднести і знаменитий антидот понтійського царя Мітридата VI Євпатора (120 - 63 рр. до н. е.), що складався з 54 частин. Він включав опій, різні рослини, висушені і розтерті в порошок частини тіла змії. Є свідчення, що Мітридат приймав свій антидот щодня малими дозами щоб виробити неприйнятність до отруєнь будь-якими отрутами. Згодом на його основі було створено іншу універсальну протиотруту під назвою "тер'як", яка впродовж багатьох віків застосовувалася в різних країнах для лікування отруєних, хоча мала тільки заспокійливу та знеболюючу дію. Опис універсальної протиотрути є і у Плінія Другого(23 - 79 рр. н. е.). Такою протиотрутою він вважав молоко.

У II - I ст. до н. е. при дворах деяких царів спеціально вивчали дію отруту на організм, причому самі монархи не лише виявляли цікавість до цих досліджень, але іноді навіть брали в них особисту участь. Пояснюється це тим, що в ті часи отрути нерідко застосовувалися для вбивств передусім з політичними цілями. Зокрема, для цього використали змії, укуси яких розглядався як кара богів. Так, наприклад, цар Мітридат і його придворний лікар ставили досліди над засудженими до смерті людьми, яких вони піддавали укусам отруйних змії і на яких випробовували різні способи лікування. Згодом вони склали "Таємні мемуари" про отрути і протиотрути, які ретельно охоронялися. У 66 р. до н. е. ці мемуари були захоплені римським полководцем Помпеєм і за його наказом перекладені латинською мовою.

Але, мабуть, найцікавіші відомості про протиотрути містяться в творі видатного лікаря античної епохи Клавдія Галена (129 - 199 рр. н. е.), який так

і називався, - "Антидоти". В ньому Гален наводить список найважливіших з протиотрут, що існували тоді, які потім впродовж майже двох віків знаходили практичне застосування. Гален вважав, що застосування ліків, у тому числі протиотрут, повинне в основному відповідати принципу "протилежне - протилежним". Так, він розрізняв охолоджувальні, зігріваючі і такі, що викликають гниття отрути, а в якості протиотрути рекомендував речовини, що поновлюють порушену в організмі рівновагу. Наприклад, при отруєнні опієм, що вважався охолоджувальною отрутою, рекомендувалися зігріваючі процедури.

Потрібно відзначити, що в першому тисячолітті н. е. наука про отрути і протиотрути мало просунулася вперед. У творах цієї епохи можна знайти погляди і приписи античних авторів, наприклад Галена, Нікандра з Колофана, безліч рекомендацій, ґрунтованих на релігійних уявленнях і схоластичних висновках. Зокрема, в ті часи і аж до Середніх віків і епохи Відродження наполегливо підтримувалася віра в єдиний механізм (принцип) дії отрут, а значить і в те, що переможені вони можуть бути тільки універсальними антидотами. Однією з речовин такого роду довго вважався безоар - подрібнений жовчний камінь, що витягався у жуйних тварин і знайшов широке застосування в якості протиотрути зовнішнього і внутрішнього використання при різних отруєннях і захворюваннях. Захоплення ідеєю створення протиотрути багатосторонньої дії продовжувалось і в пізнішу епоху, що видно на прикладі антидоту Маттіомусу (1618 р.), що включав близько 250 компонентів. У медичних книгах XVII і XVIII ст. ще можна було знайти згадки про безоар і інші подібні антидоти як про дивовижні і надійні засоби проти всіх отрут і заразних хвороб.

Ще в давнину широко була поширена вимога до протиотрут (як, втім, і до ліків взагалі) як до засобів, сприяючих вигнанню отрути з організму або що притягує його до себе. Вважалося також, що ці речовини повинні збуджувати відповідні функції організму з метою швидкого звільнення його

від токсичного агенту. Тому з давніх часів високо цінувалися ліки, що викликали блювоту, пронос, посилене сечовиділення, потовиділення, слиновиділення [20]. Слід сказати, що і до теперішнього часу блювотні, послаблювальні і сечогінні засоби відіграють чималу роль в лікувальних заходах по видаленню отруйних речовин з організму.

Для раннього середньовіччя найбільш цінним з погляду практичних рекомендацій по боротьбі з отруєннями слід визнати знаменитий "Канон лікарської науки" Абу-Алі Ібн-Сіні (Авіценни) (980 - 1037 рр.), створений в період з 1012 по 1023 р. В ньому описані 812 ліків рослинного, тваринного і мінерального походження і серед них чимало протиотрут. Взагалі Ібн-Сіна надавав протиотрутам велике значення. У той час на Сході були поширені умисні отруєння, особливо за допомогою підмішування отрути до їжі. Тому в "Каноні" даються спеціальні поради, як уберегтися від отрути, і підкреслюється, що потрапляння отрути в травний тракт після їжі полегшує течію отруєнь. У "Каноні" наводяться немало конкретних порад із застосування протиотрут при різних інтоксикаціях. Наприклад, отруєним солями пропонувалося молоко і олія, а отруєним залізною тирсою і окаліною - магнітний залізняк, який, як тоді вважалося, збирає залізо та інші метали, що розсіюються в організмі. Особливе місце в творах Ібн-Сіни займає опис укусів отруйних членистоногих і змій і способів боротьби з їх наслідками. Не залишив він без уваги і кишкові отруєння, зокрема отруйними грибами і зіпсованим м'ясом. В якості протиотрут Ібн-Сіна рекомендував антидот Мітрідата, а також інжир, цитварний корінь, тер'як, вино.

На початку XII ст. на Сході здобув популярність твір одного з послідовників Ібн-Сіни - Зайнуддіна Джурджані під назвою "Скарб Хорезмшаха", написаний таджицькою мовою (фарсі). Це багатотомна праця, що містить велике число оригінальних відомостей про характер і механізми дії різних токсичних речовин, про способи лікування отруєнь. Що стосується протиотрут, то Джурджані описує в основному ті з них, які згадувалися ще античними авторами. Немало рекомендацій з найраціональнішого

використання протиотрут наводиться в іншому середньовічному медичному трактаті, відомому під назвою "Салернський кодекс здоров'я" і складеному Арнольдом із Вілланови (1235 - 1311 pp.). Цей чудовий твір містить безліч медичних рекомендацій по боротьбі з отруєннями, викладених у віршованій формі. Взагалі слова "отрута" і "протиотрута" досить часто вживаються в "Кодексі". Ось тільки 2 приклади:

Рута, часник, тер'як і горіх, як і груші, і редька

Протиотрутою служать від загибелі обіцяючої отрути.

Потрібно сільницю поставити перед тими, хто трапезою зайнятий.

З отрутою справляється сіль, а несмачне робить смачним .

Цікаво відзначити, що ще за 3 - 4 століття до Арнольда із Вілланови в тому ж Салерно була створена практична праця під назвою "Антидотарій" - книга найбільш споживаних засобів боротьби з отруєннями.

Нерідко художні твори середньовічних авторів будувалися на сюжетах, пов'язаних з використанням отруйних речовин, іноді в них описувалися способи, що дозволяли запобігати отруєнням або боротися з ними. Часом слова "отрута" і "протиотрути" в цих творах набували алегоричного сенсу: під отрутою розумілося зло, а протиотрута втілювала позитивні якості людини. Наприклад, видатний персидський поет Сааді (XIII ст.), напучуючи свого героя, вигукує:

Але, друже, адже ти багатий!

З протиотрутою не страшна отрута.

Безліч порад, рецептів і правил по боротьбі з отруєннями містилося і в інших творах старовини, немало їх передавалося з покоління в покоління у різних народів. Так, у індіців як антидот проти отрути отруєних стріл використовувався тютюн, причому його вживали не через рот, а у вигляді тютюнового клістиру. Деякі прийоми попередження отруєнь ставали обрядами і повинні були виконуватися усіма членами громади (роду, племені). Іноді вони використовувалися лише обраними, привілейованими людьми. Наприклад, в книзі домініканського ченця Ажилду Да-Еспіноса

(XVII ст.) описаний спосіб створення резистентності до отрут за допомогою самих отрут. Одна з глав цієї книги так і називається - "О яд ядущих". У ній Да-Еспіноса так описав обряд, що існував на території нинішньої провінції Катанга (республіка Заір) : "... вечорами король села і з ним шановані люди, яких ми б назвали його міністрами, вигнавши з будинку дружин, дітей і рабів, починали у величезному казані варити якусь рідину, неабияк смердючу і мерзотного виду, причому розмішував її обвішаний жахливими амулетами старий, без сумніву, місцевий чаклун.". Потім, як пише Да-Еспіноса, король і міністри по черзі пили пекельну рідину, заздалегідь розмішавши це з водою і медом диких бджіл. На здивовані питання ченця йому відповіли, що це отрута, а п'ють її щодня по невеликій дозі для того, щоб стати несприйнятливими до отрути, "якщо захоче нею скористатися якась зловмисна людина". На очах у Да-Еспіноса, який висловив недовіру, відвар дали випити собаці. Не минуло й десяти хвилин, як нещасна тварина засмикалася в передсмертних судомах. Чаклун запропонував випити ченцеві, але той відмовився. "Тепер і я переконався в тому, що це отрута. За моїм розумінням, тут не обійшлося без диявола, а я не сумнівався, що мені він допомагати не стане.". Неважко помітити, що в цьому описі міститься щось схоже із способом створення несприйнятливості до отрути, що застосовувався царем Мітрідатом. До речі, у Ібн-Сіні також можна знайти опис звикання до токсичних речовин, що використовувався навіть в політичних цілях : невідомо, які внаслідок тривалого вживання невеликих доз отрути, наприклад аконітину, набували до нього резистентність, підсиляли для вбивства людей, що спілкувалися з ними.

Якісно інший етап розвитку вчення про антидоти пов'язаний із становленням хімії як науки і, зокрема, - із з'ясуванням хімічного складу багатьох отрут. Цей етап почався з кінця XVIII ст., і його можна вважати перехідним до нашого часу. Деякі із створених у кінці XVIII і початку XIX ст. протиотрут існують і донині. Передусім в хімічних лабораторіях того часу в співпраці з медиками були знайдені протиотрути - нейтралізатори отруйних

речовин, які утворювали з отрутами нетоксичні нерозчинні у воді сполуки. Спочатку такі антидоти, ґрунтовані головним чином на реакціях заміщення і подвійного обміну, демонструвалися в пробірках, що дозволило швидко впровадити їх в практику. Невірно було б, проте, думати, що з того часу розвиток антидотної терапії отруєнь протікав гладко. Довго ще позначалося заперечення багатьма дослідниками можливості використання хімічних знань для розуміння життєвих процесів, а також тих явищ, які спостерігаються в організмі при застосуванні лікарських речовин. Проте створення специфічних засобів боротьби з отруєннями в подальші роки просунулося вперед. На противагу ідеї про універсальний антидот все більше число відкриваних хімічних реакцій, лягло в основу нових протиотрут. Були спроби знешкодження отрут в шлунково-кишковому тракті, причому разом з адсорбцією застосовувалося їх осадження та нейтралізація. Так, вже 1800 р. були використані карбонат кальцію, гідрокарбонат натрію і окис магнію для нейтралізації кислот в організмі. У 1806 р. німецький хімік К. Ф. Маркс запропонував глауберову сіль і сульфат магнію як засоби осадження іонів барію. У подальші роки були введені в практику лікування отруєнь і інші хімічні антидоти : органічні кислоти і йод проти алкалоїдів, гексаціаноферати калію і сульфід заліза проти отруйних металів, дигідроксид феруму проти арсену. Але застосування подібних антидотів аж до середини XIX ст. було довільним і не базувалося на експериментах на тваринах, що різко знижувало реальне значення протиотрут і не дозволяло науково прогнозувати їх дію на людський організм. До того ж недолік знань про його будову і функції ускладнював розуміння суті антидотного ефекту.

Хоча у справі створення специфічних антидотів в першій половині XIX ст. були досягнуті певні успіхи, тривали і спроби реалізувати стару ідею створення універсальної протиотрути. Вносилося немало пропозицій, які, на думку їх авторів, повинні були привести до використання речовин, здатних одночасно інактивувати багато отрут. Такими "загальними" антидотами оголошувався оцет, мило, палена магнезія, дубильна кислота, вугілля

тваринного і рослинного походження. З перерахованих речовин найбільш ланцюговою протиотрутою виявилось вугілля із-за сильно виражених сорбційних властивостей, що лежить в основі неспецифічної фіксації ним різних речовин. Цікавий шлях впровадження вугілля в практику боротьби з отруєннями. Незважаючи на те, що вже в XV ст. було відомо, що деревне вугілля знебарвлює забарвлені розчини, лише наприкінці XVIII ст. ця, на той час забута, властивість вугілля була знову відкрита. Як антидот вугілля згадується в літературі тільки в 1813 р. В подальші роки в хімічних лабораторіях деяких країн вугілля застосовувалося при постановці багатьох дослідів. Так, було виявлено (1829 р.), що розчини різних солей при пропусканні крізь деревне вугілля втрачають метали. Але експериментальний доказ антидотної значимості вугілля був отриманий тільки в 1846 р. Гарродом. У дослідях на морських свинках, собаках і кроликах цей вчений довів, що тварин можна захистити від отруйної дії стрихніну, аконітину, синильної кислоти і інших сильнодіючих отрут за допомогою введення їм в шлунок тваринного вугілля. Проте впродовж другої половини XIX ст. і навіть на початку XX ст. вугілля не признавалося антидотом. Сталося так, що до кінця XIX століття застосування вугілля для надання допомоги при отруєннях було забуто, і тільки починаючи з 1910 р. можна спостерігати друге народження вугілля як антидоту. Це пов'язано з ім'ям чеського фармаколога Віховського, який розробив спосіб медичної оцінки і стандартизації активованого вугілля за допомогою проби з метиленовим синім. Оскільки антидотні властивості вугілля визначаються його адсорбційною активністю, то успіхи фізичної хімії на початку XX століття дозволили по-новому оцінити його дію і дали поштовх до отримання вуглевмісних адсорбентів з великою пористістю (площею поверхні) з різних речовин рослинного і тваринного походження. Тут потрібно відмітити заслуги видатного російського хіміка М. Д. Зелінського і його учнів (М. А. Шилова та ін.) в розробці методів активації вугілля для протигазу. Відомо, що під час першої світової війни англійські і французькі інженери

приїжджали в Росію до Н. Д. Зелінського для знайомства з технологією виробництва протигазового вугілля.

Повертаючись до хімічних протиотрут, потрібно згадати про важкий шлях впровадження антидоту проти сулеми - отрути, досить поширеної і у наш час. Хімічна взаємодія сулеми з сірковими сполуками перетворює її на практично неотруйний моносουλфид меркурию. Такого роду реакція була відома ще в 70-х роках XVIII ст., про неї згадував також на початку XIX ст. видатний французький токсиколог Орфила і потім (аж до 20-х років нашого століття) багато інших дослідників. Незважаючи на це, тільки в 1933 р. в якості ефективного протисулемого антидоту Стржижевським був запропонований стабілізований розчин, що містить сульфід натрію і магнію. Такий розрив у часі, як відмітив професор В. М. Карасик (1962), виник передусім внаслідок недостатнього контакту між медициною і хімією, запізнюванням медицини у використанні результатів, досягнутих іншими науками.

Досі в основному йшлося про антидоти, які ефективні до всмоктування отрути в кров з травного каналу, тобто безпосередньо реагують з отрутою і знешкоджують її. Що стосується антидотної дії на отруту, що вже проникла в кровоносне русло, то принаймні до кінця XIX - початку XX ст. воно або зовсім не допускалося, або ж заперечувалося, причому сумніви з цього приводу висловлювалися і окремими видатними представниками медичної науки. Стверджувалось, наприклад, що усі засоби боротьби з отруєннями безсилі, якщо отрута виявлена у внутрішніх середовищах організму і тим більше якщо вона подіяла на певні рецепторні структури. Ось чому створення і впровадження в практику багатьох протиотрут, що знешкоджують отрути після їх проникнення в кровоносне русло і в різні органи, стало важливим етапом розвитку антидотної терапії інтоксикацій. У числі таких препаратів - вітчизняний антидот унітіол, комплексоутворювачі, метгемоглобінутворючі антидоти, без яких нині практична токсикологія обійтися не може.

Кінець 60-х років минулого століття ознаменувався появою якісно нового типу протиотрут - речовин, які самі не реагують з отрутами, але усувають або попереджають порушення в організмі, що виникають при отруєннях. Саме тоді німецькі учені Шмідсберг і Коппе уперше показали антидотні властивості атропіну при отруєнні отрутою мухомору - мускарином. В подальшому було доведено, що атропін здатний блокувати (екранувати) ті рецепторні структури в організмі, збудження яких визначає отруйливу дію мускарину. Таким чином, отрута і ефективно діюча протиотрута не вступають у безпосередній контакт. Цей фундаментальний факт через декілька десятиліть став передумовою до вивчення суті функціонального антагонізму речовин, що комбінуються в організмі, про що детально мова піде далі. Побіжно відмітимо, що окрім широко застосованого і тепер атропіну, існує велике число атропіноподібних протиотрут, в основному синтетичних речовин.

Що стосується інших видів ефективних протиотрут, які зараз є на озброєнні практичної токсикології, вони створювалися в новітній час, головним чином в останні 4-5 десятиліття. У їх числі речовини, що повертають активність або заміщують пошкоджені отрутами біологічні структури або ж поновлюють життєво важливі біохімічні процеси, порушені токсичними агентами. Слід мати на увазі, що немало антидотів знаходяться у стадії експериментальної розробки і, крім того, окремі старі антидоти періодично удосконалюються. Але про все це - в подальших розділах.

Великий вклад у вивчення токсичних властивостей багатьох отрут і в розробку способів боротьби з отруєннями внесли російські вчені. Ще М. В. Ломоносов в знаменитому "Слові про користь хімії" (1751 р.) пророчо передбачав роль, яку з часом відіграватиме хімічний напрям в медицині. Так, його відоме положення - "медик без задовільного пізнання в хімії бути не може" - в наші дні має все актуальніше значення. Взагалі у справі залучення хімічних знань до практики надання допомоги при отруєннях російські вчені займали передові позиції. Одним з таких вчених був Олександр Олексійович

Іовський (1796 - 1857 рр.). З 1836 р. він читав в Московському університеті лекції із загальної хімії, фармакології та токсикології і як талановитий дослідник був спрямований для удосконалення своїх знань за кордон, де працював в лабораторіях Деві, Фарадея, Гей-Люссака, Берцеліуса. У своїй промові "Про важливість хімічних досліджень в колі науки і мистецтва"(1827 р.) О.О. Іовський говорив про те, що "домішки, підмішування, доброякісність, неякісність їжі, питва, повітря, ліків, дослідження отруєнь - усе це суть предметів, які осягаються світлом хімії". О.О. Іовському належить "Керівництво з розпізнавання отрут, протиотрут і найважливішого визначення перших як в організмі, так і поза ним за допомогою хімічних засобів, названих реактивами". У цій книзі наводився перелік отрут, що часто зустрічалися в той час : кислот, лугів, сполук ртуті, арсену, свинцю, стибію та ін. Автор описав також найважливіші ознаки отруєнь, "засоби позбавлення від отрути" і реактиви, необхідні для їх виявлення.

Далі потрібно назвати сучасника О.О. Іовського, видатного фармаколога і токсиколога Олександра Петровича Нелюбіна (1785 - 1858 рр.) - багаторічного керівника кафедри фармації Медико-хірургічної академії. О. П. Нелюбін був автором широко відомого у той час двотомного керівництва із судово-медичної хімії і загальної токсикології (1851 р.). Особливий інтерес являють представлені в цьому керівництві відомості по наданню першої допомоги і лікуванню отруєних. Автор точно і коротко викладає відповідні заходи: 1) видалити якомога швидше отруту з шлунку, 2) розкласти або нейтралізувати отруту за допомогою хімічних засобів, 3) лікувати хворобу, що виникла від шкідливої дії отрути. Потрібно відмітити, що вже тоді О. П. Нелюбін підкреслював особливу значущість застосування при отруєннях різних способів штучного дихання, а також пропонував використати "нервові, оживляючі, збудливі і аналептичні засоби". І надалі вчені Росії зверталися до актуальних токсикологічних питань і внесли багато цінного в справу створення ефективних протиотрут. Наприклад, учень О. П. Нелюбіна професор Ю. К. Трапп (1814 - 1908 рр.) був автором книги під примітною

назвою: "Керівництво для перших посібників при отруєнні і для хімічного дослідження отрут" (Спб., 1863). Інший великий вітчизняний токсиколог професор Петербурзької медико-хірургічної академії Е. В. Пелікан (1824 - 1884 рр.) в одній зі своїх монографій писав: "Дія отрут визначається їх хімічним складом або властивістю, числом і розташуванням часток, що їх утворюють: тому речовини, аналогічно складені і представляючі симетричні реакції, роблять аналогію в образі дії. Тіла, що належать до одного і того ж типу, діють аналогічно". Цей матеріалістичний погляд на суть токсичного ефекту багато в чому передбачив шляхи розкриття молекулярного механізму дії отрут, що у свою чергу стало науковою основою створення антидотних засобів.

Важливу роль у створенні сучасних протиотрут зіграли радянські вчені. Значний вклад в цьому напрямі був зроблений відомим фармакологом і токсикологом, заслуженим діячем науки професором Н. В. Лазарєвим (1895 - 1974 рр.). На його творах, що стосуються основних теоретичних і практичних сторін лікарської дії на токсичний процес, формувалося не одне покоління радянських токсикологів. Багато учнів і співробітників Н. В. Лазарєва постійно зверталися до "антидотних" питань і немало зробили для розробки ряду ефективних протиотрут. Важливе місце проблема антидотів займала в науковій діяльності великого вченого - академіка АМН СРСР В. М. Карасика (1894 - 1964 рр.), низка праць якого спеціально була присвячена розробці основних питань теорії антидотів, а також історичним аспектам цієї проблеми. Важливі заслуги в створенні сучасних протиотрут належать київській школі токсикологів на чолі з академіком АМН СРСР А. И. Черкесом і професором М. В. Луганським. Потрібно особливо відзначити роль цих дослідників у впровадженні дієвих протиотрут в практику лікування і профілактики ряду професійних інтоксикацій. У цьому виявилася плідна співпраця токсикологів і хіміків-синтетиків. Значно просунули вперед токсикологічну науку праці колективу учених під керівництвом академіка АМН СРСР С. Н. Голикова. Їх робота ознаменувалася серйозними

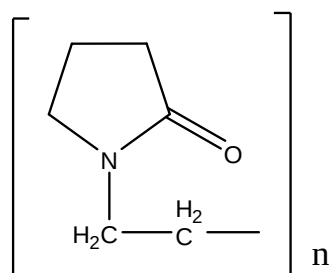
досягненнями у вивченні біохімічної суті дії багатьох отрут і рішенні актуальних завдань лікування отруєнь, у тому числі антидотної. Розробці багатьох теоретичних і практичних проблем сучасної токсикології присвячені дослідження радянських вчених : Ж. И. Абрамової, І. Д. Гадаскіної, Ю. С. Кагана, С. И. Локтіонова, І. Г. Мізюкової, М. Я. Міхельсона, В. В. Петрунькіна, В. І. Розенгарта, Н. В. Саватєєва, І. В. Санецького, Г. А. Степанського, Ю. Н. Стройкова, Л. А. Тиунова, В. А. Філова та ін. Разом зі своїми співробітниками вони зробили вагомий внесок у вивчення молекулярних механізмів і кількісних закономірностей токсичного процесу і створення сучасних антидотів.

Отрута і протиотрута - фармакологічні антагоністи

Абсолютно очевидно, що пряма або опосередкована взаємодія протиотрути і токсичної речовини в організмі повинна носити антагоністичний характер. Точніше кажучи, антидотний ефект в його фармакологічному значенні є результатом спільної дії речовин, що виражається в повному або частковому послабленні біологічної активності однієї речовини іншою. Останнім часом в області вивчення інтимних механізмів антагонізму різних речовин досягнуті певні успіхи. Ми розглянемо деякі основні положення теорії антагоністичних взаємодій біологічно активних хімічних агентів в тій мірі, в якій це необхідно для розуміння молекулярних основ дії антидотів.

Спочатку потрібно відзначити, що термін "антагонізм" в токсикологічному сенсі має загальне значення. По-перше, відносини отрути і антидоту можуть ґрунтуватися на *фізичному*, точніше - *фізико-хімічному*, антагонізмі, який виявляється головним чином адсорбцією отрут такими речовинами, як наприклад активоване вугілля. Будучи фармакологічно інертними препаратами, сорбентові антидоти реалізують свою дію в основному ще до всмоктування отрут в кров за рахунок неспецифічної фіксації їх молекул. Тим самим послаблюється токсичний ефект через зменшення концентрації молекул отрути у біофазі - середовищі, що

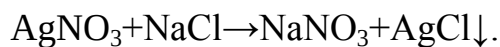
безпосередньо оточує біоструктури. Так само діють окисень цинку, біла глина (каолін), крохмальний клейстер, а також іонообмінні смоли - катіоніти і аніоніти, що використовуються, наприклад, за отруєннях солями важких металів, алкалоїдами, хлорованими вуглеводнями. Захисна сила сорбентів часом дуже значна. Наприклад, 1 г активованого вугілля, вжитого внутрішньо, може зв'язати декілька сотень міліграм сулеми або стрихніну. Проте існують і такі адсорбенти, які здатні зв'язувати вільно циркулюючі в кровоносному руслі атоми важких металів, мікробні токсини, медикаментозні речовини. Одна з таких протиотрут - полівінілпіролідон, точніше, його полімерні фракції з молекулярною масою біля 12000 наступної будови:



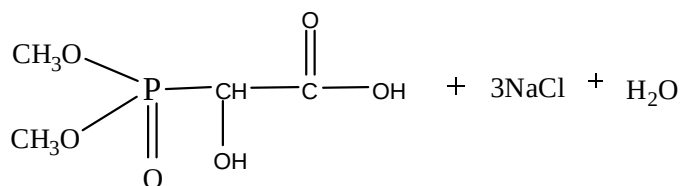
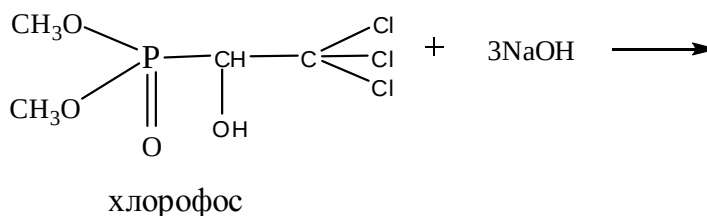
Виявилось, що цей препарат не лише сорбує речовини, розчинені в крові, але і звільняє білки плазми і навіть клітин від фіксованих ними часток отруйних сполук. Практичне застосування знайшов водно-сольовий розчин полівінілпіролідону під назвою гемодез.

Далі, отрута і антидот можуть вступати в хімічну взаємодію, і тоді прийнято говорити про *хімічний антагонізм*. Наслідком цього типу антагонізму є реакції утворення нерозчинних і, як правило, нетоксичних (чи малотоксичних) сполук, як це має місце при згадуваних реакціях взаємодії глюкози з ціанідами або кухенної соди з кислотами. Хімічний антагонізм речовин супроводжується також взаємним пригніченням їх дисоціації або розчинності. При цьому знешкодження отрут внаслідок хімічної трансформації або зв'язування їх молекул може здійснюватися як до їх проникнення в кровоносне русло, так і при їх циркуляції в ньому або навіть після фіксації біологічною структурою. Про деяких фармакологічних

агентів, що нейтралізують токсичні речовини за рахунок простих реакцій заміщення і подвійного обміну, вже йшла мова у зв'язку з історією протиотруту. Ось ще ілюстрація цього антидотного механізму :

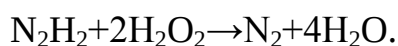


З рівняння цієї реакції виходить, що кухонна сіль є протиотрутою при інтоксикації (передозуванні) нітратом срібла. Такий же принциповий механізм дії і комбінованих препаратів, наприклад антидоту проти арсену (*antidotum arsenici*), що містить сульфат феруму і окисень магнію. Сюди мають бути зараховані дитіолові протиотрути та комплексоны, антидотна дія яких ґрунтується також на реакціях заміщення і подвійного обміну і про яких мова детально піде надалі. У цій підгрупі антидотів є речовини, що хімічно зв'язують цілі молекули або біологічно активні радикали отруту з перетворенням на нешкідливі недисоційовані сполуки, а також незворотно трансформовані отрути з утворенням нетоксичних або значно менш токсичних сполук. Це, зокрема, реалізується за допомогою гідролітичних і окисно-відновних реакцій. Так, багато ФОС швидко гідролізуються в лужному середовищі:

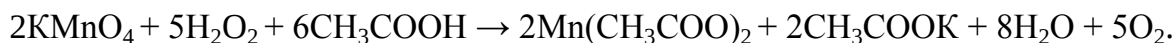


Ось чому при потраплянні ФОС на шкіру і слизові оболонки в якості протиотруту рекомендують використати розчини лугів.

Певне значення має знешкодження отрути за рахунок реакцій окиснення, що можна бачити на прикладі взаємодії гідразину з перекисом водню :



Проте в присутності оцтової кислоти перекис водню діє як відновник, що використовується при отруєннях перманганатом калію :



В той же час KMnO_4 застосовують при отруєнні різними органічними сполуками для окиснення їх в менш токсичні речовини (наприклад, морфін окиснюється в малотоксичний оксиморфін). До антидотів, слід віднести і органічні кислоти (лимонну, оцтову, виннокам'яну та ін.), які в малих концентраціях доцільно застосовувати при отруєннях лугами. У свою чергу, і лужні реагенти - палена магнезія, карбонати, зокрема крейда (CaCO_3) - рекомендуються як протиотрути, нейтралізуючі в організмі кислоти. Можна назвати ще декілька практично важливих хімічних протиотрут, що перетворюють отрути на малорозчинні сполуки: танін, що зв'язує алкалоїди і деякі солі (наприклад, цинку) з утворенням нетоксичних танатів; сульфат міді, що знешкоджує білий фосфор; хлорид кальцію, що переводить розчинні солі флуориди в осад. Враховуючи принципову схожість механізму дії сорбентних і хімічних протиотрут (безпосередня взаємодія з отрутою), доцільно їх розглядати як одну групу, об'єднавши назвою *антидоти прямої дії*.

І нарешті, принципово інший і значно складніший тип антагонізму отрути і антидоту спостерігається тоді, коли вони взаємодіють не прямо, а побічно, через різні біоструктури, чинячи на них стимулюючу або пригнічуючу дію. Такий антагонізм називається *функціональним*. Перш ніж розкрити суть цього явища, необхідно охарактеризувати ті елементи клітин, з якими взаємодіють отрути і антидоти внаслідок своєї структурної специфічності. У зв'язку з цим найважливішим є поняття "Клітинні рецептори" або просто "рецептори". У молекулярній токсикології ними прийнято називати компоненти білкових, мукополісахаридних або ліпідних молекул, які розташовані всередині або на поверхні клітин і які здатні взаємодіяти з токсичним агентом або антидотом, викликаючи специфічний ефект. Часто поняття "рецептор" ототожнюється з активними центрами

ферментів, тобто функціональними угрупованнями атомів, що безпосередньо реагують з молекулами біологічно активних речовин. Отже, токсикологічне (фармакологічне) значення слова "рецептор" відрізняється від фізіологічного, яке, як відомо, визначає рецептори як складовий елемент нервової системи, що сприймає подразнення.

Як підкреслив професор І. В. Комісаров, для розуміння молекулярного механізму фармакологічного ефекту необхідно відокремлювати поняття "рецептор", "рецепторна біохімічна структура" і "реактивна біохімічна система", маючи на увазі, що кожне попереднє відноситься до подальшого як частина до цілого: якщо рецептор - це субмолекулярна сполука, то структура - поняття молекулярного порядку (рецепторний білок), а реактивна біохімічна система включає низку білкових і небілкових молекул, через які реалізуються взаємозв'язані ферментно-хімічні процеси. Не торкаючись різних складних, часом суперечливих і недостатньо вивчених сторін предмету функціонального антагонізму речовин, що комбінуються в організмі, відмітимо залежність кінцевого ефекту від співвідношення доз отрути і антидоту, а також від числа і функціонального стану тих рецепторів (структур), які є об'єктом їх дії.

Один з видів функціонального антагонізму для токсикології має особливе значення. Це - *конкурентний антагонізм* при взаємодії отрути і антидоту з одними і тими ж рецепторами клітин, що призводить (залежно від їх концентрації) до певного ефекту, властивого одній речовині, що комбінується в організмі. Звідси витікає, що суть конкурентного антагонізму полягає саме в тому, що присутність в організмі антагоніста зменшує число рецепторів, здатних взаємодіяти з агоністом (в нашому прикладі - з токсичним фармакологічним агентом), а його підсумком, як правило, являється протилежна по напрямку дія отрути і антидоту на одні і ті ж клітинні елементи. Інший характер взаємодії отрути і антидоту можна бачити на прикладі так званого *незалежного антагонізму*. Про нього прийнято говорити тоді, коли отрута і антидот діють на різні клітинні елементи або на

функціонально різні і самостійні рецепторні біохімічні структури одних і тих же клітин і тим самим стимулюють або гальмують ті чи інші фізіологічні функції.

Цікавість токсикологів виявляється ще до одного виду функціонального антагонізму, відомого під назвою *неконкурентного антагонізму*. Вважається, що 2 речовини - отрута і антидот - неконкурентно діють на біохімічну рецепторну структуру, якщо вони реагують з досить віддаленими один від одного, але взаємозалежними її функціональними групами (рецепторами). У тому випадку, коли ця структура представлена ферментом, одна з речовин, що комбінуються, взаємодіє з його активним центром (центрами), а інша - з ділянкою ферменту поза активним центром. Останній називають аллостеричним на відміну від ізостеричного, який включає активні центри ферменту. Впливаючи на аллостеричну ділянку рецепторної структури, антидот може змінювати функціональні властивості активного центру і завдяки цьому впливати на міцність його зв'язку з молекулою отрути. З погляду можливого застосування антидотів, природно, найбільший інтерес представляє таку неконкурентну взаємодію двох речовин, яка призводить до послаблення або пригнічення ефекту одного з них. Таким чином, різні види функціонального антагонізму хімічних речовин, що взаємодіють в організмі, дають підставу розглядати як особливу групу такі антидоти, специфічний ефект яких проявляється без безпосереднього їх контакту з отрутою. Тому цілком виправдано буде об'єднання їх під загальною назвою *антидоти непрямої дії*.

Антидоти як лікувальні препарати

Ще 1818 р. Орфіла сформулював чіткі вимоги, яким повинна задовольняти протиотрута. Він вважав, що цю назву можна надати речовині, що має наступні властивості:

- 1) необхідно, щоб її можна було приймати великими дозами без будь-якої небезпеки;

- 2) вона повинна діяти на отруту, рідку або тверду, при температурі людського тіла або ще нижчої;
- 3) її дія має бути швидкою;
- 4) вона повинна зв'язуватися з отрутою в середовищі шлункового, слизового, такого, що містить жовч і інші соки, що можуть міститися в шлунку;
- 5) нарешті, діючи на отруту, вона повинна позбавляти його шкідливих властивостей.

Ці положення значною мірою зберігають своє значення і дотепер. Так, дуже сучасно звучить вимога про необхідність швидкої дії протиотрути і про стійкість її стосовно до травних соків. Проте, не слід забувати, що в часи Орфіла були відомі тільки ті антидоти, що безпосередньо реагують з отрутами. Тому, природно, тоді не враховувалися такі нові їх властивості, як наприклад здатність впливати на певні фізіологічні функції або захищати біологічні структури від токсичного впливу.

Потрібно мати на увазі, що багато сучасних протиотрут - сильнодіючі, а часом і дуже токсичні синтетичні препарати. Отже, застосування їх можливо тільки в певних допустимих дозах, і тим з антидотів, які за інших рівних умов мають велику терапевтичну широту, токсикологи віддають перевагу. На жаль, більшість швидкодіючих сучасних антидотів руйнуються в шлунково-кишковому тракті, що диктує необхідність вводити їх в організм парентерально, тобто за допомогою підшкірних, внутрішньом'язових і внутрішньовенних ін'єкцій, а також у вигляді аерозолей що вдихується. Зрозуміло, що ця обставина ускладнює застосування багатьох антидотів в позалікарняній обстановці. Проте, останнім часом створені спеціальні пристосування у вигляді шприців-тюбиків різних типів, за допомогою яких можна вводити антидоти внутрішньом'язово і підшкірно в порядку само- і взаємодопомоги на виробництві і в домашніх умовах. В той же час хіміки-синтетики і токсикологи прагнуть створити такі антидотні препарати, які б зберігали свою фармакологічну дію при вживанні внутрішньо. Одним з них є

тарен - таблетований антидот, що використовується при інтоксикаціях фосфорорганічними отрутами.

ГЛАВА 3

Нервовий імпульс, отрути і протиотрути

Все більшого поширення набувають хімічні сполуки, що вибірково впливають на функції нервової системи. Це пов'язано, по-перше, з можливостями контакту сучасної людини з великою кількістю нейротоксичних речовин в промисловості та сільському господарстві (препарати групи гідразину, ФОС, карбамати та ін.) і, по-друге, з розширенням діапазону застосування засобів попередження і лікування різних нервово-психічних розладів (транквілізатори, антидепресанти, наркотики, аналептики та ін.). Достовірні наукові дані дають основу об'єднати названі групи речовин однією загальною фармакологічною властивістю - здатністю впливати на передачу нервового імпульсу. Найдемонстративніше це ілюструється розглядом біохімічних аспектів дії ФОС і відповідних антидотів.

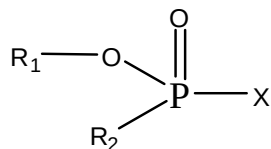
Фосфорорганічні сполуки

Синтезовані вперше в кінці XIX століття ФОС звернули на себе особливо пильну увагу хіміків і токсикологів з середини 30-х років, коли їх властивості ретельніше були досліджені із-за несподівано виявленої високої токсичності. Саме тоді в одній з лабораторій німецького концерну "І.Г.Фарбеніндустрі" під керівництвом Шрадера були синтезовані фосфорорганічні інсектициди, що виявляли біологічну активність в дуже малих дозах. Надалі у зв'язку з підготовкою фашистської Німеччини до хімічної війни ця лабораторія перекваліфікувалась на роботи зі створення високотоксичних ФОС, призначених для військових цілей. Там були синтезовані такі відомі отруйні речовини з цього класу, як табун, зарин, зоман, які були випробуванні на мавпах, а відтак на в'язнях концентраційних таборів.

Поширення ФОС обумовлене передусім розповсюдженням їх використанням як отрутохімікатів. Досить назвати такі інсектициди, як хлорофос, фосфамід, карбофос, октаметил. Зростає і число фосфорорганічних медикаментозних засобів, які використовуються в невропатології, офтальмології, хірургії (армін, фосфакол, фосарбід та ін.). Безліч ФОС застосовується в хімічній промисловості, зокрема, в якості початкових і проміжних продуктів органічного синтезу.

В СРСР великі заслуги в синтезі і розробці способів застосування ФОС, що мають народногосподарське значення, належать казанській школі хіміків-органіків, очолюваній академіком Б. А. Арбузовим. Великі дослідження були проведені цими ученими в області перетворення естерів кислот тривалентного фосфору в естери фосфонових кислот. Радянськими і зарубіжними дослідниками були розкриті і багато інших хімічних властивостей цих речовин. Проте, як справедливо відмічає Франке (ГДР), "розвиток хімії ФОС зовсім не завершений. Серед цих сполук можна чекати появи ще токсичніших речовин. Великі можливості комбінацій, помітну зміну властивостей при невеликих змінах будови створюють широке поле діяльності для хіміків, фармацевтів, лікарів, біологів, фізіологів і ін." .

За своєю хімічною будовою ФОС являють собою естери кислот п'ятивалентного фосфору (фосфатна, тіофосфатна, фосфорова та ін.). Їх загальний вигляд добре ілюструється наступною структурною формулою:



де Р - атом фосфору, R₁ і R₂, як правило, органічні радикали, а Х – галоген (Cl, F), або CN - група, або похідне бензену (наприклад, нітрофенол).

Будучи переважно малолеткими рідинами, ФОС здатні проникати у внутрішні середовища організму через неушкоджену шкіру і слизові оболонки внаслідок високої ліпідотропності. Джерелом отруєнь можуть бути

заражена їжа і вода, а також повітря, що містить пари і аерозолі ФОС. Проте картина отруєння мало залежить від шляхів потрапляння ФОС в організм і в переважно зводиться до порушень функції центральної нервової системи, а також м'язової, дихальної, серцево-судинної систем, шлунково-кишкового тракту і органів зору. У важкоотруєного швидко з'являється занепокоєння, почуття страху, збудження, судоми. Ці симптоми розвиваються на тлі нападів задухи і кашлю із-за спазму бронхів і сильного виділення секрету бронхіальних залоз. З'являються болі в ділянці серця, порушується його ритм, підйом кров'яного тиску змінюється падінням. Виникають болі в животі, спазм кишківника, спостерігається пронос. Дуже характерні зміни з боку очей: різко звужується зіниця, з'являється слъозотеча, порушується функція зору, особливо акомодация, тобто здатність налаштувати око на ближнє або дальнє бачення. При попаданні в організм смертельних доз ФОС і несвоєчасному або нераціональному лікуванні швидко розвивається непритомний стан, настає параліч дихального центру, що і є найчастіше безпосередньою причиною загибелі отруєних.

Холінестераза та ацетилхолін

Згідно з існуючими фактами, в основі механізму дії ФОС лежить вибіркоче гальмування ними ферменту ацетилхолінестерази, або просто холінестерази, яка каталізує гідроліз ацетилхоліну - хімічного передавача (медіатора) нервового збудження. Розрізняють 2 типи холінестерази: істинну, таку, що міститься переважно в тканинах нервової системи, в скелетній мускулатурі, а також в еритроцитах, і специфічну, таку, що міститься головним чином в плазмі крові, печінці і деяких інших органах. Власне ацетилхолінестеразою є істинна, або специфічна, холінестераза, оскільки тільки вона гідролізує названий медіатор. І саме її надалі ми позначатимемо терміном "холінестераза". Оскільки фермент і медіатор є необхідними хімічними компонентами передачі нервових імпульсів в синапсах - контактах між двома нейронами або закінченнями нейрона і рецепторною клітиною, слід детальніше зупинитися на їх біохімічній ролі.

Ацетилхолін синтезується зі спирту холіну і ацетилкоензиму A^2 під дією ферменту холінацетилази в мітохондріях нервових клітин і накопичується в закінченнях їх відростків у вигляді бульбашок діаметром близько 50 нм. Передбачається, що кожна така бульбашка містить декілька тисяч молекул ацетилхоліну. При цьому нині прийнято розрізняти ацетилхолін, готовий до секреції і розташований у безпосередній близькості від активної зони, і ацетилхолін поза активною зоною, що знаходиться в стані рівноваги з першим і не готовий до виділення в синаптичну щілину. Крім того, є ще так званий стабільний фонд ацетилхоліну (до 15%), що не звільняється навіть в умовах блокади його синтезу [12]. Під впливом нервового збудження та іонів Ca^{2+} молекули ацетилхоліну переходять в синаптичну щілину - простір шириною 20-50 нм, який відділяє закінчення нервового волокна (пресинаптичну мембрану) від клітини, що іннервується. На поверхні останньої розташована постсинаптична мембрана з холінорецепторами - специфічними білковими структурами, здатними взаємодіяти з ацетилхоліном. Дія медіатора на холінорецептор призводить до деполяризації (зниження заряду), тимчасовій зміні проникності постсинаптичної мембрани для позитивно заряджених іонів Na^+ і проникненню їх всередину клітини, що у свою чергу вирівнює потенціал напруги на її поверхні (оболонці). Це дає початок новому імпульсу в нейроні наступного ступеня або викликає діяльність клітин того або іншого органу: м'яза, залози та ін. (рис.5). Фармакологічні дослідження виявили істотну різницю у властивостях холінорецепторів різних синапсів. Рецептори однієї групи, що виявляють вибіркиму чутливість до мускарину (отрути гриба мухомору), названі мускаринчутливі, або М-холінорецептори; вони представлені головним чином в гладких м'язах очей, бронхів, шлунково-кишкового тракту, в клітинах потових і травних залоз, в серцевому м'язі. Холінорецептори другої групи збуджуються малими дозами нікотину і тому названі нікотин-чутливими, або Н-холінорецепторами. До них належать

рецептори вегетативних гангліїв, скелетних м'язів, мозкового шару надниркових залоз, центральної нервової системи.

Молекули ацетилхоліну, що виконали свою медіаторну функцію, мають бути негайно інактивовані, інакше буде порушена дискретність в проведенні нервового імпульсу і виявиться надмірна функція холінорецептора. Саме це здійснює холінестераза, що миттєво гідролізує ацетилхолін.

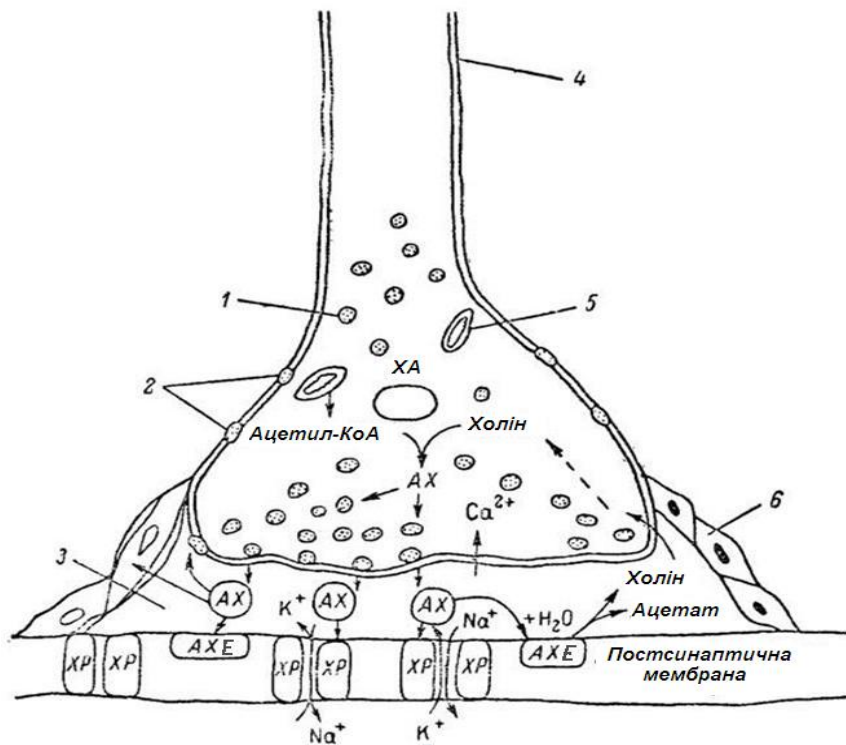


Рис. 5. Основні структурні елементи і схема функціонування холінергічного синапсу (Голіков, Фішзон-Рисс, 1978).

1 - синаптичні бульбашки; 2 - пресинаптичні центри зв'язування ацетилхоліну; 3 – синаптична щілина; 4 - мієлінова оболонка; 5 - мітохондрії; 6 - шваннівські клітини; ХР - холінорецептор; АХ - ацетилхолін; АХЕ - ацетилхолінестераза; ХА – холінацетилаза.

Каталітична активність холінестерази перевершує майже усі відомі ферменти: за різними даними, час розщеплення однієї молекули ацетилхоліну складає біля однієї мілісекунди. Здійснення такого потужного каталітичного ефекту забезпечується наявністю в молекулі холінестерази

певних ділянок (активних центрів), що мають виключно добре виражену реакційну здатність стосовно ацетилхоліну.

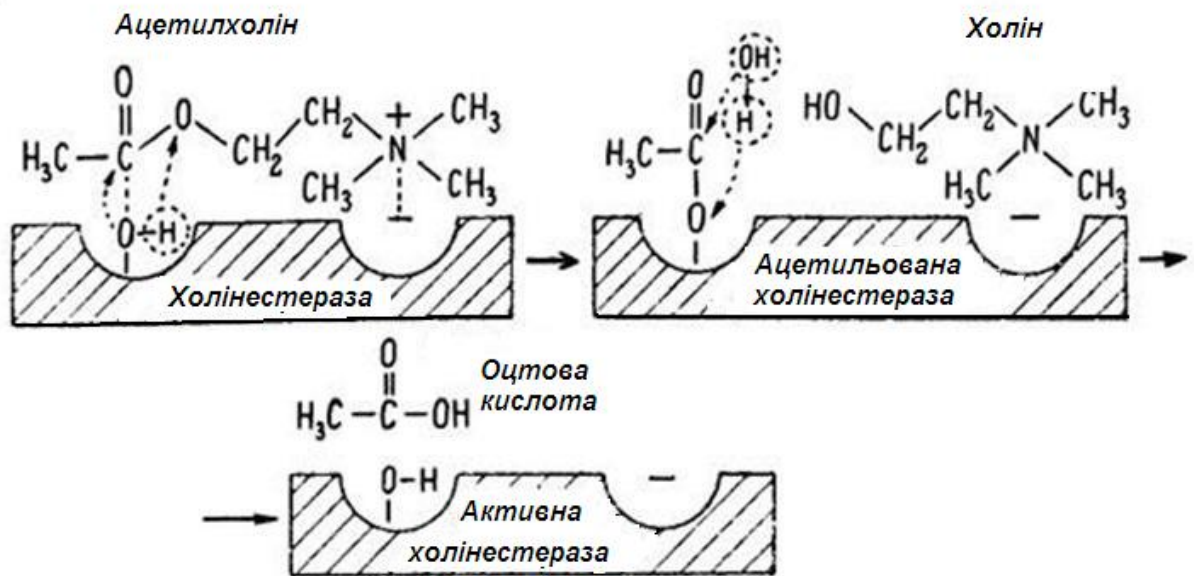


Рис.6. Ферментативний гідроліз ацетилхоліну (пояснення в тексті).

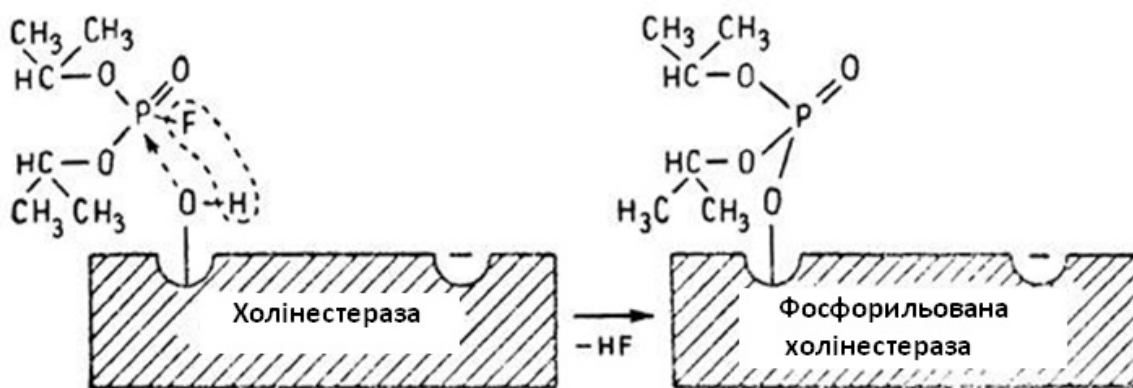
Будучи простим білком (протеїном), що складається тільки з одних амінокислот, молекула холінестерази, як тепер відомо, виходячи з її молекулярної маси, містить від 30 до 50 таких активних центрів.

Як видно з рис.6, ділянка поверхні холінестерази, що безпосередньо контактує з кожною молекулою медіатора, включає 2 центри, розташованих на відстані 0,4 - 0,5 нм: аніонного, такого, що несе негативний заряд, і естеразного. Кожен з цих центрів утворений певними групами атомів амінокислот, що становлять структуру ферменту (гідроксилом, карбоксилом та ін.). Ацетилхолін завдяки позитивно зарядженому атому азоту (так званої катіонної голівки) орієнтується за рахунок електростатичних сил на поверхні холінестерази. При цьому відстань між атомом азоту і кислотною групою медіатора відповідає відстані між активними центрами ферменту. Аніонний центр притягує до себе катіонну голівку ацетилхоліну і тим самим сприяє зближенню його ефірної групи з естеразним центром ферменту. Потім рветься ефірний зв'язок, ацетилхолін розділяється на 2 частини: холінову і оцтову, залишок оцтової кислоти приєднується до естеразного центру

ферменту і утворюється так звана ацетилювана холінестераза. Цей вкрай неміцний комплекс миттєво піддається спонтанному гідролізу, що звільняє фермент від залишку медіатору і призводить до утворення оцтової кислоти. З цього моменту холінестераза знову здатна виконувати каталітичну функцію, а холін і оцтова кислота стають початковими продуктами синтезу нових молекул ацетилхоліну.

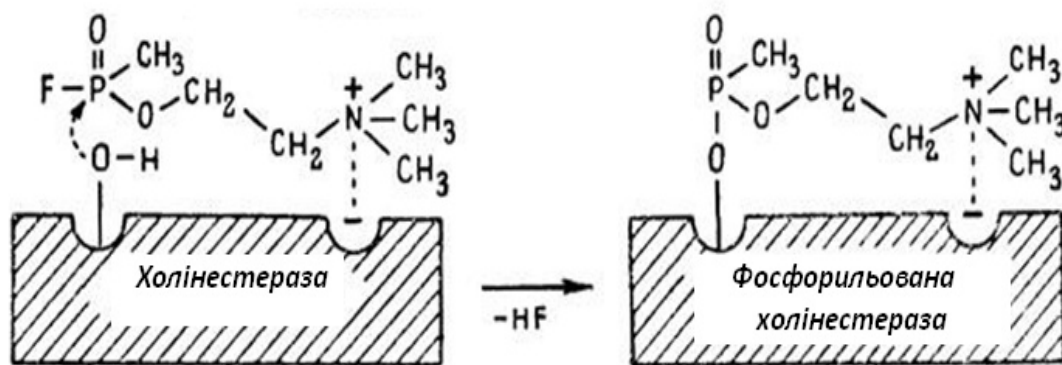
Механізм дії фосфорорганічних сполук

Багато ФОС внаслідок особливої хімічної спорідненості до холінестерази інгібують, тобто блокують, її молекули за допомогою взаємодії з естеразним центром. Як це видно з приведеної схеми, молекула фосфорорганічної отрути реагує з гідроксильною групою ферменту, причому аніонний його центр участі в реакції не приймає:



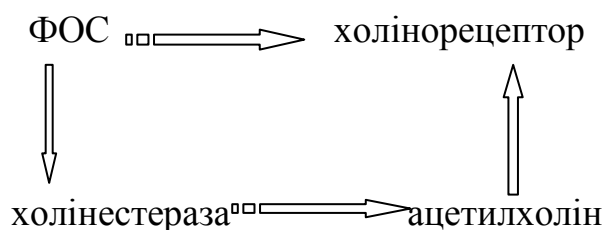
Проте на початку 50-х років в Швеції в лабораторії Таммеліна були синтезовані такі ФОС, які реагують і з аніонним центром ферменту. При цьому хіміки вважали, що якщо отрута буде схожа за структурою з природним субстратом холінестеразою (ацетилхоліном), то він буде проявляти сильнішу інгібуючу дію на фермент. І дійсно, такими потужними антихолінестеразними речовинами виявилися сполуки, які містять у своєму складі залишок холіну, як наприклад метилфторфосфорилхолін. Абсолютно природно, що при його взаємодії з холінестеразою позитивно заряджений атом азоту реагуватиме з аніонним центром ферменту. Це забезпечує додатковий контакт отрути з активною поверхнею холінестерази і робить зв'язок між ними міцнішим:

Метилфторфосфорилхолін



Можна уявити також одномоментне інгібування однією молекулою метилфторфосфорилхоліну двох молекул ферменту : одну аніонним, другу - естеразним центрами. Отрути Таммеліна виявилися в десятки разів токсичнішими, ніж навіть така сильнодіюча ФОС, як зарин. Фосфорильована холінестераза, що утворилася, на відміну від ацетильованої є сполукою досить міцною і не піддається мимовільному гідролізу. Виявилось, що процес інгібування холінестерази є двоетапним. Спочатку, на першому етапі, відбувається зворотне, тобто неміцне, її блокування, і лише на другому етапі настає необоротне блокування ферменту. Обидва ці етапи є наслідком складної, до кінця ще не з'ясованої молекулярної перебудови в комплексі "ФОС - холінестераза". Забігаючи дещо вперед, відмітимо значущість цього явища для практики застосування деяких антидотів, дія яких полягає в розриві хімічного зв'язку між отрутою і ферментом. Таким чином, під впливом антихолінестеразних речовин гальмується руйнування молекул ацетилхоліну і він продовжує чинити безперервну дію на холінорецептори. Отже, отруєння ФОС є не що інше, як генералізоване перезбудження холінорецепторів, що викликає інтоксикацію ендogenous, тобто тим, що має внутрішнє походження, ацетилхоліном. Ось чому основні симптоми отруєння ФОС можна трактувати як прояв надмірної, недоцільної для організму діяльності ряду структур і органів, яка забезпечується ацетилхоліновою медіацією (передусім це - функція нервових клітин, посмугованих і гладких м'язів, різних залоз).

Нині є докази безпосереднього збудливого впливу деяких ФОС на холінорецептори. Тим самим не виключається, що ФОС проявляють токсичний ефект, оминаючи холінестеразний механізм:



В останні 30 років токсикологи все частіше звертають увагу на цю особливість механізму впливу ФОС на біоструктури. Зокрема, така їх неантихолінестеразна дія проявляється в прямому збудженні Н-холінорецепторів, від чого, як показують експериментальні дані, у свою чергу залежать нікотиноподібні ефекти ФОС. В той же час їх мускарин - подібна дія тепер розглядається як результат інгібування холінестерази.

Що стосується порівняльної вираженості мускаринових і нікотинових ефектів у різних антихолінестеразних речовин, то, згідно з дослідженням В.Б. Прозоровського можна розглядати 3 їх групи:

- 1) що викликають переважне збудження М-холінорецепторів (езерин, нібуфін, хлорофос);
- 2) що викликають збудження як М-, так і Н-холінорецепторів (фосфакол, армін, диізопропілфторфосфат);
- 3) що викликають переважну дію на Н-холінорецептори (прозерин, тіофос, меркаптофос).

Отже, принаймні теоретично, можна вважати, що при отруєнні антихолінестеразними отрутами, в тому числі ФОС, антидотами могли б бути:

- 1) речовини, які вступають в пряму хімічну взаємодію з отрутами;
- 2) речовини, що гальмують синтез і вихід ацетилхоліну в синаптичну щілину;
- 3) речовини, що заміщають пошкоджений отрутами фермент (препарати холіноестерази);

4) речовини, що перешкоджають контакту отрути з ферментом і тим самим захищають його від токсичної дії;

5) речовини, що перешкоджають контакту ацетилхоліну з холінорецептором;

6) речовини, які поновлюють активність ферменту за допомогою витіснення отрути з його поверхні (реактивуючі структуру холінестерази).

Численні токсикологічні експерименти показали, що всім цим речовинам властива та або інша ступінь специфічної дії на токсичний процес, проте найбільш практичне значення мають 2 останні групи протиотрут. Розглянемо детальніше механізми їх дії.

Атропін та атропіноподібні речовини

Антидотний механізм, про який піде мова, полягає у блокуванні молекулами протиотрути холінорецепторів і в перериванні або гальмуванні внаслідок цього медіаторної функції ацетилхоліну. Речовини такого типу дії дістали у фармакології назву *холінолітиків*. Окрім вже знайомого нам атропіну нині знаходять застосування амізил, амедин, бензацин, апрофен, пентафен, тропацин, спазмолітин, мепаніт і інші препарати, частина з яких значно перевершує атропін за силою дії. До того ж атропін блокує переважно М-холінорецептори і мало впливає на нікотин-подібну дію ФОС (менше усуває порушення в передачі імпульсу з нерва на м'яз, діяльності серця, надниркових залоз і деякі інші симптоми). В той же час такі холінолітики, як пентафен, циклодол, динезин, а також *гангліоблокатори* - гексоній, пентамін та ін., проявляючи антимускаринову дію, одночасно послаблюють нікотин-подібні ефекти ФОС. Тому при отруєнні антихолінестеразними речовинами найраціональнішим вважається комбіноване застосування різних холінолітиків. Так, в одній з робіт професора Ю. С. Кагана була показана висока ефективність комбінації пентафену і мепаніту при отруєнні тварин меркаптофосом - високотоксичним інгібітором холінестерази. Автор враховував при цьому дані, отримані в лабораторії професора М. Я. Міхельсона, про неоднакову дію на ті або інші ланки нервової системи різних

холінолітиків, що є третинними амінами (пентафен) або ті, що мають у своєму складі четвертинний азот (мепанит). В зв'язку з цим, необхідно мати на увазі результати дослідів, наведені у вже згаданій роботі В.Б.Прозоровського, який показав, що отруєння антихолінестеразними речовинами, які переважно збуджують М-холінорецептори, легко попереджаються і лікуються за допомогою одних М-холінолітиків (наприклад, атропіном). Якщо ж останні застосовувати при отруєнні речовинами, що діють головним чином на Н-холінорецептори, то вони виявляються практично неефективними, а антидотний ефект досягається тільки при використанні Н-холінолітиків (наприклад, пентафену). Ці цікаві дані, що підтверджують високу специфічність холінолітичних протиотрут, доповнюються встановленою необхідністю обов'язкового комбінування М-холінолітиків з Н-холінолітиками для успішного лікування отруєнь речовинами, що збуджують як М-, так і Н-холінорецептори.

У чому ж полягає молекулярний механізм дії холінолітичних антидотів?

Передусім потрібно відзначити структурну схожість холінолітиків, у тому числі атропіну, з ацетилхоліном і деякими ФОС (рис.7). Ця обставина, мабуть, неабиякою мірою визначає хімічну спорідненість цих протиотрут і низки ФОС до холінорецептору, а також існування конкурентного антагонізму між ними і медіатором за зв'язок з рецептором. При цьому в певних дозах холінолітик проявляє велику здатність взаємодіяти з холінорецептором, ніж медіатор, і навіть може витіснити останній з холінорецептора. Зрозуміло, такий антидот блокуватиме і нормально функціонуючі холінорецептори, вільні від надлишку ацетилхоліну. Ось чому антидоти типу атропіну можуть застосовуватися не лише з лікувальною, але і з профілактичною метою: попереднє введення тваринам 1 мл 0,1%-вого водного розчину сульфату атропіну (1 мг) внутрішньом'язово або підшкірно запобігає або різко послаблює отруєння антихолінестеразними речовинами.

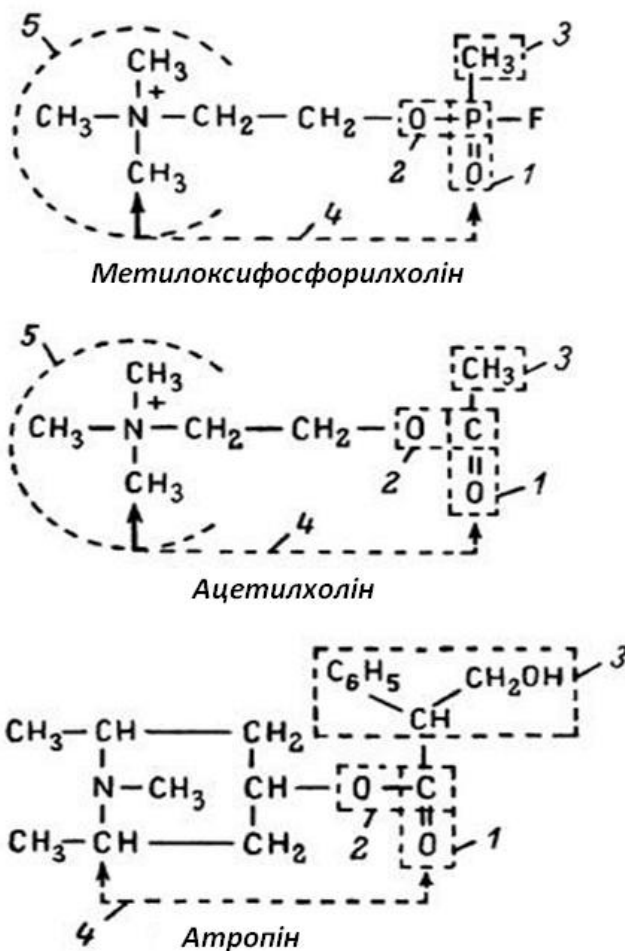


Рис. 7. Хімічна будова молекули високотоксичної ФОС, ацетилхоліну і атропіну (Gille, 1971).

1 - подвійний зв'язок ($C=O$ або $P=O$); 2 - ефірний зв'язок; 3 - алкільна група у Р- або С-атому; 4 - однакова відстань між центрами дії; 5 - катіонна голівка молекули.

Молекулярна суть холінолітичного антидотного ефекту ілюструється рис.8, де в якості холінолітика взято один із синтетичних атропіноподібних препаратів і приведена ймовірна схема його взаємодії з холінорецептором. В результаті такої взаємодії обидва білкові ланцюги холінорецептору як би зшиваються і проведення нервового імпульсу стає неможливим. Таким чином, холінолітичні антидоти, утворюючи з холінорецептором комплекс, недоступний для ацетилхоліну, на більш-менш тривалий термін вимикають

рецептор з механізму нервової передачі, що і визначає їх дієвість при отруєннях антихолінестеразними отрутами.

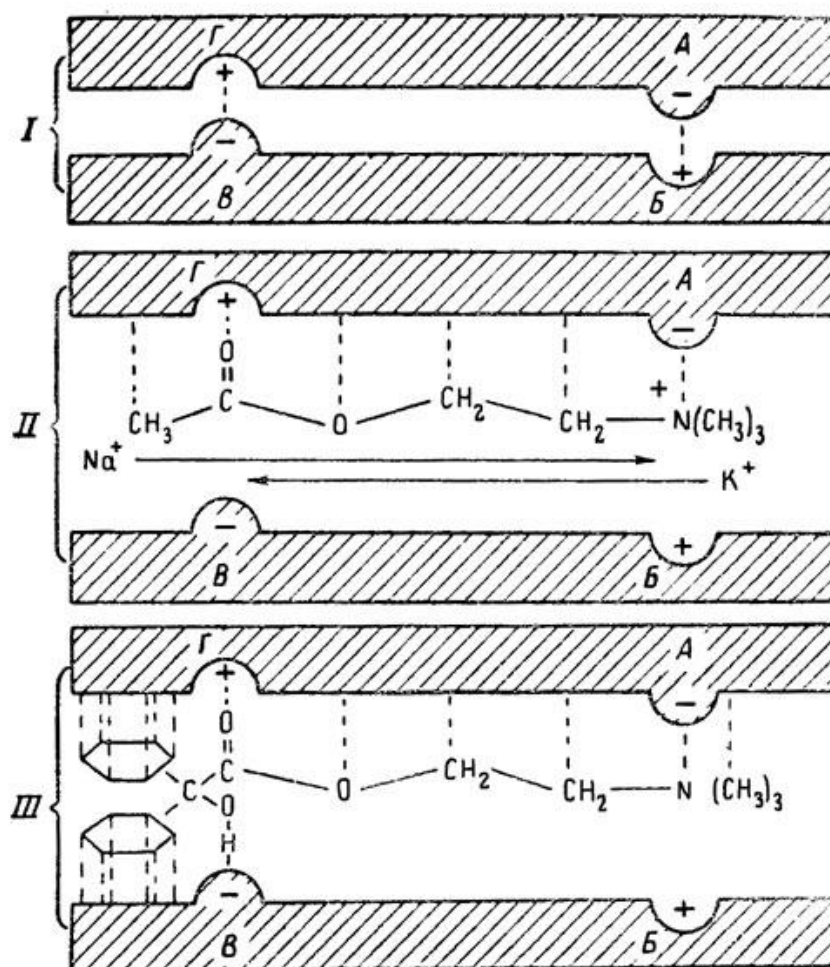


Рис. 8. Схематичне зображення активної ділянки холінорецептора (ХР), взаємодії ацетилхоліну з ХР і взаємодії холінолітичного антидоту з ХР (Ковальов, Голиков, 1962).

Рецепторна частина ХР (I) побудована з двох білкових молекул, на поверхні яких існує 2 активні центри. В одному з них - аніонному - білкові ланцюги пов'язані іонними зв'язками (A---Б), в іншому - естерофільноводневими (У---Г). Молекула ацетилхоліну, взаємодіючи з рецептором (II), приєднується своїм катіонним кінцем до аніонного центру, розриваючи зв'язок А---Б. Естерове угруповання ацетилхоліну з'єднується з естерофільним центром, розриваючи водневий зв'язок В---Г. В результаті в структурі рецепторного білка виникає розрив, утворюється коридор, по якому здійснюється вирівнювання концентрацій іонів K^+ і Na^+ зовні і всередині клітини, нервовий імпульс проходить через синапс. Молекула холінолітика (III) вимикає ХР з механізму нервової передачі.

Важливо мати на увазі, що успішне лікування розвинутої інтоксикації ФОС досягається лише високими дозами атропіну й інших холінолітиків, причому у важких випадках їх ефективна разова доза може перевищувати у декілька разів встановлену добову терапевтичну дозу. Це пов'язано з тим, що на фоні надмірної функції холінорецепторів чутливість їх до холінолітиків різко знижується. Відомі випадки важких отруєнь ФОС, для лікування яких було витрачено декілька сотень міліграм атропіноподібних речовин. Крім того, обмежена тривалість дії цих препаратів диктує необхідність багатократного введення їх в організм при гострих отруєннях. Але тут хворого очікує небезпека переатропінізації, ознаки якої (сухість і почервоніння шкіри та слизових оболонок, серцебиття, шум у вухах, галюцинації, розширення зіниць) вказують на необхідність негайного припинення антидотної терапії. Американський центр по лікуванню отруєнь рекомендує скасовувати введення холінолітиків, як тільки в отруєного звуження зіниці зміниться її розширенням. Зрозуміло, що препарати, які знижують силу і тривалість дії холінолітиків при їх тривалому застосуванні в великих дозах, запобігатимуть надмірному пригнібленню холінорецепторів. Одним з них виявився полівінол - синтетичний колоїдний замінник плазми, який зручно комбінувати з атропіноподібними речовинами.

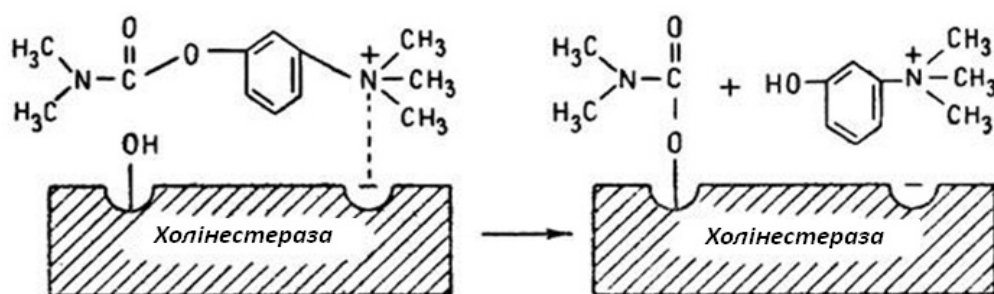
У зв'язку з явищами переатропінізації ми зробимо невеликий відступ. Передусім слід відмітити, що вживання у великих дозах (кількостях) настоїв з рослин родини пасльонових або випадкове потрапляння в їжу атропіноподібних речовин може призвести до отруєнь, які протікають з характерними порушеннями вищої нервової діяльності. Про таких отруєних в народі кажуть: "Блекоти об'ївся". У них порушується орієнтування в часі і просторі, мова стає невиразною, виникають яскраві зорові галюцинації, марення, порушується координація рухів, з'являється рухове збудження. Ось як розвиваються у людей симптоми отруєння залежно від дози атропіну (мг):

Сухість шкіри, уповільнення пульсу0,5

Сухість у роті, спрага0,5-1

Розширення зіниць, збільшення частоти пульсу	1-2
Занепокоєння, м'язова слабкість, затруднене ковтання, головний біль	3-5
Максимальне розширення зіниць, порушення м'язової координації	7
Апатія, галюцинація, марення, втрата свідомості	10

Щось подібне спостерігається при потраплянні в організм синтетичних психотоміметиків - похідних гліколевої кислоти, наприклад дитрану та бенактизину. Ці отрути виявилися речовинами, які блокують переважно М-холінорецептори головного мозку і тим самим затрудняють або спотворюють передачу нервових імпульсів в центральних холінергічних структурах [36]. Абсолютно очевидно, що їх функціональними антагоністами могли б бути речовини, які сприяють стабілізації ацетилхоліну в синапсах. І дійсно, виражений антидотний ефект при отруєннях холінолітичними сполуками можна спостерігати, наприклад, при застосуванні деяких зворотних інгібіторів холінестерази, тобто речовин, тимчасово, нестійко пригніблюючих фермент. Серед них - прозерин, який взаємодіє з холінестеразою за наступною схемою:



При цьому молекула прозерину, завдяки позитивно зарядженому атому азоту, орієнтується за рахунок електростатичних сил на поверхні холінестерази. На відміну від комплексу "Отрута - фермент" комплекс прозерину з холінестеразою порівняно неміцний і впродовж 2 - 4 г піддається

спонтанному гідролізу, що призводить до відновлення активності ферменту. Проте, ймовірно із-за наявності в молекулі прозерину позитивно зарядженого четвертинного атома азоту, він слабо проникає через гематоенцефалічний бар'єр і тому недостатньо взаємодіє з холінестеразою головного мозку. Цього недоліку позбавлений інший антихолінестеразний препарат – Фізостигмін (езерин), рослинний аналог прозерину. Цей алкалоїд є діючим початком отруйних калабарських бобів - африканської тропічної рослини *Physostigma venenosum Balf.*, яка вживалася жителями Західної Африки для виробництва "божого суду" над тими, що провинилися. Практично використовується саліцилат фізостигміну, який при вживанні внутрішньо в дозі близько 3 - 4 мг чинить антидотну дію. Можна припустити, що і ФОС як антихолінестеразні речовини проявлятимуть подібну дію. Тому немає нічого дивного в тому, що такі лікарські препарати з групи ФОС, як фосфакол і армін, вже в малих дозах знімають симптоми інтоксикації холінолітичними отрутами.

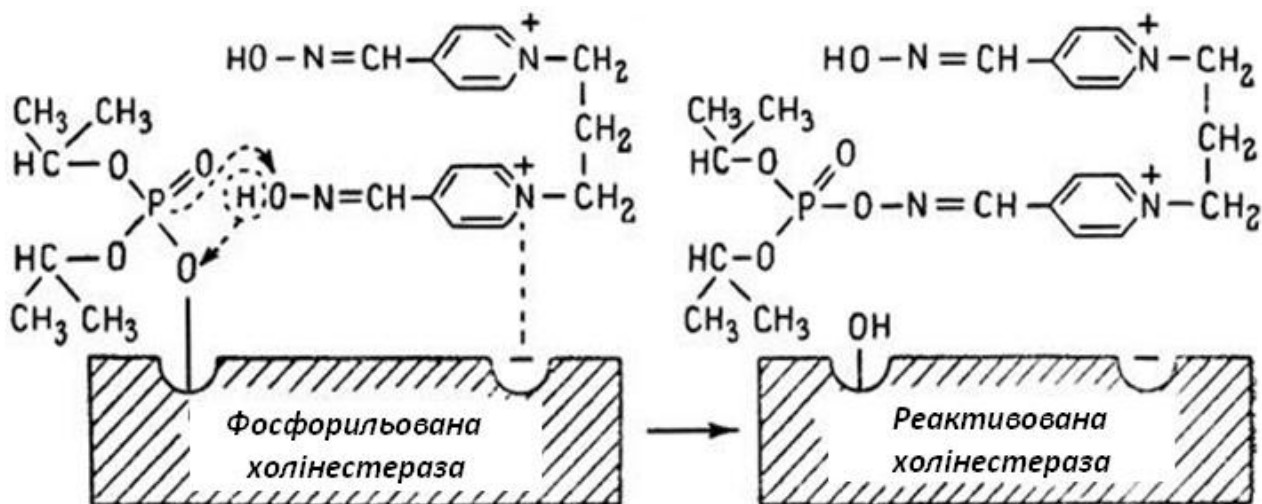
Ще про одну групу антагоністів холінолітиків необхідно згадати. Це речовини, які збуджують холінорецептори, тобто ті, що діють подібно до ацетилхоліну. До них відносяться такі синтетичні препарати, як ацетилхолінхлорид, карбохолін, а також рослинний алкалоїд пілокарпін. При цьому, на відміну від ацетилхоліну, антидотні ефекти карбохоліну і пілокарпіну проявляються впродовж тривалішого часу, оскільки ці препарати не гідролізуються під впливом холінестерази. Потрібно мати на увазі, що в основі захисної дії речовин типу ацетилхоліну лежить їх конкурентний антагонізм з атропіноподібними сполуками за зв'язок з однією й тією ж біохімічною структурою - холінорецептором. Так реалізується різноспрямована дія двох груп речовин на одні й ті самі фізіологічні функції.

Як це на перший погляд не парадоксально, зворотні інгібітори холінестерази можуть проявляти себе і як антидоти ФОС. Така їх дія ґрунтована на захисті холінестерази від стійкого пригніблення отрутою. Наприклад, попереднє введення прозерину тваринам знижує відсоток їх загибелі при отруєнні смертельними дозами ФОС. Але введення прозерину

на фоні вираженої дії отрути, навпаки, посилює його токсичність. Мабуть, тут вже відбувається потенціювання дії зворотного і незворотного інгібіторів холінестерази.

Реактиватори холінестерази

Другий практично значущий антидотний механізм при отруєннях антихолінестеразними речовинами, як вже відзначалося, полягає у відновленні (реактивуванні) каталітичної функції ацетилхолінестерази. Принцип реактивації полягає в тому, що досить сильний реагент, яким є антидот, руйнує хімічний зв'язок між отрутою і ферментом. Отже, антидотний ефект проявляється вже після того, як токсична речовина інактивувала біохімічну рецептивну структуру. Більш цінними антидотами такого роду є хімічні речовини, яких об'єднує наявність в молекулі оксимної ($=N-OH$) групи і які дістали назву оксимів. З великого їх числа слід передусім назвати ті, які знаходять практичне застосування : дипіроксим (ТМБ- 4), пралідоксим (2-ПАМ), ізонітрозин, токсогонін. Механізм їх реактивуючої дії можна бачити на прикладі взаємодії дипіроксиму з комплексом "Диізопропілфторфосфат - холінестераза" :



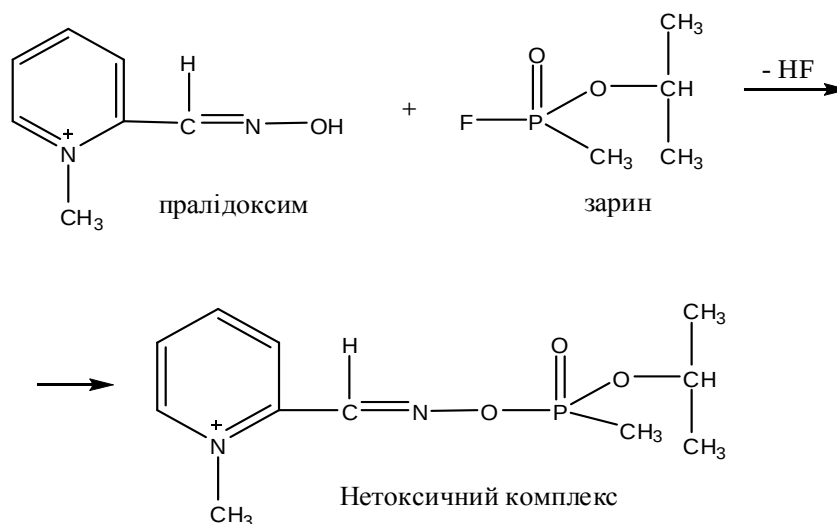
Як видно зі схеми, наявність позитивно зарядженого азоту в молекулі дипіроксиму допомагає її зближенню з інгібованим ферментом. При цьому рветься зв'язок отрути з холінестеразою і відновлюється її структура і функція. Потім реактиватор взаємодіє з отрутою, утворюючи нетоксичний

комплекс "Дипіроксим - ФОС", який надалі перетворюється на нешкідливі для організму продукти. Із структури дипіроксиму виходить, що одна його молекула може одномоментно брати участь в процесі реактивації 2 молекул ферменту. Це, мабуть, лежить в основі високої антидотної активності цього препарату. Але реактиватори холінестераз дуже ефективні також при профілактичному введенні в організм, що пов'язано з їх здатністю оборотно гальмувати холінестеразу (ймовірно, подібно прозерину) і тим захищати її від подальшого пригніблення ФОС.

Дуже важливо прагнути ввести отруєному реактиватор в максимально короткі терміни від моменту проникнення отрути в організм, оскільки відірвати отруту від ферменту практично можна лише на етапі оборотного його інгібування. Ясно також, що чим довше цей етап, тим більше шансів на успіх застосування реактиваторів. Для ряду сильнодіючих ФОС цей час складає приблизно 30 - 100 хв.

При отруєнні антихолінестеразними речовинами найбільш виражену антидотну дію реактиватори мають тоді, коли вони застосовуються спільно з холінолітиками. Саме така комбінація вважається найраціональнішою, тим паче, що реактиватори значно посилюють антидотну дію холінолітиків. Це, наприклад, було показано в роботах зарубіжного дослідника Келле і в нас Г. К. Шеїним. Так, Г. К. Шеїн встановив, що дипіроксим спільно з атропіном і арпеналом дає виражений антидотний ефект при дії смертельних доз ФОС, тоді як самі ці холінолітики в тих же дозах не рятували тварин від загибелі.

Останнім часом з'явилися експериментальні данні щодо властивостей реактиваторів холінестераз безпосередньо реагувати з ФОС з утворенням нетоксичних комплексів або необоротно трансформувати їх молекули, або ж прискорювати їх гідроліз в організмі. Це, наприклад, можна проілюструвати реакцією пралідоксиму із зарином:



Така дія оксимів неймовірно зростає у разі їх профілактичного застосування, що дає можливість захищати піддослідних тварин від смертельних доз деяких ФОС. Можна припустити, що в даному випадку антидот як би очікує отрути в організмі.

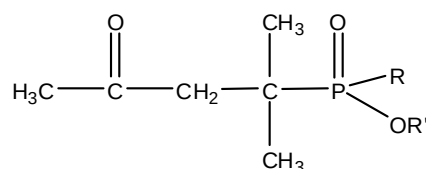
Ряд авторів допускає наявність у реактиваторів й інших антидотних властивостей. Так, не виключається, що оксими здатні взаємодіяти з холінорецепторами і навіть виконувати функцію холінестерази, тобто інактивувати ацетилхолін. Зокрема, існує думка, що реактиватор, з одного боку, здатний захищати холінорецептор від дії надлишку медіатору, а з іншої - взаємодіяти з комплексом "ФОС - холінорецептор", звільняючи останній від отрути. Усе це дає право вважати реактиватори холінестераз антидотами багатосторонньої дії.

У зв'язку з викладеним цікаве дослідження, яке доводить високу специфічність реактиваторів холінестераз як антидотів. Воно присвячене речовині під назвою севін, представникові нової групи антихолінестеразних

ядохімікатів, похідних карбамінової кислоти ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{OH})=\text{O}$) – карбаматів. Виявилось, що реактиватори з класу оксимів майже не впливають на розвиток інтоксикації севіном, і це пояснюється тим, що ця отрута блокує холінестеразу не за допомогою фосфорилування, а за рахунок взаємодії з естеразним пунктом ферменту його карбамінового угруповання (так зване

карбамінування). В той же час холінолітичні препарати (атропін, тропацин та ін.) проявляють при отруєнні карбаматами виражену антидотну дію, що підкреслює провідне значення надмірної функції холінорецепторів при інтоксикаціях антихолінестеразними речовинами різної хімічної будови.

Завершуючи опис основних антидотних механізмів при отруєннях антихолінестеразними речовинами, звернемо увагу на цікаві результати однієї наукової роботи. Абсолютно несподівано захисна дія по відношенню до ФОС виявилася у самих ФОС. Академік Б.А. Арбузов із співробітниками [11] повідомили про нові властивості ряду ФОС з низькою токсичністю. Виявилось, що ФОС - похідні кетоалкілфосфінових кислот типу

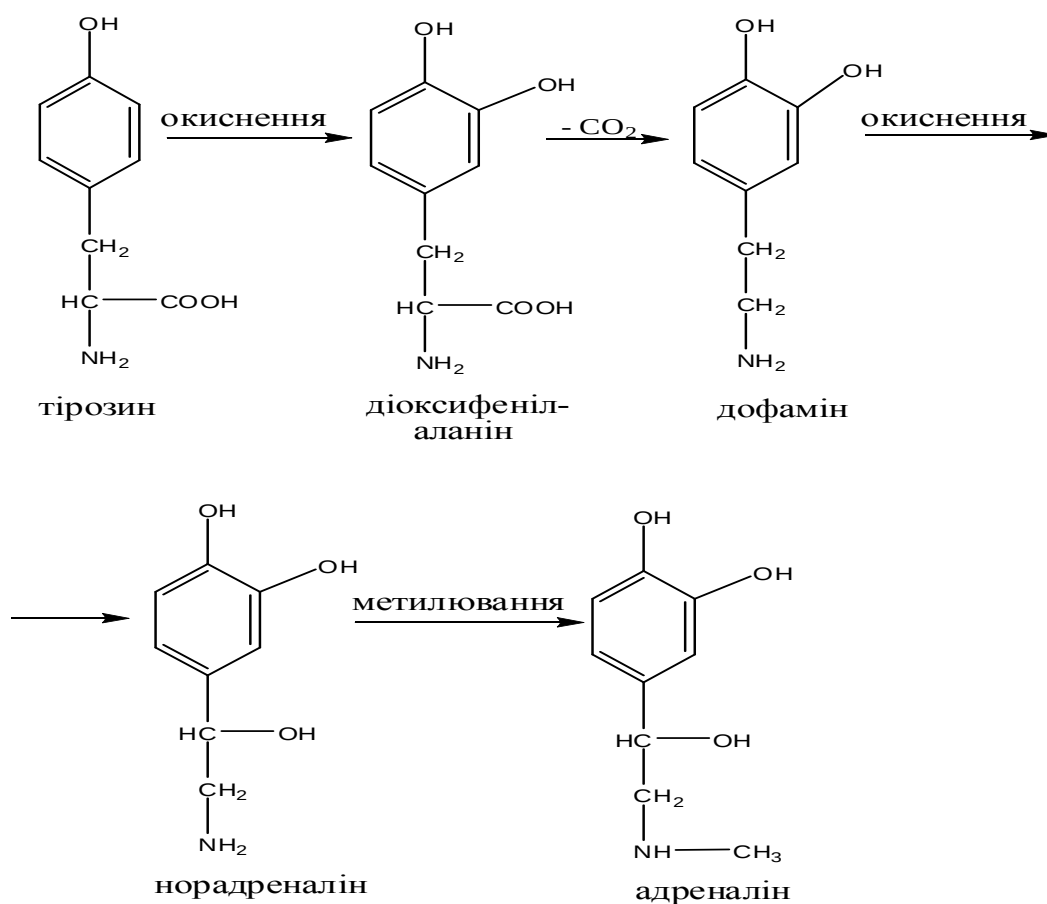


не проявляли антихолінестеразної дії. В той же час вони проявляли виражені антидотні властивості, але стосовно до токсичних ФОС, які пригноблюють холінестеразу. Вчені встановили, зокрема, що за допомогою препаратів, у яких $\text{R}=\text{OCH}_3$, а $\text{R}'=\text{CH}_3$, можна врятувати від загибелі 80-100% піддослідних тварин, отруєних абсолютно смертельними дозами таких сильнодіючих ФОС, як октаметил і фосфакол. Що стосується молекулярного механізму описаного ефекту "ФОС проти ФОС", то яких-небудь остаточних даних із цього приводу покищо немає. Відомо тільки, що стосовно холінестерази кетоалкілфосфонати не проявляють помітної реактивуєчої і захисної дії, але дещо підвищують її активність в організмі.

Уявлення про взаємозв'язок нервового імпульсу, токсичних речовин і протиотрут були б неповними, якби ми не розглянули структуру і функцію адренореактивних систем і токсикологічні особливості відповідних отрут і антидотів.

Адренергічні медіатори і рецепторні структури

Досі йшлося про речовини, які прямо або побічно пов'язані з функцією одного з хімічних передавачів нервового збудження - ацетилхоліну. Інший молекулярний механізм лежить в основі дії отрут і антидотів, що втручаються в обмін адреналіну і норадреналіну, - медіаторів другого типу, що дістали загальну назву катехоламінів. Біохімічним попередником цих речовин є життєво важлива амінокислота Тірозин:



Нині як медіатор розглядається також дофамін, який, як видно з приведеної схеми, є проміжним продуктом біосинтезу норадреналіну й адреналіну. Фізіологічна роль цих передавачів нервового імпульсу проявляється в центральних і периферичних структурах, які прийнято називати адренергічними на відміну від описаних раніше холінергічних, пов'язаних з ацетилхоліном. Встановлено, що катехоламіни мають виражені властивості регуляторів багатьох процесів життєдіяльності. Тому вони, передусім адреналін, часто розглядаються як гормональні речовини.

Не розглядаючи багатьох складних і до кінця ще не вивчених сторін біохімічної організації адренергічних систем, можна вважати, що викид норадреналіну (точніше, його суміші з адреналіном, що іменується симпатіном) в синаптичну щілину і подальшу його взаємодію з рецепторними структурами (адренорецепторами) є неодмінною умовою нормального функціонування відповідних відділів нервової системи. Адренорецептори, з якими взаємодіють катехоламіни, неоднорідні. Це підтверджується тим, що характер реакцій у відповідь різних органів навіть на один і той же катехоламін може бути неоднаковим, а один і той же орган може різнопланово реагувати на введення різних катехоламінів. У зв'язку з цим за пропозицією американського вченого Алквіста(1948 р.) прийнято розглядати 2 типи адренорецепторів : α - і β -адренорецептори. Збудження α -адренорецепторів пов'язане із звуженням кровоносних судин, збільшенням тону гладких м'язів і посиленням функції більшості відповідних органів і структур, а стимуляція β -адренорецепторів, навпаки, пригнічує діяльність цих органів, розширює кровоносні судини, підвищує частоту і силу скорочень серця.

Згідно з сучасними поглядами, адренорецептори представляють собою металопротеїди, що мають дволанкову будову з атомом заліза або марганцю в ролі сполучної ланки, що дозволяє одночасно фіксуватися на них 2 молекулам медіатора. Принаймні така структура приписується α -адренорецепторам (рис. 9).

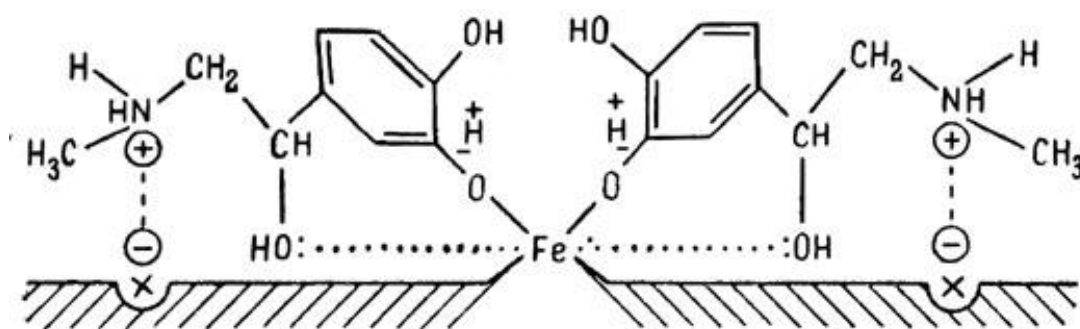


Рис. 9. Передбачувана схема фіксації адреналіну в активних центрах адренорецептивних структур (Комісаров, 1959).

Миттєва інактивація медіаторів в адренергічних синапсах здійснюється багатьма ферментами, з яких головне значення мають моноаміноксидаза і катехоламін-орто-метилтрансфераза (КОМТ) (рис. 10). Ці ферменти каталізують окислювальне дезамінування катехоламінів.

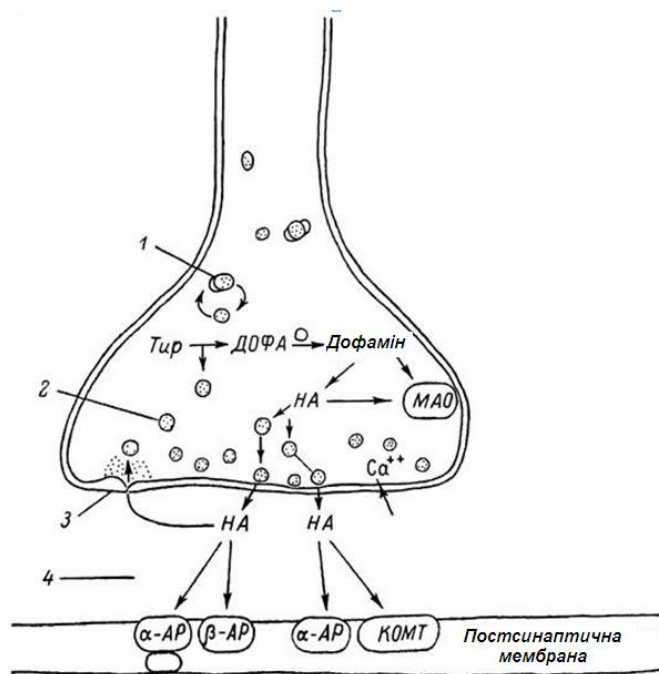


Рис. 10. Основні структурні елементи і схема функціонування адренергічного синапсу (Голіков, Фішзон-Рисс, 1978).

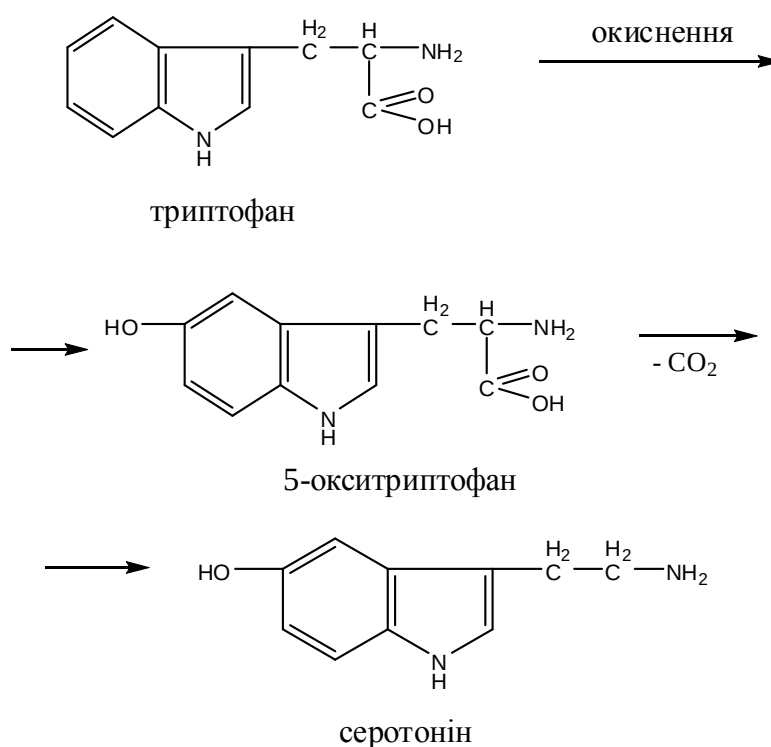
1 - гранули депонування норадреналіну (НА); 2 - синаптичні бульбашки; 3 - зворотне захоплення НА; 4 - синаптична щілина; КОМТ - катехоламін-орто-метилтрансфераза; MAO - моноаміноксидаза; ДОФА - діокси-фенілаланін; Тир - Тірозин; α-AP і β-AP - α- і β-адренорецептори.

Біохіміками більше вивчена структура і функція моноаміноксидази, яка на відміну від холінестерази є складним металопротеїдом, що має у складі своєї молекули активну каталітичну частину особливої хімічної структури, що іменується у біохімії простетичною, або коферментною і включає піридоксальфосфатну групу та атоми міді. У свою чергу піридоксальфосфат складається з піридоксину (вітаміну В6) і фосфорної кислоти. Згідно з прийнятими даними, саме піридоксин і мідь є найважливішими

компонентами активних каталітичних центрів моноаміноксидази і ряду інших ферментів, що дістали загальну назву піридоксальєвих.

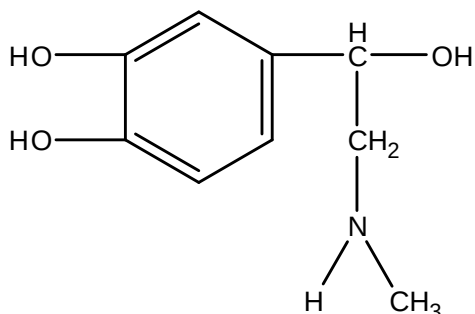
Серотонін

Результати експериментальних і клінічних досліджень дозволяють тепер з достатньою визначеністю говорити про існування такого медіатора нервового збудження, біохімічна роль якого пов'язана в основному з вищою нервовою діяльністю. Йдеться про серотонін (5-окситриптамін), який вважається хімічним передавачем нервових імпульсів в центральних синапсах головним чином стоволової частини головного мозку. Джерелом утворення серотоніну в організмі є одна з життєво важливих амінокислот - триптофан, яка під дією специфічного ферменту(оксидаза) перетворюється на 5-окситриптофан, а останній декарбоксилює (втрачає CO_2) і перетворюється на серотонін:



Зрозуміло, що після виконання медіаторної функції (тобто після дії на відповідні рецептори) молекули серотоніну, подібно до інших медіаторів, миттєво інактивуються. Це відбувається внаслідок дезамінування і окиснення під впливом ферменту моноаміноксидази. Отже, катехоламіни і серотонін

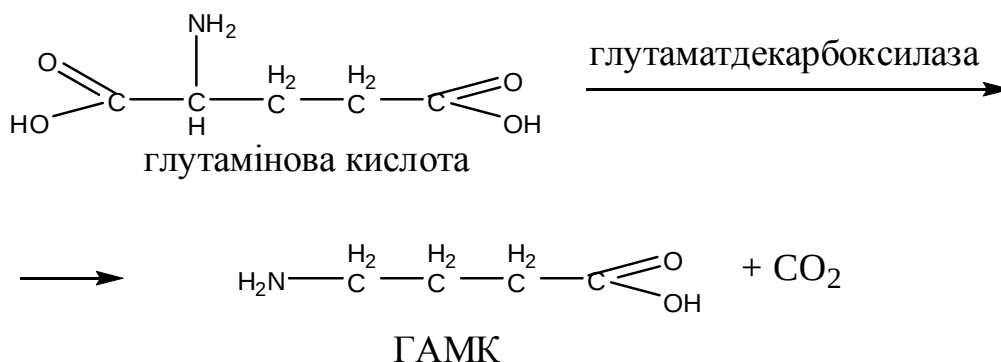
пов'язує спільність шляхів біотрансформації. В зв'язку з цим, цікаво порівняти хімічну структуру адреналіну і серотоніну. Якщо допустити, що етиламінова група адреналіну зігнута, то по своїй конфігурації його молекула представляє собою розірваний індолий гетероцикл:



Грунтуючись на такій точці зору, можна припустити, що біоструктури, з якими взаємодіє серотонін, близькі по своїй будові з адренорецепторами. Подібність хімічної будови серотоніну з речовинами, близькими до адреналіну, має значення для розуміння молекулярного механізму дії деяких психотоміметичних отрут.

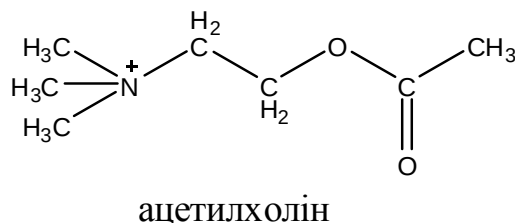
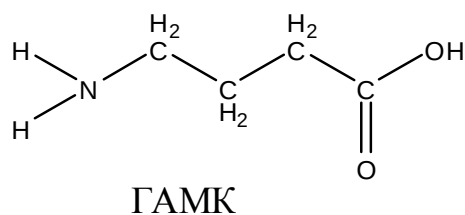
Гамма-аміномасляна кислота

В останні 25 років все більшу увагу біохіміків, фармакологів, токсикологів привертає ще один медіатор передачі імпульсів в нервовій системі - гамма-аміномасляна кислота (ГАМК). Цей медіатор є нормальним продуктом обміну речовин у ссавців і утворюється з глютамінової кислоти при дії піридоксалевого ферменту глютаматдекарбоксилази :



Тепер з'ясувалося, що ГАМК гальмує розвиток і проведення імпульсів в центральній нервовій системі. Отже, можна вважати, що по своїй біохімічній

дії ГАМК є антагоністом тих ендогенних і екзогенних речовин, які викликають або стимулюють в нервовій системі збудливий процес. При роздратуванні гальмівних нервових структур виділяється ГАМК, яка долає синаптичну щілину і вступає у взаємодію з рецепторами постсинаптичної мембрани (ГАМК-рецепторами). За І.А. Ситинському, ГАМК-рецептор - субклітинна структура (фосфоліпідно-білковий комплекс) постсинаптичної мембрани з активними ділянками, які полегшують сорбцію медіатора на її поверхні. Не виключається, що ГАМК-рецептори, подібно до адренорецепторів, мають двочленну будову і, отже, можуть активуватися 2 молекулами медіатора. Медіаторну дію ГАМК в центральній нервовій системі можна також пояснити подібністю її хімічної і просторової будови з ацетилхоліном:



Тому враховується можливість конкурентного антагонізму цих медіаторів в їх дії на холінергічні рецепторні структури: взаємодія з ГАМК захищає холіорецептор від стимулюючого впливу ацетилхоліну.

Як і інші медіатори, ГАМК руйнується в постсинаптичних структурах за допомогою специфічного каталізатора. Ним є фермент ГАМК-трансаміназа. Важливо при цьому мати на увазі, що при інактивації ГАМК знову утворюється її попередник - глютамінова кислота. З іншого боку, закономірно, що блокада трансамінази приводить до надлишку ГАМК в синапсах.

Отрути - блокатори піридоксальових ферментів

Низка отрут вибірково впливає на медіаторну функцію катехоламінів, серотоніну і ГАМК. Один з них – сірковуглець (CS_2) - високотоксичне похідне дитіокарбамінової кислоти ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{S})\text{SH}$), що широко використовується у виробництві віскозних волокон, целофану, отрутохімікатів, чотирьохлористого вуглецю, а також в якості розчинника.

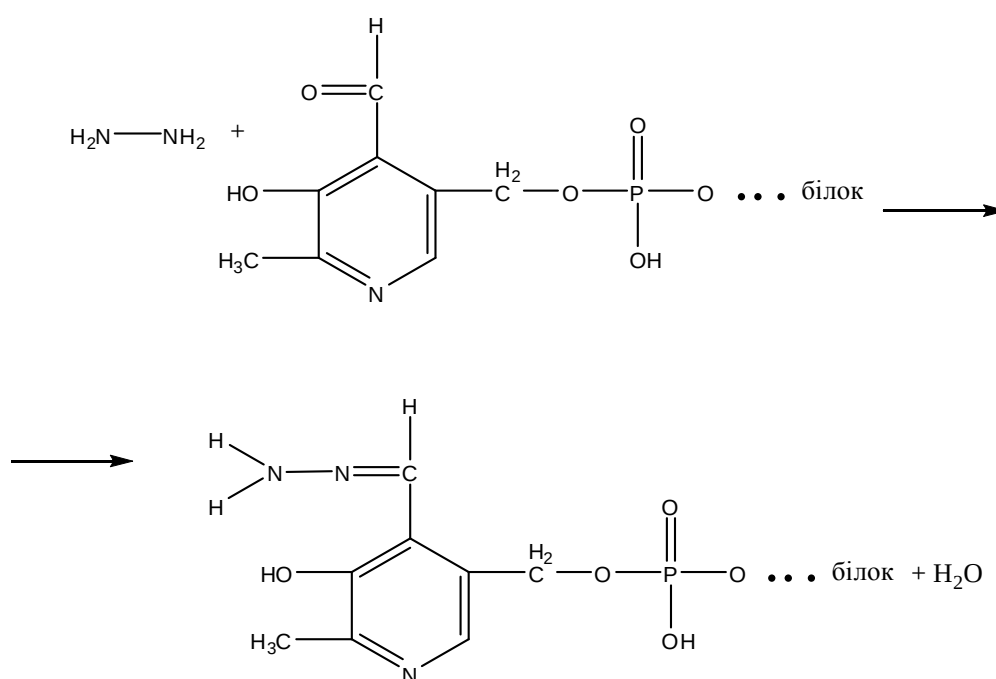
При попаданні сірковуглеця в організм через органи дихання, шкіру, заражену їжу і воду виникають характерні явища нейроінтоксикації. Спочатку відзначається збудження, порушення координації рухів, блювота, марення, а потім апатія, загальмованість, втрата пам'яті. У особливо важких випадках втрачається свідомість, пригнічуються або навіть зникають зіничні і сухожилльні рефлекси, порушується дихання і робота серця.

Роботами ряду дослідників, передусім радянських (З. Х. Чорний, Ж. І. Абрамова та ін.), з достовірністю встановлено, що сірковуглець є специфічним інгібітором моноаміноксидази. Це у свою чергу призводить до порушення обміну біогенних амінів, особливо окиснення серотоніну, накопиченню його і інших медіаторів в синапсах і до надмірної функції адренорецепторних структур. У разі такого механізму стає зрозумілим знайдений згаданими авторами при сірковуглецевій інтоксикації дефіцит в організмі вітаміну B_6 та міді. Потрібно мати також на увазі, що в організмі CS_2 зв'язується з іншими біоструктурами, що містять вільні сульфгідрильні і амінні групи. Виникаючим при цьому тіокарбаматним сполукам приписується здатність зв'язувати біоеlementи, у тому числі мідь, і тим самим порушувати функцію металомістких ферментів (моноаміноксидази та ін.).

Розглянемо далі токсикологічні особливості гідразину (N_2H_4) і його сполук, які широко використовуються в ракетній техніці і промисловості (виробництво пластмас, синтетичних смол, каучуку, барвників, вибухових речовин та ін.), як отрутохімікати та хімічні реактиви, а також в клінічній

медицині при лікуванні туберкульозу, пухлинних захворювань і в якості психофармакологічних засобів. Крім того, сполуки гідразину як сильні відновники застосовуються для стабілізації жирів, фруктових соків і інших продуктів, деякі з них використовуються як регулятори росту рослин. Незважаючи на відмінності в хімічній будові окремих представників цього класу сполук, їх об'єднують найважливіші ознаки резорбтивної дії, які мало залежать від шляхів попадання речовин в організм. При дії на організм великих доз гідразину і високотоксичних речовин, синтезованих на його основі, на перший план виступають розлади з боку нервової системи: головний біль, збудження, судоми, втрата свідомості, параліч, а також симптоми ураження печінки.

Тепер не викликає сумніву, що основним первинним об'єктом їх токсичної дії на молекулярному рівні є вже знайомий нам фермент глутаматдекарбоксилаза, а у взаємодію з отрутами вступає її кофермент - піридоксальфосфат. Один з можливих механізмів такої реакції представлений у вигляді наступної схеми:



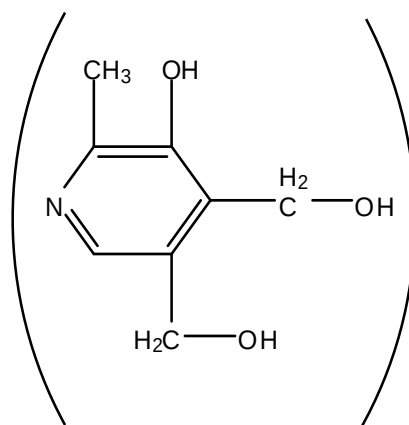
Таким чином, гідразин і його сполуки блокують реакцію перетворення глутамінової кислоти в ГАМК. Є дані, згідно з якими ряд гідразинів зв'язує також ГАМК-трансаміназу і, крім того, гальмує синтез піридоксальфосфату.

Таким чином ще більше ускладнюється ланцюг порушень передачі імпульсів в центральній нервовій системі, головним чином - гальмівних. Цим, проте, не обмежується механізм впливу даних отрут на організм. Доведено, що багато хто з них, подібно до сірковуглеця, інгібує і моноаміноксидазу, а отже, гальмують окислювальне дезамінування катехоламінів і серотоніну та призводять до їх накопичення в адренергічних структурах. Це у свою чергу викликає надмірну функцію адренорецепторів центральної нервової системи і, мабуть, лежить в основі виникнення таких симптомів, як психомоторне збудження, ейфорія і т. п.

Отже, багато отруйних речовин втручаються в обмін біогенних амінів за допомогою блокування піридоксальних ферментів. Грунтуючись на приведених молекулярних механізмах і за аналогією з антихолінестеразними отрутами, можна відзначити декілька раціональних напрямів антидотної терапії на розвиток інтоксикацій цими речовинами. Проте існуючі знання про структуру і біохімічні властивості адренореактивних систем і механізми інгібування піридоксальних ферментів дозволяють реалізувати (чи передбачити реалізацію в недалекому майбутньому) тільки ті з них, при яких здійснюється: а) замісна дія протиотрути і б) вплив на функцію адренорецептивних структур.

Вітамін В6, глютамінова кислота і препарати міді як антидоти

Вітаміни В₆, або піридоксин, згідно з експериментальними і клінічними



даними, проявляє виражені антидотні властивості при отруєннях сірковуглецем, іншими дитіокарбаматами і трихлоретиленом. Наприклад,

при сірковуглецевій інтоксикації під впливом піридоксину спостерігається зниження циркуляції отрути в крові і підвищення її виділення з сечею, що, мабуть, свідчить про утворення нетоксичного комплексу сірковуглецю з антидотом. Не менш цінний піридоксин і як антидот при інтоксикаціях гідразинів. Біохімічна роль його тут закономірна з урахуванням ферментного механізму дії цих отрут. А оскільки антидотний ефект піридоксину виявляється на тлі вже розвинутої інтоксикації, то не можна виключити здатність цієї речовини відривати молекули отрути від блокованих піридоксалевого ферментів з подальшою їх детоксикацією, тому діяти подібно реактиваторам холінестераз. Потрібно враховувати також, що введення в організм піридоксину як необхідного компонента названих ферментів полегшує і прискорює синтез нових їх молекул, а це, сприяє нормалізації порушеного обміну медіаторів і гальмуванню токсичного процесу. Перед нами, таким чином, приклад вдалого використання замісної протитрути - аналога одного з біохімічних об'єктів дії токсичної речовини. Тим самим для боротьби з отруєннями використовується спосіб, практичну значущість якого ще більше 50 років тому передбачив професор Н. В. Лазарев. Він писав: "...цілком природно сподіватися, що у цілому ряді випадків, вводячи ззовні "сирі матеріали", потрібні для синтезу ферменту, діяльність якого пригнічується отрутою, ми зможемо збільшити кількість цього ферменту, а отже частково винагородити клітини за втрату молекул останнього в результаті отруєння" [29]. Справедливість цих слів можна буде бачити і на прикладах використання інших антидотів.

Вітамін В₆ (у вигляді хлориду піридоксинонію) при гострих отруєннях рекомендується призначати у великих дозах. В той же час при хронічних формах отруєнь, а також з профілактичною метою застосовуються порівняно невеликі його кількості. Так, спеціально розроблена співробітниками Санкт-Петербурзького НДІ гігієни праці і професійних захворювань інструкція рекомендує для нормалізації функціональних зрушень в організмі при хронічній інтоксикації сірковуглецем щоденну дозу піридоксину, рівну 50 мг

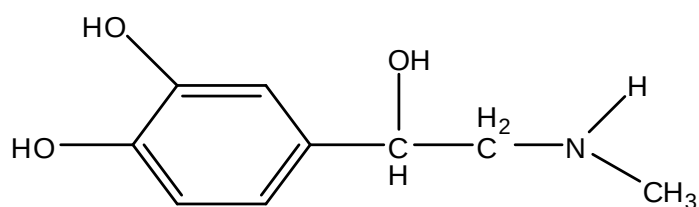
(1 мл 5%-вого розчину). З цією ж метою інструкція пропонує комбінувати піридоксин з глютаміновою кислотою. Механізм її дії, як вважають, полягає передусім в хімічному зв'язуванні отрути і прискоренні її виведення з організму. З іншого боку, в якості антидоту глютамінова кислота повинна розглядатися і як біохімічний попередник ГАМК. Ця її властивість може виявитися корисною для специфічної дії на розвиток і інших інтоксикацій, при яких порушується обмін цього медіатора.

Останнім часом для лікування різних порушень функціонування центральної нервової системи все більше використовується гаммалон - препарат гамма-аміномасляної кислоти. Його призначають всередину в пігулках по 0,25 г і для введення у вену у вигляді 5%-вого розчину. Можна припустити, що цей препарат знайде практичне застосування і як замісний антидотний засіб в першу чергу при отруєннях гідразинами.

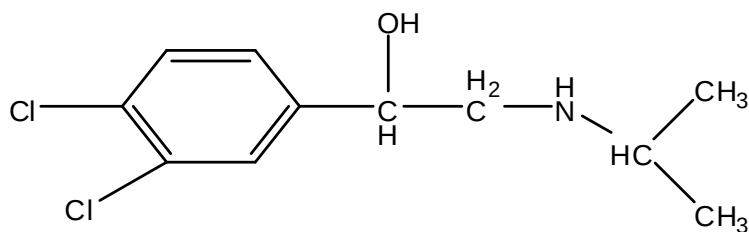
Той факт, що отрути-інгібітори моноаміноксидази мають хімічну спорідненість до міді, що входить до складу цього ферменту, давно наводив дослідників на думку про застосування цього мікроелементу при відповідних отруєннях. І справді, виявилось, що сполуки міді, зокрема оцтовомідна сіль, перешкоджають розвитку порушень обміну речовин при сірковуглецевій інтоксикації та інтоксикації гідрaziном, різко знижують накопичення цих отрут і продуктів їх перетворень в організмі, а також нормалізують метаболізм біогенних амінів. Усе це, поза сумнівом, свідчить про те, що препарати міді проявляють властивості антидотів. Цілком виправдані тому рекомендації до їх практичного застосування. Так, нині пропонується додатково вводити ацетат міді (спільно з піридоксином) в раціон лікувально-профілактичного харчування осіб, що контактують на виробництві з сірковуглецем й іншими дитіокарбаматами, а також обов'язково включати його в комплекс антидотних засобів при відповідних інтоксикаціях.

Адреноблокатори

Теоретично антидотним ефектом при інтоксикації отрутами-інгібіторами піридоксальних ферментів повинні володіти препарати, які оборотно, але швидко і на досить тривалий термін вимикають адренорецептори з механізму нервової передачі. Такі властивості має багато речовин, відомих у фармакології під назвою адреноблокаторів. Залежно від того, який тип рецепторів переважно блокується, їх підрозділяють на α - і β -адреноблокатори. До перших належать похідні ріжків (ерготамін, редергам), фентоламін, дибенамін, фенітрон. У числі других - пронеталол, індерал, дихлорізопротеренол, аптин, а також вітчизняний аналог індералу - анаприлін. Ці речовини, особливо β -адреноблокатори, все частіше використовуються в клініці внутрішніх хвороб при різних патологічних станах (наприклад, при хворобах серцево-судинної системи). Можна з впевненістю передбачити їх використання як антидоти для зняття явищ перезбудження адренорецепторів. Не виключено, що адреноблокатори виявляться корисними і для профілактики отруєнь інгібіторами моноаміноксидази, а також речовинами, безпосередньо стимулюючими функцію адренорецепторів. У передбачуваному механізмі дії адреноблокуючих антидотів можна помітити і структурний компонент. Це, наприклад, ілюструється зіставленням будови молекули адреналіну і β -адреноблокатора дихлорізопротеренолу :



адреналин



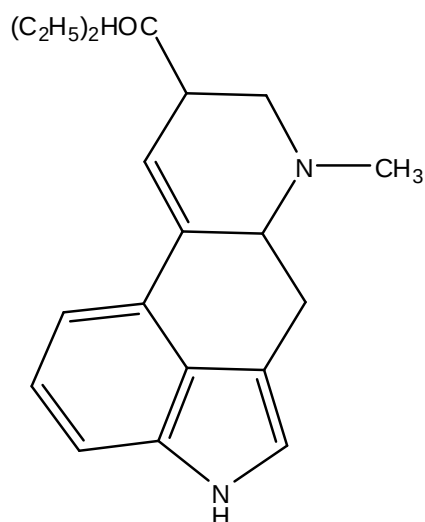
дихлорізопротеренол

Тому можна припустити, що конкурентний антагонізм цих речовин ґрунтується на приєднанні їх молекул до одних і тих же ланок адренорецепторної структури.

Таким чином, в перспективному плані адреноблокуючі сполуки можна розглядати як протиотрути. Діапазон їх терапевтичного застосування, що розширюється, поза сумнівом сприятиме впровадженню цих речовин в токсикологічну практику.

Диетиламід лізергінової кислоти і його антагоністи

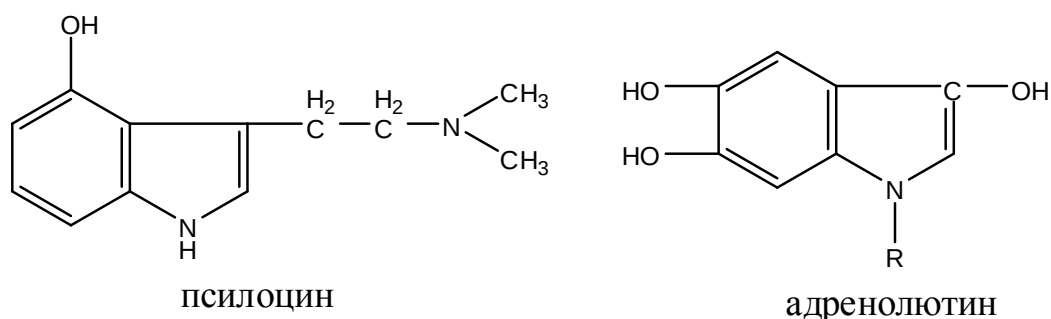
У зв'язку з токсичними порушеннями функціонування адренергічних систем заслуговують окремого розгляду деякі психотоміметичні речовини. Передусім це досить добре відомий діетиламід лізергінової кислоти (ДЛК) :



ДЛК - напівсинтетична речовина, отримана з житніх ріжків, яка завоювала за останні десятиліття в сімействі психоотрут головне становище. Пройшло вже понад 35 років відколи швейцарський фармаколог Гоффман став об'єктом випадкової токсичної дії ДЛК, декілька міліграм якої йому до цього вдалося отримати у вигляді кристалічної речовини. Поставивши на собі дослід, Гоффман виявив, що в дозі 0,25 мг ДЛК викликає різноманітні гостроплинні розлади психіки: порушується сприйняття довкілля і свого тіла, з'являються різні галюцинації, спотворюється емоційна діяльність і орієнтація в часі й просторі. Надалі було з'ясовано, що ДЛК може привести також до розвитку маніакального стану, психомоторного збудження. Нині вважається, що діюча доза ДЛК для людини дорівнює 0,07 - 0,15 мг, при цьому психотоксичний ефект відзначається впродовж 4 - 6 г.

На механізм дії психотоміметичних отрут типу ДЛК на центральну нервову систему не існує однозначного погляду. Вважають, що в мінімальних дозах ці речовини припиняють дію серотоніну, витісняючи його з поверхні рецептора і вступаючи з ним, таким чином, в конкурентні стосунки. З іншого боку, є дані за те, що великі дози препаратів типу ДЛК, блокуючи моноаміноксидазу, перешкоджають нормальному окисненню серотоніну і катехоламінів, а тому сприяють їх накопиченню в синапсах. Висловлюється також думка, що ДЛК підвищує чутливість центральних адренергічних рецепторів до дії вільних медіаторів. Тому передбачається, що

залежно від дози ДЛК або гальмується, або посилюється дія медіаторів на адренорецептори. Усе це призводить до порушення нормального проведення імпульсів в адренергічних структурах центральної нервової системи, що і розглядається як біохімічна основа тих або інших психічних розладів [36]. Останніми роками все частіше підкреслюється значення порушень при інтоксикації ДЛК нормального процесу біотрансформації адреналіну і норадреналіну. Це призводить до перетворення їх на адренохром і адренолютин - речовини, одночасно близькі за структурою до серотоніну і до деяких психотоміметичних агентів (псилоцину, буфотенину і іншим похідним амінокислоти триптаміну) :



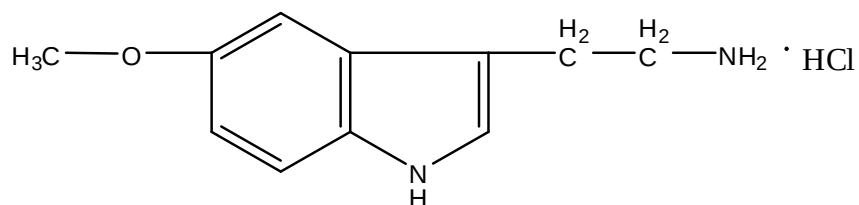
В експерименті на людях було доведено, що адренохром і адренолютин викликають психічні розлади. В зв'язку з цим цікаве припущення про механізм дії іншого психотоміметика - мескаліну, алкалоїду мексиканського кактуса лофофора. Виявилось, що в процесі перетворень в організмі норадреналіну, зокрема при його метилюванні, можуть утворюватися речовини, дуже схожі за будовою з мескаліном. Цілком логічно припустити, що і реакції метаболізму мескаліну (той же процес метилювання) мають зв'язок із структурними перетвореннями цього медіатора і повинні розглядатися як ланки єдиного біохімічного механізму порушень психічної діяльності.

Дослідженню засобів-антигалюциногенів присвячено велике число як вітчизняних, так і зарубіжних досліджень. Так, результативними виявилися випробування різних фармакологічних препаратів на щурах, у яких розвинувся лізергіновий психоз. Зокрема, було встановлено, що попереднє

(за 2 г до отруєння ДЛК) введення тварині α - і β -адреноблокаторів помітно знижувало у них порушення поведінки і рухових розладів, причому α -адреноблокатор феноксibenзамін виявився найбільш ефективним антагоністом ДЛК. β -адреноблокатори прoнеталол й індерал також нормалізували ненормальну поведінку тварин, але на відміну від феноксibenзаміну майже не зменшували рухового збудження. В зв'язку з цим цікава робота, виконана О. Н. Давидовою у лабораторії професора А.Н. Кудріна. В дослідях на кішках була показана висока протилізергінова активність α -адреноблокатора фенітрону. Дія цього препарату була особливо виражена при попередньому або одночасному його введенні тваринам з токсичними дозами ДЛК. Автором було також встановлено, що фенітрон є активним антагоністом іншої дуже поширеної психотоксичної речовини - гашишу.

З речовин, випробуваних в якості антагоністів ДЛК, слід назвати α -метилпаратирозин, який виявився сильним інгібітором синтезу катехоламінів в головному мозку. Цей препарат перешкоджав розвитку лізергінової інтоксикації при введенні тваринам за декілька годин до отруєння, а також нормалізував розлади поведінки, якщо його вводили тваринам через 20 - 30 хв після ДЛК.

Поки ще немає досвіду, що дозволяє оцінити практичну значущість представлених підходів до специфічної лікарської дії на лізергінові інтоксикації. Проте певні позитивні зрушення в цьому напрямі вже намічаються. Так, один з випробуваних Діксоном (США) препаратів - дезерил, що втручається у функцію центральних серотонінових структур, був з успіхом використаний для нормалізації психічної діяльності у хворих. Інший препарат подібного типу дії – мексамін (5-метокситриптамін) :



Будучи структурним аналогом серотоніну, мексамін на відміну від нього долає гематоенцефалічний бар'єр і проникає в головний мозок. У дослідях на собаках професор Г. І. Мільштейн встановив, що мексамін є ефективним антагоністом ДЛК. Це, на думку автора, доводить, що лізергіновий психоз є результатом порушень в обміні серотоніну. У зв'язку з цим практичну цінність мали дані Р. Б. Стрелкова і В. А. Хасабової, які довели (автори ставили досліди на собі і на добровольцях) перенесення великих доз мексаміну (до 6,5 мг/кг при вживанні внутрішньо), що дало підстави для подальшого випробування цього препарату як можливого антидоту ДЛК.

Приклад з мексаміном ще раз підтверджує наукове значення відомого положення, висуненого академіком АМН СРСР В. М. Карасиком: "Поза сумнівом, що будь-яка фармакологічна реакція має біохімічний прототип: чужий організму хімічний агент лише у тому разі може вступити в реакцію з тією або іншою біохімічною структурою, якщо за своєю хімічною будовою або поведінкою він схожий з якою-небудь речовиною, властивою організму".

РОЗДІЛ 4

Тіолові отрути та їх протиотрути

На виробництві і в побуті сучасна людина досить часто стикається з так званими тіоловими отрутами - ртуттю, свинцем, миш'яком, кадмієм, сурмою та ін. Деякі з цих речовин входять до складу лікарських препаратів. Їх об'єднує здатність вибірково вступати в хімічну взаємодію з сульфгідрильними (- SH), або тіоловими групами різних макромолекул організму, в першу чергу - ферментних і інших білкових структур, а також деяких амінокислот. Сульфгідрильним сполукам приписується виняткова

роль в здійсненні біохімічних процесів і підтримці життєдіяльності. Зараз відомі більше 100 ферментів, активність яких може гальмуватися при блокуванні в їх молекулах SH-груп. З речовинами, що містять сульфгідрильні групи, пов'язано проведення нервового імпульсу, тканинне дихання, м'язове скорочення, проникність клітинних мембран і інші найважливіші функції. Ось чому виборча спорідненість отруйних сполук до SH- груп призводить до блокування (порушення) течії ряду біохімічних процесів, що і лежить в основі розвитку відповідних отруєнь.

Отрути - блокатори сульфгідрильних груп біомолекул

Ртуть. У чистому вигляді застосовується у виробництві деяких медичних і інших препаратів, вибухових речовин (гримуча ртуть), ядохімікатів (гранозан), а також для заповнення термометрів, барометрів і інших вимірювальних приладів. Промислове значення мають високотоксичні неорганічні сполуки ртуті, зокрема сулема (HgCl_2), з якої отримують інші ртутні сполуки і яка застосовується при травленні сталі. Сулема викликає смертельні отруєння при вживанні внутрішньо у кількості 0,2 - 0,3 г. Пари ртуті, пил її сполук, проникаючи в організм, вражають шлунково-кишковий тракт, нирки, нервову систему з розвитком при важких інтоксикаціях психічних і рухових розладів. Ртуть і її сполуки поступово виводяться з організму (елімінуються) нирками і залозами зовнішньої секреції, у тому числі молочними. Оцінюючи динаміку виділення ртуті, можна, по-перше, судити про течію інтоксикації, а по-друге, - про ефективність лікування, що проводиться.

Свинець. Досить назвати виробництво акумуляторів, поліграфічну справу, виготовлення свинцевих фарб, емалі, глазурі, щоб представити, наскільки реальні побічні ефекти, пов'язані зі свинцем. Джерелом побутових отруєнь, наприклад, можуть стати їжа і вода, що тривало зберігалися в посуді, покритому свинцевою глазур'ю. Важке отруєння виникає при вживанні внутрішньо від 2 до 3 г солей свинцю, зокрема ацетату. Свинець,

що проник в організм, швидко виявляється майже в усіх органах і тканинах, де основна його частина фіксується в еритроцитах і кістках. Найбільшою мірою свинець вражає нервову систему, кровотворення, шлунково-кишковий тракт, печінку. Особливо характерні свинцеві поліневрити і паралічі, анемія, переймоподібні болі в животі ("свинцева коліка"), спазм кровоносних судин. Елімінація свинцю здійснюється, подібно до ртуті, головним чином через нирки і кишечник.

Мишак. Сполуки мишаку застосовуються в скляній, фарбувальній, шкіряній, фармацевтичній і інших галузях промисловості. Чистий металевий мишак малотоксичний, але його оксиди і солі - сильні отрути; особливо отруйний миш'яковистий ангідрид, або білий мишак (As_2O_3), який викликає смертельне отруєння в дозі 60 - 70 мг. Частіше всього сполуки миш'яку проникають в організм у вигляді пилу і з зараженою їжею і водою. Вони можуть тривало фіксуватися в кістках, печінці, волоссі, шкірі. Мишаків інтоксикація в основному проявляється наростаючим зниженням кров'яного тиску, підвищенням проникності стінок судин для формових елементів крові, різними ознаками ураження центральної нервової системи аж до розвитку судомно-паралітичного синдрому, а також різкими розладами обмінних процесів.

Кадмій. Чистий кадмій, його солі і кислоти широко застосовуються в електроплавильному, акумуляторному, електролітичному виробництві, при виготовленні фарб, люмінофорів, а також в ядерних енергетичних установках як поглинач нейтронів. 50 - 60 мг кадмію при вживанні внутрішньо викликають смертельне отруєння. Особливо токсичні CdO і CdSO_4 , які, потрапляючи в організм у вигляді пари, диму або пилу, вражають органи дихання (судомний кашель, задишка, набряк легенів), шлунково-кишковий тракт (блювота, пронос), печінка і нирки. При цьому порушується фосфорно-кальцієвий і білковий обмін, що, зокрема, знижує міцність кісток і призводить до виведення білків плазми через нирки (протеїнурія).

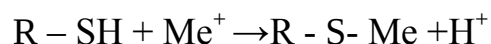
Стибій. У чистому вигляді застосовується при виготовленні різних сплавів. Оксиди стибію використовуються для виготовлення вогнетривких текстильних матеріалів, вогнетривких фарб, емалі, кераміки, а різні його солі (сульфіти, хлориди) - для фарбування металевих виробів, вулканізації каучуку, виробництва сірників, в піротехніці. При обробці кислотами металів, що містять стибій, виділяється отруйний газ – стибін (SbH_3). Стибій і його сполуки потрапляють в організм головним чином через органи дихання, вони можуть тривало затримуватися в печінці, шкірі, волоссі. Гостре отруєння проявляється сильним подразненням слизових оболонок очей і верхніх дихальних шляхів, може спостерігатися ураження шлунково-кишкового тракту, центральної нервової системи, печінки, нирок. Сполуки тривалентного стибія, в першу чергу стибін, викликають ураження крові (анемія), жовтяницю.

Потрібно відмітити, що одним з джерел небезпечної дії названих і інших отруйних металів на організм людини є зростаюче забруднення водойм промисловими стічними водами. В одному із спеціальних звітів Всесвітньої організації охорони здоров'я вказується вміст особливо отруйних хімічних речовин в річках і озерах, кількість яких постійно збільшується - миш'як, кадмій, хром, свинець, ртуть, селен, ванадій. Так, наприклад, одна з найбільш потужних річок Західної Європи - Рейн, що протікає по території шести держав, давно вже забруднена, вода її мало придатна для пиття і господарських цілей, а більшість міст, розташованих на берегах цієї річки, забезпечуються підрусловими водами. Так само можна сказати про Великі озера і річку Міссісіпі в США і про багато інших водойм. Але, мабуть, найбільшою мірою від забруднення водойм стічними водами страждають жителі Японії, де економічна щільність, тобто відношення випуску промислової продукції до площі зручної землі, в 10 - 12 разів перевершує аналогічний показник інших високорозвинених країн. У цій країні, зокрема, були відмічені масові ртутні отруєння, а також важкі ураження кадмієм декількох сотень людей із-за споживання зараженої риби (затока Мінамата),

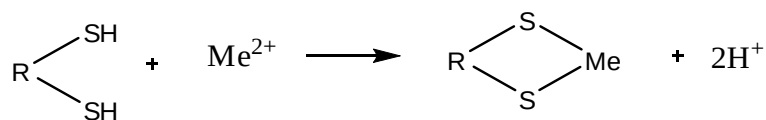
який проник в ґрунт і воду (басейн р. Джинцу) з розташованих поблизу шахт. Тут доречно згадати про величезну кількість токсичних речовин, які проникають у Світовий океан з атмосфери. Підрахунки показують, що на його поверхню випадає, зокрема, щорічно до 200 тис. тонн свинцю і 5 тис. тонн ртуті. Це, природно, призводить до несприятливої дії на тваринні і рослинні морські організми. Так, наприклад, в прибережних водах Скандинавських країн відмічено значне збільшення вмісту ртуті (до 1 мг на 1 кг біомаси), що зробило непридатними до вживання багато видів риб. Аналогічна ситуація складається в затоках і морях, що омивають Японські острови, США і інші промислово розвинені країни.

Механізми дії тіолових отрут

Який же загальний механізм взаємодії отрут з сульфгідрильними сполуками? Передусім потрібно відмітити, що в результаті реакції іонів металів з SH- групами утворюються слабо дисоціюючі і, як правило, нерозчинні сполуки - меркаптиди. При цьому одновалентні метали реагують за такою загальною схемою:



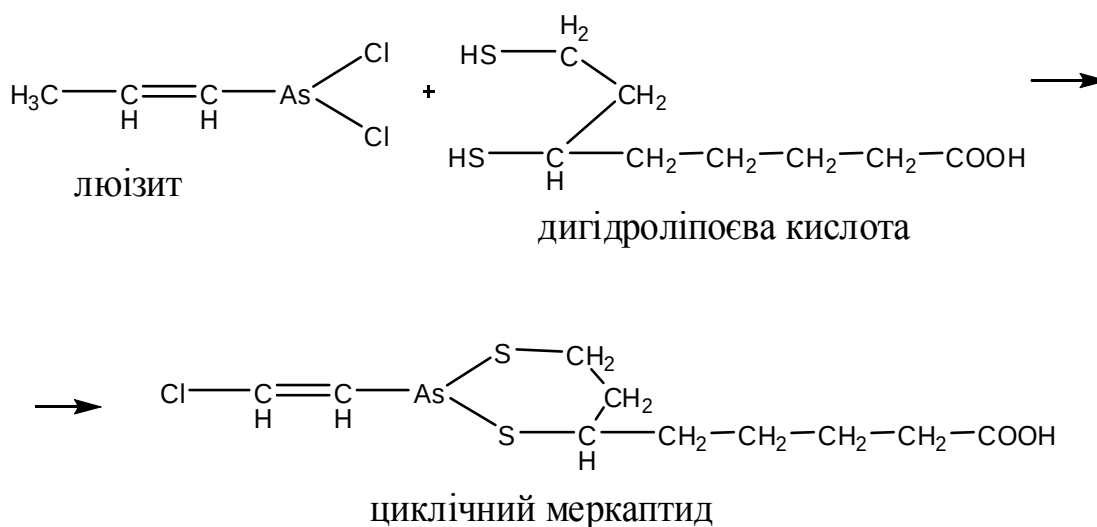
Якщо металевий іон двовалентний, то він блокує одночасно дві SH- групи :



Окрім цього основного способу інгібування сульфгідрильні групи білків і амінокислот можуть легко окислюватися. Це найчастіше відбувається при їх контакті з різними акцепторами електронів (наприклад, з перекисами, хінонами, йодом) і призводить до утворення дисульфідів - речовин типу R - S - S - R. Інактивація сульфгідрильних груп може також викликатися рядом органічних галогідних сполук за допомогою незворотного заміщення водню в

радикалі SH на вуглецевий радикал з утворенням міцного сірковуглецевого (-S-C-) зв'язку. Різні важкі метали мають різну хімічну спорідненість до сульфгідрильних груп. Найсильніше вона виражена у ртуті, тривалентного миш'яку, срібла, а також у свинцю і тривалентного стибію.

У зв'язку з особливою токсикологічною значущістю реакції утворення меркаптидів цікаво розглянути механізм токсичної дії люїзиту (хлорвінілди-хлорарсину) - дуже отруйного похідного тривалентного миш'яку, синтезованого в Німеччині і в США у кінці Першої світової війни. У подальші роки ця отрута військової хімії продовжувала викликати до себе інтерес токсикологів через можливості використання його в якості отруйної речовини. Ось чому під час Другої світової війни в деяких країнах велися пошуки специфічного протилюїзитного препарату. Такий антидот був створений в Англії в середині 40-х років в лабораторії Пітерса. Успішному випробуванню препарату передувало розкриття механізму дії люїзиту. Виявилось, що ця отрута найбільш виражено гальмує вуглеводний обмін, причому особливо уразливими є реакції окислювального декарбоксилування одного з кінцевих продуктів розпаду цукрів в організмі - піровиноградної кислоти. Ця ланка обміну каталізується піруватоксидазною групою ферментів, найважливішим компонентом (кофактором) яких є дигідроліпоева кислота. При взаємодії люїзиту з цією речовиною утворюється циклічний меркаптид:

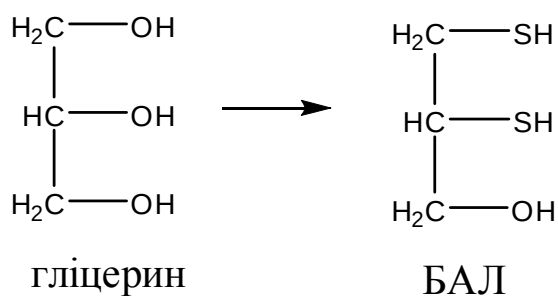


Можна вважати, що блокування дигідроліпоєвої кислоти полегшується просторовою відповідністю SH- груп в її молекулі і атомів хлору при миш'яку люїзиту.

ДИТІОЛОВІ АНТИДОТИ

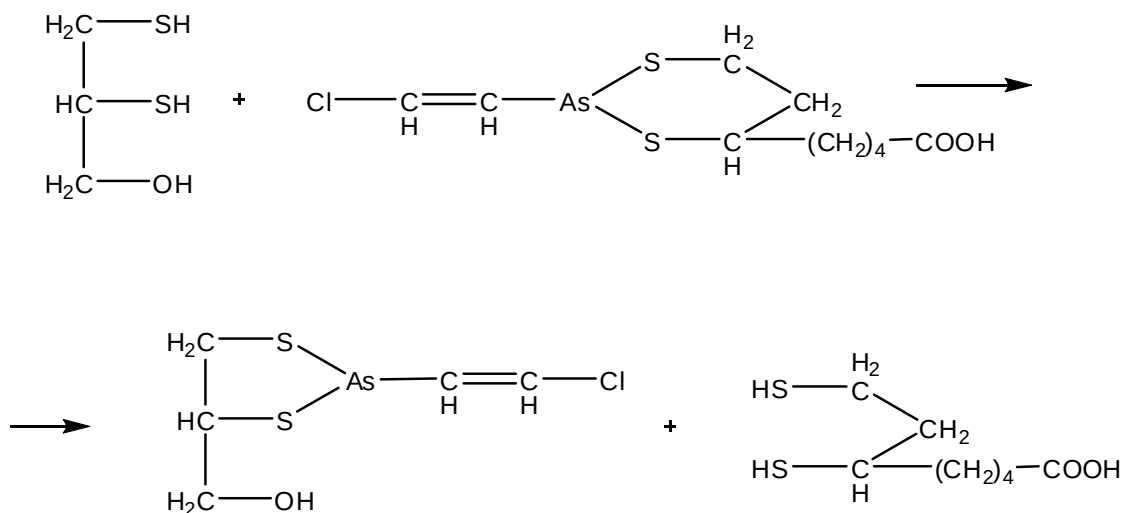
Британський антилюїзит

Грунтуючись на такому механізмі дії люїзиту, можна припустити, що утворення подібного комплексу "Отрута - рецептор" станеться і тоді, коли замість дигідроліпоєвої кислоти в реакції прийматиме участь інший дитіол, тобто сполука, що містить 2 близько розташовані SH- групи. Саме з цього виходили Пітерс і його співробітники, коли вели пошук протилуїзитного препарату. За його основу вони взяли трьохатомний спирт гліцерин, в молекулу якого замість двох поруч розташованих гідроксилів ввели 2 тіолові групи. Так був синтезований 2,3-димеркаптопропанол, що отримав назву британського антилюїзиту (БАЛ) :



Неважко уявити, що якщо в реакції з люїзитом замість дигідроліпоєвої кислоти прийматиме участь 2,3 - димеркаптопропанол, то обоє його SH- групи вступатимуть в реакцію утворення циклічного меркаптиду. Виявилось, що останній є міцнішою сполукою, ніж комплекс "отрута-фермент". Іншими словами, в результаті конкуренції за зв'язок з отрутою природного і штучного донатора тіолових груп другою з них виявляється ефективнішим засобом детоксикації люїзиту. Але якби дія антидоту реалізувалася тільки за такою схемою, то вона проявлялася б за наявності в організмі лише вільних

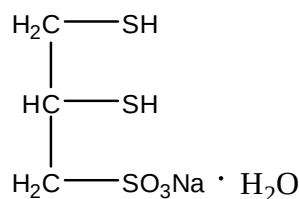
молекул отрути. Насправді БАЛ здатний руйнувати комплекс "Отрута - рецептор" і тим реактивувати дигідроліпоєву кислоту:



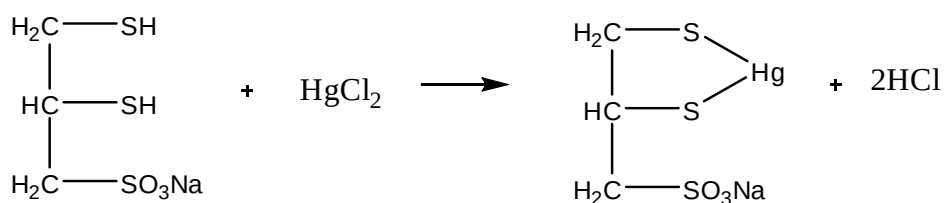
Наростаюче утворення недисоціюючої і малотоксичної комплексної сполуки "отрута - антидот" зміщує рівновагу, що встановилася, між отрутою і ферментом у бік введенного антидоту. До того ж необхідно враховувати, що пов'язана з антидотом отрута поступово виводиться з організму через кишківник і нирки. Ця цінна властивість димеркаптопропанолу, яка ріднить його з реактиваторами холінестераз, дозволяє боротися з інтоксикаціями у виражених ними стадіях. Але значення його полягає не лише і не стільки в антидотних властивостях по відношенню до люїзиту, інтоксикації яким дуже проблематичні. Головне - це здатність димеркаптопропанолу знешкоджувати багато інших тілових отрут, з якими контактує сучасна людина. Ось чому доводиться рахуватися і з деякими негативними сторонами БАЛу як лікувального препарату. По-перше, невелика широта терапевтичної дії не дозволяє використовувати його у великих дозах (соті долі грама - лікувальна доза, десяті долі грама - токсична). По-друге, погана розчинність у воді змушує вводити антидот в спеціальних масляних розчинах, що затрудняє всмоктування його в кров і істотно уповільнює лікувальну дію. Ці обставини, а також можливості контакту багатьох людей з тіловими речовинами на виробництві і в повсякденному житті викликали необхідність удосконалення британського антилюїзиту.

Унітіол

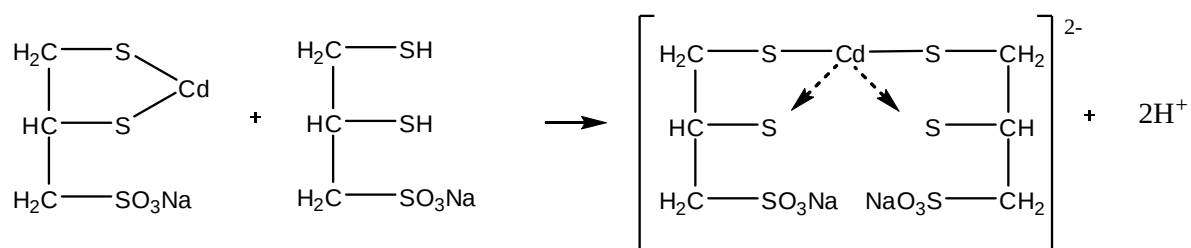
На початку 50-х років кийвськими токсикологами і хіміками під керівництвом академіка АМН СРСР А. І. Черкеса і професора В.Є. Петрунькіна був синтезований і з успіхом випробуваний вітчизняний препарат унітіол. За своєю хімічною будовою він відрізняється від БАЛу тільки тим, що його гідроксил заміщений на радикал SO_3Na і молекула піддалася гідратації. Отже, унітіол - це 2,3-димеркаптопропансульфонат натрію:



Але саме ця невелика зміна структури зробила унітіол добре розчинним у воді і одночасно значно посилила його антидотну активність порівняно з димеркаптопропанолом. Унітіол міцно увійшов до арсеналу антидотно-лікувальних засобів, і тепер вже накопичений великий досвід успішного його використання при отруєннях різними сполуками миш'яку, ртуті, свинцю, кадмію, нікелю, хрому, кобальту, ряду радіоактивних елементів. От як, наприклад, реагує унітіол з сулемою:



Певною мірою ця реакція може вважатися загальною схемою детоксикації дитіолами солей і інших отруйних сполук двовалентних металів (наприклад, оксидів). Такого типу комплекси утворюються при взаємодії еквівалентних кількостей унітіолу та іонів металу. Проте ртуть, кадмій та інші елементи можуть давати і складніші комплекси, якщо сполука "унітіол - метал" вступає в реакцію з додатковою молекулою антидоту:



Дуже ефективним виявилось застосування унітіолу при інтоксикації ртутьорганічними ядохімікатами, зокрема гранозаном, діючий початок якого - етилмеркурхлорид - містить до 75% ртуті. Так, в літературі повідомлялося про успішне лікування 6 осіб, що отруїлися хлібом із зерна, протравленого цим фунгіцидом. В той же час 3 людини з подібною інтоксикацією, що не лікувалися унітіолом, загинули. Частим джерелом гранозанових інтоксикацій (особливо у дітей) стає вживання протравленого насіння соняшнику. Гранозан дуже повільно виводиться з організму, що, зокрема, призводить до зараження грудних дітей через молоко матері.

У розробку антидотних методів лікування і профілактики інтоксикацій ртутьорганічними сполуками внесли вклад праці професора С.І. Ашбея (м. Горький) і його співробітників. Так, ними був успішно застосований унітіол у вигляді аерозолю за допомогою оригінальних аерозоль-інгаляційних установок. Автори обґрунтовують такий метод антидотної терапії тим, що внаслідок надходження ртутьорганічних ядохімікатів в організм через легені (при їх виробництві і застосуванні) останні стають основним депо цієї отрути. Вдихання унітіолового аерозолю показане і при виконанні роботи в умовах можливої дії цих речовин на організм (тобто профілактично), тим більше при найменшій підозрі на інтоксикацію, що починається. Взагалі інгаляційний метод введення антидоту в організм знаходить застосування також і для лікування і профілактики інтоксикацій іншими отрутами. Ефективність унітіолу можна проілюструвати експериментальними даними (рис. 11).

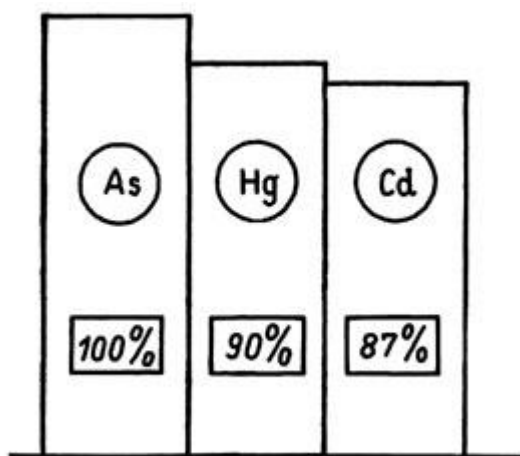
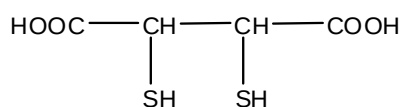


Рис. 11. Результати лікування унітіолом кроликів (% тварин, що вижили), отруєних миш'яком, ртуттю і кадмієм в дозах, що дають 80% смертності у тварин, що не лікувались (Бравер-Чернобульська, Бєлоножко, 1959).

Та незважаючи на багато позитивних властивостей, унітіол як лікувальний препарат має недоліки. Багаторічний досвід його застосування свідчить, що при передозуванні або підвищеній чутливості до нього організму можуть виникнути головний біль, зниження кров'яного тиску, з'явитися висип. Крім того, тривале використання унітіолу призводить до посиленого виведення з організму таких мікроелементів, як мідь і марганець. Ось чому цілком виправданими стали пошуки дитіолових антидотних засобів, які були б позбавлені небажаної побічної дії.

Димеркаптобурштинова кислота (сукцимір)

Одним з таких препаратів виявилася димеркаптобурштинова кислота (ДМБ):

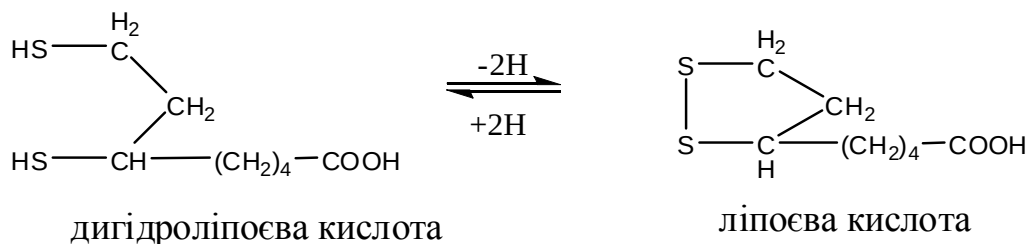


Вона була синтезована В. Л. Ніренбургом на кафедрі органічної хімії Уральського політехнічного інституту. Те, що ДМБ проявляє чітко виражену захисну дію при отруєнні тварин сполуками миш'яку і ртуті, було вперше показано І.Є. Оконишніковою (1962 р.). Наявність двох розташованих поруч

SH- груп приводить при взаємодії з тіоловими отрутами до утворення такого ж нетоксичного комплексу, який формувався при використанні унітіолу і інших подібних антидотів. У подальшому антидотні властивості ДМБ були підтверджені серією переконливих експериментів, які, зокрема, показали, що вона є надійною протиотрутою при отруєнні тварин речовинами, що містять миш'як, у тому числі лікарськими (новарсенолом та ін.). Так, якщо ДМБ вводилася не пізніше чим через 2 год. після отруєння абсолютно смертельними дозами миш'якових отрут, то виживало від 80 до 100% піддослідних тварин. Якщо її вводили в організм за 15 хв. до отруєння, то виживало 100% тварин. ДМБ має велику терапевтичну широту і позбавлена будь-якої небажаної побічної дії. При її застосуванні відмічена вища швидкість виведення миш'яку з організму отруєних тварин, ніж під впливом унітіолу. Як позитивну властивість ДМБ слід зазначити, що вона включає активний метаболіт - бурштинову кислоту, що активує ряд ферментних процесів при інтоксикації тіоловими отрутами. Все це дозволило рекомендувати ДМБ в якості антидоту, який в лікувальній практиці дістав нову назву - сукцимір.

Ліпоєва кислота

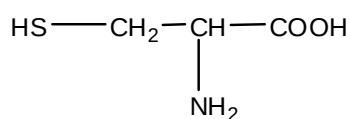
Як дитіоловий антидот набуває значення ліпоєва (тіоктова) кислота - окиснена форма дигідроліпоєвої кислоти :



Вперше вона була виділена з печінки тварин в 1951 р. в лабораторії американського дослідника Ріда, де надалі визначили її хімічну структуру і синтезували. В організмі (щоденна потреба в ній - 1-2 мг) ліпоєва кислота ферментативно швидко відновлюється в дигідроліпоєву кислоту з 2 активними сульфгідрильними групами, що мають виражені редукуючі

властивості. Експерименти на тваринах і лікувальна практика свідчать про певну її ефективність при отруєннях сполуками миш'яку, стибію і деякими іншими подібними отрутами. Слід зазначити значущість її як цінного лікарського препарату при патологічних станах, пов'язаних з порушенням обміну речовин, передусім вуглеводного і жирового, а також при захворюваннях печінки. Будучи постійно присутньою в крові і тканинах організму і будучи "точкою прикладання" тіолових отрут, ліпоєва кислота на тлі інтоксикації може проявляти себе, з одного боку, як антидот прямої і реактивуєчої дії, а з іншого (і це важливо підкреслити) - як замісний антидот.

Зупинимося ще на одному антидотному механізмі, пов'язаному з використанням сульфгідрильних сполук. Йдеться про специфічне лікування отруєнь бромистим метилом (CH_3Br) - одним з засобів, що широко використовується для боротьби з шкідниками рослин, бур'янами і гризунами. Будучи дуже токсичною для людини і теплокровних тварин отрутою судорожно-паралітичної дії, - CH_3Br метилує різні функціональні групи білків, в першу чергу - SH , $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$. Спроби використати БАЛ, унітіол та інші речовини для лікування отруєнь бромистим метилом виявилися безуспішними. Єдиним ефективним препаратом, як було показано в дослідях на кроликах і щурах, виявився важливий біохімічний компонент життєдіяльності - амінокислота цистеїн:

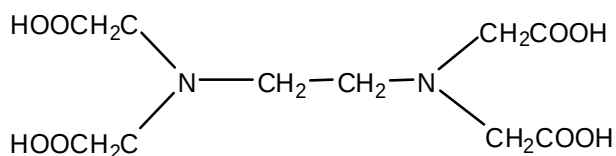


При цьому, антидотні властивості цистеїну пов'язані з наявністю в його молекулі всіх тих функціональних груп, що пригнічуються отрутою. Ці хімічні радикали препарату конкурентно взаємодіють з активно метилуючим бромистим метилом. Іншими словами, в організмі цистеїн бере на себе металну групу CH_3Br , тим самим оберігаючи від ушкодження білкові структури. Доступність і мала токсичність цистеїну дозволили рекомендувати його в якості антидоту для практичного застосування.

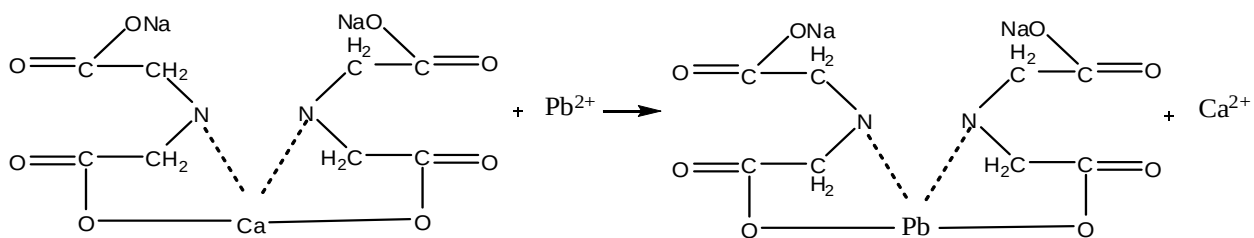
Комплексони та їх антидотна дія

В останні десятиліття спостерігається зростаючий інтерес токсикологів до особливого класу хімічних сполук, що дістали назву комплексонів. Ці речовини відрізняються здатністю утворювати міцні неіонізуючі водорозчинні комплекси з багатьма неорганічними катіонами, у тому числі з важкими металами. Проникнення комплексонів в найрізноманітніші галузі виробництва, науки, медицину почалося, мабуть, у кінці 30-х років, коли етилендіамінтетраацетатна кислота (ЕДТА) була запатентована германською фірмою "І.Г. Фарбеніндустрі" в якості засобу пом'якшення води. Широкі дослідження з використанням цих речовин почалися у нас і за кордоном приблизно з кінця 40-х років, коли стало ясно, що при їх допомозі можна прискорити виведення з організму токсичних металів. Молекули комплексонів практично не піддаються розщеплюванню або якій-небудь зміні у біологічному середовищі, що є їх важливою фармакологічною особливістю.

В якості антидотів серед комплексонів найбільше поширення отримали різні солі ЕДТА, яка має таку хімічну будову:



Як видно з приведеної формули, ЕДТА - аміно-полівуглецева (чотирьохосновна) кислота, яка здатна утворювати міцні комплексні сполуки з багатьма металами. Проте сильніше ця властивість проявляється у її солей - натрієвих, кальцієвих, кобальтових та ін. От як протікає взаємодія одного з найбільш поширених комплексонів – тетацину (CaNa_2EDTA) - з іонами свинцю:

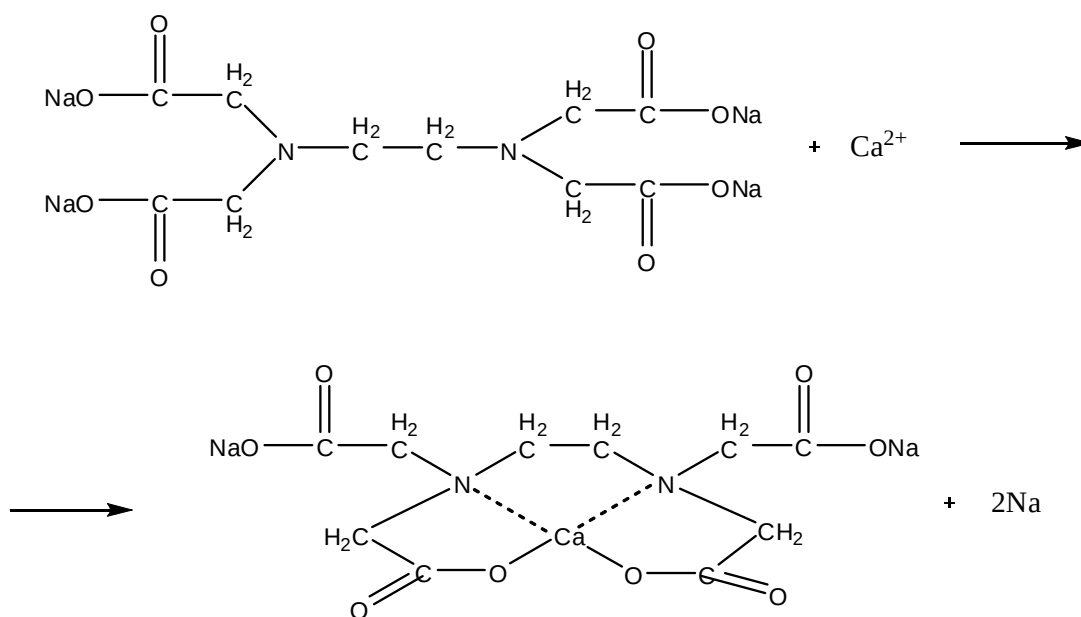


Зі схеми виходить, що в хелатному комплексі, що утворився, як і в початковій солі CaNa_2EDTA , метал (в даному випадку Pb) пов'язаний не лише валентними зв'язками з карбоксильними групами, але і координаційно - з атомами азоту. Зв'язок цей є міцним, він позбавляє отруту властивості йому токсичності. CaNa_2EDTA добре розчинна у воді і тому легко виводиться з організму через нирки. З часу першого лікувального використання тетацину при свинцевій інтоксикації (1952 р.) цей комплексон знайшов широке застосування в клініці професійних захворювань і продовжує залишатися незамінним антидотом свинцю і до цього дня. Абсолютно ідентично тетацин обмінює іон кальцію на іони інших двовалентних металів: ртуті, кобальту, кадмію, барію. Він чинить антидотну дію при введенні в організм у вигляді 5%-го або 10%-го розчину, основою якого є фізіологічний розчин хлориду натрію або глюкози, причому максимальна ефективна доза складає 2 г препарату на добу. Цей склад може використовуватися і для промивання шлунку отруєних з метою зв'язування отрути, яка ще не всмокталася в кров. Дуже ефективно застосування CaNa_2EDTA за допомогою аероінгаляцій, коли антидот швидко всмоктується і довго циркулює в крові. Під впливом аерозолію CaNa_2EDTA в отруєних відзначалося значне посилення екскреції свинцю нирками, що свідчить про мобілізацію металу з тканинних депо і перехід його в плазму крові. Потрібно, проте, відмітити, що в процесі комплексотерапії можливе і деяке посилення симптомів інтоксикації, мабуть, із-за збільшення зворотного всмоктування металу з травного тракту, куди він переходить через жовч і стінку кишечника з плазми.

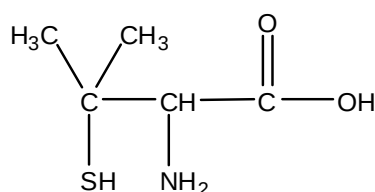
Звертає увагу структурна подібність розглянутої реакції з реакціями зв'язування отрути молекулами дитіолів: в обох випадках утворюється

замкнутий зв'язок хелатного типу. Ось чому цілком виправдано прилічення унітіолу і інших дитіолів до комплексоутворюючих антидотів. Але на відміну від сполуки "отрута - ЕДТА" сполука "отрута - дитіол" мало або майже нерозчинний у воді, що зменшує швидкість його виведення з організму.

Окрім $\text{CaNa}_2\text{ЕДТА}$ практичне значення в якості протиотрут мають і інші солі етилендіамінтетраацетату: CaЕДТА , $\text{Na}_2\text{ЕДТА}$ (трилон Б), $\text{Co}_2\text{ЕДТА}$, а також похідне диетиламінпентаацетатної кислоти - $\text{CaNa}_3\text{ДТПА}$ (пентацин). Так, при отруєнні кальцієм і його сполуками – CaO (негашене вапно), Ca(OH)_2 (гашене вапно), CaC_2 (карбід кальцію) - показано застосування трилону Б, молекули якого приєднуючи іони Ca^{2+} , перетворюються на тетацін:



Дані літератури останніх 10 - 15 років свідчать про значну ефективність антидотної терапії при свинцевих отруєннях нової комплексоутворюючої речовини - D-пеніцилламіна (D-ПАМ), який представляє собою диметилцистеїн, тобто амінокислоту наступної хімічної структури:



Захисна дія D-ПАМ, мабуть, в першу чергу обумовлюється наявністю трьох близько розташованих функціонально активних груп (сульфгідрильною, аміном, карбоксильною). Виявилось, що D-ПАМ особливо добре проявляє себе при маловиражених, легких формах отруєнь, коли потрібне тривале вживання препарату внутрішньо для елімінації металу з організму. Хороша переносимість вітчизняного препарату D-ПАМ підтверджується багатьма авторами. D-ПАМ рекомендується впродовж декількох тижнів приймати перорально також після того, коли отруєний буде виведений з важкого стану за допомогою ін'єкцій солей ЕДТА. Порівняльний аналіз показав значно більше виражену елімінаційну ефективності D-ПАМ в порівнянні з CaNa_2EDTA (рис. 12).

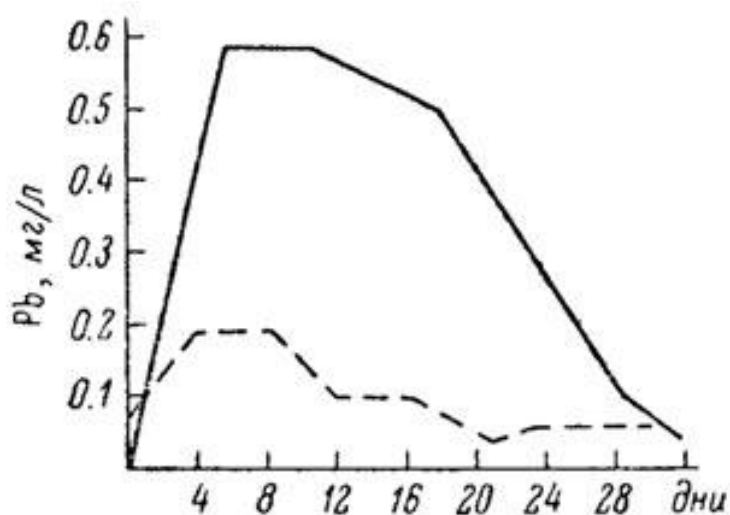


Рис. 12. Виведення свинцю з організму при прийомі тетрацинкальцію в дозі 2 г на добу (пунктирна лінія) і D-пеніцилламіна в дозі 0.9 г на добу (суцільна лінія) (Архипова та ін., 1975)

Високою мірою комплексоутворення відрізняється також фітин - складний органічний препарат, що є сумішшю кальцієвих і магнієвих солей інозитфосфорних кислот. Його отримують зі знежирених конопляних макух. За даними професора Ж. І. Абрамової фітин повністю захищає тварин, отруєних смертельними дозами свинцю. При цьому він на відміну від солей ЕДТА виводить отруту переважно через шлунково-кишковий тракт, а не

через нирки. Фітин - абсолютно нешкідливий лікувальний препарат з денною дозою близько 1,5 г; він може бути рекомендований і при отруєнні іншими отруйними металами, причому для повного виведення отрути з організму допускається призначення такої дози фітину впродовж декількох тижнів.

Основи механізму комплексоутворення. Комплекси та біоеlementи

Антидотна дія комплексонів залежить від міцності металокомплексу, що утворюється, що у свою чергу визначається величиною константи стійкості (чи рівноваги) відповідних реакцій хелатоутворення. Виходячи з цієї величини, можна встановити міру хімічної спорідненості окремих металів до комплексонів, тобто передбачити можливість зв'язування ними різних металів. Так, по зростаючій мірі стійкості комплексу "Метал - ЕДТА" метали розташовуються в такому порядку: Sr, Mg, Ca, Fe^{2+} , Mn, Co, Zn, Cd, Pb, Cu, Hg, Ni. Звідси витікає, що, наприклад, кальцієві солі ЕДТА є ефективними антидотами при отруєнні свинцем і кадмієм, оскільки ці метали витісняють з комплексону кальцій, що має меншу константу стійкості з ЕДТА. З цієї ж причини виведення з організму стронцію і магнію не прискорюватиметься кальцієвими солями ЕДТА, а марганцю і заліза - кобальтовою її сіллю. В той же час потрібно враховувати, що ефективність комплексонів відносно токсичних металів залежить не лише від міцності утворюваного комплексу "Метал - хелат" і константи витіснення металом кальцію, але і від міцності зв'язку витягнутого металу з біокомплексами організму.

Іноді тривале надходження в організм малих кількостей отруйних металів призводить до фіксації їх різними внутрішніми органами і тканинами, внаслідок чого їх концентрація в крові і сечі істотно не підвищена. І якщо є підозра на інтоксикацію, то пацієнтові дають один з комплексонів, що різко збільшує виведення отрути з сечею і вказує на його присутність в організмі. При цьому у міру зв'язування антидотом вільно циркулюючого металу останній поступово переходить з тканинних депо в

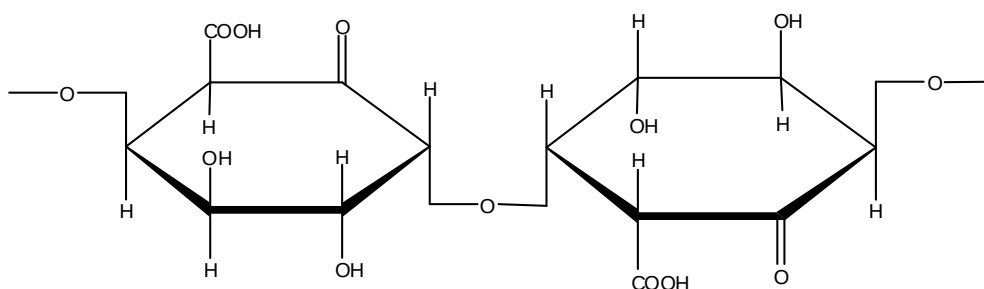
плазму крові і потім через нирки в сечу. Іншими словами, процес комплексоутворення призводить до порушення рівноваги, що встановилася, між іонізованим металом плазми і металом, що міститься, наприклад, в еритроцитах, а також в печінці, селезінці, кістковій тканині та ін.

Цікаво у зв'язку з цим, що деякі комплекси, наприклад тетацин, використовуються при обстеженні яєць, що раніше піддавалися на виробництві дії свинцю. Після тривалої перерви в роботі діагностичним показником наявності у них свинцевого депо в організмі є виведення металу з сечею (0,35 мг на добу і більше) в результаті одноразової ін'єкції комплексону.

Оскільки комплекси зв'язують і прискорюють виведення з організму багатьох металів, то по відношенню до них не залишаються байдужими і біоеlementи, що знаходяться у вільному стані (Na, K, Ca та ін.) або входять до складу життєво важливих металопротейдів. Ось чому введення в організм комплексонів не може не вплинути на течію обмінних процесів і на дію ряду сторонніх речовин, оскільки їх біотрансформація визначається функцією ферментів, молекули яких включають той або інший метал. Так, при обстеженні 71 людини, що стикалася під час роботи зі свинцем або ртуттю і отримували тетацин або унітіол з лікувальною і діагностичною метою, було встановлено, що при тривалому застосуванні ці препарати різко збільшують виведення з організму міді і марганцю через нирки. Ці дані привели до висновку про необхідність додаткового введення названих життєво важливих мікроелементів з метою заповнення їх втрат. З іншого боку, експерименти свідчать, що деякі амінополікарбонові комплекси (тетацин, пентацин) активують такі металопротейдні ферменти, як цитохромоксидаза, каталаза та ін. Це пов'язане із здатністю комплексонів змінювати валентність атомів заліза і інших мікроелементів. Між тим ще в 1956 р. було показано, що тварин можна захистити від смертельної дози токсину газової гангрени, вводячи їм розчини Na_2EDTA і CaEDTA . Виявилось, що ця мікробна отрута є не що інше, як фермент лецитиназа, який активується іонами Zn^{2+} і Co^{2+} .

Тому, зв'язуючи ці іони за допомогою комплексонів, вдається різко понизити дію токсину.

Взагалі потрібно відмітити широкий діапазон можливого впливу хелатотворних сполук на різні біохімічні процеси і фізіологічні функції. Надалі ми ще зможемо проілюструвати це прикладами з області токсикології. Тепер же, у закінченні цієї глави, коротко торкнемося одного аспекту практичного застосування комплексонів. Оскільки солі ЕДТА та інших амінополікарбонових кислот не розкладаються в організмі, характеризуються великою терапевтичною широтою і швидко виводяться нирками, окремі токсикологи рекомендують застосовувати їх і для попередження деяких професійних отруєнь (наприклад, свинцевих, марганцевих, ртутних). У виробничих умовах це можливо за допомогою вдихання аерозолів або вживання внутрішньо пігулок, що містять антидот. Проте з урахуванням вірогідності розвитку побічних явищ (порушення функції нирок, зв'язування кальцію сироватки крові і багатьох мікроелементів, зміна активності деяких ферментів та ін.) ряд авторів негативно відноситься до профілактичного застосування комплексонів. У зв'язку з цим в декількох лабораторіях проводилися дослідження таких профілактичних засобів, які б при тривалому повсякденному застосуванні (у тому числі і безпосередньо на виробництві) не викликали небажаних порушень в стані організму і в той же час мали виражену захисну дію. Ці властивості виявлені у пектинів - полімерних речовин харчового походження, які побудовані у вигляді ланцюгів з ланками наступної будови :



Таким чином, кожна з цих ланок включає 2 молекули галактуранових кислот, сполучених зв'язками, що гідролізуються. У літературі особливо підкреслюється антидотне значення їх карбоксильних груп, які здатні приєднувати катіони багатьох металів з утворенням пектинатів. Крім того, слід мати на увазі, що пектини - колоїдні речовини з вираженими сорбційними властивостями. Ці фізичні особливості, мабуть, неабиякою мірою визначають їх захисну дію при інтоксикаціях. Тепер вже накопичилося досить експериментальних даних, що безперечно свідчать про профілактичну дію пектину при отруєннях важкими металами. Особливо чітко такий ефект проявляється при проникненні в організм свинцю, всмоктування якого під впливом пектинів різко гальмується. Для працюючих у контакті з цим металом О. Г. Архіповою і співавторами була розроблена інструкція, згідно якої пектин вводиться в організм у вигляді спеціально виготовленого мармеладу з 5 - 8%-им змістом препарату (по 125 г щодня впродовж 2 - 5,5 міс). При цьому одночасно відзначалося збільшення виведення отрути головним чином через шлунково-кишковий тракт. Яких-небудь побічних явищ і ускладнень тривалий прийом пектину не викликав [4].

Таким чином, можна говорити про певні успіхи експериментальної і клінічної токсикології в дослідженні і застосуванні лікарських засобів антидотної дії, придатних як для лікування, так і для попередження отруєнь тіоловими отрутами. Практичне використання цих засобів виявилось особливо результативним при професійних інтоксикаціях сполуками миш'яку, свинцю та ртуті.

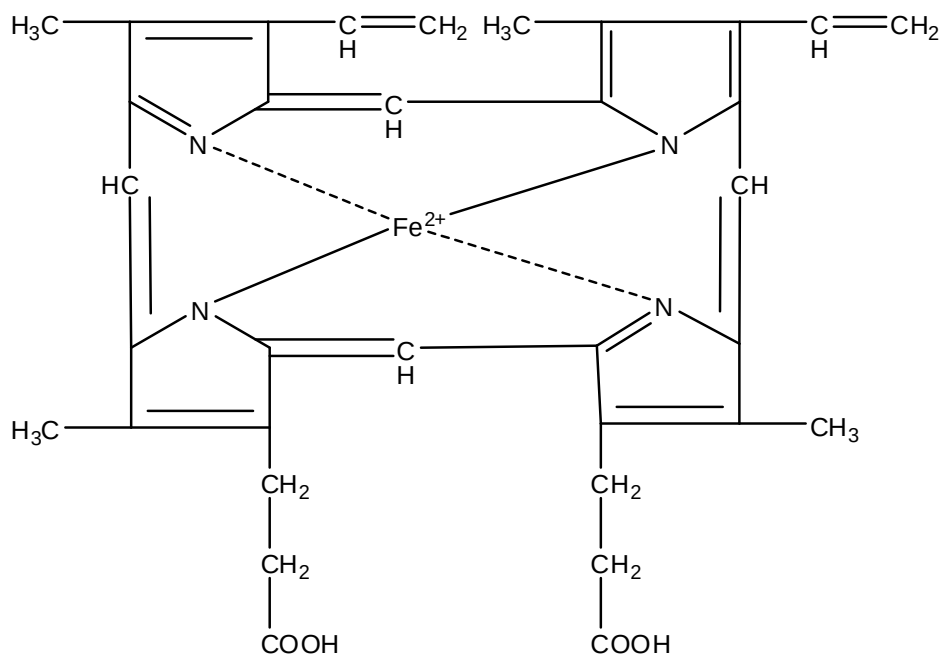
Розділ 5

Гемоглобін, отрути і протиотрути

Гемолобін

Багато речовин, які використовуються в промисловості, в медичній практиці, і зустрічаються в побуті, чинять переважну дію на гемоглобін - кров'яний пігмент, що знаходиться в еритроцитах і є основним переносником

кисню від легенів до тканин. Як відомо, гемоглобін - складний протеїд, молекула якого складається з 2 частин: простого білку - глобіну і простетичної частини - гема. Гем являє собою похідне протопорфірину і складається з 4 пірольних кілець, сполучених між собою метиновими ($=CH-$) групами, з центрально розташованим атомом двовалентного Феруму:



Одна молекула гемоглобіну включає 4 подібні геми і, отже, 4 атоми Феруму. А оскільки кисень в гемоглобіні безпосередньо фіксується Ферумом, то така молекула може, поступово насичуючись, приєднувати 4 атоми кисню. Тому в кровоносному руслі одночасно присутній відновлений гемоглобін (Hb_4) і окиснений гемоглобін - оксигемоглобін: Hb_4O_2 , $Hb_4(O_2)_2$, $Hb_4(O_2)_3$, $Hb_4(O_2)_4$.

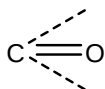
Вміст гемоглобіну в еритроцитах дорослої людини складає близько 750 г, з них 2,6 г доводяться на Ферум. Впродовж усього життя в організмі йдуть розпад і синтез гемоглобіну. Обидва процеси пов'язані з тривалістю нормального функціонування еритроцитів в кровоносних судинах, яка дорівнює 100 - 120 днів. Гемоглобін, що виділяється з еритроцитів, які відслужили свій термін, потім розпадається. Нормальний процес розпаду гемоглобіну протікає головним чином в печінці, при цьому за добу руйнується близько 8 г гемоглобіну і звільняється 25 - 26 мг Феруму, який, як

і інші продукти розпаду гемоглобіну, виділяється з організму в основному крізь кишківник. Отже, для збереження балансу гемоглобіну добове надходження Феруму до організму має бути не менше 25 мг.

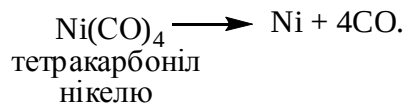
Монооксид карбону(одноокисень вуглицю)

З усіх токсичних речовин найбільшу спорідненість з гемоглобіном має моно оксид карбону (CO), або чадний газ, - продукт неповного окиснення Карбону, що утворюється там, де речовини, що мають у своєму складі вуглець, згоряють за умов недостатнього допливу повітря. Розвиток промисловості, транспорту, механізація сільського господарства і споживання нафти, газу, вугілля призводять до того, що з кожним роком все більше число людей на виробництві і в побуті піддаються дії продуктів горіння. Хоча хімічний склад горючих речовин різноманітний, до числа кінцевих продуктів горіння в тій або іншій кількості завжди входить чадний газ. Монооксид карбону присутній у світильному, генераторному, вибухових і вихлопних газах як постійний компонент. Немало монооксиду карбону в тютюновому димі й інших димах. Отруєння чадним газом можливі, наприклад, в хімічній промисловості, де він є вихідною речовиною синтезу низки речовин (ацетону, метилового спирту, синтетичного бензину та ін.). Потрібно пам'ятати і про небезпечну дію монооксиду карбону на людину при неправильному топінні печей і при порушеннях правил користування побутовими газовими приладами.

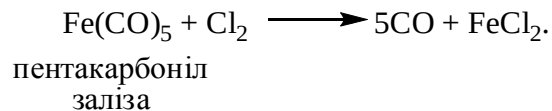
Чадний газ має виражені властивості відновника, його молекула включає 2 ненасичені валентності



і тому може приєднувати низку хімічних елементів. Можна згадати токсичні карбоніли металів, наприклад сполуки монооксиду карбону з Нікелем і Ферумом, які використовуються в хімічній промисловості. Потрапляючи до організму, карбоніли виділяють чадний газ:



Подібна реакція може протікати і при нагріванні карбонілів, особливо на активованому вугіллі й інших пористих матеріалах, а також при дії сильних окисників, наприклад хлору:

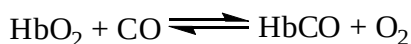


Як це на перший погляд не дивно, одним із джерел монооксиду карбону є сама людина, організм якої виробляє і виділяє в навколишнє середовище (з повітрям, що видихається) за добу близько 10 мл CO. Це так званий ендогенний, тобто той, що утворюється у внутрішніх середовищах організму, чадний газ. Багатьма дослідниками було показано, що він відщеплюється від молекул гемоглобіну при його перетворенні на жовчний пігмент білірубін. Оскільки білірубін утворюється не лише з гемоглобіну, але й з інших металопротейдів (цитохромів, міоглобіну, порфірину та ін.), то останні також можуть бути джерелом ендогенного CO. Таким чином, монооксид карбону є продуктом нормального метаболізму і його виділення людиною в навколишнє середовище подібне до виділення з організму вуглекислоти, амоніаку й інших хімічних сполук, що утворюються в процесі обміну.

Хоча перші відомості про існування ендогенного CO з'явилися в літературі близько 85 років тому, тільки в останні десятиліття цьому факту почали надавати істотного значення, що пов'язано передусім із необхідністю забезпечення нормального повітряного середовища для фахівців, що багато часу знаходяться в герметизованих приміщеннях (кабіни літака і космічного корабля, кесон і т.п.). Саме у таких умов людина вимушена вдихати повітря, в якому накопичується ендогенний чадний газ, і це може стати причиною аутоінтоксикації. Щоб попередити таке небезпечне явище, необхідно використовувати спеціальні пристосування для поглинання монооксиду карбону.

Механізм токсичної дії чадного газу

Проникаючи з атмосферним повітрям до легень, монооксид карбону швидко долає альвеолярно-капілярну мембрану, розчиняється в плазмі крові, дифундує в еритроцити і вступає в зворотну хімічну взаємодію як з окисненим, так і відновленим гемоглобіном за схемою:



Патологічний комплекс карбоксигемоглобіну (HbCO) не здатний приєднувати до себе кисень, бо ж у молекулі гемоглобіну СО з'єднується з атомами Феруму (карбоніл), витісняючи кисень. Зрозуміло, що одна молекула гемоглобіну (точніше, 4 її геми) може приєднувати до 4 молекул діоксигену (кисню).

Кров інтенсивно поглинає чадний газ із-за високого його хімічного споріднення до гемоглобіну. Виявилось, що монооксид карбону приблизно в 250 разів активніше зв'язується з гемоглобіном, ніж кисень. Іншими словами, в конкуренції за гемоглобін чадний газ має виражену перевагу перед киснем. Розрахунок показує, що за вмісту в повітрі 0,07% СО 21% O₂ кількість утвореного в крові HbO₂ стає рівним кількості HbCO. Така рівновага може встановитися, якщо у вдихуваному людиною повітрі концентрація одноокисню вуглецю, близька до 0,07% підтримуватиметься впродовж багатьох годин (за деякими даними, декількох діб). Ось чому невеликі кількості чадного газу, у тому числі ендогенного, можуть виявитися небезпечними за тривалої дії на організм в замкнутих просторах. Потрібно ще мати на увазі, що дисоціація карбоксигемоглобіну відбувається дуже повільно (у 3500 разів повільніше, ніж дисоціація оксигемоглобіну), і це також сприяє його накопиченню в крові.

Чим вища концентрація СО в повітрі, тим швидше досягається небезпечний для життя вміст карбоксигемоглобіну в крові, що складає 50% і більше стосовно усього гемоглобіну (рис. 13). Співвідношення між кількістю

в крові HbCO і HbO_2 , з одного боку, і концентраціями CO і O_2 у повітрі, що вдихається - з іншого, прийнято оцінювати за допомогою константи Дугласа:

$$K = \frac{[\text{HbCO}] \cdot [\text{O}_2]}{[\text{HbO}_2] \cdot [\text{CO}]}$$

Ця величина, яка також дістала назву коефіцієнта отруєння, показує, що кількість карбоксигемоглобіну, що утворюється, прямо пропорційна парціальному тиску одноокисню вуглецю і обернено пропорційна до парціального тиску кисню. З іншого боку, чим більше у вдихуваному повітрі (і отже, в кровоносному руслі) кисню, тим менше утворюється HbCO і тим швидше він дисоціює.

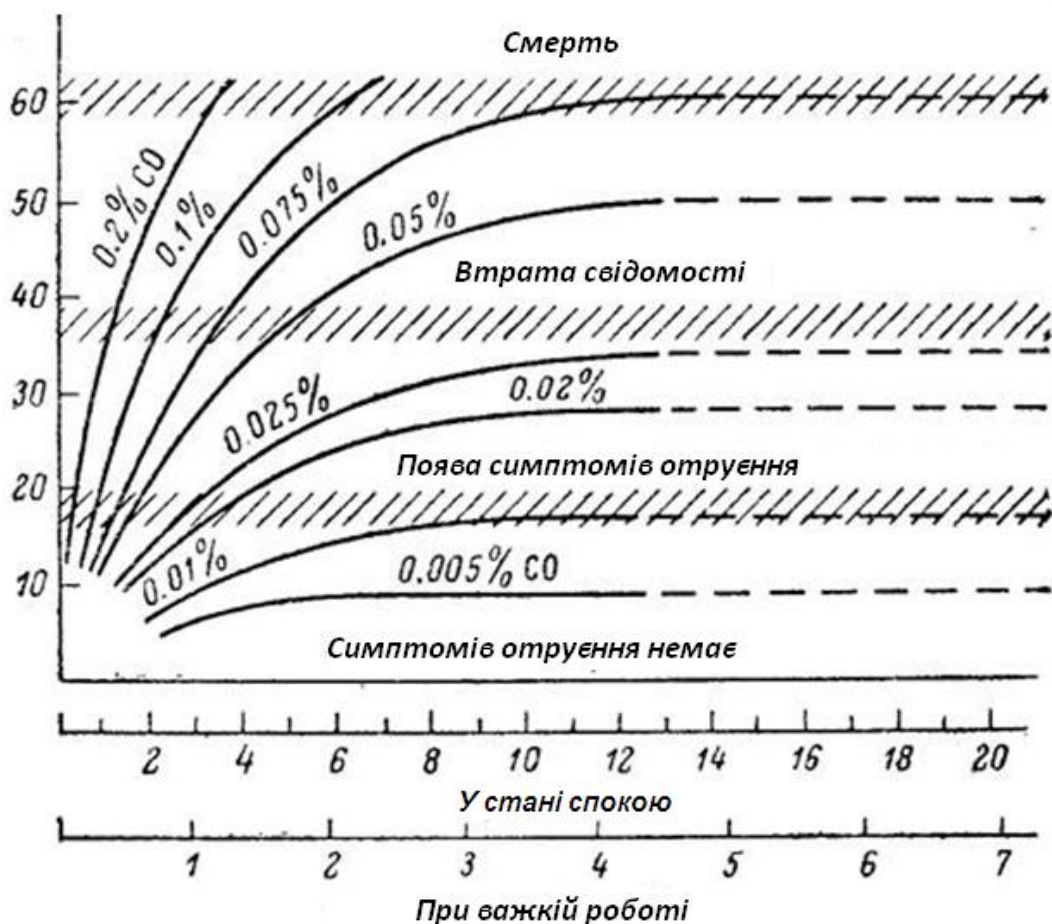


Рис. 13. Графік токсичності моно оксиду карбону (Франке, 1973).

По осі ординат - вміст HbCO в крові, об. %; по осі абсцис - час, г

За даними різних авторів, величина К для крові людини коливається від 204 до 279, тобто у стільки разів швидкість утворення HbCO переверщує швидкість утворення HbO₂ [57]. Проте окрім парціального тиску інтенсивність поглинання кров'ю одноокисню вуглецю залежить також від тривалості його дії на організм і величини легеневої вентиляції (хвилинного об'єму дихання). В зв'язку з цим певний інтерес являє формула, запропонована Лілієнталем (1946 р.):

$$\% \text{HbCO} = p\text{CO} \cdot t \cdot v \cdot 0,05$$

де pCO - парціальний тиск чадного газу в мм рт. ст.; t - час дії в хвиликах; v - хвилинний об'єм дихання, тобто добуток глибини вдихання в літрах на число вдихань за 1 хв.

Отже, механізм дії одноокисню вуглецю визначається блокуванням дихальної функції гемоглобіну і розвитком внаслідок цього гемічного, або кров'яного, типу кисневої недостатності. Але ступінь інтоксикації чадним газом зростає у зв'язку з тим, що HbCO, що утворився, гальмує кисневу функцію нормального гемоглобіну: у присутності HbCO реакція дисоціації оксигемоглобіну ($\text{HbO}_2 \rightleftharpoons \text{Hb} + \text{O}_2$) сповільнюється і тому ще більше знижується потрапляння кисню до клітин. Ось чому HbCO, зменшуючи поглинання кров'ю кисню в легенях, в той же час затруднює розвантаження HbO₂ в тканинах. Мабуть, в цьому слід шукати пояснення випадків розвитку важких інтоксикацій за порівняно невеликої кількості HbCO в крові (до 30%).

Оскільки хімічна спорідненість до двовалентного Феруму є головною причиною взаємодії монооксиду карбону з гемоглобіном, можна вважати, що й інші хромопротеїди, які містять у своїх молекулах іони Fe²⁺, повинні реагувати з цією отрутою. Тепер вже не викликає сумнівів, що такого роду реакції можуть значною мірою впливати на розвиток інтоксикацій. Є багато експериментальних даних, які показують, що гострі важкі отруєння одноокиснем вуглецю супроводжуються порушенням процесів споживання кисню клітинами. В основі цих порушень лежить передусім блокування

отрутою ферумовмісних ферментів - цитохромів і цитохромоксидази. Отже, за дії CO, до гіпоксії кров'яного типу приєднується ще й тканинна гіпоксія. У отруєного відзначаються ознаки наростаючого ураження центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, порушення координації рухів і рефлекторної сфери, а також низка порушень психічної діяльності, що нагадують алкогольне сп'яніння (ефорія, втрата самоконтролю і т.п.). Характерне почервоніння шкіри уражених. Коли кількість HbCO в крові перевищує 50 - 60%, розвиваються судоми, втрачається свідомість і, якщо не вжити екстрених заходів, людина може загинути внаслідок зупинки дихання і роботи серця.

Кисень як антидот

Вже з наведеної реакції чадного газу з оксигемоглобіном витікає, що підвищення в дихальному середовищі парціального тиску кисню прискорюватиме дисоціацію карбоксигемоглобіну і виведення CO з організму. Іншими словами, зворотність взаємодії монооксиду карбону з гемоглобіном дозволяє передбачити напрям його реактивування. Ефективним конкурентним антагоністом токсичного агента є природний і постійно необхідний організму елемент зовнішнього середовища - кисень, який може бути названий антидотом.

Лікувальна дія кисню при отруєнні навіть смертельними концентраціями чадного газу вражає своєю швидкістю: людина, що знаходилася на межі загибелі, при вдиханні кисню або киснево-повітряної суміші вже через декілька хвилин повертається до життя. Особливо ефективна киснетерапія у поєднанні із стимуляцією дихання, бо тільки при повноцінному дихальному акті можна добитися максимального надходження кисню до організму. Це досягається як за допомогою фармакологічних засобів (лобелії, цитітон, коразол та ін.) так і різних прийомів штучного дихання.

Відомо, що вуглекислота є фізіологічним збудником дихального центру - групи нервових клітин довгастого мозку, що управляють актом дихання.

Ось чому посилити роботу легенів можна також за допомогою інгаляцій карбогену, який представляє собою вуглецево-кисневу суміш, що містить від 3 до 7% CO_2 . Ряд токсикологів підкреслюють, що при збільшенні в крові парціального тиску CO_2 полегшується процес дисоціації HbCO в еритроцитах і HbO_2 в тканинах. Останнє особливо важливе, оскільки тим самим полегшується киснева функція вільної від отрути частини кров'яного пігменту.

Цікаво відзначити, що попередня інгаляція кисню сприяє створенню резистентності організму до одноокисню вуглецю. Це дуже переконливо демонструє наступний дослід. Якщо одну мишу помістити в літрову колбу, заповнену киснем, а другу - в таку ж колбу з атмосферним повітрям і в обидві колби ввести по 25 мл окису вуглецю, то через декілька десятків секунд можна спостерігати миттєву інтоксикацію з судомами і швидкою загибеллю другої миші, тоді як перша миша не проявлятиме ніяких ознак отруєння впродовж тривалого часу. Хоча цей дослід уперше був продемонстрований більше за півстоліття тому, ще й дотепер немає досить задовільного пояснення його результатів. При диханні в середовищі чистого кисню кількість його, розчинена в плазмі крові, значно зростає, і це, мабуть, гальмує реакцію утворення карбоксигемоглобіну: кисень, подібно до буфера, якимось чином захищає гемоглобін від CO . Як би то не було, навіть короткочасне вдихання кисню може сприяти попередженню інтоксикації чадним газом, наприклад коли має відбутися виконання роботи в отруєному середовищі.

Гіпербарична оксигенація при отруєннях монооксидом карбону

Найдієвішим і найперспективнішим при отруєннях одноокиснем вуглецю слід визнати застосування кисню під надмірним тиском. Цей метод лікування з використанням спеціальних компресійних камер, що дістав назву гіпербаричної оксигенації (ГБО), досить добре зарекомендував себе на практиці. Які ж його фізіологічні обґрунтування?

Артеріальна кров здорової людини за нормального барометричного тиску насичена киснем на 96 - 98%; а отже кількість кисню, що міститься в ній, досягає 19,4 об'ємних відсотків (об.%). Іншими словами, кожні 100 мл крові транспортують 19,4 мл кисню, з яких 19,1 мл доводиться на кисень, хімічно зв'язаний з гемоглобіном, і тільки 0,3 мл - на кисень, розчинений в плазмі. Отже, за природних умов життєдіяльності підтримка кисневого балансу забезпечується в організмі головним чином гемоглобіном, а значення розчиненого в плазмі кисню в обмінних процесах дуже мале.

Виявилось, що можна різко збільшити транспортну функцію плазми крові, якщо підвищити у вдихуваному повітрі парціальний тиск кисню. Це видно з формули:

$$K = \frac{pO_2 \cdot a}{100}$$

де К - кількість розчиненого в плазмі кисню в об. %; а - вміст в об.% розчиненого в плазмі кисню за нормального (760 мм рт. ст.) барометричного тиску; pO_2 - парціальний тиск кисню в альвеолярному повітрі в мм рт. ст. Так, при диханні в атмосфері чистого кисню кількість його, розчинена в

плазмі крові, буде $\frac{673 \times 0.3}{100} \approx 2$ об.%. Якщо ж тиск кисню підвищити до

однієї надмірної атмосфери, то величина К складе $\frac{(760 + 673) \times 0.3}{100} \approx 4,3$

об.%. За тиску в 2 надмірні атмосфери $K=6,5$ об. %, тобто кількість розчиненого в плазмі кисню зростає більше ніж у 20 разів. Саме це дозволяє забезпечити нормальний газообмін і тоді, коли блокований гемоглобін. Більше того, кількість фізично розчиненого в плазмі кисню досягає такого рівня, що потреба в гемоглобіні як переноснику кисню практично відпадає. Це, наприклад, підтверджує поставлений в Голандії дуже демонстративний дослід, про який було повідомлено 1964 р. У поросят випускали кров і замінювали її плазмою або кровозамінником (дакродексом). Потім тварини поміщалися у барокамеру, в якій створювався тиск кисню в 2 надмірні атмосфери. Тваринам забезпечувалося кероване дихання і підтримка роботи

серця. Виявилось, що за таких умов можна тривалий час підтримувати життєдіяльність практично без гемоглобіну, і це ще раз підтвердило факт засвоєння тканинами вільного кисню незалежно від способу його допровадження до них.

Ще 1895 р. Холден показав, що миші залишаються живими, незважаючи на вміст у вдихуваній суміші смертельної концентрації одноокисню вуглецю, якщо їх піддавати дії кисню під тиском 2 атм. Надалі дослідями на інших тваринах, у тому числі на мавпах, багатьма дослідниками була підтверджена ефективність ГБО за інтоксикацій чадним газом. В зв'язку з цим слід згадати поставлені на добровольцях експерименти, про які 1949 р. повідомили американські дослідники Піттс і Пейс. Спочатку люди знаходилися в середовищі з чадним газом до тих пір, поки кількість HbCO не досягала 20 - 30%, після чого їх поміщали у барокамеру з киснем під тиском 2,5 атм. В результаті була відмічена швидка дисоціація карбоксигемоглобіну.

Ймовірно, не випадкове перше успішне застосування ГБО при отруєнні людей одноокиснем вуглецю пов'язане з практикою глибоководних занурень, за яких, як відомо, використовуються барокамери високого тиску. І здійснено це було в нашій країні. 1958 р. водолазний лікар К. М. Рапопорт повідомив [128] про повне одужання 24 осіб, отруєних чадним газом (у тому числі чотирьох в украй важкому стані). Це досягалося дією кисню під підвищеним тиском у звичайних водолазних рекомпресових камерах. Тиск в них підвищувався до 2 - 4 атм, а час перебування під максимальним тиском коливався залежно від стану отруєних від 15 до 45 хв. Автором були отримані разючі результати при лікуванні осіб, що знаходилися у безнадійному стані. Ці четверо отруєних опритомніли на 19 - 35 - й хвилині перебування під тиском кисню в 3 атм. Надалі тиск у барокамері поступово (впродовж 105 хв.) знижувався до атмосферного, і уражені були виведені з неї в задовільному стані. Після короткочасного стаціонарного обстеження вони виписалися з клініки цілком здоровими. Спостереження за ними впродовж року показало відсутність яких-небудь наслідків інтоксикації.

Тепер уже число випадків успішного застосування ГБО при отруєннях СО обчислюється сотнями. Наприклад, повідомляється, що за допомогою кисню під тиском можна добитися повного лікування важкоотруєного, якщо навіть він знаходився в непритомному стані до 3,5 г. Більшість авторів приходять до висновку, що ГБО доцільно застосовувати і тоді, коли вміст карбоксигемоглобіну в крові порівняно невеликий. При цьому підкреслюється, що збільшення кількості фізично розчиненого кисню в плазмі крові не єдина причина ефективності ГБО. Слід мати також на увазі, що кисень під надмірним тиском прискорює дисоціацію HbCO .

Інші засоби специфічного лікування отруєнь монооксидом карбону

Нині є лікувальні препарати, до яких, можливо, формально більшою мірою, ніж до кисню, підходить назва "антидот" при їхньому використанні у разі інтоксикації СО. До таких засобів відносять речовини, які вступають в пряму хімічну взаємодію з одноокиснем вуглецю. Передусім це препарати двовалентних Феруму і Кобальту. Наприклад, введення отруєному відновленого Феруму різко прискорює видалення СО з організму (у вигляді сполук FeCO). Тим самим при збільшенні в організмі позагемоглобінового Феруму створюється своєрідний відволікаючий чинник, за допомогою якого еритроцити оберігаються від дії СО. На цій підставі А. М. Рашевська і Л. А. Зоріна [129] - вітчизняні фахівці області токсикології отрут, що вибірково діють на кров, - вважають, що за вимушеного тривалого контакту з малими концентраціями СО потрібно застосовувати препарати двовалентного Феруму з профілактичною метою. Зокрема, вони рекомендують для цього приймати до 5 мл ферковену - суміші цукрату феруму і глюконату кобальту в розчині вуглеводів (в 1 мл препарату міститься 20 мг Феруму і 0,09 мг Кобальту). За наявними даними, $\text{Co}_2\text{ЭДТА}$ також чинить позитивну дію при отруєнні СО, хімічно зв'язуючи отруту.

Отже, практична токсикологія має низку ефективних протиотрут при інтоксикації однією з найпоширеніших отрут - одноокиснем вуглецю. Проте пошуки нових засобів боротьби з отруєннями чадним газом тривають.

Отрути-метгемоглобіноутворювачі

Існує багато речовин, які вимикають гемоглобін з процесу перенесення кисню за допомогою окиснення Феруму, що входить до складу його молекули. Перетворення Fe^{2+} на Fe^{3+} позбавляє гемоглобін здатності зворотно зв'язуватися з киснем. Така зміна хімічної структури гемоглобіну лежить в основі переходу його в нову форму – метгемоглобін (MtHb). Доведено, що за нормальних умов життєдіяльності кров людини і тварин містить від 1 до 2% MtHb. На відміну від HbO_2 , в якому до іонів Fe^{2+} лабільно приєднаний кисень, MtHb, (точніше, іони Fe^{3+} його молекули), як вважають більшість дослідників, міцно зв'язує негативно заряджені гідроксильні групи. Природно, що отрути-метгемоглобіноутворювачі гальмують кисневу функцію гемоглобіну і, подібно до одноокисню вуглецю, викликають гемічну (кров'яну) гіпоксію.

Нині відомо велике число хімічних сполук, що викликають токсичні метгемоглобінемії.

Так, професор М. С. Кушаковський [28] розглядає наступні 5 груп речовин-метгемоглобіноутворювачів: 1) нітросполуки, у тому числі органічні (оксиди нітрогену, нітрити і нітрати, тринітротолуол); 2) аміносполуки (анілін, гідроксиламін, фенілгідразин, амінофеноли і їхні численні похідні, серед яких компоненти барвників, вакси для взуття); 3) окисники (хлорати, перманганати, хінони, нафталін); 4) окиснювально-відновні фарби (метиленовий синій, крезоловий блакитний); 5) лікарські препарати (нітрогліцерин, амілнітрит, новокаїн, сульфаніламід, аспірин, барбітурати та ін.). Цей перелік показує, наскільки велика за виробничих і побутових умов вірогідність блокування функції транспортування кисню крові внаслідок утворення метгемоглобіну. Наприклад, дослідження Ф.Н. Суботіна показали, що солі азотної кислоти, що містяться в питній воді, можуть викликати у

людей синдром метгемоглобінемії. Серйозну небезпеку вони являють для дітей, як найвразливіших. З'ясувалося, що такого роду захворювання пов'язане найчастіше із споживанням колодязної води, багатой нїтратами. Джерелом останніх являються амонійно-селїтрові добрива, що потрапляють в ґрунтові води і води відкритих водоймищ. Потрапляючи до організму, нїтрати під впливом мікрофлори кишківника переходять в нїтрити (солі нїтритної кислоти), які всмоктуються в кров і перетворюють гемоглобін на метгемоглобін. Крім того, відомо, що нїтрати і нїтрити досить широко використовуються для обробки м'яса в консервному і ковбасному виробництві. Це також може завдавати шкоди здоров'ю, передусім особам з серцево-судинною патологією, захворюваннями органів дихання і недокрів'ям. Ось чому питання про необхідність виключення солей нїтратної і азотистої кислот із складу харчових продуктів має все більшу актуальність. Низка летких речовин харчового походження, що утворюються, наприклад, при кулінарній обробці цибулі, часнику, редьки, також є метгемоглобіноутворювачами. Так, обстеження працівників їдалень виявило у 33% з них підвищення рівня метгемоглобіну до 6,5%.

При гостропротікаючих важких метгемоглобінових отруєннях виникає різкий головний біль, запаморочення, нудота, блювота, затьмарення або навіть непритомність. Відзначається сіро-синє забарвлення слизових оболонок і шкіри, збільшуються розміри печінки. Кров отруєних набуває шоколадно-багряного кольору, в ній визначається метгемоглобін, кількість якого прямо пропорційна тяжкості інтоксикації. При такій мірі отруєння вона досягає 60 - 70% по відношенню до усієї маси гемоглобіну. При цьому через дефіцит насичення крові киснем показник її артеріовенозної різниці за киснем зменшується. В той же час потрібно враховувати вперше встановлений в нашій країні факт зниження швидкості дисоціації HbO_2 в кровоносних капілярах за наявності в крові великої кількості MtHb (подібно до того, що спостерігається у присутності HbCO). Це зниження може бути

при важких отруєннях значним (майже вдвічі) і істотно загострювати стан отруєних.

Які ж сучасні погляди на можливості специфічної дії на інтоксикації метгемоглобіноутворювачами? Теоретично можна припустити, що якщо утворення метгемоглобіну є в основному результатом дії на кров окисників, то їхні хімічні антагоністи - відновники - повинні реактивувати видозмінений отрутою кров'яний пігмент.

І справді, реального значення в якості протиотрут тут набули речовини з протиокиснювальними властивостями, що дістали загальну назву антиоксидантів.

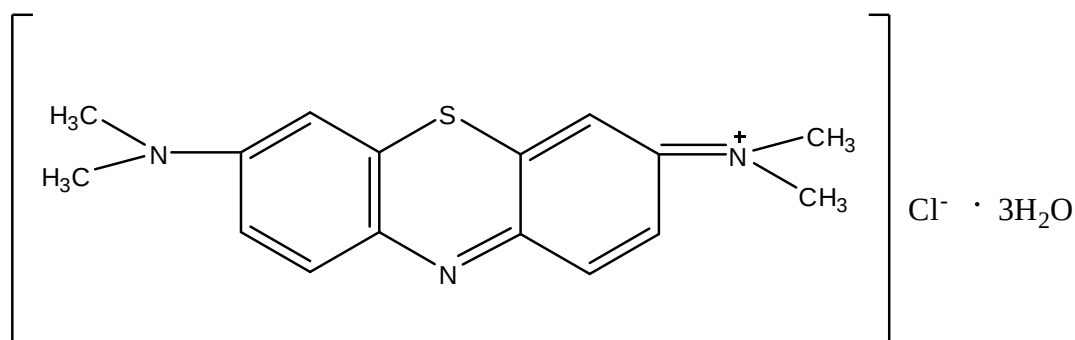
Відновники гемоглобіну

Глюкоза. Одним із найвивченіших засобів такого роду є глюкоза. Багатьма дослідниками було доказано її благотворний вплив на процес відновлення гемоглобіну (деметгемоглобінізацію). Так, в дослідях на собаках встановлено, за одночасного введення до організму глюкози і великої дози аніліну в крові майже не визначається MtHb, тоді як у контрольних тварин спостерігалася виражена метгемоглобінемія. Дуже цікавими були дослід з птахами, у яких в нормі визначається дуже високий рівень цукру в крові. Виявилось, що у них кров'яний пігмент майже не окиснюється від дії таких сильних метгемоглобіноутворювачів, як аміно- і нітросполуки бензену. Проте якщо концентрацію цукру в крові у птахів знизити введенням інсуліну, то за тих же умов досліді спостерігається прискорення утворення метгемоглобіну.

Механізм відновлення метгемоглобіну глюкозою пояснюють по-різному. З часу класичних робіт Варбурга, А.І. Баха та інших вчених, що встановили біохімічні закономірності окиснювально-відновних процесів, відомо, що глюкоза, окиснюючись в організмі, стає сильним відновником, у тому числі і стосовно гемоглобіну. Такій дії глюкози сприяють, зокрема, ферментативні реакції дегідрування при її розпаді в організмі. Отже, і саме

відновлення метгемоглобіну в гемоглобін врешті є - ферментативним процесом. З іншого боку, антидотна дія глюкози посилюється захисними властивостями її метаболіту - глюкуронової кислоти. Збільшення її концентрації в організмі посилює нейтралізацію метгемоглобіноутворюючих отрут і токсичних продуктів їхніх перетворень (наприклад, шляхом утворення парних фенолглюкуронових кислот). Хоча дemetгемоглобінізуюча дія глюкози не піддається сумнівам, ряд дослідників звертає увагу на те, що для відновлення метгемоглобіну зі швидкістю, на яку здатні відповідні ферменти еритроцитів, досить глюкози, постійно розчиненої в крові. Тому, згідно з цим поглядом, підвищення концентрації глюкози в крові не може істотно перебіг течію природного процесу дemetгемоглобінізації. Проте в практичному плані слід враховувати, що в сучасних токсикологічних настановах глюкоза продовжує офіційно значитися в числі засобів, - активно відновлюючих метгемоглобін.

Метиленовий синій. Другою речовиною, яку прийнято розглядати як антидот за токсичних метгемоглобінемій, є метиленовий синій:



Виявилось, що ця сполука має високий окиснювально-відновний потенціал. Приєднуючи 2 атоми водню, метиленовий синій відновлюється, а відновлена його форма у присутності кисню окиснюється метгемоглобіном. А останній у свою чергу відновлюється до гемоглобіну. Тим самим в крові створюється рівновага між відновленою і окисненою формами метиленового синього, з одного боку, і гемоглобіном і метгемоглобіном - з іншого. Рівновага ця постає за появи в крові вже невеликих кількостей метгемоглобіну. Ось чому на тлі метгемоглобінової інтоксикації (як показує

клінічний досвід) малі дози метиленового синього (50 мг) сприятимуть відновленню метгемоглобіну, тоді як у великих дозах (250 - 300 мг) ця речовина, навпаки, стає метгемоглобіноутворювачем (рис. 14).

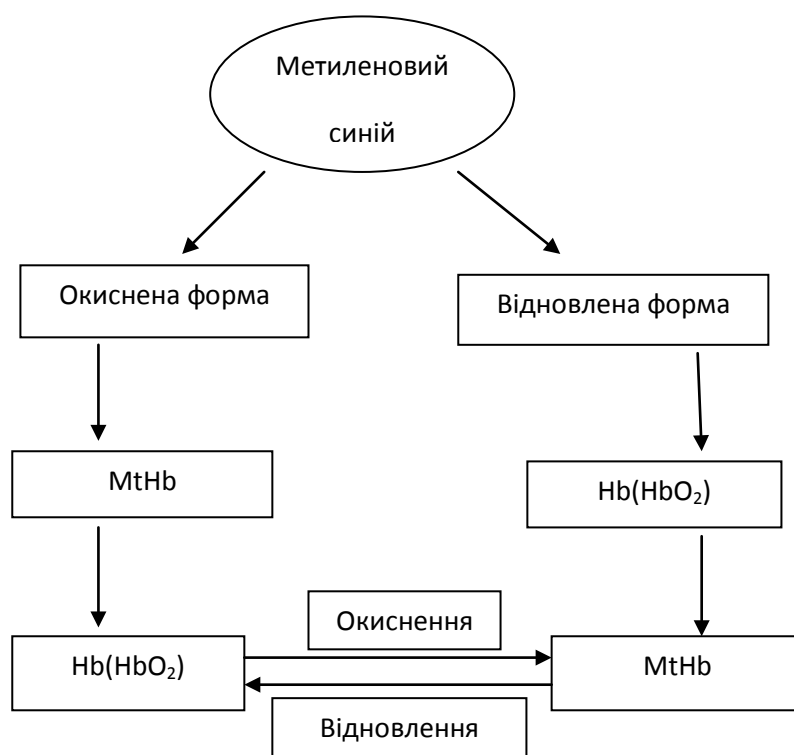
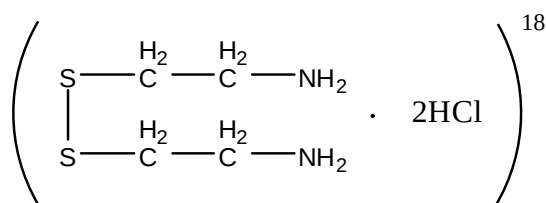


Рис. 14. Схема різноспрямованої дії метиленового синього на гемоглобін

Механізм відновної дії метиленового синього на MtHb багато дослідників пов'язують також з обміном в організмі цукрів, зокрема з посиленням окиснення їхнього метаболіту - молочної кислоти - і перетворенням її на піровиноградну кислоту. Ця реакція супроводжується гідруванням метиленового синього, який у свою чергу окиснюється метгемоглобіном. Потрібно, проте, - відзначити, що у метиленового синього як антидоту є і негативні властивості. Найнебезпечніша з них (і, яка на

щастя, яка рідко трапляється) - внутрішньосудинний гемоліз, тобто руйнівна дія на еритроцити, що призводить до виходу з них гемоглобіну і розчиненню його в плазмі крові. Можливі також у окремих людей і порушення з боку центральної нервової системи, серця, легенів. Все це, звичайно, знижує значення метиленового синього як лікувального препарату і не дозволяє застосовувати його впродовж тривалого часу.

Сульфгідрильні сполуки. Оскільки ні глюкоза, ні метиленовий синій не можуть вважатися досить прийнятними відновниками гемоглобіну, цілком виправданими стали пошуки антидотів такого типу дії серед інших протиокиснювальних речовин. І тут певний успіх був досягнутий при вивченні низки органічних сполук, що містять SH-групи. Так, в лабораторії професора М.С. Кушаковського було показано, що β-меркаптоетиламін, або цистеамін ($\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{HCl}$), і ряд інших меркаптосполук (наприклад, речовина будови $\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$) мають здатність активно втручатися у ферментативні реакції відновлення метгемоглобіну. Це ж можна сказати і про багатьох аміодисульфідів, а також про метильовані похідні цистеаміну (N-диметилцистеамін) і цистаміну (N-N'-тетрадиметилцистамін). Важливою властивістю деяких з названих речовин є їхня здатність попереджати утворення метгемоглобіну. Практично найціннішим сульфгідрильним антидотом виявився гідрохлорид цистаміну, який до того ж помітно перешкоджає гемолізу.



Оскільки при метгемоглобінових інтоксикаціях, як і при отруєнні одноокиснем, блокується киснева функція крові, то логічно припустити, що збільшення вмісту кисню в плазмі навіть за високої концентрації метгемоглобіну дає підставу сподіватися на сприятливий результат отруєння.

Дуже переконливо в експериментах на морських свинках це показали Б.Р. Гланц і В.Д. Тонкопий. Поміщаючи тварин, отруєних смертельними дозами нітриту натрію, у барокамеру з чистим киснем під тиском 2 надмірних атмосфери на 2 години, дослідники домоглися 100%-вого їхнього виживання. До того ж вони виявили, що, хоча кисень під тиском не робить прямого впливу на процес нормалізації гемоглобіну, часу кисневої компресії вистачає для збереження життєдіяльності організму до моменту початку спонтанного відновлення метгемоглобіну. Ці й інші подібні експерименти свідчать про важливість екстреного введення до організму великих кількостей кисню при отруєнні метгемоглобіноутворюючими отрутами.

Гемолітичні отрути і мекаптин (антарсин)

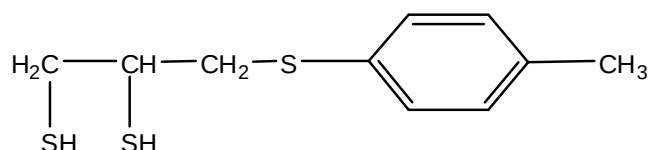
Зупинімося ще на одній групі речовин, які блокують функцію крові транспортувати кисень. Це гемолітичні отрути, дія яких, як вже відзначалося, призводить до виходу гемоглобіну з еритроцитів до плазми крові.

Нині процес гемолізу розглядається, з одного боку, як наслідок руйнування отрутами оболонки еритроцитів, зокрема за допомогою інгібування сульфгідрильних груп білків еритроцитарних мембран, а з іншої - змін в складному ланцюжковій ферментних процесів, що лежать в основі підтримки цілісності структури червоних кров'яних тілець. Позаеритроцитарний гемоглобін втрачає здатність зв'язуватися з киснем; при цьому він частково перетворюється на жовчні пігменти й інші, близькі до них за будовою, продукти, а частково виводиться з організму крізь нирки. Чим інтенсивніший гемоліз, тим менше гемоглобіну затримується в організмі і тим більше його переходить в сечу. Це останнє явище, що іменується гемоглобінурією, - одна з характерних і грізних ознак внутрішньосудинного гемолізу.

Існує немало речовин, що викликають гемоліз. Це і деякі гідразинпохідні, наприклад фенілгідразин ($C_6H_5-NH-NH_2$), і бертолетова сіль ($KClO_3$), і окремі медикаментозні засоби (сульфаніламід, хінін, фенацетин та ін.). Проте найтипівішою гемолітичною отрутою вважається

тригідрогенарсенід (арсин) (AsH_3), який утворюється за виробничих умов як побічний продукт дії технічних кислот на різні матеріали, що містять арсен. Будучи безбарвним важким газом AsH_3 проникає до організму головним чином крізь легені, де значна частина отрути піддається окисненню і перетворюється на просту речовину та арсен і його оксиди, які можна виявити в крові і внутрішніх органах. Як сильний відновник AsH_3 взаємодіє з кисневмісними макромолекулами організму, передусім з оксигемоглобіном. Після прихованого періоду тривалістю 3-5 годин в крові отруєного зменшується кількість еритроцитів, виникають такі небезпечні симптоми, як гальмування сечовиділення із-за ураження нирок, розлад функції печінки, падіння кров'яного тиску.

Багато років пошуки антидоту при отруєнні AsH_3 були безуспішні. Близько 15 років тому спільна праця київських токсикологів і хіміків увінчалася створенням вітчизняного препарату антарсину (2,3-димеркаптопропіл-п-толілсульфіду) - ефективного антидоту арсину



У подальшому він дістав нову назву - мекаптин. В основі молекулярного механізму дії мекаптиду лежить складний, до кінця ще не з'ясований біохімічний процес. Вже на перший погляді на хімічну структуру мекаптиду (сульфгідрильну сполуку) виникає питання, яким чином проявиться його антидотний ефект, якщо він не вступатиме в пряму реакцію з відновниками, одним з яких є AsH_3 . В даному випадку передбачається 2 механізми. По-перше, це пряма реакція мекаптиду з Арсеном або його оксидами, що утворилися з AsH_3 в організмі. В результаті такої реакції виникає нетоксичний комплекс "мекаптин - арсин" за тією ж схемою, за якою взаємодіють інші дитіоли з Арсеном. По-друге, припускається, що в результаті окиснювальних перетворень молекула антидоту може видозмінювати свою будову з утворенням сполук, що містять дисульфідні

групи. Останні, як підкреслюють І.Г. Мізюкова і В.Є. Петрунькін виступають в ролі окисників арсину. В результаті утворюються продукти його окиснення з подальшим перетворенням їх у малотоксичні речовини - циклічні тіоарсеніти, що швидко виводяться з організму крізь нирки. Названі автори відзначають цікавий факт: застосування унітіолу не лише не гальмує розвитку інтоксикації арсином, але і може (особливо в початковому періоді отруєння) підсилювати його дію. Це пов'язано з тим, що як відновник унітіол перешкоджає окисненню AsH_3 і, крім того, він не може проникнути в еритроцити. В той же час унітіол рекомендується застосовувати в пізніші терміни отруєння арсином (на 5-7-у добу). Тоді окиснення отрути природним чином або під впливом мекаптиду в основному закінчується, і унітіол прискорює виведення Арсину з організму за допомогою описаних раніше хімічних реакцій.

Розділ 6

Ціаніди та антиціаніди

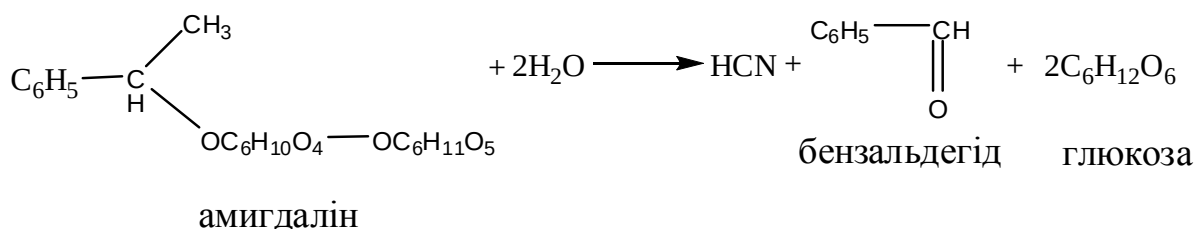
Синільна кислота та інші ціаніди

Ще у дотепер найважливішим представником ціанідів вважається синильна кислота (HCN). Ця легка летка рідина з характерним запахом гіркого мигдалю є дуже сильною отрутою: у кількості 0,06 г вона вже викликає у людини смертельне отруєння. Отримана вперше у чистому вигляді в 80-х роках XVIII століття шведським фармацевтом і хіміком Карлом Шеєле синильна кислота і тепер привертає до себе пильну увагу багатьох фахівців. Ціанові сполуки використовувалися ще у стародавні часи, хоча, звичайно, їхня хімічна природа тоді не була відома. Так, староегипетські жерці вміли виготовляти з листя персика есенцію, якою вони вбивали людей, що провинилися. У Парижі, в Луврі, на рулоні папірусу є застережний вислів: "Не вимовляйте імені Яо під страхом покарання персином", а в храмі Ізиди знайдений напис: "Не відчиняй - інакше помреш від персика". Зараз ми знаємо, що смертоносним чинником тут була

синильна кислота, що утворюється в процесі ферментативних перетворень деяких речовин рослинного походження. Ряд видатних хіміків минулого вивчали будову, способи виробництва і використання ціанідів. Так, 1811 р. Гей-Люссак уперше показав, що синильна кислота являє собою гідрогенові сполуку радикала, що складається з Карбону і Нітрогену, а Бунзен в середині XIX ст. розробив метод промислового отримання ціаніду калію. Пройшло вже багато років від тих часів, коли ціанід калію і інші ціаніди мали значення як засоби навмисних отруєнь і коли до цих швидкодіючих отрут особливу цікавість виявляли судово-медичні експерти. Історії відомі випадки застосування ціанідів для масового ураження людей. Наприклад, французька армія використала під час першої світової війни синильну кислоту в якості отруйної речовини, в гітлерівських таборах знищення фашисти застосовували отруйні гази циклони (естери ціанмурашиної кислоти), американські війська в Південному В'єтнамі використали проти мирного населення токсичні органічні ціаніди (гази типу CS). Відомо також, що в США тривалий час застосовується страта за допомогою отруєння засуджених парою синильної кислоти в спеціальній камері.

Завдяки високій хімічній активності і здатності взаємодіяти з багатьма з'єднаннями різних класів ціаніди широко застосовуються у багатьох галузях промисловості, сільського господарства, в наукових дослідженнях, і це створює немало можливостей для інтоксикацій. Так, синильна кислота і велике число її похідних використовуються для вилучення благородних металів з руд, при гальванопластичного золочення і сріблення, у виробництві ароматичних речовин, хімічних волокон, пластичних мас, каучуку, органічного скла, стимуляторів росту рослин, гербіцидів. Ціаніди застосовуються також в якості інсектицидів, добрив і дефоліантів. Синильна кислота виділяється в газоподібному стані при багатьох виробничих процесах, а також утворюється при контакті ціанідів з іншими кислотами і вологою. Смертоносними є і газуваті продукти згорання поліуретанів, зокрема паролону, через наявність у них HCN. Можливі отруєння ціанідами

внаслідок споживання великої кількості насіння мигдалю, персика, абрикоси, вишні, сливи і інших рослин родини розоцвітих або настоянок з їхніх плодів. Виявилось, що усі вони містять глікозид амігдалін, який в організмі під впливом ферменту емульсину розкладається з утворенням синильної кислоти, бензальдегіду і 2 молекул глюкози :



Найбільша кількість амігдаліну міститься в гіркому мигдалі, в очищених зернах якого його близько 3%. Дещо менше амігдаліну (до 2%) у поєднанні з емульсином міститься в насінні дикої абрикоси. Клінічні спостереження показали, що загибель отруєних наставала зазвичай після споживання близько 100 штук очищеного гіркого насіння абрикоси, що відповідає приблизно 1 г амігдаліну. Подібно до амігдаліну відщепляють синильну кислоту такі рослинні глікозиди, як лінамарин, що знаходиться в льоні, і лауроцеразин, що міститься в листі лавровишневого дерева. Дуже багато ціанових речовин в молодому бамбуці та його пагонах (до 0,15% сирої маси). У тваринному світі синільна кислота зустрічається в секреті шкірних залоз тисячоніжок (*Fontaria gracilis*).

Токсичність ціанідів для різних видів тварин різна. Так, висока резистентність до синильної кислоти відзначена у холонокровних, тоді як багато теплокровних тварин дуже чутливі до неї. Що стосується людини, то, мабуть, вона стійкіша до дії синильної кислоти, ніж деякі вищі тварини. Це підтверджує, наприклад, дослід, поставлений з великим ризиком для себе відомим англійським фізіологом Баркрофтом, який в спеціальній камері разом з собакою піддавався дії синильної кислоти в концентрації 1:6000. Дослід тривав до того часу, поки собака не впала в коматозний стан і у неї не з'явилися судоми. Експериментатор в цей час на собі не відзначав будь-яких

ознак отруєння. Лише через 10 - 15 хв. після того, як була витягнута гинуча собака, у нього з'явилися порушення уваги і нудота.

Є чимало даних, що свідчать про утворення ціанідів в організмі людини за фізіологічних умов. Ціаніди ендogenous походження виявлені у біологічних рідинах, у повітрі, що видихається, в сечі. Вважається, що нормальний їхній рівень в плазмі крові може досягати 140 мкг/л. У зв'язку з цим має бути згаданий і вітамін B_{12} (ціанокобаламін), який, як відомо, є фактором росту, необхідним організму для нормального кровотворення і функціонування нервової системи, печінки і інших органів. За хімічною структурою вітамін B_{12} - складна поліциклічна сполука з атомом кобальту в центрі молекули до якого приєднана CN- група.

Механізм біологічної дії ціанідів

Ціаніди можуть проникати у внутрішні середовища організму з отруєною їжею і водою, а також через пошкоджену шкіру. Дуже небезпечна інгаляційна дія летких ціанідів, передусім синильної кислоти і хлорціану. Ще в 60-х роках XIX століття звернули увагу на те, що венозна кров, яка відтікає від тканин і органів отруєних ціанідами тварин, набуває яскраво-червоного, артеріального кольору. Надалі було показано, що в ній міститься приблизно стільки ж кисню, скільки і в артеріальній крові. Отже, під впливом ціанідів організм втрачає здатність засвоювати кисень. Чому ж це відбувається?

Відповідь на це питання була отримана в Німеччині у кінці 20-х років в роботах Отто Варбурга, який встановив, що проникаючи в кровоносне русло, ціаніди дуже швидко опиняються в клітинних структурах, передусім в мітохондріях, де протікають ферментативні процеси тканинного окиснення (споживання клітинами кисню). Як видно з рис. 15, перша ланка цих процесів включає відщеплення водню від субстрату, що окиснюється. При цьому кожен атом водню розділяється на протон і електрон. Ця частина окиснювальних реакцій в клітинах каталізується ферментами з групи дегідраз, а також так званим флавіновим (жовтим) ферментом Варбурга.

Друга ланка клітинного окиснення полягає в перенесенні електронів на кисень, що робить можливою його взаємодію з атомами активованого

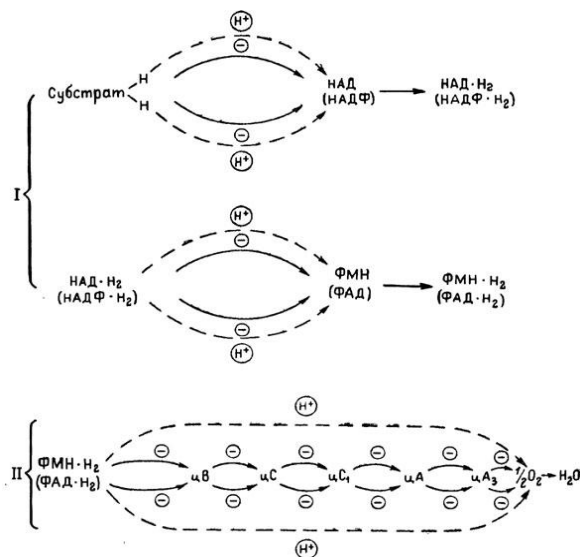
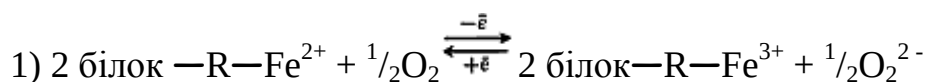
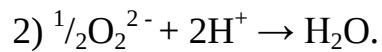


Рис.15. Схема процесу клітинного окиснення.

НАД(нікотинамідаденіндинуклеотид) $\xrightarrow{i}$ НАДФ (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат) – коферменти дегідрогеназ; ФМН(флавінмононуклеотид) і ФАД(флавінаденіндинуклеотид) - коферменти флавінових ферментів; цВ, цС, цС₁, цА - цитохроми; цА₃ - цитохромоксидаза.

водню (протонами) і призводить до утворення одного з найважливіших кінцевих продуктів окиснення - молекули води. Ця ланка окиснювальних реакцій функціонує завдяки особливій групі ферментів - цитохромам і цитохромоксидазі, що містять атоми Феруму змінної валентності. Саме така їхня хімічна властивість є джерелом електронів, що приєднуються до кисню. Як впливає з наведеної схеми, електрони послідовно переходять від одного цитохрому до іншого, від них до цитохромоксидази, а потім на кисень. Образно кажучи, "ланцюжок цитохромів подібний ланцюжку баскетболістів, що передають м'яч (електрон) від одного гравця до іншого, невблаганно наближаючи його до кошику (кисню)". Цей кінцевий етап клітинного окиснення схематично можна представити у вигляді наступних двох реакцій:





Виявилось, що синільна кислота, точніше CN-іон, внаслідок особливої хімічної спорідненості до тривалентного заліза вибірково (хоча і зворотно) взаємодіє з окисненими молекулами цитохромоксидази. Тим самим гальмується перебіг нормального процесу тканинного дихання. Таким чином, блокуючи один із залізовмісних дихальних ферментів, ціаніди викликають парадоксальне явище: в клітинах і тканинах є надлишок кисню, а засвоїти його вони не можуть, оскільки він хімічно неактивний. Внаслідок цього в організмі швидко формується патологічний стан, відомий під назвою тканинної, або гістотоксичної, гіпоксії, що проявляється задихою, важкими порушеннями роботи серця, судомами, паралічами. При потраплянні до організму не смертельних доз отрути тіло обмежується металевим смаком у роті, почервонінням шкіри і слизових оболонок, розширенням зіниць, блювотою, задишкою і головним болем. З іншого боку, якщо тваринний організм адаптований до низького рівня кисневого обміну, то його чутливість до ціанідів різко знижується. Видатним російським фармакологом Н.П. Кравковим на початку цього століття був встановлений цікавий факт: під час зимової сплячки їжаки переносять такі дози ціаніду калію, які у багато разів перевершують смертельні. Стійкість їжаків до ціаніду Н.П. Кравков пояснював тим, що в умовах зимівлі при низькій температурі тіла споживання кисню значно знижене і тварини краще переносять гальмування його засвоєння клітинами. Проте не вся отрута, що потрапила в організм, взаємодіє з дихальними ферментами. Деяка його кількість виділяється в незміненому вигляді з повітрям, що видихається, і піддається детоксикації з утворенням в крові нешкідливих продуктів за рахунок реакцій з цукрами, сполуками, що містять сірку, і кисень. Ймовірно, саме ця обставина визначає відсутність у синільної кислоти і інших ціанідів виражених кумулятивних властивостей. Іншими словами, коли ці отрути діють в субтоксичних дозах,

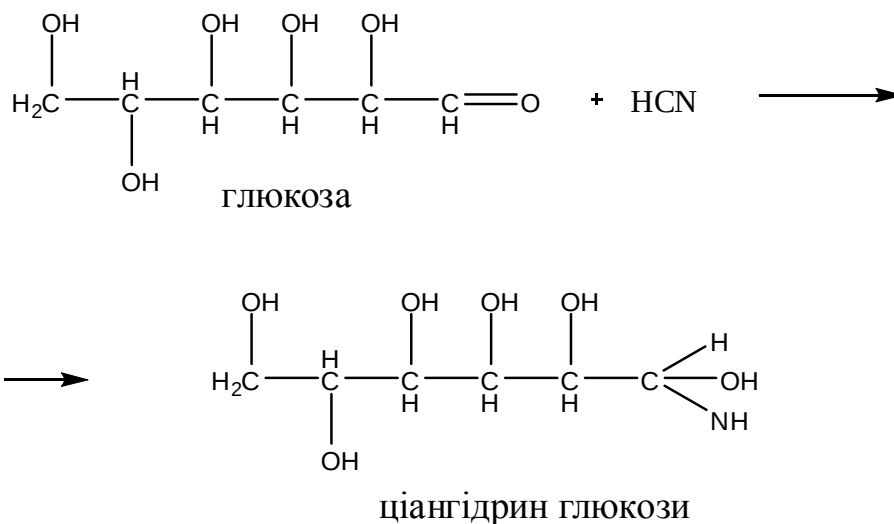
організм справляється з ними самостійно, без втручання ззовні. Так, якщо концентрація синильної кислоти у вдихуваному повітрі не перевищує 0,01 - 0,02 мг/л, то вона виявляється практично безпечною впродовж декількох годин. Збільшення концентрації отрути тільки до 0,08 - 0,1 мг/л вже небезпечний для життя із-за виснаження захисних механізмів знешкодження ціанідів.

Здатність CN-іонів зворотно гальмувати тканинне дихання і тим знижувати рівень обмінних процесів несподівано виявилася дуже цінною для профілактики і лікування радіаційних уражень. Це пов'язано з тим, що в механізмі ушкоджуючої дії іонізуючих випромінювань на клітинні структури провідну роль грають продукти радіолізу води (H_2O_2 , HO_2 , O , OH та ін.), які окиснюють багато макромолекул, в тому числі ферменти тканинного дихання. Ціаніди, зворотно блокуючи ці ферменти, захищають їх від дії біологічно активних речовин, що утворюються під впливом радіації. Іншими словами, комплекс "Ціанід - фермент" стає відносно стійким до опромінення. Після променевої дії він дисоціює внаслідок зниження концентрації CN-іонів у біофазі із-за знешкодження їх в крові і виділення з організму. В якості ціанідного радіозахисного засобу найбільше поширення отримав амігдалін. Цікаво, що ще більше 40 років тому в дослідках на декількох видах тварин було встановлено протипроменеву (як лікувальну, так і профілактичну) дію чадного газу. Експериментальні дані свідчать, що радіозахисне значення має блокада монооксидом карбону гемоглобіну, а не інгібування ним ферментів тканинного дихання. Напевно, при цьому відзначається загальне зниження рівня кисневого обміну, що у свою чергу зменшує утворення названих кисневмісних радикалів. Проте на практиці ця властивість чадного газу не використовується, оскільки проявляється вона при високій концентрації карбоксигемоглобіну.

Антиціаніди

Цукор та Сульфур знешкоджують ціаніди

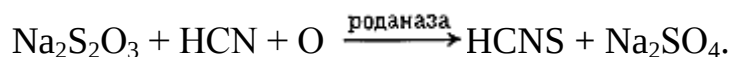
Наприкінці XIX століття було помічено, що цукор здатний знешкоджувати ціаніди. Проте це явище не піддавалося хімічній оцінці до 1915 р., коли німецькі хіміки Рупп і Гольце показали, що глюкоза, з'єднуючись із синильною кислотою і іншими ціанідами, утворює нетоксичну сполуку - ціангідрин:



Деякі продукти окиснення глюкози, наприклад діоксиацетон, $\left(\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2 \\ | \quad || \quad | \\ \text{OH} \quad \text{O} \quad \text{OH} \end{array} \right)$ також здатні утворювати ціангідрини. Особливо активно ця реакція протікає при профілактичному використанні цукрів. Тому не випадково, що при небезпеці контакту з ціанідами з давніх пір рекомендується тримати за щокою шматочок цукру. У зв'язку з цим не можна не згадати скоєне в Петрограді в грудні 1916 р. вбивство Распутіна, якого, як відомо, спочатку намагалися отруїти ціанідом калію, домішеним до кремових тістечок і портвейну. Проте отрута не подіяла, що в подальшому зв'язали із захисними властивостями цукру, що містився в тістечках і вині. Цікаво, що особливу увагу на цей епізод звернули французькі військові хіміки, у яких були свої причини стежити за всім, що стосувалося дії ціанідів: саме тоді у Франції посилено розроблялися способи застосування синильної кислоти на війні.

Зараз в якості ціангідринотворних антидотів реальне значення мають водні розчини глюкози (5%, 40%-ві), що вводяться в екстрених випадках внутрішньовенно. Але глюкоза і інші цукри реагують тільки з отрутою, циркулюючою в крові. Оскільки в крові постійно розчинена певна кількість цукру (800 - 1200 мг/л, або 4,4 - 6,5 ммоль/л), можливе знешкодження невеликих доз ціанідів, що повільно надходять, без додаткового введення цукру в організм. В той же час отрута, що зв'язалася з клітинними структурами, вже недосяжна для цукрів. До того ж реакція утворення ціангідринів протікає повільно. Усе це вимагає застосування ефективніших протиотрут.

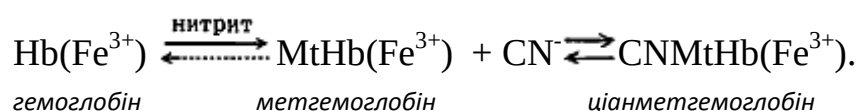
Як вже відзначалося, при потраплянні в організм невеликих кількостей ціанідів в крові утворюються нешкідливі їх сполуки з сіркою, що дістали назву роданіди (тіоціанти). Цей природний спосіб детоксикації, відкритий в 90-х роках XIX століття, реалізується за рахунок наявності в організмі речовин, здатних відщеплювати сірку, наприклад таких амінокислот, як цистин, цистеїн, глутатіон. В кінці XIX століття для штучного утворення роданіду при ціанідних інтоксикаціях С. Ланг вперше запропонував тіосульфат натрію, що легко віддає сірку. У подальшому був встановлений важливий факт: реакція роданоутворення потребує обов'язкової участі спеціального каталізатора - ферменту роданази, що знаходиться в клітинах печінки. Ця реакція протікає у присутності кисню за схемою:



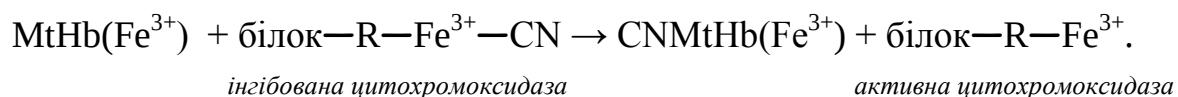
Практичне застосування знаходить 30%-вий розчин тіосульфату натрію, який вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Проте роданотворні протиотрути реагують лише з вільно циркулюючою в крові отрутою і діють порівняно повільно, хоча за антидотною активністю і перевершують глюкозу та інші цукри. Їх рекомендується застосовувати, як і глюкозу, в комбінації з іншими антиціанідами.

Метгемоглобін як антиціанід

Молекули гемоглобіну, що входять до складу еритроцитів, містять, як відомо, атоми двовалентного Феруму. Тому ціаніди, що потрапили в кров, досить швидко, майже не затримуючись, спрямовуються до тих рецепторних структур, які включають тривалентний Ферум, тобто до залізовмісних дихальних ферментів. Ще у кінці минулого століття увагу токсикологів привернула властивість метгемоглобіну швидко приєднувати до себе ціанід-іон. Отже, створювалася можливість обертання дихальних ферментів від отруйної дії ціаніду за допомогою зв'язування його в кров'яному руслі метгемоглобіном. Але тільки 1929 р. румунські дослідники Младовеана і Георгіа надали цьому факту антидотне значення, врятувавши життя собаки, отруєної смертельною дозою ціаніду, за допомогою внутрішньовенного вливання її розчину сильного метгемоглобіноутворювача - нітриту натрію. З багатьох речовин цього типу дії в якості ефективних протиотрут надалі стали використовуватися і інші нітросполуки, у тому числі органічні. Одним з таких препаратів є амілнітрит - ізоаміловий естер нітритої кислоти $((\text{CH}_3)_2\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{N}=\text{O})$, який застосовують подібно амоніаковій воді, - дають понюхати з ватки. Реакція взаємодії метгемоглобіну з ціанід-іоном, що призводить до утворення нетоксичного комплексу, - ціанметгемоглобіну, протікає за схемою:



Але метгемоглобін не лише зв'язує циркулюючий в крові ціанід, а і звільняє від нього заблокований дихальний фермент:



Що ж стосується молекулярного механізму процесу реактивування цитохромоксидази, то він залишається нез'ясовним. Ясно, що гемоглобін, що міститься в червонокривцях, безпосередньо не взаємодіє з дихальними ферментами. Мабуть, в силу зворотності реакції інгібування цитохромоксидази у біофазі постійно знаходяться токсичні CN^- -іони, певна

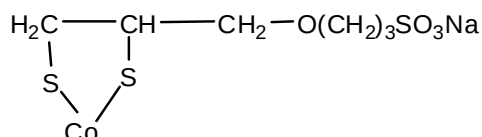
кількість яких дифундує в еритроцити і зв'язується метгемоглобіном. Можна припустити, що тим самим зрушується рівновага у бік утворення вільних молекул дихального ферменту. Такий механізм антидотного ефекту ґрунтується на конкуренції метгемоглобіну і ферменту за зв'язок з токсичним радикалом.

Властивостями утворювати метгемоглобін, як вже відзначалося, має і метиленовий синій, проте окиснює він гемоглобін повільніше, ніж нітрит. Дуже цінним є комбінований антидот хромосмон - 1%-ий розчин метиленового синього на 25%-му розчині глюкози. Слід мати на увазі, що препарати, які утворюють метгемоглобін, особливо нітрит, є отруйними речовинами, оскільки позбавляють гемоглобін його головної властивості - здатності переносити кисень. У відомому сенсі це той випадок, коли отрута виступає в ролі протиотрути (з метою боротьби з тканинною гіпоксією в організмі викликається киснева недостатність кров'яного типу). Тому при отруєнні ціанідами утворення метгемоглобіну мусить протікати до певної межі. Токсикологи вважають, що кількість його в крові, що перевищує 25 - 30% від загальної маси гемоглобіну, може посилити стан гіпоксії. До того ж однією з небезпечних побічних властивостей нітритних метгемоглобіноутворювачів є їх здатність різко знижувати артеріальний тиск внаслідок розширення кровоносних судин. Попутно нагадаємо, що на цьому заснована дія гліцеролтринітрату (нітрогліцерину) - ліків, що широко застосовуються для зниження кров'яного тиску і при стенокардії. Передозування нітритних антидотів може призвести до стану непритомності, що вимагає строго дозувати препарат, що вводиться в організм. Іншою негативною стороною дії антидотів, що розглядаються, є зворотність реакції утворення ціанметгемоглобіну, внаслідок чого він поступово розпадається з виділенням токсичного CN-іону. Ось чому для попередження повторної інтоксикації доцільно слідом за нітритом або одночасно з ними застосовувати інші антиціаніди - тіосульфат натрію та глюкозу, які "підхоплюватимуть" CN-іон, що відщепляється. Тут антидотна значимість

глюкози збагачується її деметгемоглобінізуючими властивостями: на тлі нітратної метгемоглобінемії вона пришвидшуватиме відновлення кров'яного пігменту після того, як він виконає свою роль.

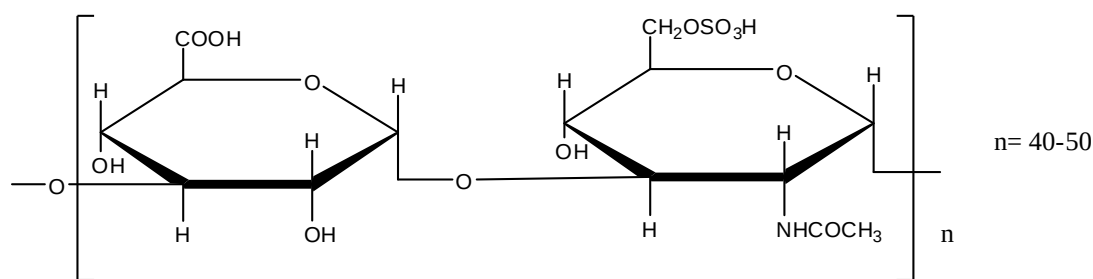
Інші антиціаніди

Останнім часом все частіше підкреслюється значення кобальтових сполук при отруєннях синильною кислотою та її похідними. Хоча хімічна спорідненість кобальту до ціанідів відома ще з кінця минулого століття, практичне його використання як антидота стало можливим з появою малотоксичних кобальтових комплексонів. Це, передусім, Co_2EDTA , молекули якої зв'язують негативно заряджений CN -іон за рахунок вільних координаційних валентностей. Певний інтерес являють похідні кобальту, що включають залишки меркаптосполук. Останні самі по собі мають помітний захисний ефект при ціанідній інтоксикації. Так, в експериментах на тваринах, отруєних смертельними дозами ціаніду натрію, була показана антидотна (як профілактична, так і лікувальна) дія CoDPES -речовини, в якій кобальт включений в п'ятичленний цикл :



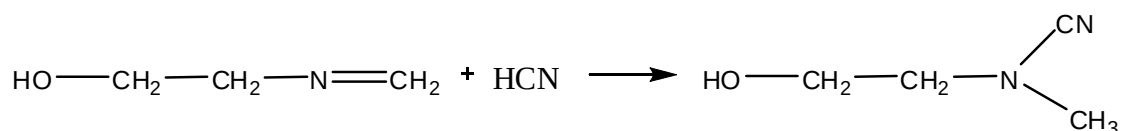
Антиціанідом виявився також постійно необхідний організму вітамін B_{12}^a (гідроксокобаламін), в молекулі якого до атому кобальту приєднана гідроксильна група. Його детоксикаційна дія зводиться до заміщення гідроксилу на CN -групу. Комплекс, що утворюється в результаті цієї реакції, є не що інше, як згаданий вітамін B_{12} .

У нашій вітчизняній лабораторії було встановлено, що антикоагулянтний препарат гепарин має виражену антиціанідну дію: він захищає білих мишей від смертельних доз ціаніду натрію.



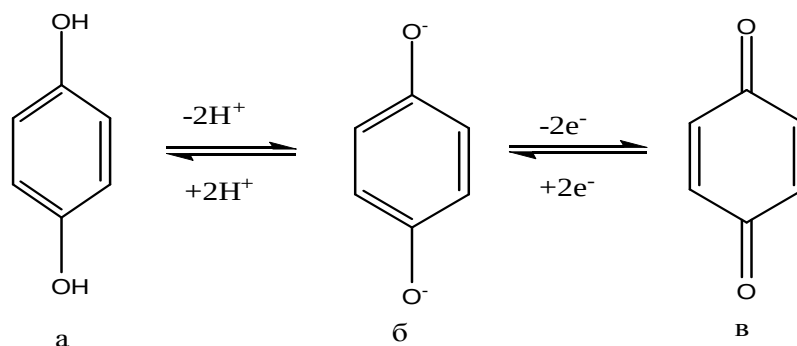
Із структури гепарину виходить, що його молекула, що включає глюкуронову і сульфїтну кислоти, а також глюкозамін, відщепляючи будь-який з названих компонентів, сприятиме детоксикації ціанідів, а можливо, і реактивуванню цитохромоксидази.

Знешкодження ціанідів в організмі можна досягти і за допомогою β -оксиетилметиленаміну:



Це показали досліди В.Н. Розенберга, коли вдавалося рятувати від загибелі кроликів і кішок, отруєних 1,5 - 2 смертельними дозами ціаніду.

Новими протиотрутами при ціанідних інтоксикаціях можуть стати деякі акцептори електронів і протонів. Нині вони розглядаються як засоби попередження і лікування гістотоксичних гіпоксій. Однією з таких речовин виявився гідрокінон, який у водному середовищі одночасно знаходиться в 3 формах: нейтральній (а), окисненій (б) і відновленій (в):



Здатність гідрокінону акцептувати електрони була з успіхом використана при ціанідній інтоксикації в дослідях на тваринах. Мабуть, в

умовах тканинної гіпоксії гідрохінон розвантажує дихальні ферменти від надлишку електронів і, крім того активує дегідразну ланку клітинного окиснення, що є резистентною по відношенню до ціанідів.

Втручання в процеси клітинного окиснення властиве і метиленовому синьому як препарату, що має здатність акцептувати водень. Оскільки в механізмі токсичної дії ціанідів накопичення протонів (ядер водню) грає роль чинника, що гальмує течію реакцій біологічного окиснення, то зв'язування надлишку протонів стимулюватиме ці реакції. Отже, у відомому сенсі метиленовий синій повинен розглядатися також і як препарат, еквівалентний одному з дихальних ферментів. Проте чітко відокремити цю його дію від метгемоглобінутворючої при ціанідній інтоксикації практично неможливо.

Порівняльна антидотна ефективність найбільш значимих антиціанідів, вивчена в досліджах на собаках, представлена на рис. 16, де цифри в кружечках означають кількість смертельних доз, від яких оберігає цей антидот або комбінація. Багаторічна практика експериментального лікування важких ціанідних отруєнь в нашій лабораторії підтверджує ці дані. Зокрема, особливо ефективною виявлялася комбінація нітриту натрію і тіосульфату натрію. Екстрене внутрішньовенне послідовне введення цих антидотів рятувало тварин від загибелі навіть в судорожно-паралітичній стадії інтоксикації.

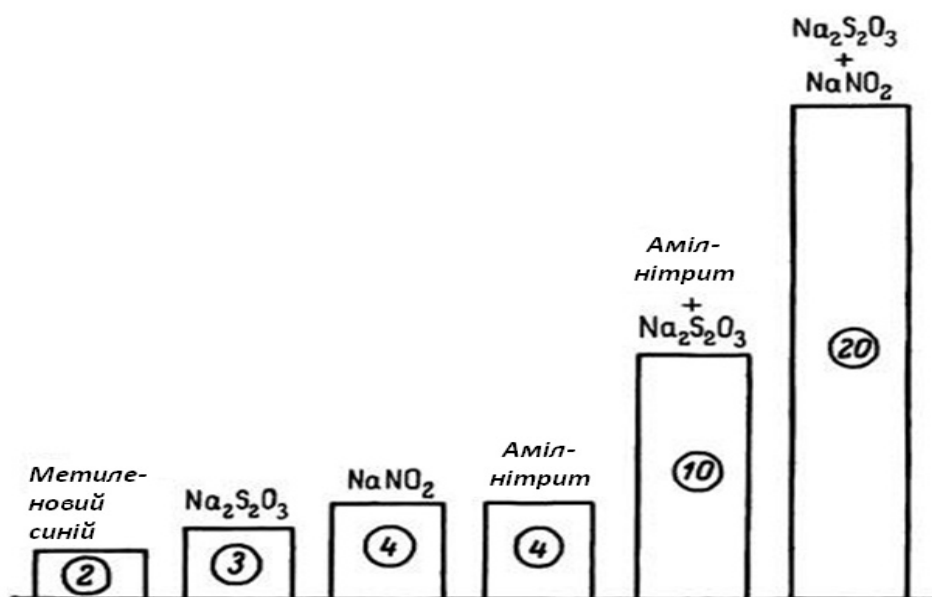


Рис. 16. Порівняльна антидотна ефективність найзначиміших антиціанідів

Досвід показує, що разом з комплексним застосуванням протиотруту для успішної боротьби з ціанідною інтоксикацією необхідно використати і такі реанімаційні заходи, як штучне дихання, стимуляція серцевої діяльності, інгаляція кисню та ін. У зв'язку з цим зберігає актуальність інструкція по першій допомозі в разі отруєння синильною кислотою і її солями, розроблена близько 50 років тому у Франкфурті-на-Майні однією з фірм із вилучення золота і срібла з руд. Ось її основні положення:

"Зберігати спокій! Швидко діяти!"

Винести потерпілого із зараженої зони; негайно видалити частини одягу, що заважають тілу, не допускати охолодження пацієнта (накриття, грілки) і викликати лікаря.

а) Якщо потерпілий знаходиться ще у притомному стані, то ... розбивати ампули з амілнітритом і давати вдихати хворому впродовж 10 - 15 секунд, але загалом не більше 8 разів. У випадку якщо ціаніди потрапили всередину при ковтанні, готують суміш 2 г сульфату заліза і 10 г окисню магнію в 100

см³ води і дають випити цю суміш потерпілому, щоб викликати блювоту (ні в якому разі не давати за непритомного стану).

б) Якщо потерпілий непритомний, то негайно провести енергійне штучне дихання ..., дати амлінітрат (як це описано в пункті "а"). Не припиняти штучне дихання, особливо при доставці в лікарню, і робити його до повернення свідомості у пацієнта. Як тільки прибуде лікар, рекомендується, щоб він ввів ... розчин нітриту натрію і на закінчення тією ж голкою для ін'єкцій - ... розчин тіосульфату натрію.

в) Якщо ціанід потрапив у рану або садно на шкірі і бризки синильної кислоти потрапили на шкіру, то ці місця слід ретельно промити водою і потім 5%-вим розчином гідрокарбонату натрію... При потраплянні бризок в очі провести особливо ретельне і тривале промивання і доставити потерпілого до очного лікаря".

РОЗДІЛ 7

Лікарські інтоксикації та антидоти

Одна з найпоширеніших проблем фармакотерапії - токсична дія ліків. За даними вітчизняних і зарубіжних авторів, нині від 11 до 13% усіх отруєнь викликають ліки. Головні їх причини - передозування медикаментозними засобами або ж порушення функціонування органів виділення і ферментних систем, що забезпечують біотрансформацію ліків. Підвищена чутливість окремих осіб до лікарських препаратів може виникнути із-за недостатньої функції печінки або нирок. У цих випадках лікарська речовина накопичується в організмі і наступає її токсична дія від звичайних доз, особливо при тривалому застосуванні. Отруєння можуть бути також наслідком нераціональної комбінації і несумісності медикаментів, що у свою чергу призводить до зміни швидкості метаболізму ліків, їх виділення з організму, зв'язування з білками, а також до порушення всмоктування в шлунково-кишковому тракті. Це особливо важливо відмітити у зв'язку із зростаючою тенденцією до одночасного приймання декількох лікарських

препаратів з метою посилення терапевтичного ефекту. Не виключається виникнення токсичних ускладнень і при надмірно швидкому введенні ліків в прийнятих дозах або ж при порушенні способів їх введення. Потрібно також відзначити істотну роль складових частин їжі в засвоєнні організмом лікарських препаратів та їх фармакодинаміки, що побічно може викликати розвиток медикаментозних інтоксикацій. Так, ряд клініцистів і фармакологів як в нашій країні, так і за кордоном звернули увагу, що при прийомі ліків - інгібіторів моноаміноксидази (іпразид, ніаламід) - спільно з їжею і напоями, що містять велику кількість тираміну, біогенного аміну з високим ступенем біологічної активності (сири, квасоля, пиво, сухе вино та ін.), підвищується кров'яний тиск аж до розвитку гіпертензивного кризу з тяжкими наслідками. Такі ускладнення пов'язані з лікарським зменшенням ферментного захисту організму проти речовини гіпертензивної дії, яким є тирамін. При цьому звичайна реакція його детоксикації (окиснювальне дезамінування) різко пригальмовується. Все більше з'являється даних про негативний вплив алкогольних напоїв на процеси перетворення ліків в організмі. Зокрема, алкоголь потенціює дію гістаміну, барбітуратів, похідних хлорпромазину й інших речовин. Наприклад, токсичність барбітуратів алкоголь підвищує на 50%.

Німецькі дослідники Байнгауер і Шмакке пишуть: "Очевидно, що в майбутні 30 років фармацевтична промисловість буде рости з більш високими темпами, ніж в минулі півстоліття. Вже зараз виробництво лікарських препаратів має велике значення для хімічної промисловості (навіть з економічної точки зору). На їх частку припадає 22% світового виробництва хімічної промисловості". Тому не дивно, що в літературі останніх років наводяться численні дані, що свідчать про все зростаючу небезпеку лікарських інтоксикацій.

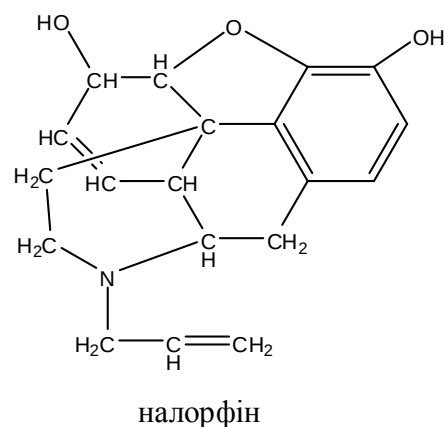
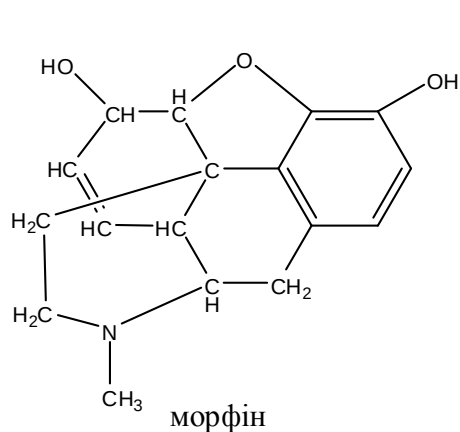
У Радянському Союзі була створена система контролю за безпекою застосування лікарських засобів. Вона включає чотири ступені:

- 1) експериментальне фармакологічне і токсикологічне дослідження препарату;
- 2) попереднє клінічне вивчення ліків;
- 3) лімітоване клінічне випробування препарату;
- 4) контроль за дією ліків в широкій лікарській практиці з інформацією про виявлені при цьому відхилення у відповідний реєструвальний центр.

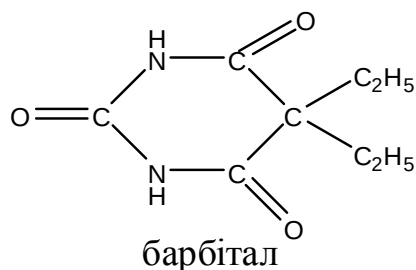
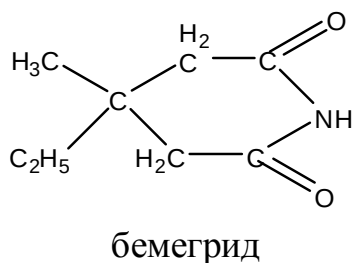
Отримані таким чином дані служать матеріалом для створення обґрунтованіших рекомендацій до застосування ліків, розробки раціональних схем лікування і заходів профілактики медикаментозних ускладнень. Проте, незважаючи на чітко обґрунтовані правила застосування і досить високий якісний рівень сучасних лікарських засобів, поки ще немає гарантії повної безпеки їх використання. Так, французькі дослідники впродовж 5 років спостерігали в спеціалізованій токсикологічній клініці 1814 випадків несприятливої, головним чином токсичної, дії ліків. При цьому вони відзначили, що найбільша кількість ускладнень давали болезаспокійливі, антикоагулянтні і нейротропні засоби (відповідно 24, 14 і 9%). Що стосується причин медикаментозних отруєнь, то аналіз показує, що приблизно 60% з них виникають із-за передозування ліків, а близько 40% пов'язані з різними змінами внутрішнього середовища організму і спостерігаються при прийомі ліків в допустимих лікувальних дозах. При лікарських отруєннях значно частіше спостерігається не загальна інтоксикація, а небажана дія на ті органи або системи, які є найчутливішими до тих або інших ліків. Так, препарати наперстянки в першу чергу діють токсично на серце, стрептоміцин - на органи слуху, а цитостатичні препарати - на кровотворну систему і печінку.

Все сказане вказує на велике практичне значення лікувальних засобів, що специфічно впливають на перебіг медикаментозних отруєнь. Ми розглянемо ті з них, які, будучи хімічними сполуками антидотного типу дії, можуть безпосередньо реагувати з лікарськими речовинами або ж втручатися у функцію тих або інших біоструктур. У зв'язку з необхідністю у ряді випадків застосовувати ліки у свідомо великих, а нерідко й токсичних дозах,

такі засоби іноді можуть використовуватися і профілактично одночасно або незадовго до приймання відповідного лікувального препарату. Логічно припустити, що передусім це мають бути хімічні сполуки, що діють на організм протилежно отруйному агентів. І дійсно, такі фармакологічні антагоністи досить широко використовуються на практиці, оскільки здатні гальмувати або переривати перебіг лікарських отруєнь. Їх антидотний ефект можна розглядати як наслідок різноспрямованої взаємодії з однаковими або ж з різними рецепторними структурами, тобто ґрунтуватися на різних видах функціонального антагонізму. Так, препарати ацетилхоліну (карбахолін та ін.), діючи на відповідні холінорецептори, уповільнюють серцевий ритм, розширюють кровоносні судини, звужують зіниці, бронхи, посилюють секрецію слинних і потових залоз, перистальтику кишечника, тоді як катехоламіни (наприклад, адреналін) внаслідок збудження адренорецепторів викликають в організмі протилежні порушення. І хоча названі речовини мають в організмі різні "точки прикладання", при адреналіновій інтоксикації в якості антидотів показані сполуки типу карбахоліну, а при ацетилхоліновій - типу адреналіну. І звичайно, прямими функціональними антагоністами адреналінових лікарських засобів є α - і β -адреноблокатори. Зокрема, при передозуваннях препаратами адреналіну, ізадрина, ефедрину протиотрутою служить α -адреноблокатор фентоламін. Є ще немало прикладів, коли лікарські препарати, що протилежно діють на організм, виступають в ролі антидотів. Найбільший інтерес серед них, безумовно, являють речовини, що мають схожу хімічну будову і внаслідок цього конкурентно впливають на однотипні рецептори. Однією з таких сполук є налорфін, дуже близький за будовою до морфіну, як це видно з приведених далі формул. Налорфін (синонім - апторфін) виявився дуже ефективним антидотом при гострих отруєннях морфіном й іншими наркотичними препаратами з групи опію (кодеїном, промедолом).

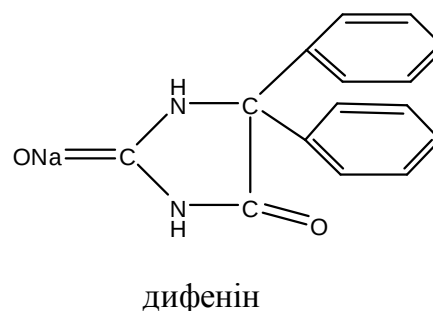
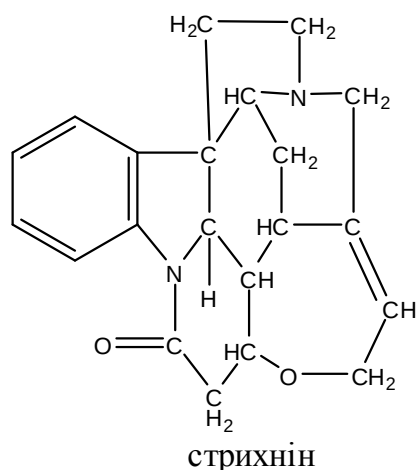


Відомо, що застосування аналептиків - засобів, що сильно збуджують центральну нервову систему, позитивно впливає на перебіг отруєнь лікарськими препаратами, що викликають її глибоке гальмування. Недарма ці засоби називають ще оживляючими. Наприклад, аналептик бемеград швидко покращує стан отруєних люміналом, барбіталом й іншими снодійними, стимулює дихання і кровообіг. Можна вважати, що для такого ефекту певне значення має структурна схожість названих фармакологічних антагоністів:



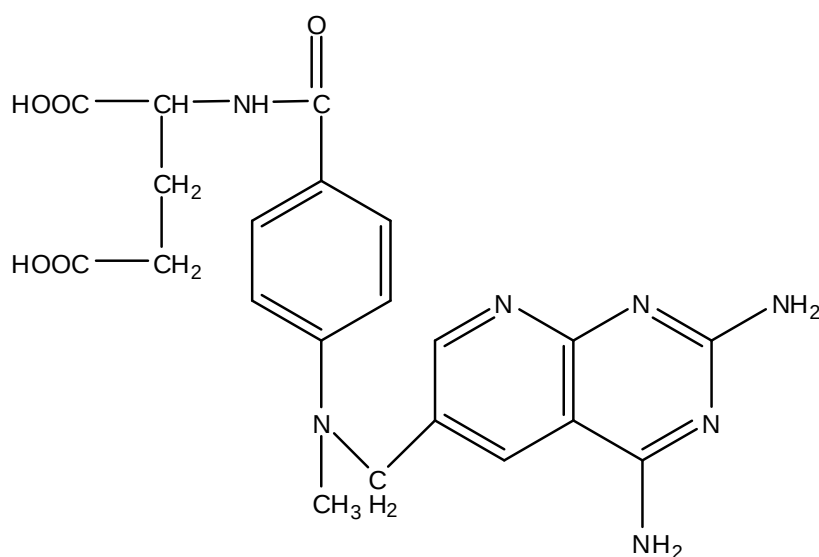
При важких отруєннях снодійними бемеград вводять багаторазово масивними дозами (через кожні 10 хв.) до появи рефлексів і нормалізації дихання. Введення бемеграду зручно комбінувати з іншим аналептиком - стрихніном, що часом дозволяє добитися лікування в найбезнадійніших випадках. Так, наприклад, одній отруєній, що прийняла 5 г етамінал-натрію, ці антидоти безперервно вводилися впродовж 2 діб. Опритомнення було досягнуте після введення хворій 1900 мг бемеграду і 162 мг (!) стрихніну. Для порівняння відзначимо, що звичайна лікувальна добова доза стрихніну - 1-3 мг. В зв'язку з цим, представляє інтерес беллоїд - лікарський препарат, що

містить барбітурову кислоту й алкалоїди красавки. Отруєння беллоїдом характеризується явищами переатропізації з вираженою снодійною дією барбітурової кислоти. Ось чому в данному випадку найефективніше, як показали І. М. Левагін і співавтори, комплексне застосування пілокарпіну і прозерину (антагоністів алкалоїдів красавки) і бемегриду й стрихніну (антагоністів барбітуратів). Автори наводять випадок успішного антидотного лікування зазначеними препаратами дитини 1 року 10 міс, якій помилково замість вітамінів дали всередину одномоментно 10 пігулок беллоїду (близько 30 разових доз). Логічно припустити, що снодійні і наркотичні препарати можуть проявити себе як протиотрути при інтоксикації лікарськими речовинами, що збуджують центральну нервову систему. Так, зокрема, діють гексенал і люмінал при отруєнні стрихніном і коразолом, коли виникають напади судом. Але особливо сильними протисудомними засобами виявилися дифенін і гексамідин. Мабуть, названі фармакологічні антагоністи впливають на різні елементи нервових клітин, оскільки не мають структурної схожості. Це видно, наприклад, при зіставленні хімічних формул стрихніну і дифеніну:

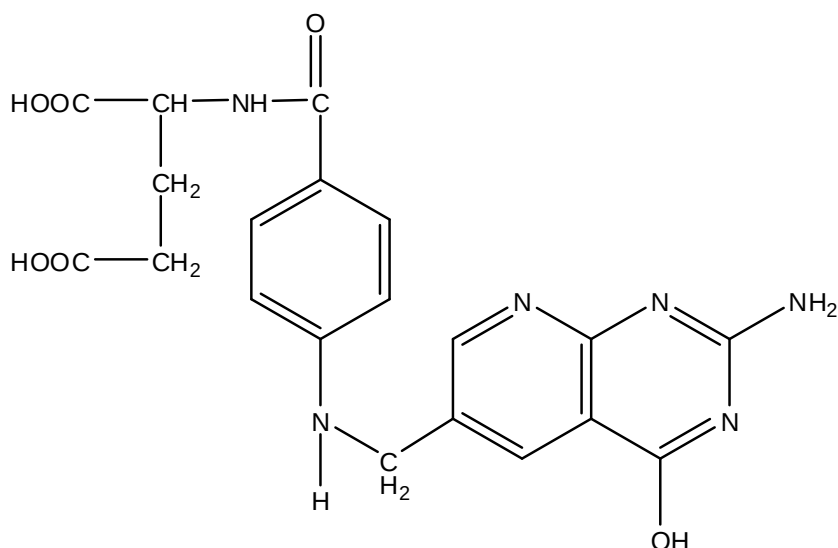


Але повернімося до різноспрямованої дії схожих за хімічною будовою лікарських речовин і проілюструємо її ще декількома цікавими прикладами. Перший із них пов'язаний з використанням антагоністів фолієвої кислоти. Згідно з сучасними уявленнями, фолієва кислота є необхідним вітамінним компонентом процесу клітинного поділу, що виконує важливу роль при

синтезу нуклеїнових кислот і білків. Виключення або гальмування функції фолієвої кислоти неминуче призводить до уповільнення або навіть до пригнічення поділу клітин, причому найбільше це позначатиметься тоді, коли мітотична активність різко зростає, наприклад при розвитку злоякісних пухлин. Ось чому антагоністи фолієвої кислоти виявилися ефективними протипухлинними (цитостатичними) препаратами. Такою речовиною є її структурний аналог - метотрексат:



метотрексат

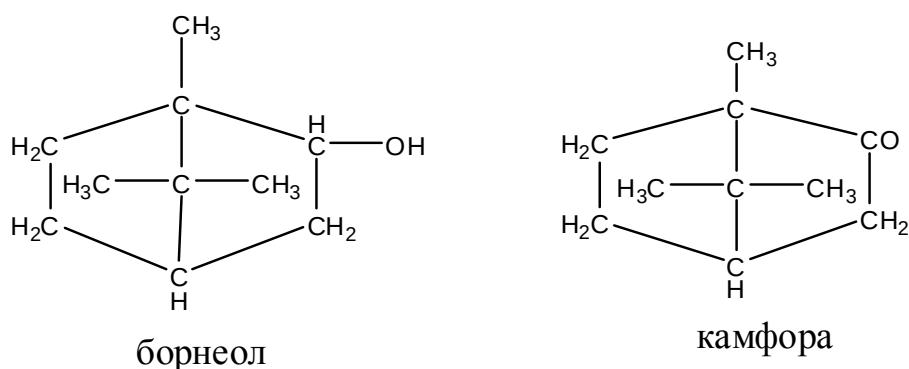


фолієва кислота

Метотрексат здатний втручатися в деякі з тих біохімічних реакцій, в яких бере участь фолієва кислота, порушувати обмін нуклеїнових кислот і

тим самим гальмувати розмноження пухлинних клітин. При тривалому лікуванні лейкозу - злоякісному захворюванні крові - нерідкі передозування метотрексатом. У цих випадках фолієва кислота, як його конкурентний антагоніст, стає протиотрутою. Слід також мати на увазі, що таке використання фолієвої кислоти виправдовується і ознаками недостатності її в організмі на фоні тривалого застосування метотроксату, коли стають вразливими і нормальні клітини. Як і деякі інші стимулятори розмноження клітин (ціанокобаламін, метилурацил), фолієва кислота рекомендується також при отруєннях амідопірином, анальгіном, бутадіоном. Виявилось, що ці препарати у великих дозах гальмують утворення лейкоцитів в кровотвірній тканині кісткового мозку.

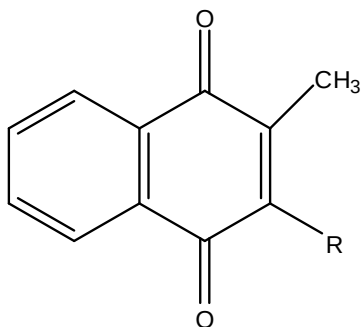
Інша подібна ілюстрація - різноспрямована дія камфори і її структурного аналогу борнеолу:



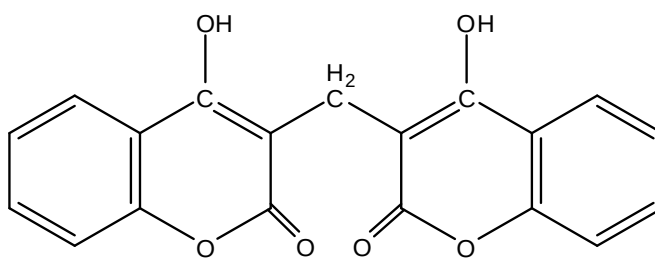
Камфора синтезується при дегідруванні борнеолу, виділеного з ялицевої олії. У токсичних дозах вона викликає у теплокровних тварин судому, тоді як борнеол є наркотиком. Було встановлено, що в препаратах камфори (як синтетичної, так і натуральної) завжди міститься борнеол. Чим його більше, тим менше проявляється збуджуюча дія камфори на центральну нервову систему, оскільки борнеол є її конкурентним антагоністом.

Ще один приклад такого роду стосується синтетичних антикоагулянтів типу дикумарина, що широко застосовуються з метою гальмування процесу згортання крові. Ці лікарські препарати різко знижують активність ферменту (так званого голоферменту), який каталізує синтез протромбіну, - найважливішого білкового компонента згортальної системи крові. Виражені

антидотні властивості при передозуванні дикумариновими антикоагулянтами проявляє вітамін К (вікасол). Нині вважають, що він є складовим елементом активної частини голоферменту. Дія антикоагулянтів зводиться до витіснення вітаміну К з голоферменту, що синтезує протромбін. Як видно з формул, що наводяться нижче, будова частин, з яких складається симетрична структура дикумарину, дуже схожа з будовою вітаміну К, що визначає конкуренцію між ними за місце в молекулі голоферменту.



загальна будова речовин,
що мають К-вітамінну активність



дикумарин

Окрім синтетичних велике клінічне значення мають природні, або фізіологічні, антикоагулянти. З них передусім слід назвати гепарин - мукополісахарид, постійно циркулюючий в крові людини і вищих тварин і перешкоджаючий згортанню крові в кровоносних судинах.

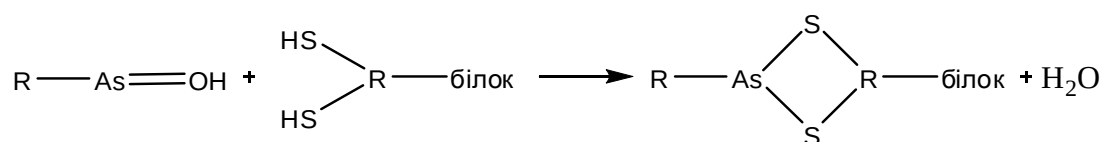
Гепарин отримують з печінки і легенів тварин у вигляді різних солей: натрієвої, барієвої та ін. У зв'язку з широким його застосуванням для профілактики і терапії тромбоемболічних процесів (тромбофлебіт, тромбози артерій, укуси гадюкових змій, зокрема гюрзи інфаркти), у тому числі і при хірургічних операціях з штучним кровообігом, можливі передозування гепарину, що призводить до кровотеч. Нині відомий ряд речовин, що мають здатність блокувати протизгортаючу дію гепарину. Найбільше значення серед них мають протаміни - розчинні солі простих білків (протеїнів) з молекулярною масою 2000 - 12000, з яких практичне застосування знайшов протамінсульфат. Вважають, що механізм їх антидотної дії полягає в утворенні з гепарином малодисоційованого комплексу. При цьому можлива взаємодія сульфогруп гепарину і вільних аміногруп протамінів. Окрім

білкових існує ряд синтетичних антагоністів гепарину. Найбільше практичне значення з них має полібрен - полімер на основі четвертинних амонієвих основ з емпіричною формулою $(C_{18}H_{80}BrN_2)_n$. Антидотний ефект цієї речовини полягає, мабуть, в утворенні з гепарином поліелектролітного комплексу з подальшим гальмуванням його антикоагулянтної активності.

У зв'язку з необхідністю лікувального застосування у великих дозах препаратів наперстянки, строфанта і інших серцевих глікозидів виникла необхідність лікарської профілактики їх токсичних ефектів. Дослідженням, проведеним професором Ф.З. Меєрсоном із співавторами було з'ясовано, що стимулюючий вплив серцевих глікозидів на серцевий м'яз значною мірою визначається їх взаємодією з сульфгідрильними групами ферменту аденозинтрифосфатази. Цей фермент, який гальмується великими дозами строфантину і наперстянки, забезпечує енергією перенесення іонів через клітинні мембрани. Своїми дослідженнями Т.А. Федорова показала, що унітіол як донатор сульфгідрильних груп значно знижує у тварин отруйну дію серцевих глікозидів. Так, при застосуванні надвисоких доз цих препаратів унітіол попереджує зупинку серця. Благотворна дія унітіолу була відмічена і у хворих з явищами передозування серцевими глікозидами. Потім це стало основою до одночасного призначення унітіолу і великих доз цих ліків з метою попередження їх небажаної дії або навіть до продовження лікування за наявності явищ інтоксикації. Другий механізм антидотного впливу на токсичну дію серцевих глікозидів пов'язаний з кальцієвим обміном. Виявилось, що підвищення концентрації іонів Ca^{2+} в серцевому м'язі посилює тонізуючий вплив глікозидів, тоді як іони K^+ послаблюють цей вплив. Ось чому, зв'язуючи кальцій і тим самим знижуючи його концентрацію в міокарді, можна зменшити несприятливу дію великих доз серцевих глікозидів, чому також сприятиме одночасне посилення дії калію. З цією метою вже більше 45 років використовуються комплекси, зокрема Na_2EDTA . Нині разом з унітіолом Na_2EDTA («Трилон Б») служить спеціальним засобом екстреної дії при інтоксикації серцевими глікозидами.

Як протиотрута $\text{Na}_2\text{ЕДТА}$ використовується і при передозуванні солями літію (LiCl , Li_2CO_3), які застосовуються в психіатрії для лікування маніакально-депресивного психозу. Особливо дієве застосування $\text{Na}_2\text{ЕДТА}$ при гострих і підгострих отруєннях хлоридом літію. Антидотний ефект тут, мабуть, полягає у витісненні літієм натрію з молекули $\text{Na}_2\text{ЕДТА}$ з подальшим утворенням літієвого комплексу і виведенням його з організму.

Фармакотерапія покищо не може обійтися без значної кількості лікарських засобів, до складу яких входять токсичні метали: ртуть, миш'як, вісмут, стибій та ін. Це і сечогінні (новурит, промеран), і тонізуючі, і протианемічні (арсеніт натрію, арсенітний ангідрид), і антипротозойні (солі сурмін, амінарсон), і препарати проти сифілісу (міарсенол, біюхінол), і деякі засоби лікування шлунково-кишкових захворювань (нітрат бісмуту, вікалін). Вони можуть проявляти несприятливу побічну дію внаслідок інгібування сульфгідрильних і аміногруп ферментних і інших біоструктур. Тому їх доцільно комбінувати з унітіолом або іншими дитіоловими антидотами, що дозволяє запобігти ускладненню при тривалому застосуванні згаданих ліків у великих дозах. У деяких з цих лікарських речовин спорідненість до SH - і NH_2 - груп проявляється після біотрансформації. Так, міарсенол набуває в організмі хіміотерапевтичну активності внаслідок окиснення в арсеноксид - речовина типу R-As=O . Надалі арсеноксид реагує з дитіоловими ферментами мікроорганізмів за схемою:



Можна вважати, що реакція такого типу лежить в основі прямої протиспірохетозної дії міарсенолу. Взаємодіючи з арсеноксидом за цією схемою, унітіол і інші дитіоли, крім того, здатні звільняти від миш'яку заблокований фермент. Тут слід згадати і дефероксамін (синонім - десферал) - складне похідне пропіонгідроксимої кислоти. Виявилось, що цей

препарат вибірково реагує із залізом і утворює з ним комплексну сполуку. Тим самим створюється можливість видалення з організму заліза при передозуванні лікарськими речовинами, що містять його. Цінною властивістю дефероксаміну є те, що він не витісняє залізо із гемоглобіну і ферментів тканинного дихання і істотно не впливає на виділення інших металів і мікроелементів з організму.

Нині для лікування злоякісних новоутворень як цитостатичні засоби використовуються похідні β -хлоретиламіну: новембіхін, ембітол, допан, сарколізин та ін. Всі вони високотоксичні, що істотно ускладнює їх лікувальне застосування. Тому такий важливий пошук засобів специфічної профілактики небажаної дії лікарських препаратів типу новембіхін. В одному експериментальному дослідженні цього напрямку була встановлена висока ступінь захисної дії унітіолу і меркаптобурштинової кислоти при їх одночасному застосуванні з новембіхіном, який вводився тваринам в летальній дозі, близькій до DL_{50} (рис. 17). Що стосується молекулярного механізму такого ефекту, то потрібно мати на увазі можливість прямої взаємодії SH- груп антидотів з високоактивним амонійним іоном, що утворюється в організмі похідними β -хлоретиламіну. Окрім цього, передбачається, що унітіол і меркаптобурштинова кислота утворюють з тіоловими біоструктурами дисульфіди і тим самим захищають їх від пошкоджуючої дії токсичних ліків.

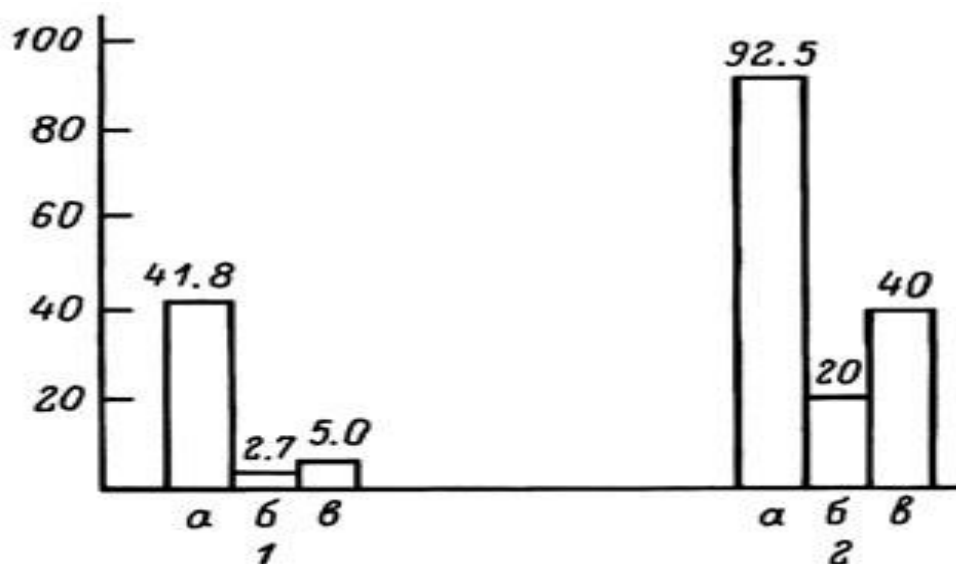


Рис. 17. Вплив унітіолу і меркаптобурштинової кислоти на летальність мишей, отруєних новембіхіном (Бсльгова, 1968).

По осі ординат - % летальних випадків, по осі абсцис: а - новембіхін; б - унітіол + новембіхін; в - меркаптобурштинова кислота + новембіхін.

1 - доза новембіхіну 2 мг/кг; 2 - доза новембіхіну 3 мг/кг.

Внаслідок збільшення нервово-психічної напруги в повсякденному житті і її впливу на виникнення і розвиток багатьох захворювань все більшого поширення набувають різні психотропні засоби: нейролептики, транквілізатори, антидепресанти й ін. Безконтрольне застосування цих речовин нерідко стає джерелом як гострих, так і хронічних інтоксикацій. Досить назвати такі відомі психофармакологічні препарати, як мепробамат, триоксазин, аміназин, піпольфен, тизерцин, фенамін, аби уявити, наскільки реальна ця небезпека. Експериментальні і клінічні спостереження свідчать про втручання багатьох психотропних лікарських засобів у функції адренергічних систем. Наприклад, серед антидепресантів є низка речовин, що інгібують моноаміноксидазу і тим самим сприяють накопиченню катехоламінів в головному мозку. Такий механізм дії характерний для іпразида, ніаміда й інших похідних гідразину. З ліків, що пригнічують активність моноаміноксидази, заслуговують уваги і протитуберкульозні препарати: тубазид (ізоніазид), фтивазид, салюзид. В зв'язку з цим важливо

мати на увазі, що, як показали Н.В. Лазарєв і співавтори, якщо ліки - інгібітори моноаміноксидази - застосовуються на фоні тривалої дії промислових отрут, що пригнічують цей фермент (наприклад, сірковуглець), то це може привести до посилювання тяжкості відповідних професійних інтоксикацій.

У поясненні суті фармакологічних ефектів ліків - похідних гідразину - ряд дослідників надає значення безпосередньому біохімічному попередникові серотоніну - 5-окситриптофану, вміст якого в мозку збільшується при лікарській інактивації моноаміноксидази. Те ж саме можна викликати і такими препаратами, структура яких подібна до структури медіатора. В цьому випадку здійснюється "обман" ферменту, який направляє свою каталітичну активність не на природний субстрат (медіатор), а на сторонню речовину. Молекули медіатора, що зрозуміло, накопичуються в синапсах, посилюватимуть потік збуджуючих імпульсів. Ймовірно, такий механізм дії широко відомого стимулятора центральної нервової системи – фенаміну (рис. 18). Цілком природно вважати, що для лікування і попередження інтоксикації ліками, які пригнічують моноаміноксидазу й інші піридоксалеві ферменти (наприклад, глутаматдекарбоксилазу), показані передусім піридоксин і глутамінова кислота.

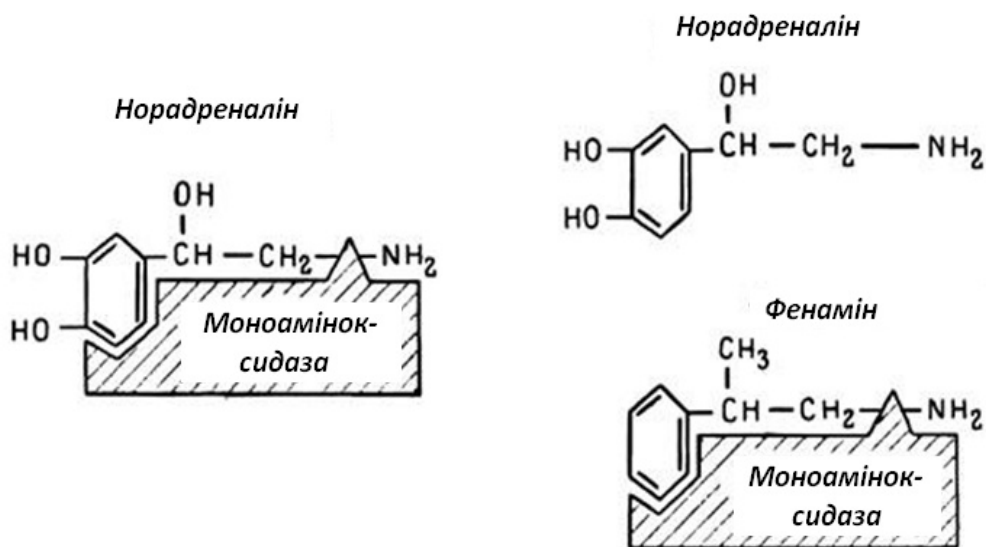


Рис. 18. Передбачуваний механізм дії фенаміну.

Ліворуч - схема інактивації молекули норадреналіну моноаміноксидазою в адренергічному синапсі; праворуч - схожа за будовою з норадреналіном молекула фенаміну інактивується тим же ферментом; внаслідок чого гальмується окиснювальне дезамінування медіатора, який накопичується в синапсі і викликає надмірну функцію адренорецепторів.

Коли лікарські отруєння супроводжуються надмірною функцією адренорецепторів, можуть стати корисними препарати з групи β -адреноблокаторів (пропранолол, бензодиксин), які гальмують споживання і знижують накопичення норадреналіну в синаптичних структурах. Проте покищо немає достатньої кількості спостережень за практичним застосуванням цих речовин при медикаментозних отруєннях.

РОЗДІЛ 8

Обмін речовин, отрути та протиотрути

З попередніх розділів можна було бачити, що більшість отрут прямо або опосередковано порушують функції ферментно-медіаторних систем організму. У свою чергу і протиотрути тільки тоді можуть вважатися дієвими, коли вони нормалізують ці порушення. Іншими словами, в тій мірі, в якій обмінні процеси змінюються під впливом отрут, вони можуть стати об'єктом дії протиотрут. У зв'язку з цим варто згадати активне втручання в обмін речовин таких отрут і антидотів, як миш'як і унітіол, свинець і комплексопи. Низка отрут і протиотрут заслуговують окремого розгляду через особливості їх перетворень в організмі. Якщо біохімічні механізми змін структури отрути і якоїсь іншої речовини схожі, то така речовина за певних

умов може загальмувати або понизити отруйну дію отрути. Це видно на прикладі метилового спирту - сильної загальнотоксичної отрути, яка досить широко застосовується в органічному синтезі та як розчинник. Подібність його органолептичних властивостей до етилового спирту нерідко призводить до використання метилового спирту з метою алкогольного сп'яніння. Вже в дозі 100 - 150 мл метиловий спирт викликає низку важких розладів, серед яких особливе місце займає сліпота. У організмі він трансформується в основному за рахунок реакцій окиснення за участю ферменту алкогольдегідрогенази, але деяку роль грає і кон'югація з глюкуроною кислотою. Особливе значення для розуміння механізму дії цієї отрути відіграють його метаболіти (продукти біотрансформації): формальдегід і мурашкова кислота. Саме ці речовини, передусім мурашкова кислота, а не сам метиловий спирт визначають розвиток найгрізніших симптомів отруєння. Виявилось, що біотрансформація етилового (винного) спирту каталізується в основному тим же ферментом, який окиснює і метиловий спирт, тобто алкогольдегідрогеназою (рис. 19). Таким чином, окиснення обох спиртів в організмі йде за конкурентним типом, а етиловий спирт, введений отруєному метиловим спиртом, збільшує частку виведення останнього з організму в незмінену, тобто практично безпечну вигляді і тим самим гальмує токсичний процес. Тут виразний антидотний ефект досягається внутрішньовенними вливаннями 5%-вого розчину етилового спирту і призначенням останнього всередину у вигляді 20 %-вого розчину. Цікаво, що лікувальна дія відомого протиалкогольного препарату антабусу (тетураму) полягає в інгібуванні алкогольдегідрогенази. Етиловий алкоголь, як видно з рис.19, в процесі перетворень проходить крізь фазу ацетальдегіду, який зазвичай швидко окиснюється до оцтової кислоти. Антабус, блокуючи фермент, затримує цю реакцію, приводячи після приймання алкоголю до значного збільшення концентрації ацетальдегіду в крові і до появи комплексу негативних вегетативних реакцій. В одній зі своїх робіт професор Ж.І. Абрамова звернула увагу на те, що чим менше відмінності в хімічній

структурі обох речовин, що комбінуються в організмі, "тим більше вірогідність їх загального шляху біотрансформації, а отже, і можливість конкурентних взаємодій стосовно до окиснювальних і інших ензимів". Ґрунтуючись на власних даних, отриманих в дослідях на декількох видах тварин, автор вказує на захисний ефект етилового спирту при отруєнні етиленгліколем (двоатомним спиртом) і фторетанолом. Тим самим гальмується окиснення цих спиртів у високотоксичні метаболіти - щавлеву і фтороцтову кислоти.

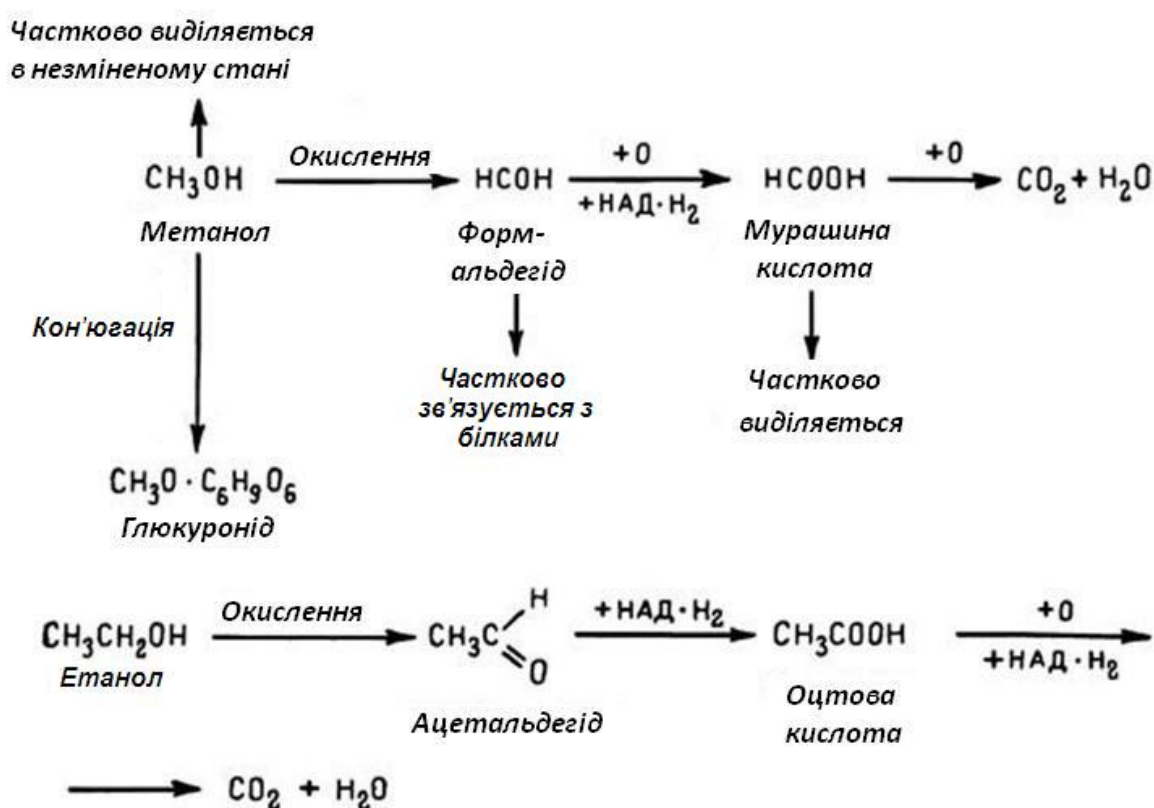


Рис.19.Біотрансформація метилового і етилового спиртів.

НАД - нікотинамідаденіндинуклеотид, кофермент дегідрогенази, що забезпечує перенесення водню при окиснювально-відновних реакціях.

Втручання у біохімічні процеси обміну отруйних речовин можливо і за допомогою ферментних препаратів замісної дії. Тут, в першу чергу, потрібно

згадати ті ферменти, інгібування яких при отруєннях визначає суть механізму дії отрут. Ми вже мали можливість переконатися, що введення в організм отруєного препаратів, що включають каталітично активні компоненти ферментів (моноаміноксидази, піруватоксидази), є дуже дієвим лікувальним прийомом. У зв'язку з цим безперечною антидотну цікавість представляють препарати, що включають цілі молекули інгібуючих ферментів. Одна з перших спроб в цьому напрямі пов'язана з холінестеразою, очищений препарат якої був запропонований ще в 1952 р. шведським вченим Августінсоном для боротьби з отруєнням ФОС. 1961 р. в США фахівці однієї дослідницької лабораторії дійшли висновку про можливість використання електричних вугрів як джерела холінестерази. Виявилось, що в організмі цих риб міститься дуже велика кількість ферменту. У 1970 р. співробітниками Інституту еволюційної фізіології і біохімії ім. І.М. Сеченова (м. Петербург) був розроблений метод отримання холінестерази з еритроцитів бичачої крові. Тоді ж була налагоджена технологія її промислового отримання з урахуванням можливого використання в клініці. Потрібно, проте, мати на увазі, що, як і будь-який інший ферментний білок, холінестераза слабо проникає в тканини нервової системи, а це, природно, знижує її лікувальну дію.

Якщо фермент пришвидшує знешкодження отрути, то додаткове її потрапляння в організм повинне загальмувати перебіг інтоксикації. Такою дією, наприклад, володіє роданаза. Було доведено, що на фоні ціанідного отруєння цей фермент значно посилює дезінтоксикаційне роданоутворення тіосульфатом натрію і іншими донаторами сірки.

Інше використання ферментів при інтоксикаціях пов'язане з їх здатністю вступати у конкурентні взаємини з тією або іншою біоструктурою за зв'язок з отрутою або ж безпосередньо взаємодіяти з його молекулами. Тим самим ферментний препарат як би переймає удар на себе. Цей механізм захисної дії можна бачити на прикладі використання протеолітичних, тобто, що розщеплюють білки, ферментів - хімотрипсину і трипсину - при отруєннях

ФОС. Встановлено, що ці ферменти дуже чутливі до фосфорорганічних інгібіторів і вступають з ними, подібно до холінестерази, в реакцію фосфорилування. Безперечний інтерес у зв'язку з цим представляють результати експериментального дослідження, що показало, що панкреатин (препарат, що містить трипсин і амілазу - травні ферменти підшлункової залози) має виражені антидотні властивості стосовно низки високотоксичних ФОС (октаметилу, хлорофосу та ін.). На підставі цих даних пігулки панкреатину по 0,2 - 0,5 г і аерозолі трипсину пропонується використовувати в якості специфічного засобу профілактики професійних отруєнь ФОС. Разом з іншими антидотами деякі автори рекомендують застосовувати їх також і при появі ознак інтоксикації.

Як вже вказувалося, чадний газ має особливу спорідненість до феропротеїдів, що містить двовалентне залізо, у тому числі і до дихальних ферментів - цитохромів. Звідси практична цінність отриманого в лабораторії професора Л.А. Тіунова доказу антидотних властивостей цитохрому С при отруєнні моно оксидом карбону. У чистому вигляді цитохром С вперше був виділений в 1935 р. з серцевого м'яза бика. Зі 100 кг серцевого м'яза вдалося отримати 1 г цитохрому. Цікаво відзначити, що вміст заліза в цьому препараті (0,34%) був таким же, як і в гемоглобіні. Передбачалося, що антидотна дія цитохрому С є наслідком насичення організму залізом, що міститься в цьому препараті. Проте дослідження італійських вчених, проведені в 1957 - 1959 рр., показали, що залізо виконує захисну роль при отруєнні СО в дозах, перевищуючих в перерахунку на вміст Fe^{2+} в 30 разів лікувальні дози цитохрому С. До того ж було встановлено, що цитохром, що надходить ззовні, виводиться з організму в незміненому вигляді. Тим самим, мабуть, підтверджується думка про замісну лікувальну дію цього ферменту тканинного дихання.

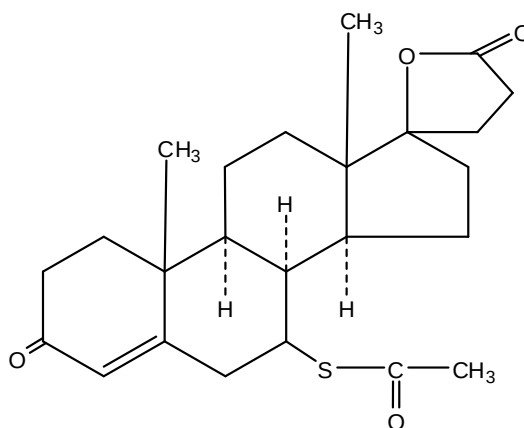
Внаслідок вивчення стану багатьох отрут в організмі виникло припущення про можливість спрямованої дії на процеси їх метаболізму з метою зниження токсичності. Як було показано численними експериментами

на тваринах, передусім це досягається посиленням або послабленням активності ферментів, відповідальних за перебіг реакцій біотрансформації отруйних речовин. Тим самим застосування хімічних сполук, що втручаються в процеси перетворення отрут в організмі, стає новим і багатообіцяючим напрямом антидотної дії на перебіг отруєнь. Природно, що якщо фермент прискорює знешкодження отрути, то посилення його активності повинне сприяти гальмуванню токсичного процесу. І навпаки, в тих випадках, коли токсичність отрути збільшується при його біотрансформації, ця ж мета може бути досягнута послабленням функції відповідного ферменту. Нині відомо немало як природних, так і синтетичних сполук - активаторів та інгібіторів ферментів, що метаболізують токсичні речовини. Наприклад, алдрин і деякі інші хлоровані вуглеводні активують естерази - ферменти, що гідролізують ФОС, що посилює процес детоксикації останніх. Тому введення тваринам алдрину сприяє їх виживанню при отруєнні фосфорорганічними отрутами. Дослідним шляхом було також встановлено, що активатором оксидази, яка каталізує окиснення барбітуратів в організмі, є гексахлорциклогексан, який захищає тварин від отруйної дії великих доз снодійних.

В інших експериментах була показана практична значущість дії на метаболізм деяких промислових отрут біологічних антиоксидантів. Так, токсична дія бензену, яка зв'язується з продуктами його окиснення - фенолами і поліфенолами, може бути різко послаблена за допомогою таких антиоксидантів, як метионін, цистин, цистеамін. Ці сірковмісні сполуки пригнічують оксидазу, що окиснює бензен в названі небезпечні для організму метаболіти. І навпаки: на тлі введення тварині тиреоїдину - похідного гормону щитоподібної залози, який підвищує окиснювальні процеси, отруйна дія бензену посилювалася. З іншого боку, деякі антиоксиданти можуть посилювати дію ферментів, що каталізують перетворення отрут в організмі. Так, цистеїн та унітіол виявилися ефективними активаторами роданази. І.П. Лапін в лабораторії професора

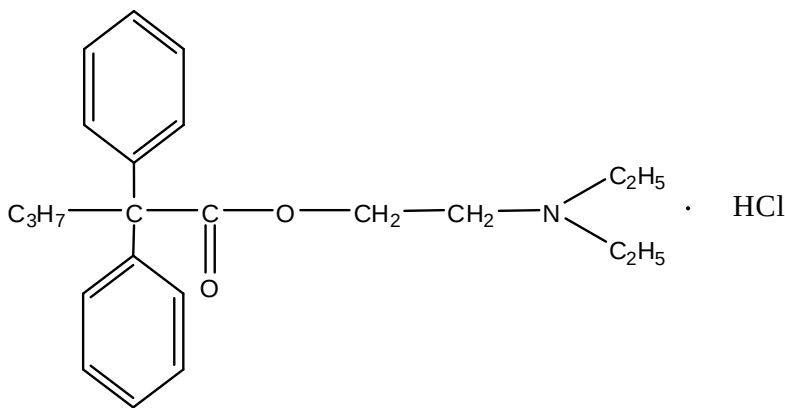
В.М. Карасика показав, що ці речовини значно прискорюють утворення роданіду в клітинах печінки і тим сприяють виживанню експериментальних тварин при важкому отруєнні ціанідом натрію. Активуюча дія цистеїну та унітіолу, ймовірно, залежить від наявності в їх молекулах SH-груп.

Понад 10 років тому відомим канадським вченим Сел'є у ряді отруєнь були встановлені захисні властивості спіронолактону (синоніми - альдактон, верошпірон):

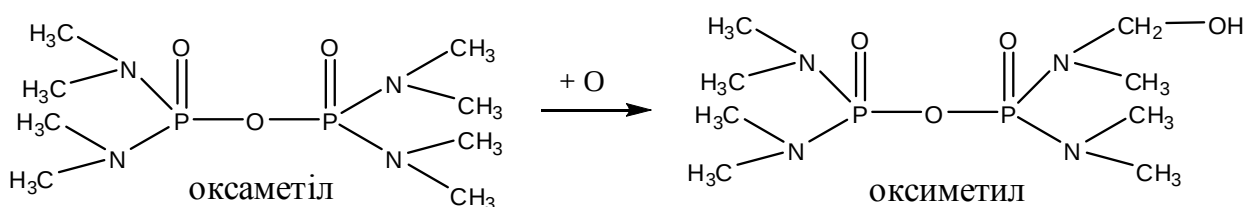


Цей лікарський препарат, що має діуретичну (сечогінну) дію, є антагоністом альдостерону - гормону кори надниркових залоз. Виявилось, що антидотний ефект спіронолактону яскраво виражений при інтоксикаціях такими лікарськими речовинами, як дигітоксин, метацил та новокаїн. Крім того, спіронолактон надійно запобігав розвитку у тварин отруєння стибієм. Ці результати спостерігалися головним чином при попередньому (незадовго до отруєння) введенні спіронолактону в організм. Ґрунтуючись на своїх дослідженнях, автор приходить до висновку, що ця дія спіронолактону є наслідком його стимулюючого впливу на деякі мікосомальні ферменти клітин печінки. Одночасно такий детоксикаційний ефект пов'язаний з наявністю в молекулі спіронолактону тіоацетатної групи, а також з його здатністю активувати синтез сульфгідрильних груп біомолекул і виявляти властивості антиоксиданту в процесах біотрансформації сторонніх речовин.

Але, мабуть, найцікавішою та найціннішою речовиною, здатною активно втручатися в процеси біотрансформації, є діетиламіноетиловий ефір дифенілпропілацетатної кислоти, відомий під назвою SKF-525A:



Цій речовині присвячені десятки досліджень, які з переконливістю показують, що вона має властивості універсального інгібітора ферментативних реакцій перетворень в організмі багатьох сторонніх речовин, у тому числі отрут. Так, було виявлено, що, вводячи тваринам препарат SKF-525A, можна захистити їх від отруйної дії одного з високотоксичних ФОС - октаметилу. Виявилось, що антидотний ефект препарату SKF-525A пов'язаний з його здатністю пригнічувати окиснювальні ферменти, які в печінці активують перетворення октаметилу на значно токсичнішу речовину, - оксиметил:



І навпаки, в тих випадках, коли окиснювальні або інші реакції перетворення сторонніх речовин призводять до їх детоксикації, препарат SKF-525A, пригнічуючи ці реакції, посилює біологічну активність сторонніх речовин. Це можна бачити на прикладі наркотиків (морфіну, кодеїну та ін.) і снодійних з групи барбітуратів, дія яких різко посилюється і подовжується при попередньому введенні тваринам (щурам, кішкам, собакам) препарату SKF-525A. Подальші дослідження показали здатність препарату SKF-525A як політронного блокатора процесів біотрансформації гальмувати такі реакції, як дезамінування, відновлення, синтез з глюкуроновою кислотою.

Покищо немає ще точних даних, які дозволяють уявити інтимний механізм дії активаторів і інгібіторів процесів перетворення отрут в організмі. Можна лише з достатньою достовірністю вважати, що основним місцем, де розгортається дія цих речовин, є мікросомальна фракція печінкових клітин, в якій виробляються більшість ферментів-біотрансформаторів. За цих умов активатори збільшують число молекул мікросомальних ферментів, прискорюючи їх синтез або знижуючи швидкість розпаду. Інгібітори виявляють зворотній ефект.

Згідно з одними даними, активатори втручаються у функції генетичних систем синтезу ферментних (білкових) структур за допомогою прискорення утворення молекул інформаційної РНК.

З іншого боку, вважають, що на молекулярному рівні ефект інгібіторів може полягати в їх конкурентній взаємодії з ферментами - каталізаторами перетворень отрут в організмі. Наприклад, встановлено, що препарат SKF-525A реагує з активними центрами ферменту N-деметилази, що інактивує в організмі морфін. Тим самим інгібітор пролонгує дію наркотика.

Таким чином, хімічні сполуки - стимулятори і блокатори процесів біотрансформації отруйних речовин можуть бути зараховані до протиотрут і, як справедливо відзначив професор В.І. Розенгарт, подальше вивчення цих сполук при всезростаючому інтересі до них біохіміків і токсикологів сприятиме розробці нових дієвих специфічних засобів боротьби з отруєннями.

Останніми роками з'явилося немало доказів посилення реакцій перетворення багатьох сторонніх сполук за допомогою попереднього введення цих речовин в організм в малих дозах. Давно було відмічено, що ряд отруйних речовин при повторному надходженні в організм поступово втрачають первинну токсичність і при цьому розвивається звикання до них на більш-менш тривалий період. У зв'язку з цим можна згадати антидот царя Мітрідата. Як вже відзначалося, поступово збільшуючи дозу отрути, що вживається внутрішньо, Мітрідат досяг того, що міг абсолютно безпечно

приймати таку його кількість, яка для всякого іншого виявилася б смертельною. Такого роду стійкість до високотоксичних речовин, що формується в організмі шляхом поступового тривалого їх приймання, була згодом названа мітрідатизмом. Це явище найчастіше відзначалося при вживанні снодійних і наркотичних речовин. Вже в нашу епоху фантастичну стійкість організму до величезних доз наркотику (опіуму) продемонстрував англійський письменник Томас Квінсей (1785 - 1859 рр.), який впродовж майже 20 років практикував свою власну форму мітрідатизму, ґрунтовану на своєрідній імунізації організму отрутою. "У кульмінаційній фазі моєї кар'єри опіомана, - писав Квінсей, - ... моя щоденна норма складала вісім тисяч крапель опію, що означає звичайну лікарняну дозу на 320 хворих". Нині така резистентність організму зв'язується при активуванні ферментативних процесів знешкодження отрут, що у свою чергу супроводжується утворенням та виділенням все зростаючої кількості біологічно інертних метаболітів. Мабуть, у відповідь на повторне введення сторонньої речовини організм інтенсивно формує для боротьби з ним все більшу кількість ферментів-інактиваторів. Це явище, що дістало назву самостимуляції ферментів, або послаблення ефекту дози, є, отже, прискорений синтез білків-каталізаторів, сприяючий адаптації організму до токсичної дії. Крім того, потрібно мати на увазі, що окрім самостимуляції ферментів в реакціях організму на дію того або іншого хімічного агента, що повторюється, проявляється зниження чутливості до нього відповідних рецепторних структур.

Щось подібне можна бачити при прийомі однієї і тієї ж дози деяких ліків, що повторюється. Це, наприклад, спостерігається при застосуванні хворими бутадієну (фенілбутазону) - болезаспокійливого і жарознижуючого препарату, коли звичайна його добова доза дає ефект, що прогресивно зменшується. Схоже явище було продемонстроване в дослідях на мишах і щурах, у яких при регулярному введенні фіксованих доз барбітуратів сон ставав все менш тривалим. Індукція синтезу ферментів, викликаючи біотрансформацію цих і низки інших лікарських речовин при їх повторному

введенні, доведена експериментально. Тут повернення вмісту мікросомальних ферментів до початкового рівня спостерігалось не раніше чим через 10 тижнів після лікарської дії. Тут доречно відзначити, що названі лікувальні препарати можуть стимулювати функцію ферментів, інактивуючих інші лікарські речовини, зокрема дикумаринові антикоагулянти. Ось чому останні можуть не надати лікувальної дії, якщо хворі одночасно отримують барбітурати або бутадіон. З іншого боку, останнім часом була показана можливість розвитку так званої ензиматичної адаптації, коли тривалий вплив на організм деяких отрут веде до посилення їх токсичності через активування ферментів, що руйнують глюкуронову кислоту і інші речовини, необхідні для утворення нешкідливих кон'югатів. Подібне явище може спостерігатися також тоді, коли багатократна токсична дія стабілізує ферменти, що трансформують отрути в небезпечні для організму продукти. Наприклад, при введенні, що повторюється, тваринам малих доз метилового спирту різко посилюється його дія внаслідок активування алкогольдегідрогенази і прискорення перетворення отрути у високотоксичні метаболіти. Таким чином, самі отруйні речовини в певних умовах можуть виявитися специфічними засобами спрямованої дії на токсичний процес.

ВИСНОВКИ

Усе викладене в цій книзі говорить про певні успіхи науки в розкритті молекулярних механізмів дії багатьох отруйних речовин і з'ясуванні суті процесів їх перетворення в організмі. Це у свою чергу зумовило реальні можливості створення ефективних протиотрут, які або вже стали практично використовуваними препаратами, або ще знаходяться у стадії експериментальної розробки. При описі дії протиотрут ми не розмежовували їх за такою ознакою і не акцентували увагу на лікувальній стороні питання, оскільки прагнули ознайомити читача передусім з найважливішими механізмами антидотного ефекту в тому вигляді, в якому вони уявляються нині. І тут необхідно особливо підкреслити, що успішна специфічна дія на

токсичний процес за допомогою антидотів є хоча і дуже надійною, але лише однією з декількох реально значимих принципів боротьби з отруєннями. Це тим більше важливо мати на увазі, що нині не існує протиотруту при інтоксикаціях багатьма поширеними отрутами: дихлоретаном, бенzenом і низкою його похідних, високотоксичними речовинами рослинного і тваринного походження та ін. Сучасну практичну токсикологію неможливо уявити без багатьох інших невідкладних заходів (назвемо їх неспецифічними) з попередження і лікування інтоксикацій. Не торкаючись конкретних свідчень до проведення цих заходів, перерахуємо найважливіші з них:

1. Екстрене припинення подальшого потрапляння (всмоктування) отрути у внутрішні середовища організму (промивання шлунку, викликання блювоти, видалення отрути з кишківника, а також його нейтралізація при попаданні в очі, на шкіру і слизові оболонки).

2. Пришвидшене виведення з організму отрути, що вже всмокталася, і його токсичних метаболітів для максимального зменшення їх кількості в крові і тканинах. З цією метою при важкоплинних гострих отруєнь застосовуються:

а) форсований діурез, тобто різке посилення видільної функції нирок як природного способу очищення організму від токсичних речовин, що досягається введенням отруєному великих кількостей рідини і розчинів осмотично активних речовин, а також діуретичних засобів; за низки важких отруєнь форсований діурез проводиться спільно з алкалінізацією (лугуванням) плазми і сечі, що перешкоджає затримці отрут в тканинах, підвищує розчинність і гальмує їх зворотне всмоктування у нирках;

б) збільшення продукції жовчі клітинами печінки і посилення роботи органів дихання за допомогою відповідних лікарських засобів;

в) гемодіаліз (вибірковий обмін різних речовин між плазмою крові і спеціальним розчином електролітів крізь пори напівпроникної мембрани), перитонеальний діаліз (введення в черевну порожнину гіпертонічного

розчину електролітів, в якій отруйні речовини переходять з крові через очеревину, що виконує функцію діалізуючої мембрани);

г) гемосорбція та її різновиди - плазмо- та лімфосорбція (очищення крові від сторонніх і баластних ендогенних речовин за допомогою підключення кровоносного русла до спеціального апарату із сорбентами, що одночасно забезпечує підтримку детоксикаційної функції печінки); по швидкості і ефективності гемосорбція тепер ставиться на перше місце з усіх способів виведення токсичних речовин з організму.

3. Відновлення і забезпечення нормального функціонування життєво важливих систем і органів: кровообігу, дихання, центральної нервової системи, печінки, нирок, а також гуморального середовища організму (електролітний баланс, кислотно-лужна рівновага, водний обмін).

4. Введення кисню в організм отруєного як метод патогенетичного лікування станів гіпоксій, що виникають практично при всіх гострих інтоксикаціях. Необхідною умовою успішного кисневого лікування є усунення (чи принаймні зменшення) токсичних порушень транспортування кисню в організмі.

Досвід показує, що експериментальні та клінічні дані про різноманітні типи специфічної дії на токсичний процес можуть вважатися достовірними лише тоді, коли дозволяють на молекулярному рівні оцінити характер взаємодії отрут, реактивних структур організму і антидотів. Іншими словами, особливу токсикологічну значущість набуває аналіз суті хімічних (біохімічних) і фізико-хімічних процесів, що протікають при такій взаємодії. Зараз достатньо підстав вважати (і в цьому міг переконатися читач), що найбільшу практичну цінність і перспективність мають ті антидоти, які діють вибірково на певні біологічні структури і дозволяють тим самим втручатися в інтимні механізми життєдіяльності, зокрема у функцію передавачів нервового збудження і рецепторних утворень організму. Поза сумнівом також велике значення протиотрут, що активно впливають на перебіг різних обмінних процесів.

У числі всіх цих так званих функціональних протиотрут ми розглянули речовини, що перешкоджають дії отрути на рецепторні структури або блокуючі цю дію (атропіноподібні сполуки, адреноблокатори, зворотні інгібітори ферментів); реактивуючі біоструктури з подальшою остаточною або тимчасовою детоксикацією отрути (оксими, унітіол, цистамін); що конкурують з отрутою за зв'язок з рецепторами (кисень, структурні аналоги токсичних ліків); заміщувальні біоструктури, пошкоджені або втрачені під впливом отрути (піридоксин, цитохром С, хлорид кальцію); активатори та інгібітори ферментів, що метаболізують отрути (препарат SKF-525A, антиоксиданти), і ряд інших. Деякі з них є антидотами багатосторонньої дії і, отже, можуть використовуватися при різних отруєннях або впливати на один і той же токсичний процес різними шляхами. Наприклад, глюкоза і метиленовий синій - антиціаніди і в той же час відновники метгемоглобіну. Крім того, глюкоза може бути замісним антидотом при інсуліновій інтоксикації, а метиленовий синій впливати на процеси тканинного окиснення, порушені отрутами. Тут доречно відзначити, що останнім часом все більшого значення в якості протиотрут багатосторонньої дії набувають антиоксиданти. Зокрема, такі речовини, як токоферол, селеніт натрію, цистамін та інші амінокислоти, що містять сірку, знижують токсичність окремих ФОС, впливаючи, мабуть, на відповідні ферменти, подібно препарату SKF-525A. Крім того, вони гальмують окиснювальні перетворення деяких токсичних хімічних сполук на речовини, що вибірково впливають на біоструктури. Наприклад, антиоксиданти перешкоджають окисненню аніліну в метгемоглобінотворюючий метаболіт. Проте наявність різноманітних антидотів непрямого типу дії не знижує практичної ролі препаратів, що знешкоджують отрути в організмі хімічним (фізико-хімічним) шляхом. Саме ці протиотрути за традицією прийнято використовувати першочергово передусім через доступність способів застосування і досить впевненого прогнозування їх дії.

Підводячи підсумок розгляду антидотних засобів, доводиться констатувати деяке відставання практики лікування отруєнь від досягнень експериментальної токсикології. На це, наприклад, звернув увагу академік АМН СРСР С.Н. Голіков, який, вказав на невикористані реальні можливості застосування багатьох нових холінолітиків і їх комбінацій, що значно перевершують по своїй активності атропін і в той же час краще переносяться людиною. На жаль, навіть в деяких токсикологічних практичних настановах і навчальних посібниках часом не описуються окремі дані та ті, що добре зарекомендували себе на практиці антидоти (наприклад, актарсин як антидот миш'яковистого водню, а також цистамін і метиленовий синій як активні засоби відновлення метгемоглобіну).

Не викликає сумніву, що точна діагностика і наявність швидко і надійно діючого антидоту є необхідними умовами ефективної боротьби з отруєннями. Але специфічне втручання впродовж отруєння дає бажаний результат тоді, коли антидот вводиться в потрібній кількості і в найвідповідніші терміни. У зв'язку з цим цікаво розглянути в динаміці дію отрути і антидоту на організм. Можна представити гострий токсичний процес графічно у вигляді кривої, яка віддзеркалює напрям зміщення фізіологічної функції (наприклад, кровообігу, дихання, нервово-м'язового апарату) від нормального його рівня до максимального прояву з подальшим спадом (рис. 20). Якщо антидот введений в початковому періоді розвитку отруєння, то, будучи антагоністом отрути, він сприяє сповільненню або зупинці токсичного процесу. Тут має значення доза антидоту: коли вона недостатня, то дія отрути триває, а коли занадто велика то може знизити рівень фізіологічних функцій нижче нормального. На висоті розвитку інтоксикації лікувальний ефект може бути досягнутий за допомогою більшої дози антидоту, який діє повільніше. При цьому вірогідність повернення до початкового рівня вже зменшується. Якщо ж протиотруту починають застосовувати на останній стадії отруєння, коли вже позначається виснаження енергетичних ресурсів ефektorних органів і їх надмірна функція

виявляється у меншій мірі, то взаємодія отрути і антидоту принципово змінюється: з антагоністів вони перетворюються на синергістів. Тут ще більше значення набуває вибір дози антидоту, позаяк за його передозування може бути прискорене настання смерті. Звичайно, на цій стадії ефективність антидотного лікування різко знижується. Таке уявлення про динамічний взаємозв'язок отрути і антидоту виявляється справедливим відносно багатьох гостроплинних інтоксикацій. З цього витікає, що одним з важких завдань яке покликана вирішити токсикологія, являється розробка у кожному конкретному випадку тимчасових і кількісних рекомендацій по використанню антидотів.

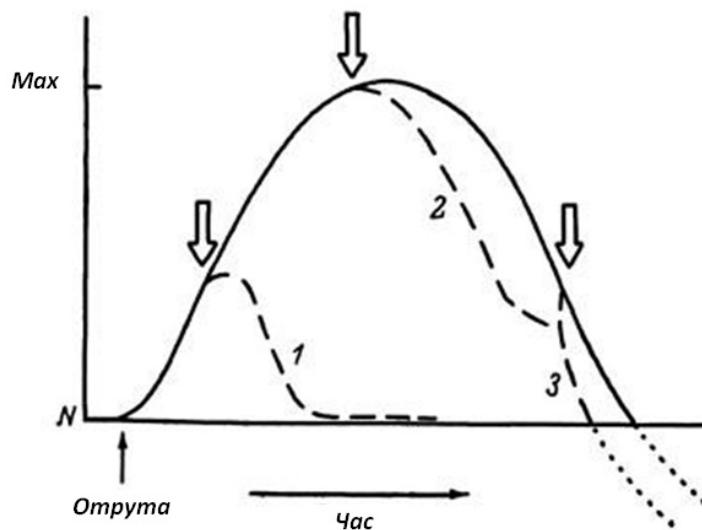


Рис. 20. Схема дії отрути і антидоту на фізіологічну систему у часі при гостроплинного отруєння.

N - нормальний рівень функціонування фізіологічної системи; *Max* - максимальний рівень функціонування фізіологічної системи; суцільна лінія - напрям зміни фізіологічної функції; пунктирні лінії - спад фізіологічної функції нижче норми; порожнисті стрілки - час введення антидоту; переривчасті лінії - уповільнення токсичного процесу і нормалізація фізіологічної функції після введення антидоту в початковий період дії

отрути (1) і на висоті інтоксикації (2), прискорення спаду фізіологічної функції після введення антитоду на останньому етапі дії отрути (3).

До теперішнього часу поширеним ще методом дослідження антидотів, як і інших лікарських речовин, являється емпіричний їхній пошук серед багатьох продуктів хімічного синтезу і природних сполук, коли відбираються ті з них, які мають потрібні фармакологічні властивості. Цей метод дістав в літературі назву скринінгу, що в перекладі з англійської означає "просіювання крізь сито". Велике значення в зв'язку з цим має встановлення вираженості антидотного ефекту у різних речовин залежно від їх хімічної будови, найважливіших фізико-хімічних параметрів, характеру перетворень в організмі. Такий напрям експериментальної токсикології показує, що не слід відмовлятися від пошуків антидотів в тих випадках, коли ще не відомі основні біохімічні прояви токсичних процесів. Відомі приклади, коли нові фармакологічні ефекти у лікарських речовин виявляються часом несподівано, вже при їх клінічному застосуванні. Ці випадкові відкриття нерідко можуть визначити шляхи синтезу раніше невідомих біологічно активних речовин, у тому числі протитотрут. Так, виявлення збудження і ейфорії у хворих, що отримували ізоніазид як протитуберкульозний засіб, привело до відкриття нової групи психотропних препаратів - антидепресантів - інгібіторів моноаміноксидази. Ще один приклад такого роду - встановлення специфічної дії антабусу при алкогольній інтоксикації: підвищення чутливості до алкоголю під впливом цього препарату було уперше виявлене при його випробуванні в якості антигельмінтного (протиглистного) засобу. Проте досвід показує, що тільки розкриття молекулярних механізмів дії отрут може вважатися реальною передумовою цілеспрямованого створення антидотів. І тут головне значення отримує такий синтез біологічно активних речовин, що ґрунтований на плануванні певних їх властивостей. Саме цей принцип гарантує отримання речовин із заздалегідь відомою або передбачуваною фармакологічною активністю.

Аналізуючи суть спрямованого синтезування ліків, академік АМН СРСР М. Д. Машковський розглядає наступні основні його різновиди: 1) відтворення біогенних фізіологічно активних речовин (ферментів, вітамінів, гормонів, амінокислот, біогенних амінів) і синтез сполук, що впливають на їх активність; 2) хімічна модифікація молекул відомих фізіологічно активних сполук, у тому числі протиотрут, з метою надання їм нових властивостей; 3) дослідження ліків серед фізіологічно активних продуктів їх перетворення в організмі.

Що стосується лікарських засобів специфічної дії на перебіг і результат отруєнь, то практичне значення можуть мати наступні основні шляхи їх створення. Перший шлях - синтез хімічних речовин, що мають здатність певним чином реагувати з тими або іншими біосубстратами, що з'являються в організмі при розвитку патологічного (токсичного) процесу, і тим самим викликати корисні біохімічні зміни. Цей шлях можна проілюструвати механізмом дії таких ефективних антидотів, як ре активаторів холін естераз та метгемоглобінутворюючих речовини. Другий шлях ґрунтований на метаболічному принципі - створення речовин, здатних біохімічно регулювати (знижувати або збільшувати) швидкість синтезу якого-небудь біосубстрату, якщо за отруєнні цей процес порушений. Це, передусім, активатори та інгібітори ферментів, що визначають перебіг процесів перетворень отрут в організмі. Третій шлях ґрунтований на замісному принципі: якщо в результаті токсичного процесу відбувається зменшення вмісту в організмі якого-небудь біосубстрату, то останній може бути введений ззовні, як це було видно на прикладах антидотної дії ферментних препаратів і деяких біоелементів.

Поза сумнівом, роботи по створенню засобів цілеспрямованої дії на різні інтоксикації не можуть залишатися в стороні від останніх досягнень медико-біологічних наук. Так, в СРСР в клінічних умовах були уперше в світі успішно випробувані іммобілізовані ферменти-біокаталізатори, сполучені з речовинами-носіями, нешкідливими для організму. Тим самим вдалося різко

збільшити терміни біохімічної активності ряду ферментів і довгий час підтримувати їх концентрацію на заданому рівні в певному органі або тканині. Як підкреслив академік Е.І. Чазов це свідчить про те, що ми, очевидно, знаходимося на порозі нових підходів до дозування і застосування багатьох препаратів, зміни стратегії лікарської терапії. Можна вважати, що використання методу іммобілізованих ферментів допоможе розв'язати низку завдань діагностики і специфічного лікування отруєнь. Чималі можливості для токсикології з'являються у зв'язку з діапазоном застосування ліпосом, що розширюється, - закритих одношарових або багатшарових концентричних ліпідних часток розміром 30 - 100 нм, що містять воду з розчиненими в ній речовинами. Нині вони розглядаються як особлива лікарська форма для спрямованого транспортування фармакологічних речовин в організмі. Наприклад, було показано, що застосування ліпосом, інкапсульованих розчином комплексонів, прискорює виведення важких металів, подовжує терміни дії антидотів і сприяє їх проникненню крізь клітинні мембрани.

Великі перспективи в роботі зі створення антидотних засобів, що діють на токсичний процес, дає нова галузь науки - імунофармакологія, яка, зокрема, покликана вирішувати проблему спрямованого утворення в організмі захисних білкових структур (антитіл) у відповідь на введення фізіологічно активних сполук, у тому числі отрут. Відомо, що абсолютна більшість лікарських препаратів і отрут при парентеральному введенні не є антигенами, тобто не індукує в організмі продукцію антитіл. Але якщо ці речовини приєднати до мікроносія, наприклад білка, то їх можна перетворити на високоантигенні. Тоді при подальшій токсичній дії організм матиме специфічні захисні механізми, тобто виникне можливість імунної відповіді корисної речовини (антитіла) на дію шкідливої речовини (отрути). Отже, можна отримати і практично використати антитіла до різних хімічних сполук, у тому числі фармакологічних агентів. Так, в СРСР в науково-дослідному інституті з біологічних випробувань хімічних сполук професором І.Є. Ковальовим і його співробітниками були отримані і випробувані такого

роду антитіла до морфіну, барбітуратів, деяких ендогенних речовин. Окрім створення якісно нових типів антидотів, імунофармакологія розробляє оригінальні способи розв'язування таких важливих токсикологічних і фармакологічних завдань, як наприклад, вивчення механізмів дії отрут, пролонгація знаходження в крові тієї або іншої корисної речовини, виявлення суті біотрансформації і токсикокінетики сторонніх речовин.

Таким чином, є достатньо підстав передбачити створення найближчим часом нових специфічних засобів і методів боротьби з отруєннями. Така впевненість виникає також із загальної оцінки токсикології як науки, що швидко розвивається. Запорукою успіху в цій нелегкій, але багатообіцяючій і захоплюючій справі є тісна взаємодія токсикології з близькими науковими дисциплінами, передусім - фармакологією, біохімією, фармацевтичною хімією.

ЛІТЕРАТУРА

- 1) Абрамова Ж. И., Клинская К. С. Основные принципы лекарственной профилактики и терапии производных отравлений - В кн.: Руководство по гигиене труда. М., 1963, т. 2, с. 175 - 189.
- 2) Авакумов В. М. Превращение лекарств в организме. М.: Знание, 1967.
- 3) Альберт Э. Избирательная токсичность / Пер. с англ. М. : Мир, 1971.
- 4) Архипова О. Г., Зорина Л. А., Соркина Н. С. Комплексоны в клинике профессиональных болезней. М.: Медицина, 1975.
- 5) Бадюгин И. С. Токсикология синтетических ядов. Казань, Изд-во Казанск. мед.ин-та, 1974.
- 6) Бережной Р. В. Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями. М.: Медицина, 1977.
- 7) Бобков Ю. Г., Лебедев Г. П., Урюпов О. Ю., Фролов С. Ф. Первая помощь при лекарственных и бытовых отравлениях. Л.: Медицина, 1979.
- 8) Бравер-Чернобульская Б. З., Белоножко Г. А. Унитиол в терапии интоксикаций тяжелыми металлами. - В кн.: Тиоловые соединения в медицине. Киев, 1959, с. 139 - 143.
- 9) Брехман И. И. Человек и биологически активные вещества, М.: Наука, 1980.
- 10) Гадаскина И. Д., Филлов В. А. Превращение и определение промышленных органических ядов в организме. Л.: Медицина, 1971.
- 11) Ганжара П. С., Новиков А. А. Учебное пособие по клинической токсикологии. М.: Медицина, 1979.
- 12) Глебов Р. Н., Крыжановский Г. Н. Функциональная биохимия синапсов. М.: Медицина, 1978.
- 13) Голиков С. Н. Яды и противоядия. М.: Знание, 1968.
- 14) Голиков С. Н., Розенгарт В. И. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества. Л.: Медгиз, 1964.

- 15) Голиков С. Н., Фишзон-Рысс Ю.И. Холинолитические и адреноблокирующие средства в клинике внутренних болезней. М.: Медицина, 1978.
- 16) Голубев А. А., Люблина Е. И., Толоконцев Н. А., Филлов В. А. Количественная токсикология. Л.: Медицина, 1973.
- 17) Дорохов Ю. В., Баранов Н. А. Принципы терапии поражений, вызываемых отравляющими веществами. - ЖВХО, 1968, № 6, с. 690 - 699.
- 18) Кабачник М. И., Бресткин А. П., Михельсон М. Я. О механизме физиологического действия фосфоорганических соединений. М.: Наука, 1965.
- 19) Каган Ю. С. Токсикология фосфорорганических пестицидов, М.: Медицина, 1977.
- 20) Карасик В. М. Противоядия. - В кн.: Руководство по фармакологии. Л.: Медгиз, 1962, т. II, с. 436 - 452.
- 21) Карасик В. М. Отравления. - В кн.: Многотомное руководство по внутренним болезням. М.: Медгиз, 1963, т. X, с. 7 - 71.
- 22) Кассиль Г. Н. Внутренняя среда организма. М.: Наука, 1978.
- 23) Кнунянц И. Л., Костяновский Р. Тайны ядов. - Наука и жизнь, 1965, № 5, с. 25 - 32.
- 24) Коровкин Б. Ф. Ферменты в жизни человека. Л.: Медицина, 1972.
- 25) Кудрин А. Н. Фармакологическая несовместимость лекарственных веществ, - В кн.: Несумісність лікарських речовин. М.: Медицина, 1978, с. 103 - 228.
- 26) Кузин А. М. Общая биохимия. М.: Высшая школа, 1969.
- 27) Кустов В. В., Тиунов Л. П., Васильев Г. А. Комбинированное действие промышленных ядов. М.: Медицина, 1975.
- 28) Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина. Л.: Медицина, 1968.
- 29) Лазарев Н. В. Основные принципы лечения острых отравлений. Л., Изд-во ВММА, 1944.

- 30) Лазарев Н. В. Антисдоты. - БМЭ, 1957, т. 2.
- 31) Левина Э. Н., Чекунова М. П. Токсичность металлов и биогенные амины . - В кн.: Актуальные вопросы промышленной токсикологии / Под ред. Н. В. Лазарева, А. А. Голубева, Е. Т. Лыхинной. Л., 1970, с. 145 - 160.
- 32) Лейкин Ю. И., Оксенгендлер Г.И., Чхартишвили В. И. Ядовитые морские животные. – Морской сборник, 1981, № 2, с. 68 - 72.
- 33) Лечение острых отравлений / Под ред. М. А. Тараховского. Киев: Здоровье, 1982.
- 34) Локтионов С. И. Препараты, применяемые при отравлениях ядохимикатами (справочник) / Под ред. С. Н. Голикова. М.: Медицина, 1973.
- 35) Маркова И. В., Саляев В. Н., Утешев Б. С. Фармакология. М.: Медицина, 1979.
- 36) Мильштейн Г. И., Спивак Л. И. Психотомиметика. Л.: Медицина, 1971.
- 37) Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин (о молекулярном механизме действия). Л.: Наука, 1970.
- 38) Мосс Д. Ферменты /Пер. с англ. М. : Мир, 1970.
- 39) Неотложная помощь при острых отравлениях: справочник по токсикологии / Под ред. С. Н. Голикова. М.: Медицина, 1978.
- 40) Общие вопросы промышленной токсикологии / Под ред. А.В. Рощина и И.В. Саноцкого. М., 1967.
- 41) Оксенгендлер Г. И. Антисдоты и механизмы их действия в организме. - Природа, 1973, № 4, с. 50 - 60.
- 42) Оксенгендлер Г. И. Биотрансформация чужеродных веществ. - Природа, 1980, № 3, с. 13 - 24.
- 43) Оксенгендлер Г. И., Фурсов Б. А. Противоядия при бытовых, производственных и лекарственных отравлениях. Л.: Знание, 1978.
- 44) Основы общей промышленной токсикологии / Под ред. Н. А. Толоконцева и В. А. Филова. Л.: Медицина, 1976.

- 45) Отравления в детском возрасте / Под ред. И. В. Марковой и А. М. Абезгауза. 2-е изд. Л. : Медицина, 1977.
- 46) Парк Д. В. Биохимия чужеродных соединений / Пер. з англ. под ред. Л. Ф. Панченко. М.: Медицина, 1973.
- 47) Пигулевский С. В. Ядовитые животные. Л.: Медицина, 1975.
- 48) Планельес Х. Х. Механизмы дезинтоксикации в организме ти их теоретическое и практическое значение. - Вести. АМН СРСР, 1958, № 5, с. 9 - 28.
- 49) Покровский А. А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи. М.: Медицина, 1979.
- 50) Прозоровский В. Б., Саватеев Н. В. Неантихолинэстеразные механизмы действия антихолинэстеразных средств. Л.: Медицина, 1976.
- 51) Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / Под ред. Р.В. Бережного, Я. С. Смусина, В. В. Томилина, П. П. Ширинского. М.: Медицина, 1880.
- 52) Самойлова З. Т. Справочник по противоядиям и мерам первой помощи при отравлениях. М.: ЦОЛПУВ, 1973.
- 53) Саноцкий И. В. Основные понятия токсикологии. - В кн.: Методы определения токсичности и опасности химических веществ. М.: Медицина, 1970, с. 9 - 29.
- 54) Сондерс Б. Химия и токсикология органических соединений фосфора и фтора / Пер. с англ. под ред. И. Л. Кнунянца и С. М. Маркова. М.: Изд-во иностр. лит., 1961.
- 55) Справочник профпатолога / Под ред, Л. Н. Грацианской и В. Е. Ковшило. 2-е изд. Л. : Медицина, 1977.
- 56) Стройков Ю. Н. Общие принципы лечения пораженных отравляющими веществами. - В кн.: Руководство по токсикологии отравляющих веществ / Под ред. С. Н. Голикова. М.: Медицина 1972, с. 431 - 433.

- 57) Тиунов Л. А., Кустов В. В. Токсикология окиси углерода. Л.: Медицина, 1980.
- 58) Филов В. А. Вопросы кинетики поступления, распределения метаболизма и выделения вводимых в организм извне химических агентов. Итоги науки. Фармакология, токсикология (проблемы токсикологии). М.: Вид-во ВИНТИ, 1965.
- 59) Шицкова А. П., Рязанова Р. А. Гигиена и токсикология пестицидов. М.: Медицина, 1975.
- 60) Gille R. Patogenese, Klinik und Therapie der Organophosphat - Intoxikation. - Z. Militärmedizin, 1971, Bd 12, S. 288 - 295.
- 61) Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. –Л. : Наука, 1982.
- 62) Василега-Дерибас М. Алкалоїди : отрути і ліки // Пульсар, 2002, №4. – С.53-56.
- 63) Эйхлер В. Яды в нашей пищи. –М.: Мир, 1985
- 64) Вредные вещества в промышленности.
- Ч. II. Неорганические и элементоорганические соединения. Справочник для химиков, инженеров и врачей. Под общей редакцией Н.В. Лазарева. –Л.: Госнаучтехиздат химической литературы. –1963
- 65) Перепелиця О. П. Властивості та екологічний вплив хімічних елементів . Довідник. – К.: Вентурі, 1997.
- 66) Перепелиця О.П. Екохімія та ендоекологія елементів. Довідник з екологічного захисту. – К.: Національний університет харчових технологій. Екохім., 2004.
- 67) Болтарович З.Є. Народна медицина українців. –К. : Наукова думка, 1990. –232 с.