

**ДИСЦИПЛИНА: Токсикологический контроль пищевых
продуктов**


Лекция № 4

Тема: Действие антидотов (противоядий)

Азимова Санавар Туглуковна
PhD доктор, ассоц. проф. кафедры БиКПП
Раб.тел.:8 (727) 396-71-33 (вн. 118)
эл.адрес: sanaazimova@mail.ru



План

- 1. Противоядие или антидот**
 - 2. Антидот прямого действия.**
 - 3. Сорбентные препараты**
 - 4. Химические противоядия**
 - 5. Антидот непрямого действия.**
 - 6. Характеристика современных антидотов**
 - 7. Биохимический антагонизм**
 - 8. Реактиваторы холинэстеразы**
- 

Противоядие или антидот (от др.-греч. ἀντίδοτον, букв. — даваемое против) — лекарственное средство, прекращающее или ослабляющее действие яда на организм..

Применение антидота позволяет воспрепятствовать воздействию яда на организм, нормализовать основные функции организма или затормозить развивающиеся при отравлении функциональные или структурные нарушения.

Антидоты бывают прямого и непрямого действия.



Антидот прямого действия.

Прямого действия – осуществляется непосредственное химическое или физико – химическое взаимодействие яда и противоядия.

Основные варианты – сорбентные препараты и химические реагенты.

Сорбентные препараты – защитное действие осуществляется за счет неспецифической фиксации (сорбции) молекул на сорбенте. Результат – снижение концентрации яда, взаимодействующего с биоструктурами, что приводит к ослаблению токсичного эффекта.

Сорбция происходит за счет неспецифических межмолекулярных взаимодействий – водородных и Ван – дер – Ваальсовых связей (не ковалентных!).

Сорбцию возможно осуществлять с кожных покровов, слизистых оболочек, из пищеварительного тракта (энтеросорбция), из крови (гемосорбция, плазмосорбция). Если яд уже проник в ткани, то применение сорбентов не эффективно.

Примеры сорбентов: активированный уголь, каолин (белая глина), окись Zn, ионообменные смолы.

1 грамм активного угля связывает несколько сотен мг стрихнина

Химические противоядия – в результате реакции между ядом и противоядием образуется нетоксичное или малотоксичное соединение (за счет прочных ковалентных ионных или донорно-акцепторных связей). Могут действовать в любом месте - до проникновения яда в кровь, при циркуляции яда в крови и после фиксации в тканях.

Примеры химических противоядий:

- для нейтрализации попавших в организм кислот используют соли и оксиды, дающие в водных растворах щелочную реакцию - K_2CO_3 , $NaHCO_3$, MgO .
- при отравлении растворимыми солями серебра (например $AgNO_3$) используют $NaCl$, который образует с солями серебра нерастворимый $AgCl$.
- при отравлении ядами, содержащими мышьяк используют MgO , сульфат железа, которые химически связывают его
- при отравлении марганцовокислым калием $KMnO_4$, который является сильным окислителем, используют восстановитель - перекись водорода H_2O_2
- при отравлении щелочами используют слабые органические кислоты (лимонная, уксусная)
- отравления солями плавиковой кислоты (фторидами) применяют сульфат кальция $CaSO_4$, при реакции получается мало растворимый CaF_2
- при отравлении цианидами (солями синильной кислоты HCN) применяются глюкоза и тиосульфат натрия, которые связывают HCN . Ниже приведена реакция с глюкозой

Антидот непрямого действия.

Антидоты непрямого действия - это вещества, которые сами не реагируют с ядами, но устраняют или предупреждают нарушения в организме, возникающие при интоксикациях (отравлениях).

1) Защита рецепторов от токсичного воздействия.

Отравление мускарином (ядом мухомора) и фосфорорганическими соединениями происходит по механизму блокирования фермента холинэстеразы. Этот фермент отвечает за разрушение ацетилхолина, вещества, принимающего участие в передаче нервного импульса от нерва к мышечным волокнам. Если фермент блокирован, то создается избыток ацетилхолина.

Ацетилхолин соединяется с рецепторами, что подает сигнал к сокращению мышц. При избытке ацетилхолина происходит беспорядочное сокращение мышц – судороги, которые часто приводят к смерти.

Противоядием является атропин. Атропин применяется в медицине для расслабления мышц.

Атропин связывается с рецептором, т.е. защищает его от действия ацетилхолина. В присутствии ацетилхолина мышцы не сокращаются, судорог не происходит..

2) Восстановление или замещение поврежденной ядом биоструктуры.

При отравлениях фторидами и HF, при отравлениях щавелевой кислотой H₂C₂O₄ происходит связывание ионов Ca²⁺ в организме. Противоядие – CaCl₂.

3) Антиоксиданты.

Отравление четыреххлористым углеродом CCl_4 приводит к образованию в организме свободных радикалов. Избыток свободных радикалов очень опасен, он вызывает повреждение липидов и нарушение структуры клеточных мембран. Антидоты – вещества, связывающие свободные радикалы (антиоксиданты), например витамин Е.

4) Конкуренция с ядом за связывание с ферментом.

Отравление метанолом:



Характеристика современных антидотов

По сути, любой антидот - химическое вещество, предназначенное для введения до, в момент или после поступления токсиканта в организм, то есть коергист, обязательным свойством которого должен быть антагонизм к яду. Антагонизм никогда не бывает абсолютным и его выраженность существенным образом зависит от последовательности введения веществ, их доз, времени между введениями. Очень часто антагонизм носит односторонний характер: одно из соединений ослабляет действие на организм другого, но не наоборот. Так, обратимые ингибиторы холинэстеразы при профилактическом введении ослабляют действие фосфорорганических веществ, но фосфорорганические вещества не являются антагонистами обратимых ингибиторов. В этой связи антидоты внедряются в практику после тщательного выбора оптимальных сроков и доз введения на основе глубокого изучения токсикокинетики ядов и механизмов их токсического действия.

Обычно выделяют следующие механизмы антагонистических отношений двух химических веществ:

1. Химический;
2. Биохимический;
3. Физиологический;
4. Основанный на модификации процессов метаболизма ксенобиотика.

Антидоты с **химическим антагонизмом** непосредственно связываются с токсикантами. При этом осуществляется нейтрализация свободно циркулирующего яда.

Биохимические антагонисты вытесняют токсикант из его связи с биомолекулами-мишенями и восстанавливают нормальное течение биохимических процессов в организме.

Физиологические антидоты, как правило, нормализуют проведение нервных импульсов в синапсах, подвергшихся атаке токсикантов.

Модификаторы метаболизма препятствуют превращению ксенобиотика в высокотоксичные метаболиты, либо, ускоряют биодетоксикацию вещества.

Антитела к токсикантам. Для большинства токсикантов эффективные и хорошо переносимые antidotes не найдены. В этой связи возникла идея создания универсального подхода к проблеме разработки antidotes, связывающих ксенобиотики, на основе получения антител к ним. Теоретически такой подход может быть использован при интоксикациях любым токсикантом, на основе которого может быть синтезирован комплексный антиген (см. раздел "Иммунотоксичность"). Однако на практике существуют значительные ограничения возможности использования антител (в том числе моноклональных) в целях лечения и профилактики интоксикаций.

- сложностью (порой непреодолимой) получения высокоафинных иммунных сывороток с высоким титром антител к токсиканту;
- технической трудностью изоляции высокоочищенных IgG или их Fab-фрагментов (часть белковой молекулы иммуноглобулина, непосредственно участвующая во взаимодействии с антигеном);
- "моль на моль" - взаимодействием токсиканта и антитела (при умеренной токсичности ксенобиотика, в случае тяжелой интоксикации, потребуется большое количество антител для его нейтрализации);
- не всегда выгодным влиянием антител на токсикокинетику ксенобиотика;
- ограниченностью способов введения антител;
- иммуногенностью антител и способностью вызывать острые аллергические реакции.

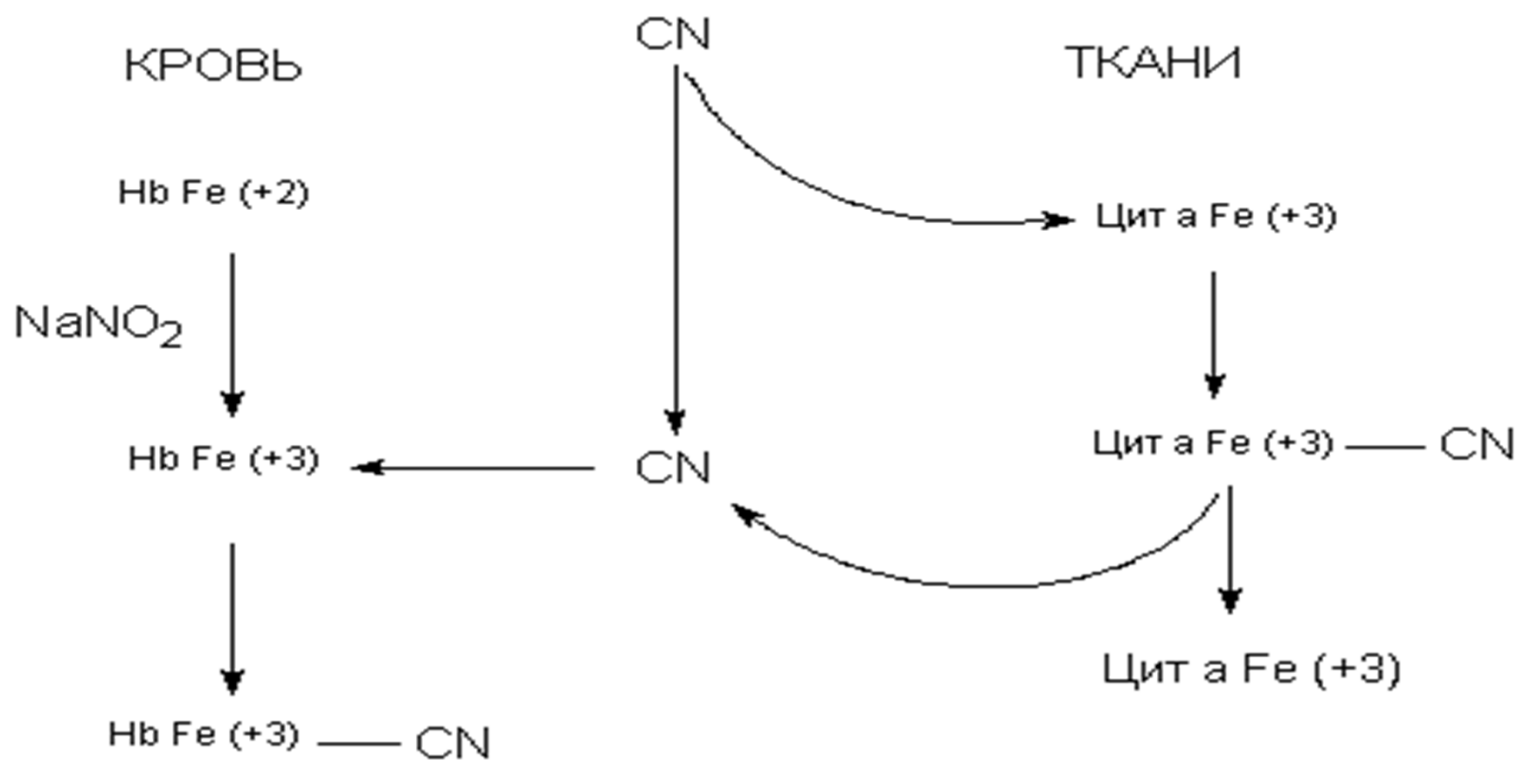
Опосредованная химическая нейтрализация.

Некоторые вещества не вступают в химическое взаимодействие с токсикантом при введении в организм, но существенно расширяют ареал "немых" рецепторов для яда.

К числу таких противоядий относятся метгемоглобинообразователи - антидоты цианидов и сульфидов, в частности: азотистокислый натрий, амилнитрит, 4-метиламинофенол, 4-этиламинофенол (антициан) и др. Как и прочие метгемоглобинообразователи, эти вещества окисляют двухвалентное железо гемоглобина до трехвалентного состояния.

Как известно, основным механизмом токсического действия цианидов и сульфидов, попавших в кровь, является проникновение в ткани и взаимодействие с трехвалентным железом цитохромоксидазы, которая утрачивает при этом свою физиологическую активность (см. раздел "Механизм действия"). С железом, находящимся в двухвалентном состоянии (гемоглобин), эти токсиканты не реагируют. Если отравленному быстро ввести в необходимом количестве метгемоглобинообразователь, то образующийся метгемоглобин (железо трехвалентно) будет вступать в химическое взаимодействие с ядами, связывая их и препятствуя поступлению в ткани. Более того концентрация свободных токсикантов в плазме крови понизится и возникнут условия для разрушения обратимой связи сульфид- и/или циан-иона с цитохромоксидазой

4. Механизм антидотного действия метгемоглобинообразователей (NaNO_2) при отравлении цианидами



Биохимический антагонизм

Токсический процесс развивается в результате взаимодействия токсиканта с молекулами (или молекулярными комплексами) - мишенями. Это взаимодействие приводит к нарушению свойств молекул и утрате ими специфической физиологической активности. Химические вещества, разрушающие связь "мишень-токсикант" и восстанавливающие тем самым физиологическую активность биологически значимых молекул (молекулярных комплексов) или препятствующие образованию подобной связи, могут использоваться в качестве антидотов.

Данный вид антагонизма лежит в основе антидотной активности кислорода при отравлении оксидом углерода, реактиваторов холинэстеразы и обратимых ингибиторов холинэстеразы при отравлениях ФОС, пиридоксальфосфата при отравлениях гидразином и его производными

Кислород используют при интоксикациях различными веществами, однако специфическим противоядием он является для оксида углерода. Оксид углерода (угарный газ) имеет высокое сродство к двухвалентному железу гемоглобина, с которым образует прочный, хотя и обратимый комплекс - карбоксигемоглобин. Карбоксигемоглобин не способен осуществлять кислородтранспортные функции. Кислород конкурирует с оксидом углерода за связь с гемоглобином и при высоком парциальном давлении вытесняет его:



Соотношение между содержанием карбоксигемоглобина в крови и парциальным давлением O₂ и CO выражается уравнением Холдена:

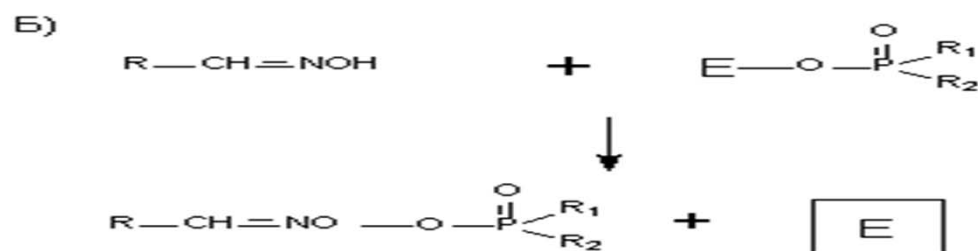
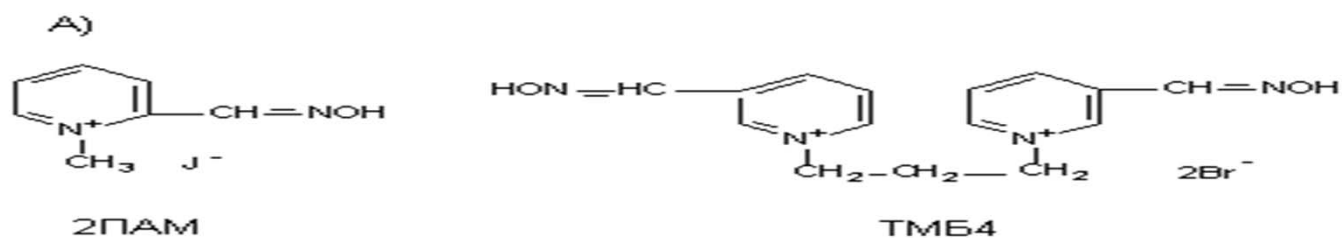
$$\text{COHb}/\text{O}_2\text{Hb} = (m)p\text{CO}/p\text{O}_2$$

В силу высокого сродства гемоглобина к CO (в 240 раз выше, чем к O₂) требуется высокое содержание кислорода во вдыхаемом воздухе для того, чтобы быстро снизить содержание карбоксигемоглобина в крови. Выраженный эффект может быть получен при гипербарической оксигенации:

- 21% O₂ во вдыхаемом воздухе = 0,3 мл O₂ / 100 мл крови
- 100% O₂ во вдыхаемом воздухе = 2 мл O₂ / 100 мл крови
- 2 АТМ O₂ во вдыхаемом воздухе = 4,3 мл O₂ / 100 мл крови

Реактиваторы холинэстеразы. Фосфорорганические соединения, к которым относятся некоторые боевые отравляющие вещества, инсектициды, лекарственные препараты, являются конкурентными ингибиторами холинэстераз. При легких интоксикациях этими веществами активность энзимов угнетена более чем на 50%, а при тяжелых - более, чем на 90%. Инактивация холинэстераз приводит к накоплению в крови и тканях отравленного ацетилхолина, который, действуя на холинорецепторы нарушает нормальное проведение нервных импульсов в холинэргических синапсах. Взаимодействие ФОС с активным центром фермента проходит в два этапа. На первом (продолжительностью для разных ФОС от нескольких минут до часов) - образующийся комплекс обратим. На втором, он трансформируется в прочный необратимый комплекс ("старение" фосфорилированной холинэстеразы). Существуют вещества, в частности, содержащие оксимную группу в молекуле (рисунок 5), способные разрушать обратимый комплекс ФОС-энзим (первый этап взаимодействия), т.е. дефосфорилировать холинэстеразу. Оксимы, с успехом используемые в клинической практике оказания помощи отравленным ФОС: пралидоксим (2ПАМ), дипироксим (ТМБ-4), токсогонин (LuH6) и др., - получили название реактиваторы холинэстеразы. Эти препараты малоэффективны при интоксикациях веществами, вызывающими быстрое "старение" ингибированного энзима (зоман), и практически не эффективны при отравлении карбаматами - обратимыми ингибиторами холинэстеразы.

Структура некоторых реактиваторов холинэстеразы (А) и схема механизма их антидотного действия (Б). Е - холинэстераза



Физиологический антагонизм.

Механизм действия многих токсикантов связан со способностью нарушать проведение нервных импульсов в центральных и периферических синапсах (см. разделы "Механизм действия", "Нейротоксичность"). В конечном итоге, не смотря на особенности действия, это проявляется либо перевозбуждением либо блокадой постсинаптических рецепторов, стойкой гиперполяризацией или деполяризацией постсинаптических мембран, усилением или подавлением восприятия иннервируемыми структурами регулирующего сигнала. Вещества, оказывающие на синапсы, функция которых нарушается токсикантом, противоположное токсиканту действие, можно отнести к числу антидотов с физиологическим антагонизмом. Эти препараты не вступают с ядом в химическое взаимодействие, не вытесняют его из связи с ферментами. В основе антидотного эффекта лежат: непосредственное действие на постсинаптические рецепторы или изменение скорости оборота нейромедиатора в синапсе (ацетилхолина, ГАМК, серотонина и т.д.).

Впервые возможность использовать противоядия с таким механизмом действия была установлена Шмидебергом и Коппе (1869), выделившими из мухомора мускарин и показавшими, что эффекты алкалоида противоположны, вызываемым в организме атропином и, что атропин предупреждает и устраняет симптомы мускаринового отравления. Позже стало известно, что атропин ослабляет токсические эффекты, вызываемые также пилокарпином и физостигмином, а последний, в свою очередь, может ослабить эффекты, вызываемые токсическими дозами атропина. Эти открытия послужили основанием для становления учения о "физиологическом антагонизме ядов" и "физиологических противоядиях". Понятно, что специфичность физиологических антидотов ниже, чем у веществ с химическим и биохимическим антагонизмом. Практически любое соединение, возбуждающее проведение нервного импульса в синапсе, будет эффективно в той или иной степени при интоксикациях веществами, угнетающими проведение импульса, и наоборот. Так, холинолитики оказываются достаточно эффективными при отравлении большинством холиномиметиков, а холиномиметики, в свою очередь, могут быть использованы при отравлениях антихолинергическими токсикантами. При этом твердо установлено: выраженность наблюдаемого антагонизма конкретной пары токсиканта и "противоядия" колеблется в широких пределах от очень значительной, до минимальной. Антагонизм никогда не бывает полным.

Это обусловлено:

- гетерогенностью синаптических рецепторов, на которые воздействуют токсикант и противоядие;
- неодинаковым сродством и внутренней активностью веществ в отношении различных субпопуляций рецепторов;
- различиями в доступности синапсов (центральных и периферических) для токсикантов и противоядий;
- особенностями токсико- и фармакокинетики веществ.

Чем в большей степени в пространстве и времени совпадает действие токсиканта и антидота на биосистемы, тем выраженнее антагонизм между ними.

В качестве физиологических антидотов в настоящее время используют :

- атропин и другие холинолитики при отравлениях фосфорорганическими соединениями (хлорофос, дихлофос, фосфакол, зарин, зоман и др.) и карбаматами (прозерин, байгон, диоксакарб и др.);

- галантамин, приридостигмин, аминостигмин (обратимые ингибиторы ХЭ) при отравлениях атропином, скополамином, ВЗ, дитраном и другими веществами с холинолитической активностью (в том числе трициклическими антидепрессантами и некоторыми нейростимуляторами);
- бензодиазепины, барбитураты при интоксикациях ГАМК-ергическими (бикукуллин, норборнан, бифенхтолин, пикротоксинин и др.);
- флюмазенил (антагонист ГАМК_A-бензодиазепиновых рецепторов) при интоксикациях бензодиазепинами;
- налоксон (конкурентный антагонист опиоидных μ -рецепторов) - антидот наркотических анальгетиков

Противоядия, модифицирующие метаболизм ксенобиотиков.

Как известно многие ксенобиотики подвергаются в организме метаболическим превращениям. Как правило, это сопряжено с образованием продуктов, значительно отличающихся по токсичности от исходных веществ, как в сторону её уменьшения, так, порой, и в сторону увеличения. Ускорение метаболизма детоксицируемых ксенобиотиков и угнетение превращения веществ, подвергающихся биоактивации - один из возможных подходов к разработке противоядий. В качестве средств, модифицирующих метаболизм, могут быть применены препараты, изменяющие активность ферментов первой и второй фаз метаболизма: индукторы и ингибиторы микросомальных ферментов, активаторы процессов конъюгации, а также вещества, модифицирующие активность достаточно специфично действующих энзимов, и потому активных лишь при интоксикациях вполне конкретными веществами.

Используемые в практике оказания помощи отравленным препараты могут быть отнесены к одной из следующих групп:

А. Ускоряющие детоксикацию.

- тиосульфат натрия - применяется при отравлениях цианидами;
- бензанал и другие индукторы микросомальных ферментов - могут быть рекомендованы в качестве средств профилактики поражения фосфорорганическими отравляющими веществами;
- ацетилцистеин и другие предшественники глутатиона - используются в качестве лечебных антидотов при отравлениях дихлорэтаном, некоторыми другими хлорированными углеводородами, ацетаминофеном.

Б. Ингибиторы метаболизма.

- этиловый спирт, 4-метилпиразол - антидоты метанола, этиленгликоля.

Применение противоядий

Поскольку любой антидот это такое же химическое вещество, как и токсикант, против которого его применяют, как правило, не обладающее полным антагонизмом с токсикантом, несвоевременное введение, неверная доза противоядия и некорректная схема могут самым пагубным образом сказаться на состоянии пострадавшего. Попытки корректировать рекомендуемые способы применения антидотов ориентируясь на состояние пострадавшего у его постели допустимы только для высококвалифицированного специалиста, имеющего большой опыт использования конкретного противоядия. Наиболее частая ошибка, связанная с применением антидотов, обусловлена попыткой усилить их эффективность, повышая вводимую дозу. Такой подход возможен лишь при применении некоторых физиологических антагонистов, но и здесь имеются жесткие ограничения, лимитируемые переносимостью препарата. В реальных условиях, как и для многих других этиотропных препаратов, схема применения антидотов предварительно отрабатывается в эксперименте, и лишь затем рекомендуется практическому здравоохранению. Отработка правильной схемы применения препарата является важнейшим элементом разработки и выбора эффективного противоядия. Поскольку некоторые виды интоксикации встречаются нечасто, порой проходит продолжительное время перед тем, как в условиях клиники удастся окончательно сформировать оптимальную стратегию использования средства.

Противоядия, модифицирующие метаболизм ксенобиотиков.

Как известно многие ксенобиотики подвергаются в организме метаболическим превращениям. Как правило, это сопряжено с образованием продуктов, значительно отличающихся по токсичности от исходных веществ, как в сторону её уменьшения, так, порой, и в сторону увеличения. Ускорение метаболизма детоксицируемых ксенобиотиков и угнетение превращения веществ, подвергающихся биоактивации - один из возможных подходов к разработке противоядий. В качестве средств, модифицирующих метаболизм, могут быть применены препараты, изменяющие активность ферментов первой и второй фаз метаболизма: индукторы и ингибиторы микросомальных ферментов, активаторы процессов конъюгации, а также вещества, модифицирующие активность достаточно специфично действующих энзимов, и потому активных лишь при интоксикациях вполне конкретными веществами.

Контрольные вопросы

- 1. Противоядие или антидот это?**
- 2. Антидот прямого действия это?**
- 3. Сорбентные препараты это?**
- 4. Химические противоядия это?**
- 5. Приведите примеры химических противоядий:**
- 6. Антидот непрямого действия это?**
- 7. Защита рецепторов от токсичного воздействия это?**
- 8. Антиоксиданты это?**
- 9. Как применяются противоядия ...**
- 10. Физиологический антагонизм это?**

Ссылки

<https://www.youtube.com/watch?v=q1H3Bzm5caM>

<https://www.youtube.com/watch?v=XQTVwwfzhgk>

<https://www.youtube.com/watch?v=u7CZeA79clQ>



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Консультации по лекции: кафедра «БиКПП», корпус 2-А, каб. 608