

М. Д. ШВАЙДОВА

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

М. Д. ШВАЙКОВА

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Издание третье, исправленное

Д о п у щ е н о
Главным управлением учебных заведений
Министерства здравоохранения СССР
в качестве учебника для студентов
фармацевтических институтов и фармацевтических
факультетов медицинских институтов



Москва «Медицина» 1975

РЕФЕРАТ

Токсикологическая химия включает: общую часть и специальную часть. В общей части дается представление о токсикологической химии как науке, составных частях этой дисциплины, методах химико-токсикологических исследований. В специальной части учебника приводятся принципы классификации ядовитых и сильнодействующих веществ по методам их изолирования из биологических материалов животного и растительного происхождения, описываются методы анализа на отдельные вещества и группы их.

Учебник написан в соответствии с программой, утвержденной Министерством здравоохранения СССР и предназначен для студентов фармацевтических институтов.

Швайкова Мария Дмитриевна

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Редакторы *А. Ф. Рубцов, И. В. Туманова*

Художественный редактор *Н. А. Гурова*

Корректор *Л. Г. Воронина*

Техн. редактор *Н. И. Людковская*

Переплет художника *Л. Г. Саксонова*

Сдано в набор 30/VII 1974 г. Подписано к печати 8/XII 1974 г. Формат бумаги 60×90¹/₁₆.
Печ. л. 23,50 (условных 23,50 л.). 24,10 уч.-изд. л. Бум. тип. № 2. Тираж 26 000 экз.
Т-16481. МУ-13. Цена 1 р. 08 к. Заказ 906.

Издательство «Медицина». Москва, Петровверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская ул., д. 1.

Ш $\frac{50\ 700-173}{039(01)-75}$ 29-75

ПРЕДИСЛОВИЕ

Предыдущее издание учебника судебной химии вышло в 1965 г. Токсикологическая химия и химико-токсикологический анализ с этого времени получили дальнейшее развитие. Расширился круг химических соединений, представляющих токсикологический интерес (некоторые лекарственные вещества и пестициды); разработаны более быстрые и надежные методы химико-токсикологического анализа (например, на наличие соединений мышьяка и «металлических» ядов); широко внедряются новые химические (комплексометрия, метод дробных реакций и др.) и физико-химические (хроматография, фотоэлектроколориметрия и спектрофотометрия) методы анализа в токсикологическую химию.

При переработке учебника необходимо было также учесть новые документы, изданные Министерством здравоохранения СССР и имеющие отношение к токсикологической химии, новую программу по токсикологической химии для студентов фармацевтических вузов (1972), результаты обсуждения 2-го издания учебника на заседании Московского отделения Всесоюзного научного общества судебных медиков и рецензию на это издание, опубликованную в журнале «Судебно-медицинская экспертиза» (1967, № 2, с. 54—55). При работе над 3-м изданием были учтены также пожелания коллектива кафедры токсикологической химии Пятигорского фармацевтического института (зав. кафедрой — доцент Е. А. Грязнова), других преподавателей токсикологической химии и отдельных практических работников в области химико-токсикологического анализа.

Частичное расширение учебника введением данных об исследовании на наличие новых барбитуратов (бутобарбитал, бензонал), ноксирона, промедола, секуринина и эфедрина, аминазина и дипразина, гликозидов и некоторых других органических веществ произведено главным образом за счет уменьшения иллюстраций, что стало возможным в связи с изданием Медучпособием в 1971 г. серии таблиц «Токсикологическая химия», подготовленных коллективом кафедры токсикологической химии I Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинского института имени И. М. Сеченова.

Токсикологическая химия в новом издании рассматривается как наука о методах изолирования, обнаружения и определения ядовитых (химических) веществ и продуктов их превращения в организме. Судебная химия является одним из основных раз-

делов, одной из наиболее разработанных и сложившихся частей токсикологической химии. Пересмотрен и заново написан раздел «Общие вопросы токсикологической химии».

Министерство здравоохранения СССР обязывает кафедры (курсы) токсикологической химии давать студентам фармацевтических вузов представление о химическом анализе пищевых продуктов и предметов внешней среды на остаточные количества пестицидов. Поэтому в специальной части учебника заново написана глава III, посвященная химико-токсикологическому анализу пестицидов.

В связи с успехами советской токсикологической химии заново написана глава IV. В практику судебно-химических отделений судебно-медицинских лабораторий СССР повсеместно вошел дробный метод анализа на соединения мышьяка и «металлических» ядов, разработанный А. Н. Крыловой в Научно-исследовательском институте судебной медицины Министерства здравоохранения СССР. В связи с этим из учебника изъят классический сероводородный метод анализа и описан более быстрый, чувствительный и надежный дробный метод анализа.

Главы I и II учебника пересмотрены и переработаны в меньшей степени. Однако и в них внесено то новое, что имеет практическое значение. Глава II пополнена данными об изолировании алкалоидов и барбитуратов подкисленной водой (исследования коллектива кафедры токсикологической и аналитической химии Львовского медицинского института), сведениями об очистке барбитуратов при химико-токсикологическом анализе хроматографией в тонких слоях и количественном определении их с применением спектрофотометрии в ультрафиолетовой области (исследования коллектива кафедры токсикологической химии I ММИ имени И. М. Сеченова).

По отношению ко всем химическим веществам органической природы (см. главы I, II, III) приведены в пределах возможно имеющиеся в литературе данные о превращении (метаболизм) этих веществ в живом организме и в трупe.

Пользуюсь случаем сердечно поблагодарить за предоставление для учебника материалов Л. М. Власенко (по гликозидам), Е. Д. Зинакову (по ноксирону), К. П. Лапину (по секуринину), Е. М. Саломатина (по аминазину) и др.

За просмотр подготовленной к представлению в издательство рукописи, сделанные замечания и внесенные поправки благодарю коллектив кафедры токсикологической химии I ММИ и Ю. А. Хомова.

Заслуженный деятель науки РСФСР
профессор М. Д. Швайкова

ПРЕДМЕТ, СОДЕРЖАНИЕ И ЗАДАЧИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Токсикологическая химия — наука, непосредственно связанная с токсикологией и химией. Токсикология — наука медицинская. Название ее происходит от двух греческих слов: *toxikon* — яд и *logos* — учение. Следовательно, токсикология — наука о ядах и их действии на организм (человека, животного, растения).

Токсикологическая химия — наука о химических методах изолирования, обнаружения и определения ядовитых и сильнодействующих веществ, а также продуктов их превращений в тканях, органах и жидкостях организма (животного или растения) и в окружающей человека среде и предметах (вода, воздух, земля, остатки пищевых продуктов, лекарств и т. п.).

Токсикологическая химия возникла из потребностей токсикологии и связана с нею неразрывными узами. Эта прочная связь отражается на определении и содержании предмета.

Еще в начале XX столетия И. Гадамер рассматривал токсикологию как науку, состоящую из двух больших частей — медико-физиологической, или медицинской, токсикологии и химической токсикологии, или токсикологической химии.

В период своего становления и развития токсикологическая химия была связана главным образом с судебно-медицинской токсикологией и называлась судебной химией. Судебная химия и в настоящее время является основой токсикологической химии, отличаясь от последней лишь несколько более узким кругом объектов исследования. С 1965 г. в фармацевтических вузах нашей страны предмет «судебная химия» переименован в «токсикологическую химию».

В других странах этот предмет, отражая то же содержание, имеет различные названия: судебно-химическая токсикология, токсикологическая и судебная химия, аналитическая токсикологическая химия, химическая токсикология и т. д.

И. Д. Гадаскина и В. А. Филлов предлагают название «аналитическая токсикология».

Наиболее полно и лучше всего отражает общее содержание предмета термин «токсикологическая химия».

Практическое приложение токсикологической химии составляет химико-токсикологический анализ во всех его разновидностях.

Содержание токсикологической химии заключается в разработке методов изолирования, обнаружения и определения ядовитых и сильнодействующих веществ и продуктов их превращения (метаболизма) в биологических материалах животного происхождения (жидкости, ткани, органы человека, животных, растений) и предметах внешней среды.

Роль «ядовитых» веществ в современном человеческом обществе трудно переоценить. В век бурного развития химии, химической и фармацевтической промышленности все новые и новые химические вещества внедряются в жизнь, быт и деятельность человека.

Эти химические вещества призваны облегчать жизнь и быт человека, способствовать увеличению урожайности сельскохозяйственных культур, оказывать влияние на сохранение здоровья и удлинение человеческой жизни, устранение страданий человека от различных болезней и т. п.

При определенных условиях, однако, многие из химических веществ оказывают неблагоприятное влияние на организм человека (животного, растения), вызывают отравление различной тяжести, становятся потенциально опасными не только для здоровья, но иногда даже и для жизни человека.

Потенциальные возможности отравлений заложены в широчайшем использовании химических средств в медицине, промышленности и быту, в доступности различных химических веществ широким слоям населения, не всегда достаточно знакомого с токсическими свойствами химических веществ, применяемых в качестве лекарств, пестицидов, препаратов бытовой химии, в попытках самолечения и т. п. Отсюда постоянное увеличение числа отравлений во многих странах мира.

В настоящее время более 10 000 потенциально токсичных веществ встречаются в жизни и деятельности человека.

Ставится даже вопрос о «токсической ситуации», сложившейся в современном обществе и заключающейся в накоплении в окружающей человека внешней среде большого количества веществ, применяемых для хозяйственных, бытовых и медицинских целей, из которых каждое (пища, вода, воздух современного города, остатки пестицидов, вкусовые средства, различные лекарства и т. п.) при известных условиях может стать причиной отравления.

Задачи токсикологической химии на современном этапе заключаются в следующем: 1. В разработке новых и

усовершенствовании применяемых химических и физико-химических методов изолирования, обнаружения и определения ядовитых и сильнодействующих веществ в жидкостях, органах и тканях животного (частично и растительного) организма и во внешней среде.

2. В изучении возможностей изолирования, обнаружения и определения продуктов превращения ядовитых и сильнодействующих веществ в живом организме и в трупе.

Решение этих задач направлено в первую очередь на диагностику отравлений, оказание быстрой помощи отравившемуся, на предупреждение всякого рода отравлений ядовитыми веществами. Первую задачу по требованиям судебной медицины и органов суда на протяжении около двух с половиной столетий решает судебная химия.

Решение второй задачи, хотя и было заложено в судебной химии много лет назад, становится возможным лишь теперь с появлением и развитием новейших методов аналитической химии, таких, как разнообразные виды хроматографии и особенно тонкослойная и газовая хроматография, микрохимия, в частности микрокристаллоскопия с кристаллооптикой, оптические методы анализа (фотоэлектроколориметрия и спектрофотометрия), экстракционные методы анализа, люминесцентный, электрохимические электродиализ, электрофорез), радиохимические методы и др.

Токсикологическая химия является фармацевтической дисциплиной и в своем развитии занимает как бы пограничную область между медицинскими (токсикология, фармакология), биологическими (биохимия, фармакогнозия) и химическими (аналитическая, органическая, физическая, фармацевтическая химии), дисциплинами.

Медицинские дисциплины и в первую очередь токсикология (и фармакология) ставят перед токсикологической химией вопросы. Химические и фармацевтические науки и прежде всего аналитическая химия дают методы для решения этих вопросов.

В свою очередь методы токсикологической химии оказывают и способны оказывать влияние на фармацевтические дисциплины, особенно в связи с получившим сейчас широкое распространение направлением в фармации, известным под названием **фармация**.

Преподавание токсикологической химии в фармацевтическом вузе не ограничивается подготовкой будущего провизора к производству и оценке всякого рода химико-токсикологических исследований. В комплексе фармацевтических наук ей принадлежит определенная общеобразовательная и воспитательная роль, так как эта дисциплина, завершающая химическую подготовку провизора, дает представление об одном из очень ответственных

практических приложений его знаний, наглядно приучает студента к научному методу исследования, к постановке и тщательному проведению опыта в точно определенных условиях, наблюдению происходящих при этом явлений, построению логически правильных выводов, вытекающих из полученных данных, а также к строго документальному их оформлению.

КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ (СУДЕБНОЙ) ХИМИИ

Токсикологическая (ранее судебная) химия выросла из потребностей судебно-медицинской токсикологии. Возникновению токсикологической химии как науки предшествовал длительный период проведения отдельных судебно-медицинских экспертиз и химических (а в современном понимании химико-токсикологических) исследований. Затем появилась и начала совершенствоваться судебно-химическая экспертиза, в которой прежде всего были заинтересованы судебно-медицинские эксперты.

Изучение исторических материалов, связанных с возникновением медицинской службы в России, приводит исследователей к Аптекарскому приказу. Дата учреждения Аптекарского приказа оспаривается рядом историков. В писцовых книгах Вяземского уезда 1554—1595 гг. имеется упоминание об Аптекарском приказе. Достаточно долго Аптекарский приказ ведал всем врачебным и аптекарским делом в России.

В Аптекарском приказе рассматривались и судебные дела, «касающиеся врачей и аптекарей». С этим же учреждением связано возникновение медицинской, а вместе с нею химической и фармакогностической экспертиз для различных государственных целей. Изредка в Аптекарском приказе производилась экспертиза «по частным делам», не получившая, однако, широкого распространения. Поводами для производства экспертиз первоначально являлись: определение телесных повреждений, установление причины смерти, в частности смерти от отравления, определение психического состояния людей, а также пригодности их к несению военной службы, установление незаконного врачевания или наличия врачебных ошибок и т. д.

В связи с отравлениями при освидетельствовании людей или обследовании трупов нередко возникала необходимость в производстве химических исследований ядовитых веществ, лекарств, частей растений. Производство этих исследований поручалось главным образом аптекарям, а сами исследования производились в лаборатории Аптекарского приказа и в аптеках. В Аптекарском приказе имелась хорошо оборудованная для того времени лаборатория, назначение которой состояло прежде всего

в изготовлении лекарственных и пищевых напитков, настоек, наливок, водок, лекарственных препаратов. В этой же лаборатории производились и химические (химико-токсикологические) исследования.

В соответствии с уровнем развития аналитической химии¹ химико-токсикологические исследования в период их зарождения (XVII век) заключались главным образом в определении запаха, вкуса, цвета вещества, частей растения или формы лекарства. Для установления ядовитости неизвестного вещества его скармливали тому или иному животному.

Уровень химико-токсикологических исследований на Западе в это время был не выше, чем в России. Так, в одном из первых руководств по судебной медицине (J. Plenka. *Elementa medicinae et Chirurgia forensic*), изданном в Вене в 1781 г., и переведенном в 1799 г. на русский язык лекарем Иваном Кашинским, указывается, что для решения вопроса об отравлении наряду с осмотром трупа и изучением признаков отравления имеют значение исследования рвотных и каловых масс, а также содержимого желудка и кишечника. И «ежели таковое извержение дать собаке, кошке или курице с каким-нибудь кормом, от чего животное лишится жизни или по крайней мере получит жесточайшие припадки», можно судить об отравлении. Правда, здесь уже отмечается значение и «знания химического», для чего приводятся самые элементарные сведения о физических и некоторых химических свойствах трехокси мышьяка, сулемы и некоторых других веществ.

Одной из характерных особенностей химико-токсикологического исследования, может быть, в несколько меньшей степени, чем судебно-медицинского, в конце XVII века являлось то, что экспертиза не была регламентирована законом и проводилась от случая к случаю. Узаконена судебно-химическая экспертиза, вероятно, была вместе с судебно-медицинской экспертизой в начале XVIII века. Годом узаконения судебной медицины в России считают 1714 г., когда Петр I указал на необходимость судебно-медицинских вскрытий трупов лиц, погибших насильственной смертью. Узаконение судебно-медицинских вскрытий трупов в России произошло раньше, чем во многих других европейских странах и в Америке².

В 1737 г. было дано указание о содержании в «знатных» городах лекарей, обязанных производить судебно-медицинские исследования. Позднее, в 1797 г., были учреждены врачебные

¹ Первая химическая лаборатория в России была создана М. В. Ломоносовым в 1748 г. Работы этой лаборатории явились колыбелью русской химии. Во времена М. В. Ломоносова началось развитие и аналитической химии, без которой невозможна постановка научных судебно-химических исследований.

² А. П. Громов. Курс лекций по судебной медицине. М., «Медицина», 1970.

управы и введена должность врачебного инспектора, а при нем штатного фармацевта, в обязанности которого входило производство химических исследований и открытие ядов.

Проведение исследований на яды, кроме врачебных управ, нередко поручалось управляющим аптек и содержателям вольных аптек. Должности штатных фармацевтов и дореволюционной России, как правило, занимали видные провизоры, имеющие достаточно большой стаж работы. Лабораторий при врачебных управлениях не было, поэтому анализы штатными фармацевтами производились бесконтрольно, в частных лабораториях или в лабораториях других учреждений, которые не были приспособлены для производства химико-токсикологических, бактериологических, биологических и других исследований.

Токсикологическая химия в условиях царской России не могла получить широкого развития, но исследования на наличие ядов явились той основой, на которой впоследствии возникла научная судебно-химическая экспертиза. При производстве исследований на наличие ядов накапливался материал, появлялись вопросы, возникала необходимость в обобщении имеющихся фактов и разработке методов изолирования из биологического материала различных ядовитых веществ, а также обнаружения и количественного определения их.

В научной постановке вопросов по открытию ядов, создании основ токсикологической химии и специальных руководств по токсикологической химии наибольшее участие принимали профессора медицинских факультетов: Московского университета, Медико-хирургической академии, Дерптского (Юрьевского, а в настоящее время Тартуского) университета и Харьковского университета.

Сравнительно низкий уровень развития химических наук, в частности аналитической химии, до начала XVIII века не мог способствовать поднятию химико-токсикологической (в современном понимании) экспертизы и токсикологической химии на сколько-нибудь достаточную высоту. В учебных заведениях этот предмет не преподавали.

В 1808 г. при медицинских факультетах университетов и в Медико-хирургической академии были созданы особые фармацевтические отделения для подготовки фармацевтов и введена фармацевтическая наука в собственном смысле этого слова. Фармация, фармакология, рецептура и токсикология выделились из науки, носившей название «врачебное веществословие» или «материя медика», преподаваемой на медицинских факультетах, и стали самостоятельными дисциплинами. В состав фармации в то время входило и открытие ядов, т. е. в современном понимании токсикологическая химия.

Своей деятельностью в области судебно-химической экспертизы и судебной химии особенно выделились профессора А. А. Иовский, А. В. Степанов (Московский университет),

А. П. Нелюбин, Ю. К. Трапп, А. П. Дианин (Медико-хирургическая академия), Г. Драгендорф, И. В. Шиндельмейзер (Дерптский университет), проф. С. П. Дворниченко (Харьковский университет), Г. В. Струве и ряд других ученых.

Александр Алексеевич Иовский (1796—1857) — воспитанник Московского университета. О нем сохранилось сравнительно мало сведений, но известно, что по окончании в 1816 г. и в 1822 г. двух факультетов Московского университета он был оставлен при нем для работы. В 1823 г. А. А. Иовский получил степень доктора медицины и как талантливый ученый был направлен для усовершенствования своих знаний по химии и фармации за границу, где работал в лабораториях Дэви, Фарадея, Гей-Люссака, Берцелиуса и других ученых. В 1826—1843 гг. он работал в Московском университете и с 1836 г. читал на русском языке по составленным им руководствам лекции по общей химии, аналитической химии в приложении к медицине, фармакологии, фармации, рецептуре, токсикологии.

А. А. Иовский был живой, энергичный, широко образованный человек, горячий патриот. Его руководства и журналы оказали большое влияние на распространение химических знаний. В издаваемом им в 1828—1833 гг. журнале «Вестник естественных наук и медицины» печатались статьи таких крупных деятелей, как Н. И. Пирогов, К. Лебедев, А. Ловецкий, А. Варвинский, А. Яковлев, А. И. Герцен и др. Как многие передовые ученые России, А. А. Иовский стремился связать науку с практикой на пользу России и освободить ее от чужеземного влияния.

Большое значение придавал А. А. Иовский вопросу о влиянии химии на развитие медицинских и фармацевтических наук. В своей речи «О важности химических исследований в кругу науки и искусства» (1827) он говорил о том, что «примеси, подмеси, доброкачественность, художественность пищи, питья, воздуха, лекарств, исследование отравлений — все это суть предметы, которые озаряются светом химии». Подобного рода мысли высказывал и гениальный русский ученый М. В. Ломоносов (1711—1765). В известном «Слове о пользе химии» М. В. Ломоносов подчеркивал: «Медик без довольного познания в химии совершен быть не может, и всех недостатков, всех излишеств и от них происходящих во врачебной науке поползновений дополнения, отвращения и исправления от одной почти химии уповать можно».

Русские ученые нередко стояли выше многих западноевропейских ученых. Так, немецкий врач Вильгельм Герман Георг Реммер, написавший первое руководство по судебной химии в 1811 г., утверждал, что «влияние судебной химии на уголовное право и судебную медицину невелико» и что «отвращать действие вредных причин не ее дело».

А. А. Иовскому принадлежит около 40 работ, в том числе несколько руководств. В 1826 г. им написано изданное в 1834 г.

«Руководство к распознаванию ядов, противоядий и важнейшему определению первых как в организме, так и вне оно по средством химических средств, названных реактивами». Книгу А. А. Иовского можно рассматривать как попытку химическими сведениями оказать помощь судебномедицинским экспертам при обсуждении последними случаев отравления. Это было первое руководство русского автора по судебной химии. В книге приведен список веществ, встречававшихся в то время в качестве ядов: кислоты, щелочи, некоторые соли ядовитых кислот, например нитраты, а также соединения ртути, мышьяка, меди, свинца, висмута и сурьмы. Описаны признаки отравления и «средства избавления от яда», а также указаны реактивы для открытия ядов. В книге А. А. Иовского не получила отражения специфика химико-токсикологических анализов, в ней нет еще и упоминания об изолировании ядовитых веществ из биологического материала. Весь анализ на наличие ядов по этому руководству сводится к обычному качественному исследованию.

С позиций изолирования ядовитых веществ значительно больший интерес представляют первые «Правила для руководства судебного врача при исследовании отравления», написанные современником Иовского А. П. Нелюбиным и опубликованные в Военно-медицинском журнале в 1824 г.

Александр Петрович Нелюбин (1785—1858) в 1816—1844 гг. заведовал кафедрой фармации в Медико-хирургической академии. По образованию он был врачом и фармацевтом, и вся его деятельность была совокупностью труда врача, фармацевта и химика-аналитика. А. П. Нелюбин произвел большое количество анализов, среди которых было очень много исследований на наличие ядовитых и сильнодействующих веществ. Большое значение имели его исследования кавказских минеральных вод.

Опубликованные А. П. Нелюбиным «Правила для руководства судебного врача при исследовании отравления» имеют исключительную ценность, так как являются как бы конспектом токсикологической химии. В них отражены определенный «судебно-химический» подход к реактивам, указания на постановку слепого опыта, методы изолирования ядовитых веществ и важнейшие реакции на них. В Правилах автор впервые в мире высказал мысль о невозможности обнаружения металлических ядов в пищевых продуктах и трупном материале без разрушения органических веществ, так как соединения металлического характера дают с «белковатым» веществом прочные продукты, в которых наличие металла не может быть доказано обычными качественными реакциями. Такой мысли до А. П. Нелюбина не высказывал ни создатель первого русского руководства по открытию ядов А. А. Иовский, ни автор первого немецкого руководства по судебной химии В. Г. Г. Ремер.

Обосновав теоретически необходимость разрушения органических веществ для обнаружения металлических ядов, А. П. Не-

любин предложил и способ разрушения органических веществ, составляющих объект исследования: нагревание с азотной кислотой до получения бесцветной жидкости. Спустя 15 лет после выхода в свет Правил, составленных Нелюбиным, известный французский токсиколог М. Орфила предложил применять азотную кислоту для разрушения органических веществ при исследовании трупного материала на наличие соединений металлов.

В 1851—1852 гг. А. П. Нелюбин приступил к составлению большого руководства по судебной и полицейской¹ химии, но успел написать всего лишь две части из предполагавшихся четырех. Книга называется «Общая и частная судебно-медицинская и полицейская химия с присовокуплением общей токсикологии или науки о ядах и противоядных средствах».

В ней А. П. Нелюбин обобщил свой богатый практический и научный опыт фармацевта и химика-аналитика. Много внимания он уделил вопросам изолирования ядовитых и сильнодействующих веществ, в том числе обнаружению мышьяка при судебно-химических исследованиях. Способы обнаружения мышьяка, как известно, в то время интересовали всех фармацевтов, занимавшихся судебно-химическими исследованиями. А. П. Нелюбин предложил свой метод обнаружения мышьяка, основанный на восстановлении последнего и доказательстве полученного при этом мышьяковистого водорода.

Как и А. А. Иовский, А. П. Нелюбин признавал большое влияние химии на медицину и, в частности, судебной химии на судебную медицину. Определяя задачи судебно-медицинской и полицейской химии, он подчеркивал: «Важность этой науки и влияние ее на судебную медицину очевидны. Она, с одной стороны, дает возможность судебному врачу открыть обман или преступление, а самому правосудию преследовать виновных по



Нелюбин Александр Петрович (1785—1858).

¹ Полицейская химия — это санитарно-химический анализ (пищевой анализ).

правилам законов, а с другой стороны, судебная химия удерживает злонамеренных людей от преступления, и в этом случае она оказывает нравственное влияние на общественный быт и сохранение народного здоровья».

В те годы, когда А. П. Нелюбин писал руководство, в России была утверждена ученая степень магистра фармации (1845), для получения которой было необходимо сдать экзамены и публично защитить диссертацию. В испытании на степень магистра фармации значилась «химия» преимущественно в предметах, находящихся в связи с фармацевтической и судебной химией. При испытании, кроме того, было необходимо «сделать два исследования и разложения: химическое и судебно-химическое, сопровождая их удовлетворительными пояснениями».

Защита диссертаций на соискание ученой степени магистра фармации происходила в то время в Московском университете и в Медико-хирургической академии, а позднее и в Дерптском университете. При выборе тем диссертаций большим успехом пользовались темы судебно-химические. Для подтверждения этого достаточно указать, что в период с 1845 г. по 1917 г. на медицинском факультете Московского университета, в Медико-хирургической академии и в Дерптском университете было защищено не менее 65 диссертаций на судебно-химические темы. В 1848 г. К. Лейнард в Медико-хирургической академии защитил на соискание ученой степени магистра фармации первую диссертацию на судебно-химическую тему: «О судебно-химическом исследовании ядовитых веществ вообще и мышьяка в особенности». Такие темы на соискание ученой степени магистра фармации и доктора медицины (докторской степени по фармации в России до революции не существовало) затрагивали довольно большой круг вопросов: о методах изолирования и обнаружения солей тяжелых металлов (ртути, висмута, сурьмы, свинца, меди) и мышьяка, алкалоидов и некоторых лекарственных веществ, имеющих токсикологическое значение. Защищены также диссертации, посвященные синильной кислоте, хлоралгидрату, фенолу и другим ядовитым веществам. В ряде работ проводится мысль о необходимости сопровождать обнаружение тех или иных ядовитых веществ количественным определением.

Из магистерских диссертаций на судебно-химические темы интересно отметить защищенную в 1859 г. диссертацию Наке на тему: «Судебная химия», которая была издана в 1874 г. В ней автор, кроме методов обнаружения ядов, излагает, хотя чрезвычайно схематично, вопросы исследования волос, огнестрельного оружия, золы сожженного трупа, доказательства подделки письма, исследования документов, написанных симпатическими чернилами, доказательства подделки монет и драгоценных сплавов и некоторые другие вопросы.

После смерти проф. А. П. Нелюбина в течение 21 года (1856—1877) в Медико-хирургической академии кафедру фар-

мации возглавлял его ученик проф. Юлий Карлович Трапп (1814—1908). Одновременно он производил во врачебной управе многочисленные судебно-химические анализы для определения отравления, фальшивых подписей и подлогов документов, исследовал чернильные пятна, обугленные ассигнации и пр. В 1863 г. Ю. К. Траппом была написана книга «Руководство для первых пособий при отравлении и для химического исследования ядов» и в 1877 г. «Наставление к судебно-химическому исследованию». Рецензия на «Наставление» Ю. К. Траппа была дана Д. И. Менделеевым.

Одним из крупных судебно-химических экспертов был профессор Медико-хирургической академии Александр Павлович Дианин (1851—1918), воспитанник Медико-хирургической академии, ученик и преемник по кафедре А. П. Бородина (1834—1887) — талантливого химика и выдающегося русского композитора. А. П. Дианин защитил диссертацию на степень магистра фармации в 1879—1880 гг., а докторскую — в 1899 г. Педагогическая деятельность А. П. Дианина в академии продолжалась более 30 лет. Одновременно он работал в медицинском департаменте Министерства внутренних дел в качестве судебно-химического эксперта и за 30 лет своей работы произвел около 5000 анализов. В 1903 г. Дианин получил звание академика Военно-медицинской академии, а в 1904 г. — звание главного судебно-химического эксперта.

Известную роль в развитии судебной химии в России сыграл профессор Дерптского университета Г. Драгендорф (1836—1898), проработавший в России 32 года. Он впервые выделил судебную химию из фармации и читал ее как отдельный предмет. Книга Драгендорфа «Судебно-химическое открытие ядов» выдержала четыре издания.

Отрицательная роль Драгендорфа заключалась в некоторой задержке им русского фармацевтического образования. Большая доля вины за это лежит на царском правительстве, которое слепо преклонялось перед всем заграничным, заискивало перед ним, создавало в России условия для работы иностранцев,



Дианин Александр Павлович (1851—1918).

но пренебрежительно относилось ко всему русскому, в частности к русским ученым. Своим рабским преклонением перед Западом царское правительство глушило русскую творческую мысль и тормозило развитие науки и техники в своей стране. Чем иным, как не рабским преклонением перед Западом, можно объяснить, например, издание в Санкт-Петербурге в 1862 г. под редакцией Драгендорфа журнала «Pharmazeutische Zeitschrift für Russland». Характерна была реакция передовой русской интеллигенции на выход этого журнала. Еженедельная газета «Медицинский вестник», издававшаяся под редакцией Я. А. Чистовича, по поводу выхода в России журнала на немецком языке писала: «С 1 мая 1862 г. Петербургское фармацевтическое общество издает специальный фармацевтический журнал „Pharmazeutische Zeitschrift für Russland“. Появление этого журнала восполняет недостаток органа, в котором так нуждались наши фармацевты и вся русская публика. Но вместе с тем вызывает невольно удивление: немецкий журнал, издаваемый в России, предназначается „für Russland“. Шутка это или насмешка над бедной „Russland“? Как она воспользуется этим немецким предложением? Как она будет изучать историю своих собственных учреждений и следить за ходом развития их по немецкому журналу, издаваемому в России на немецком языке, и какую злою судьбою обязана она отречься у себя дома от родного языка?»

Значительную роль в становлении токсикологической (судебной) химии и проведения судебно-медицинских и судебно-химических экспертиз по уголовным и гражданским делам сыграла Петербургская академия наук и члены ее — академики врачи и химики. В архиве академика Т. Е. Ловица, например, хранятся заключения по делам об отравлениях, соображения о безвредности или опасности для здоровья людей свекловичного сахара и т. п. Академик Н. Н. Зинин производил экспертизы состава вина, определение наличия крови в пятне на серебряном рубле, определение подмесей к китайскому чаю, исследования хлеба, кваса, внутренних органов трупов и т. п. Такого же порядка экспертизы производили М. В. Ломоносов, Ю. Ф. Фрицше, Д. И. Менделеев и др.

Организационной связи между Академией наук и учреждениями судебно-медицинской экспертизы немало способствовала деятельность Медицинского совета (учрежден при Департаменте внутренних дел 31.XII 1803 г.). Многие члены Академии наук являлись членами Медицинского совета. До 1843 г. лабораторий для производства микроскопических, химических и других экспертиз в Медицинском совете не было и исследования производились членами Медицинского совета дома. После 1845 г. было разрешено исследования для Медицинского совета производить в химической лаборатории Академии наук, а Н. Н. Зинин производил их также и в химической лаборатории Военно-меди-

цинской академии. В 1856 г. при Медицинском департаменте была организована самостоятельная лаборатория для микроскопических и химических исследований, а в Академии наук с того времени стали производить только отдельные, наиболее сложные исследования.

Неограниченные возможности для бурного расцвета науки, искусства и культуры в нашей стране создала победа Великой Октябрьской социалистической революции. Советское государство, строя коммунизм, осуществляя организационную, культурную и хозяйственную деятельность, поддерживает социалистическую законность и постоянно заботится о предупреждении и искоренении преступлений, воспитании граждан в духе неуклонного исполнения советских законов и уважения правил социалистического общежития (см. ст. 2 УПК РСФСР¹). Советская судебная медицина, токсикологическая (судебная) химия и другие науки призваны помогать советскому правосудию и социалистической законности. В интересах социалистической законности и развития советского правосудия, осуществления органами здравоохранения социально-профилактических мероприятий в СССР была организована судебно-медицинская экспертиза, включенная в систему здравоохранения.

Вскоре после 1917 г. началось создание сети судебно-медицинских лабораторий с судебно-химическими отделениями при них. Позднее были организованы лаборатории также при научно-технических отделах управлений милиции, при Народном комиссариате внутренних дел и при Народном комиссариате юстиции. Отдел медицинской экспертизы при Народном комиссариате здравоохранения был организован в 1918 г., тогда же были учреждены должности судебно-медицинских экспертов и выработано «Положение о правах и обязанностях государственных судебно-медицинских экспертов».

В 1920 г. на химико-фармацевтическом факультете II Московского государственного университета и в Петроградском химико-фармацевтическом институте были созданы первые кафедры судебной химии. Судебная химия вошла в план подготовки специалистов с высшим фармацевтическим образованием.

По положению об аспирантуре при Московском, Ленинградском и Ташкентском фармацевтических институтах и Научно-исследовательском институте судебной медицины Министерства здравоохранения СССР была утверждена аспирантура по судебной химии.

В 1932 г. в Москве на базе Центральной судебно-медицинской лаборатории, организованной в 1924 г., был создан Государственный научно-исследовательский институт судебной медицины

¹ УПК — уголовно-процессуальный кодекс — свод законов, регулирующий порядок производства уголовных дел в судебных учреждениях и определяющий права и обязанности всех участников уголовного процесса.

Министерства здравоохранения СССР. Большая заслуга в организации этого института и в развитии научно-исследовательской и научно-практической работы в нем принадлежит проф. судебной медицины Н. В. Попову и заслуженному деятелю науки РСФСР проф. В. И. Прозоровскому. Последний с 1939 г. успешно возглавляет этот институт.

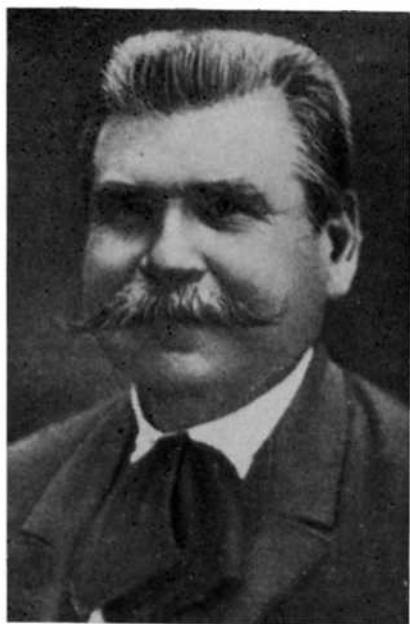
В области судебной химии Научно-исследовательский институт судебной медицины за 40 лет достиг значительных успехов. Показателями их являются большое количество научных работ, выполненных сотрудниками судебно-химического отдела института по различным вопросам токсикологической (судебной) химии, большое количество судебно-химических экспертиз, повторных экспертиз, выполненных по заданиям судебно-следственных органов. Судебно-химический отдел принимал участие в комплектовании, подготовке, специализации и усовершенствовании кадров экспертов-химиков, а также научных работников, в проведении ряда организационных мероприятий по развитию и совершенствованию судебно-химической экспертизы.

В 1934 г. Наркомздравом РСФСР были утверждены согласованные с Прокуратурой РСФСР «Правила судебно-медицинского и судебно-химического исследования вещественных доказательств». В 1957 г. утверждены новые правила судебно-химической экспертизы вещественных доказательств в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий органов здравоохранения. Они согласованы с Прокуратурой СССР, Министерством внутренних дел СССР и утверждены Министерством здравоохранения СССР.

В 1937 г. при Наркомздраве СССР была учреждена должность главного судебно-медицинского эксперта для руководства всей судебно-медицинской и судебно-химической экспертизой в СССР. В 1939 г. Совет Народных Комиссаров СССР вынес Постановление «О мерах укрепления и развития судебно-медицинской экспертизы» и наметил ряд конкретных мероприятий по ее улучшению. В 1952 г. издана «Инструкция о производстве судебно-медицинской экспертизы в СССР», согласованная с Прокуратурой СССР, Министерством юстиции СССР и Министерством государственной безопасности СССР. В 1962 г. приказом министра здравоохранения СССР утвержден ряд нормативных документов, направленных на улучшение судебно-медицинской экспертизы в СССР, положение о бюро судебно-медицинской экспертизы в учреждениях системы здравоохранения, номенклатура экспертных должностей судебно-медицинской экспертизы, штатные нормативы медицинского персонала бюро судебно-медицинской экспертизы, правила хранения и уничтожения вещественных доказательств и правила приема, хранения, использования и отпуска ядовитых и сильнодействующих веществ в судебно-медицинских лабораториях бюро и ряд других правил и документов.

Развитию токсикологической химии и совершенствованию судебно-химической (химико-токсикологической) экспертизы в первые годы Советской власти способствовали проф. А. В. Степанов (Москва), проф. Л. Ф. Ильин (Ленинград), проф. Н. А. Валяшко (Харьков), проф. Н. И. Кромер (Пермь) и др.

Проф. Александр Васильевич Степанов (1872—1946) — создатель и руководитель одной из первых кафедр судебной химии (химико-фармацевтический факультет II Московского государственного университета) — был магистром фармации и магистром химии, доктором биологических наук, заслуженным деятелем науки РСФСР. Он принадлежал к московской школе фармацевтов, родоначальником которой являлся воспитанник и профес-



Степанов Александр Васильевич
(1872—1946).

сор Московского университета Н. Э. Лясковский (1816—1871). Из школы Ляковского вышли проф. А. Д. Булыгинский (1838—1907) и проф. А. П. Сабанеев (1843—1923), создавшие впоследствии свои школы. А. В. Степанов принадлежал к школе А. Д. Булыгинского и был основоположником советской токсикологической (судебной) химии.

Педагогическая и научная деятельность А. В. Степанова протекала главным образом в двух областях: органической и токсикологической химии. В области токсикологической (судебной) химии А. В. Степанов работал 45 лет (1901—1946). Как профессор судебной химии он подготовил кадры для работы по проблемам судебной химии в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий органов здравоохранения и химико-криминалистической экспертизы в органах милиции. Уделяя внимание вопросам предупреждения отравлений, А. В. Степанов в педагогическом и в научном отношении многое сделал для промышленно-санитарной химии, получившей мощное развитие в нашей стране. В настоящее время ученики А. В. Степанова, среди которых несколько профессоров (В. Г. Георгиевский, А. М. Кузин, Н. А. Преображенский, Б. Н. Степаненко, М. Д. Швайкова), успешно развивают созданные им направления.



А. В. Степанов написал около 100 работ, из них три учебника (по аналитической, органической и судебной химии), выдержавших много изданий. Учебник по судебной химии, написанный им в 1929 г. для своих учеников, оказался необходимым пособием не только для судебно-химических отделений судебно-медицинских лабораторий, но и для лабораторий научно-технических (химико-криминалистических), санитарно-гигиенических, по охране труда и по исследованию пищевых продуктов. Последующие издания учебника вышли в 1939, 1947 и 1951 гг.

Большой известностью пользовалась научно-практическая деятельность А. В. Степанова в области судебной химии и смежных с нею областей.

Ильин Лев Федорович (1872—1937).

А. В. Степанов принимал деятельное участие в составлении правил судебно-химического исследования и различных методических писем по вопросам судебной химии, производил повторные и сложные экспертизы, принимал меры к предупреждению отравлений.

Большую роль сыграл А. В. Степанов и в организации высшего фармацевтического образования. Он был одним из главных организаторов Московского фармацевтического института, где занимал должность заместителя директора по научной части и декана.

Проф. Лев Федорович Ильин (1872—1937) работал на кафедре фармации Военно-медицинской академии и на кафедре судебной химии Ленинградского фармацевтического института. Он имел степени магистра фармации и химии, доктора медицины. Как и проф. А. В. Степанов, был одним из первых заведующих кафедрой судебной химии. Л. Ф. Ильин принадлежал к ленинградской школе фармацевтов и являлся автором краткого исторического очерка кафедры фармации и фармацевтического отделения Военно-медицинской академии, а также ряда работ по судебной и фармацевтической химии. Им и его учениками подготовлены экспертизы-химики. Под его руководством выполнено и защищено несколько диссертаций на судебно-химические темы. Как и А. В. Степанов, Л. Ф. Ильин выполнил много практических работ в области судебной химии. Он являлся органи-

заторм и руководителем ленинградской судебно-медицинской лаборатории.

Проф. Николай Иванович Кромер (1866—1941) — воспитанник Дерптского фармацевтического института, основатель химико-фармацевтического института в Перми и автор ряда работ по судебной химии.

Проф. Николай Авксентьевич Валяшко (1871—1955), доктор химических и фармацевтических наук, известен своими работами по спектрографии органических соединений. Много внимания Н. А. Валяшко уделял развитию фармацевтических наук, фармацевтическому образованию и подготовке фармацевтических кадров. В течение 15 лет он был консультантом и руководителем Научно-исследовательского института судебной экспертизы Министерства юстиции УССР и опубликовал ряд работ по судебной химии.

Проф. Сергей Петрович Дворниченко работал в Харькове и написал руководство по судебной химии.

Центрами научной мысли в области токсикологической химии в СССР являются Научно-исследовательский институт судебной медицины Министерства здравоохранения СССР и кафедры (курсы) токсикологической химии фармацевтических институтов и фармацевтических факультетов медицинских институтов. Принимают участие в научных исследованиях и отдельные эксперты-химики.

За советский период в области токсикологической химии проделана большая работа.

Развитие в последние десятилетия химической и фармацевтической промышленности, химизация народного и, в частности, сельского хозяйства обуславливают широкое внедрение новых химических веществ в медицину, быт и во все сферы практической деятельности человека.

Среди химических веществ, доступных широким массам населения, немало потенциально ядовитых.

Для принятия мер по предупреждению различного рода отравлений, оказания помощи врачу в диагностике и лечении отравившихся, а судебно-медицинскому эксперту при установлении причины несчастного случая или смерти от отравления возникает необходимость в разработке новых и усовершенствовании существующих методов химико-токсикологического анализа.

Методы химико-токсикологического анализа должны быть быстрыми, высокочувствительными и достоверными.

Для ускорения сроков проведения анализов на группу так называемых металлических ядов, начиная с 1950—1951 гг., сотрудниками и аспирантами кафедры токсикологической химии Московского фармацевтического института и Научно-исследовательского института судебной медицины (М. Д. Швайкова, А. Н. Крылова, А. Ф. Рубцов, Т. М. Моисеева, Н. А. Павловская, Н. А. Горбачева, А. А. Васильева, Л. М. Власенко, Л. Т. Икра-

мов, Г. И. Кудымов, М. М. Мустафаев, В. Д. Яблочкин и др.) детально изучались общие методы минерализации.

Методу минерализации объектов с участием серной и азотной кислот была дана количественная оценка и выявлены его преимущества.

В то же время было установлено, что этот метод минерализации связан с большими потерями (до 98%) в ходе анализа соединений ртути. В связи с этим разработаны и рекомендованы специально для обнаружения и определения ртути частные методики анализа.

Для удаления остатков окислов азота после минерализации серной и азотной кислотами предложены в 1952—1953 гг. экспресс-методы денитрации минерализатов (Ф. В. Зайковский).

Изучается применительно к химико-токсикологическому анализу метод минерализации серной, азотной и хлорной кислотами. Трудоемкий и малочувствительный систематический (сероводородный) метод анализа заменен дробным методом.

В результате всех этих исследований качественный и количественный анализ на мышьяк и соединения металлов проводится в настоящее время быстро, а результаты анализа являются точными и достоверными.

Большой удельный вес среди ядовитых веществ имеют соединения органической природы — метиловый и этиловый алкоголь, алкалоиды, производные барбитуровой кислоты, снотворные небарбитурового ряда, многие синтетические лекарственные вещества, гликозиды, а также органические вещества, применяемые в качестве пестицидов.

Из многочисленных вопросов, имеющих значение для судебно-медицинской экспертизы алкогольной интоксикации, особое внимание исследователи уделяли изучению и разработке методов количественного определения этилового алкоголя в крови и моче человека, крови, моче и внутренних органах трупа человека. За последние 20—25 лет этому вопросу были посвящены работы сотрудников Научно-исследовательского института судебной медицины (И. С. Карандаев, В. М. Колосова, А. Ф. Рубцов и др.), республиканского бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Таджикской ССР (В. Ф. Пономарев) и других специалистов (Е. С. Ковалева и др.).

В результате этих исследований были разработаны и рекомендованы для практики судебно-медицинской экспертизы этилнитритный, фотометрический и газохроматографический методы определения этилового алкоголя в биологических жидкостях и внутренних органах трупов.

Фотометрический метод определения оказался простым и доступным и занял определенное место в судебно-медицинских лабораториях.

Особенно перспективен газохроматографический метод, позволяющий быстро и надежно определять количество этилового

алкоголя в сочетании с его качественным обнаружением. Газо-хроматографический метод определения этилового и других алкоголей в крови и моче стал достоянием судебно-медицинских лабораторий. В настоящее время метод используется для анализа биологических жидкостей и на галогенопроизводные, ацетон и другие летучие органические соединения.

Разработка методов количественного определения этилового алкоголя при химико-токсикологических исследованиях в значительной степени повысила качество и расширила возможности судебно-химических экспертиз.

Целая серия работ коллективов кафедры токсикологической химии фармацевтического факультета I MMI (М. Д. Швайкова, А. В. Степанов, 1943), судебно-химического отдела Научно-исследовательского института судебной медицины (А. А. Васильева, 1947), кафедры токсикологической и аналитической химии Львовского медицинского института (В. Ф. Крамаренко, Б. И. Швыдский, А. О. Акопян и др., 1956—1962) была посвящена разработке скоростного метода изолирования алкалоидов при химико-токсикологических анализах.

В результате исследований указанных выше коллективов и целого ряда отдельных экспертов-химиков в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий нашел широкое применение метод изолирования алкалоидов, лекарственных веществ основного характера и барбитуратов подкисленной водой. Метод является более быстрым и более чувствительным, чем классический метод Стаса-Отто (изолирование подкисленным спиртом).

Успешно разрабатываются вопросы доказательства отравлений сердечными гликозидами и некоторыми элементарноорганическими соединениями — тетраэтилсвинцом и этилмеркурхлоридом.

Проводятся работы как коллективами (кафедра токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института), так и отдельными экспертами-химиками (Н. А. Горбачева, А. Ф. Фартушный, А. И. Седов и др.) по исследованию биологических материалов на наличие некоторых пестицидов (фосфорорганических, хлорорганических и производных карбаминовой кислоты).

Достижения в области токсикологической химии тесно связаны с общими успехами химических и фармацевтических наук и особенно аналитической химии. Новейшие методы аналитической химии — комплексонометрия, применение органических реактивов в неорганическом анализе и др. находят все более широкое применение и в токсикологической химии.

Широко используются физико-химические методы анализа: микрокристаллоскопия с кристаллооптикой, колориметрия, фотоэлектроколориметрия, спектрофотометрия, электродиализ и электрофорез, различные виды хроматографии.

Перспективы применения микрокристаллоскопии в химико-токсикологическом анализе предвидел еще в конце XIX — начале XX столетия Г. Драгендорф. С 1932 г. микрокристаллоскопия начала планомерно внедряться в область токсикологической химии сотрудниками Научно-исследовательского института судебной медицины и кафедры токсикологической химии Г ММИ.

К настоящему времени преимущества микрокристаллоскопии — высокая чувствительность, специфичность, наглядность реакций — получили всеобщее признание экспертов-химиков. В практике судебно-химических отделений судебно-медицинских лабораторий успешно используются изученные на судебно-химическом материале реакции на алкалоиды (никотин, анабазин, конинин, ареколин, кокаин, резерпин, платифиллин, саррацин, сенецифиллин, галантамин, секуринин, сальсолин, пилокарпин, пахикарпин, эфедрин и др.); барбитураты и снотворные небарбитурового ряда (барбитал, фенobarбитал, барбамил, этаминал-натрий, бутобарбитал, ноксирон и др.); ряд лекарственных препаратов (дикаин, акрихин, промедол, аминазин и другие производные фенотиазина, прозерин, хлорохин); пестициды (ДДТ, гексахлорциклогексан, тиофос, хлорофос, фосфамид, ТМТД, севин и др.) и катионы металлов (ртуть, мышьяк, сурьма, олово, висмут, кадмий, серебро, молибден, хром, цинк, барий). Разработка высокочувствительных, специфичных и доказательных микрокристаллических реакций на ядовитые вещества является большим вкладом отечественных экспертов-химиков и в значительной степени способствует повышению качества химико-токсикологического исследования.

Специфичность и доказательность микрокристаллических реакций значительно повышаются при сочетании внешнего вида кристаллов с их оптическими свойствами.

Большая работа в этом направлении проведена в 1955—1965 гг. на фармацевтическом факультете Львовского медицинского института проф. В. Т. Поздняковой. Ее монографии «Микрокристаллоскопические реакции на алкалоиды» и «Анализ фармацевтических препаратов и ядов» издавались в 1960 и 1968 гг.

Начало внедрению хроматографических методов анализа в отечественную токсикологическую химию было положено работами Л. М. Власенко (1956) и Н. А. Горбачевой (1961). Они применили осадочную и ионообменную хроматографию в химико-токсикологическом анализе биологических материалов на соединения никеля, висмута и цинка. Затем Р. С. Гершенцвит с сотрудниками использовала ионообменную хроматографию для разделения и очистки барбитуратов, Л. М. Власенко, Е. А. Грязнова, А. В. Николаев — для разделения и очистки морфина, атропина, пахикарпина, анабазина, вератрина, никотина, атропина.

Хроматография на бумаге использовалась Л. М. Власенко в анализе гликозидов, В. А. Кудимовой — декаметония, К. В. Якимовой — эфедрина, Е. А. Грязновой — стрихнина, анабазина, В. В. Зимнуховым — прозерина, Т. Х. Вергейчик — 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и ее солей и т. д.

Особенно широко для очистки, разделения и предварительной идентификации используется хроматография в тонком слое сорбента. Для этого она успешно применена Н. В. Кокшаровой и Е. В. Метелевой в анализе барбитуратов, А. В. Беловой и Е. Д. Зинаковой — ноксирона, К. П. Лапиной — секуринина и стрихнина, Е. А. Грязновой, Л. А. Подколзиной — анабазина, Е. М. Соломатиным — аминазина и имизина, Б. Н. Изотовым — этилмеркурхлорида, А. Ф. Фартушным — хлорофоса и ДДВФ, А. И. Седовым — севина, К. Г. Янковым — динитрофенолов, Р. В. Мишиной — некоторых фосфорорганических пестицидов.

Фотоэлектроколориметрия и спектрофотометрия широко используются в количественном анализе на наличие веществ как неорганической, так и органической природы. Спектрофотометрия в сочетании с хроматографией в тонком слое дает положительные результаты при количественном определении алкалоидов, барбитуратов, многих синтетических лекарственных веществ.

Вопросам применения спектроскопии посвящена опубликованная в 1962 г. монография Б. Е. Гордона «Спектральный эмиссионный анализ и его применение в криминалистике, судебной химии и судебной медицине».

За годы Советской власти опубликован ряд пособий, практических руководств и учебников, выполнено и защищено несколько докторских и более 80 кандидатских диссертаций.

Тематика диссертаций по токсикологической химии охватывает широкий круг веществ (алкалоиды, барбитураты, гликозиды, синтетические лекарственные вещества, спирты, химические вещества неорганической природы и т. п.) и методов исследования (микрористаллоскопия с кристаллооптикой, хроматография, оптические методы анализа, электрофорез и т. д.). Углубленному изучению подвергаются специфические вопросы токсикологической химии: методы изолирования различных химических веществ из биологических жидкостей и внутренних органов трупа, методы их обнаружения и определения, распределение ядов в организме при отравлении, сохраняемость их в организме и трупе. Изучаются вопросы метаболизма (превращения) отдельных органических веществ в организме и трупе.

В СССР созданы все условия для развития научных исследований, в том числе и для развития токсикологической химии и химико-токсикологической экспертизы. Токсикологическая химия преподается в 25 фармацевтических вузах страны. Научно-исследовательская и научно-практическая работа в области судебной медицины и токсикологической химии координируется Науч-

но-исследовательским институтом судебной медицины Министерства здравоохранения СССР. Созданы условия для специализации и усовершенствования экспертов-химиков и повышения квалификации преподавателей.

Все это является залогом успехов дальнейшего развития методов токсикологической химии и решения задач, стоящих перед экспертами-химиками. На ближайшее время определены следующие задачи: 1. Углубленная разработка теоретических вопросов, связанных с изолированием, очисткой, обнаружением и определением ядовитых и сильнодействующих веществ в различных биологических объектах. 2. Всемерное расширение номенклатуры изучаемых в химико-токсикологическом отношении веществ, применяемых в промышленности, сельском хозяйстве, медицине и быту. 3. Дальнейшая разработка методов исследования биологических материалов на наличие барбитуратов, пестицидов, отдельных лекарственных веществ. 4. Изучение методов очистки изолированных при химико-токсикологическом анализе алкалоидов, барбитуратов, гликозидов, синтетических лекарственных веществ, пестицидов. 5. Разработка методов изолирования, обнаружения и определения растворителей, обладающих токсическими свойствами. 6. Совершенствование методов обнаружения и определения этилового алкоголя и других «летучих» ядовитых веществ. 7. Изучение сохраняемости и процессов превращений различных ядовитых веществ в животном организме и трупе.

§ 1. ОБЪЕКТЫ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ВОПРОСЫ, РЕШАЕМЫЕ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ АНАЛИЗОМ

Объекты химико-токсикологического анализа чрезвычайно разнообразны. Это кровь, моча, рвотные массы, экскременты, внутренние органы трупов людей и животных, волосы, ногти, остатки пищевых продуктов и напитков, фураж, остатки лекарственных веществ, пестициды, средства дератизации и бытовой химии, посуда, предметы домашнего обихода, одежда, вода, земля и т. д.

Особую трудность для исследования представляют биологические объекты животного происхождения (внутренние органы трупа, кровь, моча и т. п.).

В большинстве случаев объекты исследования направляют на химико-токсикологический анализ в связи с отравлением или подозрением на отравление с постановкой основного вопроса к химику: содержатся ли те или иные ядовитые или сильнодействующие вещества в доставленном на анализ материале и, если содержатся, то в каких количествах? Могли ли найденные при анализе химические вещества причинить отравление?

В химико-токсикологических лабораториях центров по лечению отравлений обычными объектами являются кровь, моча, рвотные массы, промывные воды желудка, иногда экскременты.

Основная задача исследования в этих случаях — возможность обнаружения и определения химических веществ, вызвавших отравление. Результаты химико-токсикологического анализа используются врачами для уточнения диагноза и оказания быстрой и эффективной помощи, для наблюдения за ходом лечения интоксикации и выведением яда и для других целей.

Вместе с мочой, рвотными массами и другими объектами на химико-токсикологический анализ могут поступать остатки различных лекарственных препаратов, химических веществ, содержимого домашней посуды, пищевых продуктов, части растений и т. п.

При химико-токсикологическом исследовании остатков лекарственных препаратов ставятся и решаются вопросы о содержа-

нии в них ядовитых веществ, подлинности этих препаратов, о количестве действующих веществ в них и т. п.

При исследовании частей растений в большинстве случаев решаются вопросы о возможной принадлежности этих частей к ядовитым растениям, о том, какие химические вещества в них содержатся, какие признаки отравления они могут вызвать и т. д. Вопросы, связанные с исследованием частей растений, часто решаются химиком совместно с фармакологом или даже направляются фармакологу на специальное исследование.

При анализе остатков пищевых продуктов и напитков в большинстве случаев основным является вопрос о том, не содержит ли этот продукт введенных в него ядовитых химических веществ (соединения мышьяка, ртути, фториды и т. п.). Посуда может быть объектом химико-токсикологического исследования при подозрении на отравление через нее. В этих случаях может ставиться вопрос о возможности извлечения из посуды (луженая, эмалированная, кадмированная и др.) в процессе приготовления или содержания в ней пищи химических веществ, которые могли вредно отразиться на состоянии здоровья человека (свинец, сурьма, кадмий и др.).

Объектами исследования могут оказаться одежда и белье. Эти объекты поступают на химико-токсикологический анализ при подозрениях на обливание (с преступной целью) кислотой, например серной, при наличии на белье или одежде пятен, подозрительных на остатки каких-либо химических веществ (красители, пикриновая кислота, нитрат серебра и др.) или рвотных масс. Иногда на химико-токсикологический анализ направляется вода с подозрением на наличие в ней различных химических соединений, могущих причинить вред здоровью при ее использовании для питья или привести к гибели рыбы в водоеме.

Воздух, содержащий те или иные ядовитые химические вещества (сероводород, формальдегид, бром, окись углерода и др.), также может быть объектом химико-токсикологического анализа. Исследование воздуха промышленных предприятий на присутствие ядовитых или вредных для здоровья веществ и их количественное определение в настоящее время выросло в особую область — промышленно-санитарную химию, получившую в нашей стране особенно мощное развитие. Тем не менее токсикологическая химия и промышленно-санитарная химия не потеряли связи между собой, они являются частями одной и той же дисциплины и имеют много общего в методах исследования. В отдельных случаях при нарушении правил техники безопасности или охраны труда вопросы о необходимости исследования воздуха промышленных предприятий (а также шахт, колодцев, емкостей) могут быть поставлены и перед химиком, работающим в области токсикологической (судебной) химии. Провизоры как лица, имеющие химическую и биологическую подготовку, успешно развивают промышленно-санитарную химию.

Перечислить все объекты и все вопросы, возникающие перед практическими работниками в области токсикологической химии, не представляется возможным. Иногда их трудно даже предвидеть.

Помимо решения перечисленных выше чисто практических задач, большое место в токсикологической химии принадлежит разработке и усовершенствованию химических, физико-химических и некоторых физических методов изолирования из разных биологических объектов, очистки, качественного обнаружения и количественного определения различных химических веществ и соединений, на которые токсикология указывает как на яды, а фармакология как на лекарства.

Изучение метаболизма и биотрансформации ядовитых и лекарственных веществ в организме и трупе и методов химического доказательства продуктов превращения приобретает все больший интерес и значение. В связи с расширяющимися исследованиями метаболизма ядовитых и особенно лекарственных веществ перед провизорами, посвятившими свою деятельность токсикологической химии, неизбежно встанут вопросы о разработке методов синтеза химических веществ, встречающихся в качестве метаболитов, и дальнейших путей их анализа.

Важное значение не только для токсикологической химии, но и для ряда смежных с нею дисциплин приобретает изучение распределения отдельных ядовитых, сильнодействующих и лекарственных веществ в различных органах и системах, сохранения их в живом организме и в трупе, возможности обнаружения и определения одних веществ в присутствии других, часто сопутствующих им, и многие другие вопросы, без решения которых невозможно дальнейшее развитие токсикологической химии и химико-токсикологического анализа.

§ 2. ПОНЯТИЯ «ЯД», «ЯДОВИТОЕ ВЕЩЕСТВО», «ОТРАВЛЕНИЕ»

Из сравнительно большого многообразия вопросов, разрешаемых химико-токсикологическим анализом, особенно часто ставится и решается один: о наличии в объекте исследования (с последующим количественным определением) химического вещества или соединения, которое токсикология рассматривает как «яд».

В токсикологии ядом, или ядовитым веществом, условно называют такое химическое соединение, которое, будучи введено в организм в малых количествах и действуя на него химически или физико-химически при определенных условиях, способно привести к болезни или смерти.

Под отравлением, или интоксикацией, разумеют нарушение функций организма под влиянием ядовитого вещества, что может закончиться расстройством здоровья или даже смертью.

Понятие «яд», принятое условно в токсикологии, уже, чем это же понятие в общей биологии. Хорошо известно, что ядовитые вещества могут не только вводиться в организм человека (животного, растения), но и образовываться или накапливаться (Hg, As, Cu и др.) в нем в процессе жизнедеятельности, при некоторых заболеваниях и состояниях (инфекция, нарушение обмена, неполноценное питание и др.). Организм человека, например, постоянно вырабатывает гормоны, которые в больших количествах действуют как яды. Наоборот, многие ядовитые вещества (соединения мышьяка и ртути, алкалоиды, барбитураты и др.) в малых дозах вводятся в организм в качестве лекарств.

Абсолютных ядов, т. е. химических веществ, способных приводить к отравлению в любых условиях, в природе не существует. Химическое вещество становится ядом лишь при определенных условиях.

Эти условия разнообразны: ядовитое действие химических веществ связано прежде всего с их количеством (дозой), затем с физическими и химическими свойствами, с условиями применения, состоянием организма (возраст, состояние здоровья и др.). Так, в зависимости от дозы одно и то же химическое вещество может быть и ядом, и лекарством. Стрихнин, атропин, морфин, соединения мышьяка, ртути и др. хорошо известны как лекарства. В токсикологии, соответственно и в токсикологической химии, эти вещества входят в группу «ядовитых» веществ, вопросы об исследовании на которые часто ставятся перед химиком.

Физические и химические свойства вещества также оказывают влияние на проявления токсических свойств. Например, сульфат бария при приеме внутрь не ядовит, так как нерастворим в воде и соляной кислоте желудка, а хлорид бария или другая растворимая соль бария при приеме внутрь ядовита; при введении в желудок двуххлористая ртуть (сулема) ядовита, однохлористая — не ядовита, так как не растворяется в жидкостях организма. При введении в организм имеют значение другие вещества, вместе с которыми вводится яд в организм. При этом действие одних ядов в присутствии других веществ может усиливаться (барбитураты и алкоголь) — проявляется синергизм, а других ядов — ослабляться (кислота и щелочь) — проявляется антагонизм.

В задачу химика входит лишь обнаружение и определение ядовитого вещества в том или ином объекте исследования с применением химических, физико-химических, иногда физических и биохимических методов анализа.

Решение этой задачи не всегда легко осуществимо. Трудности обнаружения и определения ядовитых веществ в объектах исследования, особенно объектах животного происхождения, в значительной степени обусловлены поведением химических веществ в организме и трупе.

Введенное в организм ядовитое вещество распределяется прежде всего часто неравномерно: одни из веществ попадают главным образом в кровь (этиловый алкоголь), другие распределяются по другим органам и тканям.

Организм тем или иным способом борется с введенным ядовитым веществом; последнее выводится из организма, например, с рвотными массами, мочой, экскрементами и т. п.

Многие химические вещества вступают во взаимодействие с различными жидкостями и тканями организма (соединения металлов с белками образуют альбуминаты, алкалоиды — комплексные соли и т. п.); химические вещества органической природы подвергаются в организме многочисленным превращениям (метаболизм), протекающим по 4 основным типам: окисление, восстановление, гидролиз и синтез с отдельными биохимическими компонентами организма (с глюкуроновой кислотой, с остатком серной кислоты). При этом количество превращений, протекающих по 3 первым типам, очень велико, по 4-му типу — ограничено; большинство веществ подвергается превращениям в организме в две фазы. В первой фазе протекают реакции окисления, восстановления и гидролиза, а во второй — синтеза. Для некоторых веществ характерной является лишь одна фаза. Примером может служить метаболизм этилового алкоголя до ацетальдегида, уксусной кислоты и углекислоты. В процессе метаболизма в подавляющем большинстве случаев образуются менее токсичные вещества, а в отдельных случаях, наоборот, менее токсичные вещества переходят в более токсичные (например, тиопентал превращается в этаминал). Примеры метаболизма различных ядовитых веществ приводятся в специальной части учебника.

Из сказанного становится понятным, почему специалист, проводящий химико-токсикологический анализ биологического материала, в заключении своего исследования никогда не может утверждать об отсутствии того или иного ядовитого вещества в объекте исследования. У него есть возможность говорить лишь об обнаружении или необнаружении искомого вещества в доставленном ему материале, а в случае обнаружения и о количестве найденного соединения.

При этом химик обязательно должен учитывать методы (разрешающие возможности методов) изолирования, очистки, обнаружения и определения вещества и свойства исследуемых веществ. Заключение о том, является ли найденное вещество ядом или не является, делается не химиком, а врачом, в том числе и судебно-медицинским экспертом, судебно-следственны-

ми органами (при судебно-химическом исследовании), и даже комиссией различных специалистов с учетом не только результатов химико-токсикологического анализа, но и ряда других материалов: обстоятельства дела, клиническая картина, история болезни, акт судебно-медицинского исследования трупа и т. д.

Зная о судьбе химических веществ, в том числе и ядовитых, в организме и трупе, можно легко понять также, почему заключение эксперта-химика (судебного химика), как и любого другого эксперта (см. стр. 40), необязательно для следствия и суда. Судебно-химическое исследование для судебно-следственных органов является лишь научным исследованием (методом), способствующим более правильному и более объективному решению вопросов, возникающих перед ними. Экспертные заключения (в том числе и заключения судебного химика) судебно-следственными органами оцениваются по «внутреннему убеждению», основанному на объективном рассмотрении всех материалов дела, включая и результаты, например, судебно-химического анализа (ст. 71 УПК РСФСР).

И действительно, исходя из природы химических веществ и учитывая возможности химических методов, нетрудно представить, что отрицательный результат судебно-химического исследования биологических объектов не всегда будет свидетельствовать об отсутствии в объекте исследования ядовитых веществ. При помощи судебно-химического исследования в биологическом материале обнаруживаются лишь следы остатков ядовитого вещества, введенного в организм. Часть введенного вещества могла распределиться по всем органам, часть оказалась выведенной из организма, например, с мочой, рвотой, экскрементами. Какое-то количество вещества могло быть разрушено, подвергнуто превращениям или вступило во взаимодействие с различными компонентами организма. Наконец, часть вещества может оказаться необнаруженной в связи с недостаточно чувствительными реакциями, применяемыми при том или ином методе исследования. Многие вещества до настоящего времени еще и не обнаруживаются химическими методами, например, бактериальные токсины и ряд других органических химических соединений.

Даже если анализ показал присутствие какого-либо ядовитого вещества, это не всегда может служить доказательством введения его в организм с целью отравления, так как вещество могло попасть в организм и не в качестве яда, а в виде лекарства (мышьяк, морфин, стрихнин и др.), могло быть внесено в объект исследования (например, мышьяк из земли кладбища при исследовании органов эксгумированного трупа). Наконец, при использовании особенно чувствительных методов судебно-химическим исследованием могут быть обнаружены вещества, являющиеся продуктами белкового распада или находящиеся в объекте исследования в качестве естественно содержащихся элементов (цинк, марганец и др.). В силу всего этого производство хими-

ко-токсикологических и особенно судебно-химических исследований, главным образом биологического материала, требует серьезной теоретической и практической подготовки специалиста в области токсикологической (судебной) химии, с одной стороны, и знания границ этого вида исследований врачами, органами дознания, следствия и суда — с другой.

§ 3. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Огромное разнообразие объектов химико-токсикологического исследования, их разнохарактерность, сложность разрешаемых вопросов привели к необходимости выделения токсикологической химии в особую фармацевтическую дисциплину, имеющую ряд специфических особенностей, отличающих ее от других химических дисциплин и, в частности, от аналитической химии, методы которой широко используются в токсикологической химии. Ниже перечислены специфические особенности химико-токсикологических исследований, главным образом исследований объектов биологического происхождения.

1. Чрезвычайно большое разнообразие объектов химико-токсикологического анализа. Объектами химико-токсикологического анализа являются биологические жидкости (кровь, моча), внутренние органы трупов людей (реже животных), волосы, ногти, пищевые продукты и напитки, фураж, предметы домашнего обихода, остатки лекарственных веществ, остатки пестицидов и предметов бытовой химии, посуда, воздух, земля, одежда и т. д.

2. Необходимость изолировать (извлечь) из сравнительно большого количества объекта исследования ничтожно малые количества вещества, которое могло быть ядом. Изолирование химического соединения или продукта его превращения в организме (объекте внешней среды), как правило, предшествует качественному и количественному анализу его и связано с большими трудностями. От выбора метода изолирования химического соединения нередко зависит дальнейший ход химического анализа и даже его результаты.

3. Необходимость проведения исследования в подавляющем большинстве случаев не химически индивидуальных веществ, а смесей их с посторонними (сопровождающими их в ходе анализа) веществами, оказывающими то или иное влияние на результаты обнаружения и количественного определения ядовитых и сильнодействующих соединений.

4. Своего рода особенностью химико-токсикологического анализа является, наконец, необходимость правильно оце-

нить результаты анализа. Многие из веществ, на которые токсикология указывает как на ядовитые, являются естественными составными частями организма и могут быть обнаружены и определены химико-токсикологическим исследованием. Не случайно производство химико-токсикологических исследований в нашей стране поручается провизорам, имеющим медико-биологическое и химическое образование и знакомым с основами токсикологической химии.

§ 4. СУДЕБНАЯ ХИМИЯ — ОСНОВНОЙ РАЗДЕЛ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

В зависимости от объектов химико-токсикологического исследования и разрешаемых вопросов, а также от раздела токсикологии токсикологическая химия делится на несколько разделов. Основным, самым старым и наиболее разработанным разделом токсикологической химии, из которого в дальнейшем развились другие ее разделы, является судебная химия, обслуживающая судебно-медицинскую токсикологию.

Много внимания в нашей стране уделяется разработке вопросов промышленно-санитарной химии, связанной с промышленной токсикологией и промышленной гигиеной.

Определенные разделы токсикологической химии связаны с ветеринарной токсикологией, военной токсикологией.

Начинают развиваться разделы токсикологической химии, связанные с лекарственной токсикологией, токсикологией растительных веществ — фитотоксикологией.

Каждый из разделов токсикологической химии решает как общие для токсикологической химии, так и специфические для данного раздела вопросы.

Судебная химия является самым крупным и старым, лучше всего разработанным разделом токсикологической химии.

Содержание судебной химии составляют изучение и разработка химических методов исследования вещественных доказательств.

Приложение данных токсикологической (судебной) химии к практическому решению вопросов, выдвигаемых судебно-следственными органами, составляет содержание судебно-химической экспертизы (судебно-химического исследования).

Судебно-химические экспертизы производятся по требованиям (или в связи с требованиями) судебно-следственных органов.

Объекты судебно-химической экспертизы, направленные в лабораторию для химического исследования судебно-следственны-

ми органами, называются «вещественными доказательствами». Определение понятия «вещественные доказательства» дано в уголовно-процессуальном кодексе УПК РСФСР. «Вещественными доказательствами являются предметы, которые служили орудиями совершения преступления или сохранили на себе следы преступления или были объектами преступных действий обвиняемого, а также деньги и иные ценности, нажитые преступным путем, и все другие предметы и документы, которые могут служить средствами к обнаружению преступления, установлению фактических обстоятельств дела, выявлению виновных, либо к опровержению преступления или смягчению вины обвиняемого»¹.

В зависимости от характера вещественных доказательств и поставленных судебно-следственными органами вопросов судебно-химическая экспертиза проводится либо в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий бюро судебно-медицинской экспертизы органов здравоохранения, либо в специальных криминалистических лабораториях других ведомств (министерство юстиции, министерство внутренних дел и др.).

В лабораториях органов здравоохранения производятся химико-токсикологические исследования, рассмотрению которых и посвящен данный учебник. Основы химико-криминалистической экспертизы изложены в специальных руководствах и монографиях².

Решение отдельных вопросов химико-токсикологической и химико-криминалистической экспертиз тесно переплетается между собой.

Основными задачами судебно-химической экспертизы являются следующие: 1) помощь судебно-следственным органам в решении тех вопросов, которые требуют наличия специальных познаний в области токсикологической химии. Токсикологическая (судебная) химия является для судебно-следственных органов одним из научных методов, опираясь на который, они могут более правильно и более объективно решать определенную группу вопросов, возникающих в практике их деятельности; 2) оказание всемерной помощи органам здравоохранения по предупреждению отравлений различными химическими веществами, применяемыми в промышленности, сельском хозяйстве, медицине и быту. Эта профилактическая помощь органам здравоохранения чаще всего осуществляется через медицинские учреждения, в частности через судебно-медицинские.

¹ УПК РСФСР, ст. 83. Госюриздат, 1960.

² См., например, С. М. Соколов. Судебно-химическая экспертиза материалов документов, копоти выстрела, волокнистых веществ и других вещественных доказательств, М., изд. «Медицина», 1964.

ОРГАНИЗАЦИЯ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ И СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В ОРГАНАХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

В системе здравоохранения судебно-медицинская и судебно-химическая экспертизы получили стройную организацию.

Эта организация определяется УК¹ и УПК союзных республик, постановлением Совета Народных Комиссаров СССР от 4/VII 1939 г. «О мерах укрепления и развития судебно-медицинской экспертизы», рядом других постановлений и распоряжений Советского правительства, а также приказами, положениями, правилами и инструкциями Министерства здравоохранения СССР. Особое место среди последних занимают «Инструкция о производстве судебно-медицинской экспертизы в СССР» (1952), «Правила судебно-химической экспертизы вещественных доказательств в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий органов здравоохранения» (1957), приказ министра здравоохранения СССР № 166 «О мерах улучшения судебно-медицинской экспертизы в СССР», приказ по Министерству здравоохранения СССР № 1021 от 25/XII 1973 г. В соответствии с этим приказом введен новый перечень токсикологических веществ, подлежащих судебно-химическому исследованию в лабораториях бюро судебно-медицинской экспертизы органов здравоохранения (приложение к приказу), а § 54 и 55 «правил судебно-химической экспертизы» утратили свою силу.

Руководство всей судебно-медицинской и судебно-химической деятельностью в научно-практическом и организационном отношении в системе здравоохранения в стране осуществляет Главный судебно-медицинский эксперт Министерства здравоохранения СССР.

В административном отношении он подчиняется непосредственно министру здравоохранения СССР или первому заместителю министра, а в научно-практическом отношении связан с Научно-исследовательским институтом судебной медицины Министерства здравоохранения СССР.

Главному судебно-медицинскому эксперту Министерства здравоохранения СССР подчинены в научном и практическом отношении главные судебно-медицинские эксперты министерств здравоохранения союзных республик, а им — эксперты автономных республик, краевые и областные судебно-медицинские эксперты. Судебно-медицинским экспертам автономных республик, краев или областей подчиняются межрайонные, районные и городские эксперты (см. схему). В административном отношении все эти специалисты подчиняются руководителям соответствующих органов здравоохранения.

¹ Уголовный кодекс.

Главные судебно-медицинские эксперты министерств здравоохранения союзных республик, эксперты автономных республик, краевые, областные и старшие городские (Москва, Ленинград) эксперты являются начальниками бюро судебно-медицинской экспертизы, назначаются и смещаются руководителем соответствующего органа здравоохранения.

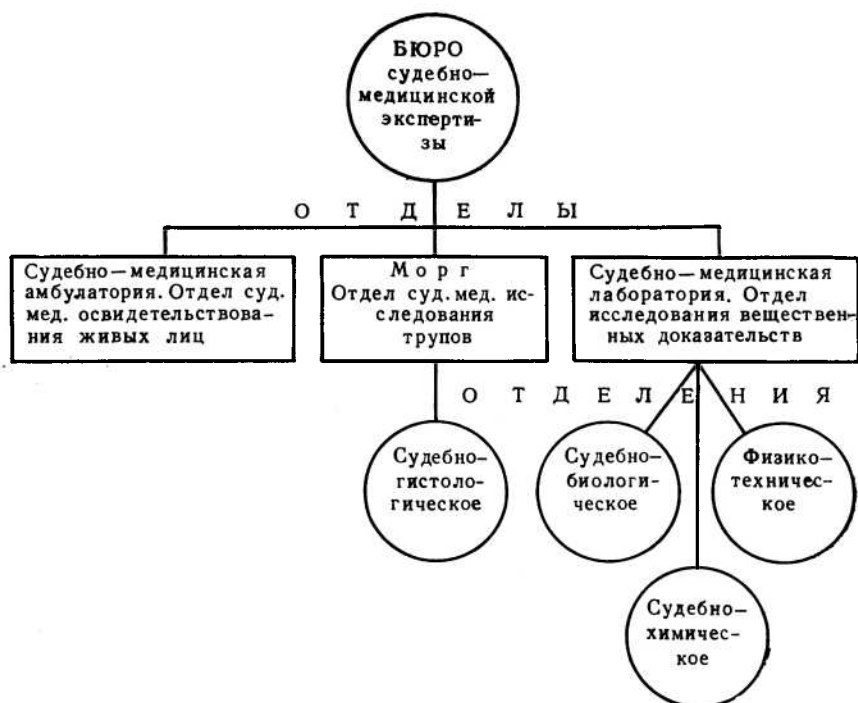


Схема организации судебно-медицинской и судебно-химической экспертизы в СССР.

Бюро судебно-медицинской экспертизы являются учреждениями системы здравоохранения. Деятельность бюро направлена в основном на оказание помощи органам дознания, следствия, суда и прокуратуры в осуществлении ими определенных задач социалистической законности, но вместе с тем бюро принимает участие и в выполнении общих задач здравоохранения.

Каждое бюро судебно-медицинской экспертизы имеет несколько отделов: 1) отдел по судебно-медицинскому освидетельствованию живых лиц, или судебно-медицинская амбулатория; 2) отдел по судебно-медицинскому исследованию трупов (морг) с судебно-гистологическим отделением; 3) отдел по исследованию

вещественных доказательств (судебно-медицинская лаборатория), включающий судебно-медицинское, судебно-химическое и физико-техническое отделения (см. схему).



Структура Бюро судебно-медицинской экспертизы органов здравоохранения.

ЭКСПЕРТЫ-ХИМИКИ, ИХ ОБЯЗАННОСТИ И ПРАВА

Производство судебно-химических анализов поручается экспертам-химикам, должности которых занимают лица с высшим фармацевтическим образованием и специальной подготовкой по токсикологической химии. Общую подготовку по токсикологической химии они получают в фармацевтических институтах или на фармацевтических факультетах медицинских институтов. Для получения специальной подготовки провизоры, избравшие токсикологическую химию в качестве своей основной специальности, откомандировываются на 4—5 месяцев в Научно-исследовательский институт судебной медицины Министерства здравоохранения СССР или (по указанию Главного судебно-медицинского эксперта Министерства здравоохранения СССР) в хорошо оснащенную и укомплектованную квалифицированными специалистами судебно-медицинскую лабораторию.

Усовершенствование экспертов-химиков проводится на факультете усовершенствования провизоров I Московского ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени медицинского института.

Все эксперты-химики в нашей стране являются должностными экспертами. Должностные эксперты (эксперты-химики, судебно-медицинские эксперты и т. д.) опираются на богатый научно-обобщенный опыт производства экспертиз, определенную научно-техническую базу и научно разработанную методику проведения исследований.

Основная обязанность эксперта-химика — производство по предложениям органов дознания, следствия и суда судебно-химических экспертиз. В отдельных случаях исследования производятся по поручениям судебно-медицинских экспертов и медицинских учреждений.

Порядок назначения и производства судебно-химической, судебно-медицинской, судебно-бухгалтерской или какой-либо другой экспертизы, а также права и обязанности экспертов предусмотрены УПК и ГПК¹ союзных республик.

Согласно УПК РСФСР, эксперт может быть вызван в любой стадии предварительного или судебного следствия (ст. 82) и должен дать объективное заключение по поставленным перед ним вопросам. За отказ или уклонение эксперта от выполнения своих обязанностей без уважительных причин или неявку без уважительных причин по вызову судебно-следственных органов, дачу ложного заключения эксперт несет уголовную ответственность по ст. 181 и 182 УК РСФСР (ст. 275 УПК). Если вопросы, предлагаемые эксперту, выходят за пределы его специальных знаний или представленные материалы недостаточны для дачи заключения, эксперт должен письменно сообщить органу или лицу, назначившему экспертизу, о невозможности дать заключение.

Суд или следствие назначает тот или иной вид экспертизы по своему усмотрению в том случае, когда для решения определенных вопросов необходимы «специальные познания в науке, технике, искусстве или ремесле» (ст. 78 УПК РСФСР). Лишь в немногих случаях УПК предусматривает обязательный вызов экспертов. К числу таких обязательных случаев относится необходимость установления причин смерти и характера телесных повреждений (ст. 79 УПК РСФСР).

Так как одной из причин смерти может быть отравление, то для установления возможности интоксикации, определения природы и количества ядовитых веществ наряду с судебно-медицинской экспертизой назначается и судебно-химическая экспертиза внутренних органов трупа или других вещественных доказательств.

¹ ГПК — Гражданский процессуальный кодекс.

Порядок назначения экспертизы предусмотрен ст. 184 УПК РСФСР, а ст. 187 и 189 трактуют вопрос о возможности проведения экспертизы в экспертном учреждении и вне его.

В случае недостаточной ясности или полноты заключения по первичной экспертизе может быть назначена дополнительная или повторная экспертиза, производство которой поручается тому же или другому эксперту (ст. 81 и 194).

По окончании исследования эксперт составляет заключение. Эксперт дает заключение от своего имени на основании произведенных исследований в соответствии с его специальными знаниями и несет за данное им заключение личную ответственность. В случае назначения нескольких экспертов им предоставляется право совещаться между собой и, если эксперты одной специальности приходят к общему мнению, подписать это заключение (всеми экспертами). Если у экспертов возникают разногласия, заключение каждый из них дает отдельно (ст. 80 УПК РСФСР).

Заключение эксперта является для судебно-следственных органов одним из доказательств (см. 69 УПК РСФСР) и обязательно для органов дознания, следователя, суда и прокурора, однако несогласие их с заключением должно быть мотивировано (ст. 80 УПК). Лицо, производящее дознание, следователь, суд и прокурор оценивают доказательства по своему внутреннему убеждению, основанному на всестороннем, полном и объективном рассмотрении всех обстоятельств дела в их совокупности, руководствуясь законом и социалистическим правосознанием (ст. 71 УПК).

Для разъяснения или дополнения данного экспертом заключения следователь имеет право допросить эксперта (ст. 192 УПК РСФСР), а на суде после оглашения экспертом заключения в целях получения разъяснения по заключению или дополнительных данных эксперту могут задавать вопросы судья, обвинитель, потерпевший, гражданский истец, гражданский ответчик и их представители, защитник и подсудимый (ст. 289 УПК РСФСР).

В соответствии с УПК РСФСР (ст. 82) эксперт имеет право: 1) знакомиться с материалами дела, относящимися к предмету экспертизы; 2) заявлять ходатайство о предоставлении ему дополнительных материалов, необходимых для дачи заключения; 3) с разрешения лица, производящего дознание, следователя, прокурора или суда присутствовать при производстве допросов и других следственных и судебных действий и задавать допрашиваемым вопросы, относящиеся к предмету экспертизы (см. также ст. 288 УПК РСФСР).

Эксперт, так же как и свидетель, потерпевший и другие участники уголовного процесса, не имеет права без разрешения следователя или прокурора разглашать данные предварительного следствия, о чем он дает подписку (ст. 139 УПК РСФСР).

УПК стремится обеспечить беспристрастность экспертизы, ее объективность. С этой целью УПК дает судебно-следственным

органам право в интересах граждан назначать и отводить экспертов (ст. 67 УПК РСФСР, а также ст. 66), назначать повторную экспертизу в случае признания первой недостаточно ясной или неполной.

В своих правах и обязанностях эксперты-химики приравниваются к судебно-медицинским экспертам. Одной из таких обязанностей является прохождение ими курсов усовершенствования один раз в течение 5—6 лет.

ПОРЯДОК ПРОИЗВОДСТВА И ДОКУМЕНТАЦИЯ СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКИХ ЭКСПЕРТИЗ

Порядок производства судебно-химических экспертиз предусмотрен «Правилами судебно-химической экспертизы вещественных доказательств в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий органов здравоохранения» (1957).

В соответствии с этими Правилами судебно-химическая экспертиза вещественных доказательств производится по требованиям органов дознания, следствия и суда (также по направлениям судебно-медицинских экспертов и, реже, медицинских учреждений) в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий бюро судебно-медицинской экспертизы. Представление об основных правилах проведения судебно-химической экспертизы дают приведенные ниже положения.

1. У эксперта-химика должна быть твердая уверенность в том, что исследуемый объект является тем самым, который был направлен на анализ с данными сопроводительными документами и что по пути в лабораторию объект не испытал никаких изменений, за исключением естественных процессов, происходящих в большинстве объектов судебно-химического исследования (трупный материал и другие объекты биологического происхождения):

а) перед началом любого судебно-химического анализа эксперт-химик должен прежде всего подробно ознакомиться с документами, представленными по делу, тщательно сверить надписи на банках и укупорках с данными, указанными в сопроводительных документах, проверить целостность укупорки и печатей и соответствие надписей на печатях тем, что указаны в сопроводительных документах;

б) после этого необходимо произвести наружный осмотр упаковки, а затем осмотреть объекты исследования. При вскрытии последних эксперт-химик должен соблюдать осторожность, чтобы не повредить тару объектов, не занести в объект части печати и упаковки, не утратить объекты исследования. Все свои наблюдения, полученные при осмотре вещественных доказательств и при дальнейшем исследовании их, он подробно записывает в рабочий журнал;

в) содержимое каждой укупорки необходимо подробно описать и взвесить (твердые объекты) или измерить (жидкие объекты). При описании отмечают: внешний вид, морфологический состав, цвет, запах, консервирование объекта, наличие посторонних включений с их характеристикой (кристаллы, семена, части растения и т. д.). Последние отбирают и исследуют отдельно или в случае необходимости направляют специалисту другой области (например, фармакогносту). При наличии консервирования объекта исследования чистым спиртом (что допускается, за исключением тех случаев, когда вопрос ставится о производстве судебно-химического исследования на наличие спиртов и нитритов) в лабораторию должна быть доставлена контрольная проба спирта в таком количестве, которое было употреблено для консервирования. В случае неприсылки контрольной пробы консерванта или использования недопустимого способа консервирования, например глицерином, формалином, фенолом и другими веществами, необходимо в акте судебно-химической экспертизы отметить неправильность консервирования и возможность влияния его на результаты экспертизы.

2. После ознакомления с сопроводительными документами, регистрации, осмотра, описания и изучения объектов исследования, производства предварительных проб эксперт-химик обязан составить точный и подробный план исследования. В случае наличия указаний на цель судебно-химической экспертизы вещественных доказательств в первую очередь производится исследование на упомянутые в документах вещества. Однако нередко из материалов дела, наружного осмотра объектов, предварительных проб и предварительных данных вытекает необходимость расширить исследование, что также входит в обязанность эксперта-химика.

3. Судебно-химическая экспертиза вещественных доказательств должна быть начата в день их поступления вследствие возможности разложения некоторых химических веществ (синильная кислота, атропин, кокаин и др.) в процессе хранения объекта. В регистрационном и рабочем журналах отмечается дата поступления вещественных доказательств в лабораторию и дата начала и окончания судебно-химического исследования.

4. Для производства судебно-химической экспертизы расходуется лишь часть доставленного материала, например $\frac{1}{3}$ его. Вторая часть материала может быть израсходована (в случае необходимости) для проверочного исследования или количественного определения самим экспертом-химиком. Последняя часть отсылается учреждению, направившему материал на судебно-химическое исследование или хранится в соответствии с приказом министра здравоохранения СССР № 166 (Приложение № 4).

При поступлении в лабораторию малых количеств материала (например, до 100 г внутренних органов трупа) эксперт-химик имеет право израсходовать его полностью, о чем ставит в известность лицо, направившее материал в лабораторию.

При подозрении на отравление в случае направления на анализ биологического материала исследуют в отдельности: 1) желудок с содержимым; 2) тонкий кишечник с содержимым; 3) толстый кишечник; 4) печень с желчным пузырем; 5) почку с мочой; 6) легкие, селезенку, сердце и кровь; 7) головной мозг и часть спинного мозга.

Объединение биологического материала для анализа в две навески: 1) органы желудочно-кишечного тракта; 2) паренхиматозные органы — возможно лишь в исключительных случаях.

5. Судебно-химическая экспертиза по одному делу от начала до конца выполняется одним экспертом-химиком, которому поручено ее выполнение и за которую он несет ответственность. При этом все основные операции, связанные с изолированием тех или иных веществ, качественным обнаружением и количественным определением их, эксперт-химик выполняет лично.

6. Каждое судебно-химическое исследование ведется как количественное исследование, в которое оно и может быть превращено в любой стадии анализа. Объекты для всех исследований берутся по весу, а получаемые при анализе дистилляты, фильтраты и т. д. измеряются.

7. При выборе способов изолирования различных химических веществ из объектов исследования биологического происхождения, а также методов качественного обнаружения и количественного определения эксперт-химик должен выбрать те, которые проверены и достаточно изучены применительно к химико-токсикологическому анализу, в силу чего полученные результаты исследования могут служить убедительным доказательством наличия тех или иных веществ. При проведении судебно-химического исследования применяются только те методы и реакции, с которыми эксперт-химик познакомился ранее, овладел ими, знает все условия их производства, может учесть все ошибки, которые возможны при их применении. На судебно-химическом исследовании нельзя учиться, а можно применять к нему только изученное.

Везде, где только можно, необходимо производить несколько различных реакций, чтобы совпадение их результатов исключало возможность ошибки.

Конкретную помощь в выборе методов изолирования, обнаружения и определения ряда химических веществ оказывают методические письма, издаваемые Главным судебно-медицинским экспертом Министерства здравоохранения СССР, которые составляются после всесторонней проверки метода на судебно-химическом материале.

Желательно при выборе методов обнаружения химических веществ останавливать выбор на тех реакциях, продукты которых могли бы сохраниться для представления их органам дознания, следствия и суда в качестве *corpus delicti* (вещественного доказательства). В некоторых случаях чрезвычайно полезно результат той или иной реакции сопоставить с результатами реакции, проведенной с заведомо известным веществом.

8. При положительных результатах судебно-химического исследования на наличие атропина, стрихнина, никотина и некоторых других веществ, химические реакции обнаружения которых недостаточно специфичны, исследование должно дополняться фармакологическим испытанием на животных. Последнее в простейших случаях, как, например, нанесение вещества на спинку лягушки при подозрении на стрихнин или никотин, введение в глаз кошки вещества при подозрении на атропин, производится экспертом-химиком, а в более сложных — фармакологом.

9. Количественное определение производится во всех случаях, когда это возможно и когда имеются соответствующие методики определений. Количества найденных веществ относят к 100 г исследованного объекта и выражают в весовых единицах.

10. Обо всех проделанных операциях, реакциях, итогах наблюдений ведется подробная запись в рабочем журнале эксперта-химика. Здесь же записываются все данные и расчеты, связанные с количественными определениями. Эксперт-химик не имеет права держать что-либо в своей памяти, записывать данные и расчеты по судебно-химическому исследованию на отдельных листах бумаги. Он обязан по требованию суда или при каких-либо сомнениях в правильности произведенного исследования представить не только акт судебно-химической экспертизы, составленный на основании записей в рабочем журнале, но и журнал со всеми черновыми записями в нем.

11. С момента получения вещественных доказательств на эксперте-химике лежит ответственность за охрану их:

а) от преступных посягательств со стороны лиц, заинтересованных в подмене объектов исследования, уничтожении их, введении в них каких-либо ядовитых или сильнодействующих веществ. Для предотвращения таких случаев судебно-химическое отделение судебно-медицинской лаборатории по окончании работы обязательно запирает и опечатывает печатью эксперта-химика. В лаборатории, где производится судебно-химическое исследование, не имеют права находиться посторонние лица и не должны производиться работы с ядовитыми и сильнодействующими веществами. Вещественные доказательства на протяжении всего времени исследования также должны находиться в запечатанном помещении. По окончании производства экспертизы с вещественными доказательствами поступают согласно правилам

хранения и уничтожения вещественных доказательств в судебно-медицинских лабораториях;

б) от попадания в объекты исследования искомых веществ с частями печати или укупорки, с реактивами или посудой. Для предотвращения попадания искомых веществ с посторонним предметом необходимо осторожно вскрывать пакеты и укупорки с вещественными доказательствами и предъявлять особые требования к реактивам, употребляемым в судебно-химическом анализе, и к химической посуде. Химик, не полагаясь на обслуживающий персонал, при пользовании химической посудой и приборами для производства судебно-химического анализа должен обязательно лично убедиться в их чистоте. Это особенно важно в связи с тем, что в подавляющем большинстве случаев эксперту-химику приходится обнаруживать микроколичества тех или иных искомых веществ и применять микро- и полумикрометоды анализа;

в) от смешения различных объектов исследования между собой. Во избежание смешений желательно одновременно производить лишь один, максимум два анализа. В последнем случае необходимо не группировать рядом одинаковые операции, относящиеся к различным анализам. Во избежание возможных ошибок необходимо на всех чашках, колбах, стаканах делать соответствующие надписи (например, ставить номер экспертизы).

12. Несмотря на то что всегда нужно стремиться не задерживать результаты судебно-химической экспертизы, важно помнить, что необоснованная поспешность может принести непоправимый вред и направить по ложному пути все следствие. Отсюда вытекает необходимость тщательно обдумывать результаты судебно-химического исследования, просмотреть, где это необходимо, соответствующую литературу, дать оценку тем или иным реакциям и методам, иногда даже произвести повторное исследование прежде, чем будет дано заключение по судебно-химическому анализу.

13. Судебно-химические исследования вещественных доказательств (как и любой другой экспертизы вещественных доказательств) очень ответственны. Поэтому на всех стадиях производства исследований (экспертиз) они оформляются соответствующими документами. Так, на первой стадии—поступление вещественных доказательств в лабораторию для производства исследования—необходимо, чтобы вместе с вещественными доказательствами и сопроводительным документом в лабораторию были доставлены постановления органов дознания или следствия о назначении судебно-химической экспертизы вещественных доказательств или определение суда. Без такого документа судебно-медицинская лаборатория не может принять вещественные доказательства на исследова-

ние. Постановление, в котором излагаются обстоятельства дела, перечисляются подлежащие исследованию предметы и четко формулируются вопросы, требующие разрешения, является основным документом, направляющим все исследование, ставящим перед экспертом-химиком те или иные задачи, обуславливающим план всего анализа.

Правильному направлению судебно-химического исследования служат и другие сопроводительные документы. Имеют значение протокол осмотра места происшествия и изъятия вещественных доказательств, выписка из истории болезни, акт судебно-медицинского исследования трупа и другие документы.

Имели место случаи, когда только наличие этих документов позволило эксперту-химику применить особую методику исследования или расширить границы судебно-химического анализа и тем самым помочь органам дознания, следствия и суда.

Из многочисленных практических примеров можно привести один, когда судебно-химическим исследованием детской одежды, загрязненной каким-то желтым веществом, и содержимого из-под ногтей двух детей удалось с положительным результатом произвести исследование на наличие пара-нитроанилина, как правило, не входящего в круг судебно-химического исследования. Правильному направлению судебно-химического анализа помог следователь, сообщивший, что порошок, которым, по его предположению, была испачкана одежда детей, был принесен с производства, а дети «напудрившиеся» этим порошком, через несколько минут выглядели «черными» (синюха).

Согласно «Правилам», судебно-медицинская лаборатория имеет право запросить недостающие документы, если они не присланы, и даже задержать производство исследования.

Причина высоких требований к оформлению «направления» на экспертизу лежит в исключительной ценности вещественных доказательств для органов дознания, следствия и суда, часто в неповторимости их.

В то же время, если органы дознания, следствия или суда недостаточно обеспечили правильное направление исследования, не сформулировали четко своих вопросов, возможно непроизводительное расходование ценных вещественных доказательств.

Проф. А. В. Степанов в первом издании своего руководства по судебной химии приводил пример, когда следователь направил эксперту-химику на анализ воду с предложением «произвести анализ». Химик добросовестно исследовал воду на наличие ядовитых веществ, а также загрязнений, израсходовал вещественное доказательство, но не мог предугадать вопроса следователя: «Не содержит ли вода следов крови?»

Вторая стадия — документация в процессе производства и третья — написание акта судебно-химической экспертизы. Все поступающие на экспертизу вещественные доказательства и документы к ним прежде всего регистрируются по определенной форме, предусмотренной правилами судебно-химического исследования.

Регистрация производится в специальной книге, листы которой пронумерованы, а сама книга прошнурована, опечатана

печатью и подписана начальником бюро судебно-медицинской экспертизы.

Регистрационная книга дает возможность обеспечить строгий учет вещественных доказательств, помогает эксперту-химику быстро ориентироваться в ответах на запросы по экспертизам, а также составлять отчеты.

Каждая экспертиза обязательно заканчивается составлением акта (заключения) судебно-химической экспертизы. Основным письменным источником для составления акта является рабочий журнал эксперта-химика, в котором ежедневно производятся все записи, связанные с исследованием вещественных доказательств (навеска вещества для того или иного вида исследования, основные операции, результаты качественных реакций, данные количественных определений, расчеты и т. д.).

Рабочий журнал, как и регистрационная книга экспертиз в отделении, представляет собой пронумерованную, прошнурованную, опечатанную печатью и подписанную начальником бюро судебно-медицинской экспертизы книгу. Он выдается каждому эксперту-химику под расписку, а по использовании сдается на хранение в канцелярию бюро. Все записи, связанные с осмотром вещественных доказательств и производством судебно-химического исследования, производятся только в этом журнале; недопустимо делать их на каких-либо отдельных листах, в черновиках и т. п.

Юридическим документом произведенной судебно-химической экспертизы является акт судебно-химической экспертизы. Акт пишется в книге актов, оформленной так же, как рабочий журнал, выдаваемой каждому эксперту-химику.

Акт составляется по определенной форме. Он имеет заголовок: «Акт № ... судебно-химической экспертизы вещественных доказательств по делу о ...»¹ и состоит из трех частей: введения, описательной части и заключения. Введение и описательная часть составляют протокол экспертизы. В описательную часть входят разделы: «Наружный осмотр» и «Химическое исследование» (там, где это необходимо, химическому исследованию предшествует «Исследование под микроскопом»).

Во введении, согласно Правилам судебно-химического исследования и УПК РСФСР (ст. 191), указывается:

- 1) время (начало и окончание) производства экспертизы;
- 2) основание для производства экспертизы (постановление о назначении судебно-химической экспертизы с указанием фамилии следователя и даты), номер и дата сопроводительного документа;

¹ Если судебно-химическое исследование производится по поручению судебно-медицинского эксперта или медицинского учреждения, а не судебно-следственных органов, то по окончании его составляется «Акт №... судебно-химического исследования».

3) место производства экспертизы (название судебно-медицинской лаборатории);

4) кем выполнена экспертиза (фамилия, имя, отчество, образование, специальность, степень, звание и квалификационная категория, занимаемая должность эксперта-химика);

5) какие вещественные доказательства и по какому делу подверглись экспертизе;

6) кто присутствовал при производстве экспертизы;

7) цель экспертизы или вопросы, поставленные на разрешение экспертизы (последние приводятся дословно, в изложении представителей следственных и судебных органов);

8) под заголовком «Обстоятельства дела» кратко излагается содержание материалов дела.

В разделе «Наружный осмотр» подробно описываются вещественные доказательства: упаковка, надписи на банках, склянках, ящиках, коробках, морфологический состав объектов, вес, цвет, запах, реакция на лакмус и другие индикаторы, консервирование.

В разделе «Химическое исследование» дается подробное описание примененных методов, техники исследования вещественных доказательств и результатов исследований.

При описании «Химического исследования» отмечается количество объекта, минерализата, дистиллята, извлечения и т. п., израсходованного на каждую операцию. Подробно описывается весь ход судебно-химического анализа: методы изолирования и обнаружения ядовитых и сильнодействующих веществ и наблюдавшиеся при этом явления (цвет, осадок, образование кристаллов и т. д.). Описывая результаты исследования, эксперт-химик не должен в акте судебно-химической экспертизы допускать выражений: «Получалась положительная реакция», «Результат реакции отрицательный», «Испытание соляной кислотой показало наличие солей серебра» и т. д., а также не должен ссылаться на автора того или иного метода, приводить формулы и уравнения реакций. Количественное определение ядовитых и сильнодействующих веществ должно быть изложено так, чтобы описанная методика и расчет давали возможность судить о достоверности результатов определения.

В заключении на основании описания судебно-химического исследования сначала перечисляются найденные вещества с указанием их количеств, затем ненайденные вещества и, наконец, по пунктам приводятся ответы на вопросы (в пределах компетенции эксперта-химика), поставленные органами дознания, следствия и суда.

Для оказания помощи судебно-следственным органам и судебно-медицинскому эксперту в заключение акта судебно-химической экспертизы, говоря о найденных исследованных веществах и их количествах, а также о веществах, не найденных при анализе, эксперт-химик должен одновременно дать оценку полу-

ченными результатами, исходя из разрешающих возможностей примененных методов анализа и особенностей вещественных доказательств и химических веществ, найденных или не найденных проведенным анализом¹.

Если в процессе работы эксперт-химик установит обстоятельства, имеющие значение для дела, но по которым ему не были поставлены вопросы, он указывает на это в заключении (ст. 191 УПК РСФСР).

На вопросы, лежащие вне компетенции эксперта-химика, ответ в заключительной части акта судебно-химической экспертизы не дается. В сопроводительном документе к акту судебно-химической экспертизы в таких случаях эти вопросы перечисляются и указываются (по возможности), в компетенции какого специалиста могут находиться ответы на них.

Акт судебно-химической экспертизы вещественных доказательств подписывается экспертом-химиком, производившим экспертизу.

Машинописный текст акта (копия) и сопроводительный документ к нему отсылают учреждению или лицу, направившему вещественные доказательства в лабораторию для исследования.

Использование для составления актов судебно-химической экспертизы вещественных доказательств заранее заготовленных бланков, например анкетного типа, категорически запрещено.

Эксперт-химик всегда должен помнить о той большой ответственности, которую он несет за ответы в акте судебно-химической экспертизы. Неосторожное, недостаточно точное заключение эксперта может повести к искажению направления дела и вместо помощи обвиняемому, органам дознания, суда, следствия или медицинскому учреждению принести непоправимый или трудно исправимый вред.

Проф. А. В. Степанов совершенно справедливо указывал, что всякое судебно-химическое исследование является по существу научным исследованием и отличается от чисто научного исследования только меньшей широтой заключения, касающегося лишь отдельного частного случая². Заключение по акту судебно-химической экспертизы является поэтому научным выводом по поставленным перед экспертом-химиком вопросам и требует от него применения всех его теоретических знаний, практического опыта, умения строго обсудить и убедительно обосновать полученные при проведении экспертизы данные.

В акте судебно-химической экспертизы и заключении материал исследования должен быть изложен с предельной ясностью и так, чтобы второе лицо, которому может быть поручена проверка результатов первого исследования экспериментальным

¹ Рубцов А. Ф. Ж. Судебно-медицинская экспертиза, 1972, № 1, с. 41—45.

² Степанов А. В. Судебная химия (токсикологический анализ) и определение профессиональных ядов. Изд. 3-е. Медгиз. М., 1947, с. 10.

путем, а также и по материалам дела (повторная экспертиза), идя указанным в акте экспертизы путем, могло бы прийти к тем же выводам.

Акт должен быть написан аккуратно, все исправления, вписанные и зачеркнутые места должны быть оговорены и скреплены подписью эксперта-химика. К акту судебно-химической экспертизы по возможности должны быть приложены постоянные препараты или микрофотографии полученных кристаллов, налетов (например, в трубке Марша), продуктов реакций (например, берлинской лазури), подтверждающих правильность выводов.

Документы, сопровождающие вещественные доказательства в лабораторию, хранятся в отделении до окончания исследования в сейфе или запирающемся шкафу, который опечатывают по окончании работы.

Вещественные доказательства в процессе производства исследования хранят в шкафу, а скоропортящиеся — в холодильнике, которые запираются и опечатываются.

По окончании исследования документы вместе с актом судебно-химической экспертизы и сопроводительным документам передаются в бюро судебно-медицинской экспертизы.

С вещественными доказательствами поступают согласно правилам хранения и уничтожения вещественных доказательств в судебно-медицинских лабораториях (Приложение № 4 к приказу министра здравоохранения СССР № 166 от 10/IV 1962 г.).

§ 5. ПЛАН ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Химико-токсикологический анализ начинается, как правило, с ознакомления с материалами дела и составления плана исследования.

Особенно велико значение заранее продуманного плана исследования при судебно-химических анализах различных вещественных доказательств, в частности, внутренних органов трупа человека.

Объекты химико-токсикологического анализа в большинстве своем неповторимы: нельзя второй раз взять на анализ тот же самый желудок, ту же самую почку, те же самые остатки лекарств, пищи и т. п. Часто нельзя взять повторно ту же самую кровь или мочу больного при подозрении на отравление. Поэтому объекты химико-токсикологического исследования представляют большую ценность для судебно-следственных органов, судебных медиков, врачей-токсикологов, врачей-клиницистов.

План химико-токсикологического анализа определяется:

- поставленными вопросами;
- данными сопроводительных документов (обстоятельства

дела, выписка из истории болезни, акт судебно-медицинского исследования трупа и другие материалы);

- наружным осмотром объектов исследования (характер объекта, окраска, специфический запах, наличие посторонних включений и т. д.).

Для составления плана химико-токсикологического анализа имеет значение следующее.

УСТАНОВЛЕНИЕ ХАРАКТЕРА ОБЪЕКТА, ЕГО КОНСИСТЕНЦИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТАВА

При исследовании внутренних органов трупа важно установить, какие органы или части их доставлены на исследование, при жидких объектах — вязкая или подвижная жидкость, при порошкообразных — аморфное или кристаллическое вещество и каков вид кристаллов и т. д.

УСТАНОВЛЕНИЕ НАЛИЧИЯ КОНСЕРВИРОВАНИЯ ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Консервирование некоторых объектов (например, внутренние органы трупа) при транспортировке их на большие расстояния допускается только чистым этиловым спиртом.

Консервирование этиловым спиртом не должно иметь места, если объекты направлены для исследования на наличие этилового спирта или нитритов. Установить факт консервирования при осмотре объекта исследования важно, так как некоторые дальнейшие химические операции, например минерализация органических веществ концентрированными серной и азотной кислотами, несовместимы с наличием спирта в объекте исследования и потребуют его удаления. Если подлежащий исследованию материал консервирован этиловым спиртом, об этом обычно можно найти указание в акте судебно-медицинского исследования трупа или других препроводительных документах. Иногда такие указания отсутствуют.

В тех случаях, когда доставленный объект консервирован этиловым спиртом, вместе с объектами исследования в лабораторию должна быть направлена контрольная проба того же спирта в тех количествах, которые были применены для консервирования. Если контрольная проба спирта отсутствует, химик обязан составить акт осмотра объектов исследования и отметить отсутствие контрольной пробы консерванта. Акт отсылается судебно-следственным или другим органам, приславшим объект на исследование, с указанием на неправильности, допущенные при направлении объектов исследования в лабораторию.

Отмечаются случаи (очень редко), когда направляемый на химико-токсикологический анализ материал консервируется формалином, глицерином, фенолом и другими веществами, введение

которых в объект исследования оказывает вредное влияние на результаты анализа и рассматривается как «преступное» консервирование. Такое вещество, как формалин, например, само является ядом и входит в круг химического исследования. Формалин, введенный в объекты исследования, усложняет работу эксперта: а) затрудняет обнаружение метилового спирта, аналитические реакции которого основаны на превращении его в формальдегид; б) способствует уничтожению ряда химических веществ, которые токсикология рассматривает как ядовитые (например, NH_3 , HCN); в) затрудняет и усложняет судебно-химическое исследование на целый ряд других веществ.

Не менее вредными в качестве консервантов, затрудняющих дальнейшее химическое исследование, являются фенол и глицерин.

В случаях, когда формалин по резкому характерному запаху обнаружен химическими реакциями, необходимо составить акт с указанием возможности влияния формалина на результат химического анализа и переслать этот акт органам, направившим объекты исследования в лабораторию.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАПАХА ОБЪЕКТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Специфический запах некоторых химических веществ может дать химику ценные наводящие указания и ориентировать его в составлении плана и проведении химико-токсикологического анализа. Примерами могут служить запах горького миндаля при наличии синильной кислоты, нитробензола или бензойного альдегида; запах этилового спирта, особенно денатурированного (запах пиридиновых оснований); характерный запах сивушных масел, фенола, дихлорэтана и др. Продукты гниения биологического материала, естественно, могут маскировать запах тех или иных веществ.

ИЗУЧЕНИЕ ОКРАСКИ ОБЪЕКТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение окраски объекта исследования нередко дает ценные наводящие указания. Можно наблюдать, например, характерное желтое окрашивание при наличии в объектах исследования пикриновой кислоты, акрихина, азотной кислоты (ксантопротеиновая реакция на белок), хроматов, некоторых анилиновых красителей. Зеленое, синее или фиолетовое окрашивание встречается иногда при солях меди и некоторых анилиновых красителях. Черное окрашивание (с обугливанием) слизистой оболочки желудка или одежды может дать указание на наличие концентрированной серной кислоты и т. д.

Из многочисленных материалов научно-исследовательского института судебной медицины можно привести ряд примеров, как окраска объекта исследования помогла правильно ориенти-

роваться в составлении плана исследования, а судебно-следственным органам позволила сделать из судебно-химического исследования определенные правильные выводы. Так, например, изумрудно-зеленая окраска содержимого желудков коров и лошадей в одном случае и горохового супа — в другом ориентировала химика на определение в первую очередь наличия соединений мышьяка и меди, а судебно-следственным органам дала возможность выяснить вопрос об источнике отравления (швейнфуртская зелень). Розовая окраска кристаллического остатка в чайной чашке помогла решить вопрос о том, что содержащийся в ней остаток сулемы, окрашенный эозином, мог быть медицинским таблетированным препаратом сулемы. Фиолетовая окраска тканей человека и доставленной жидкости навела на мысль, что примененная ошибочно вместо лекарства (наружно) жидкость может представлять собой химические фиолетовые чернила.

ОСМОТР И АНАЛИЗ ИНОРОДНЫХ ВКЛЮЧЕНИЙ

Доставленные объекты исследования тщательно осматривают сначала невооруженным глазом, а затем с помощью лупы и даже под микроскопом. При таком предварительном исследо-

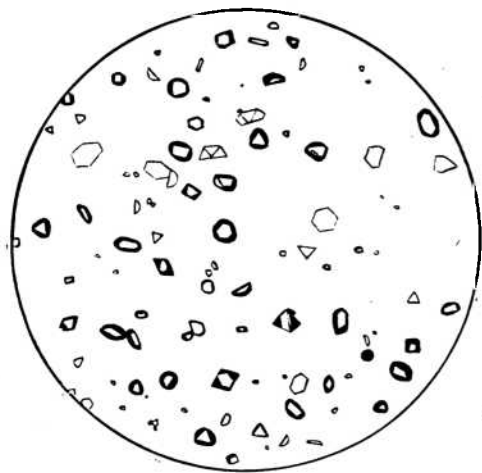


Рис. 1. Кристаллы мышьяковистого ангидрида.

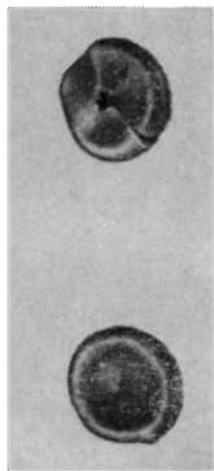


Рис. 2. Семена чилибухи.

вании объекта в нем можно найти инородные включения: фарфоровидные крупинки или осадок As_2O_3 , призматические кристаллы нитрата стрихнина, зеленые частицы надкрылий шпанских мушек, семена растений (иногда ядовитых), другие части

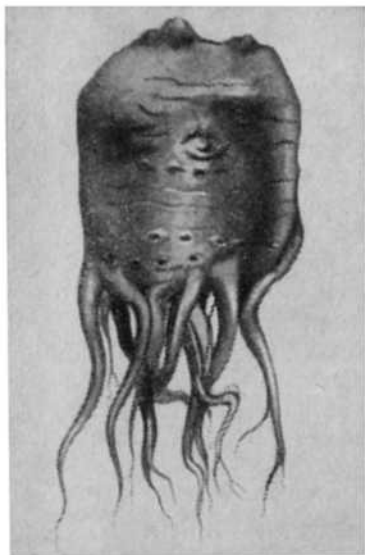


Рис. 3. Корневище веха ядовитого.

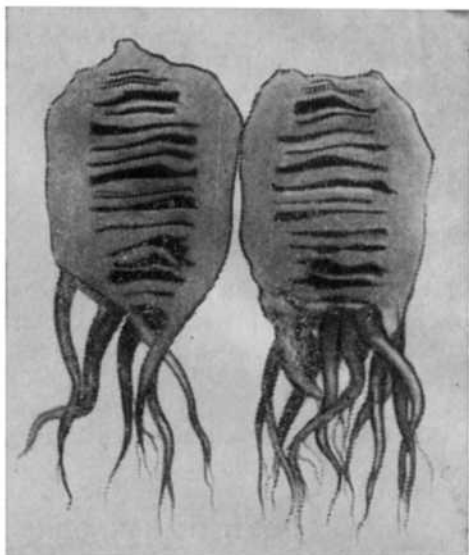


Рис. 4. Корневище веха ядовитого в разрезе.

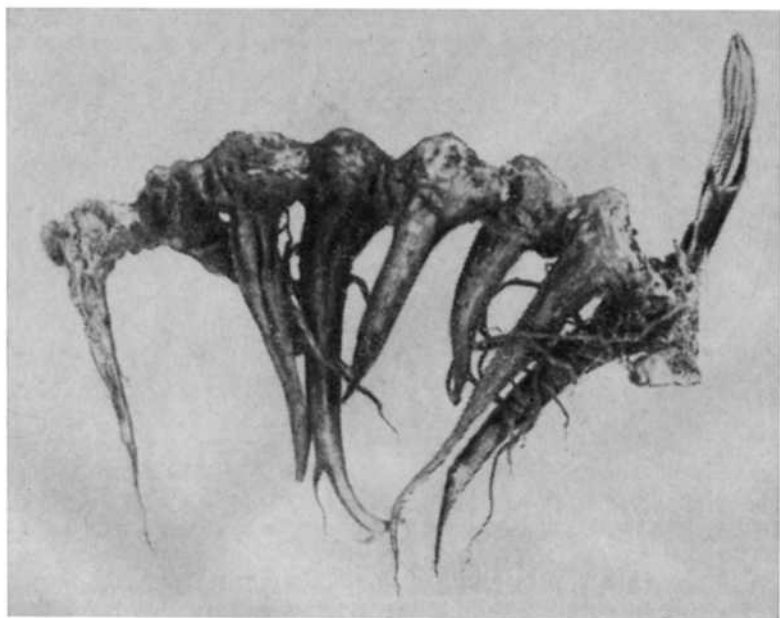


Рис. 5. Клубни аконита джунгарского.

растений и т. д. (рис. 1—6). Все подозрительные инородные включения отбирают при помощи чистого пинцета и затем исследуют отдельно. При анализе частей растений, грибов, семян; частиц надкрылий шпанских мушек, кусочков индийской конопли (рис. 6) и т. п. полезна консультация специалиста, а иногда даже передача части исследования фармакогносту. Для отделения твердых включений при осмотре некоторых объектов, на-

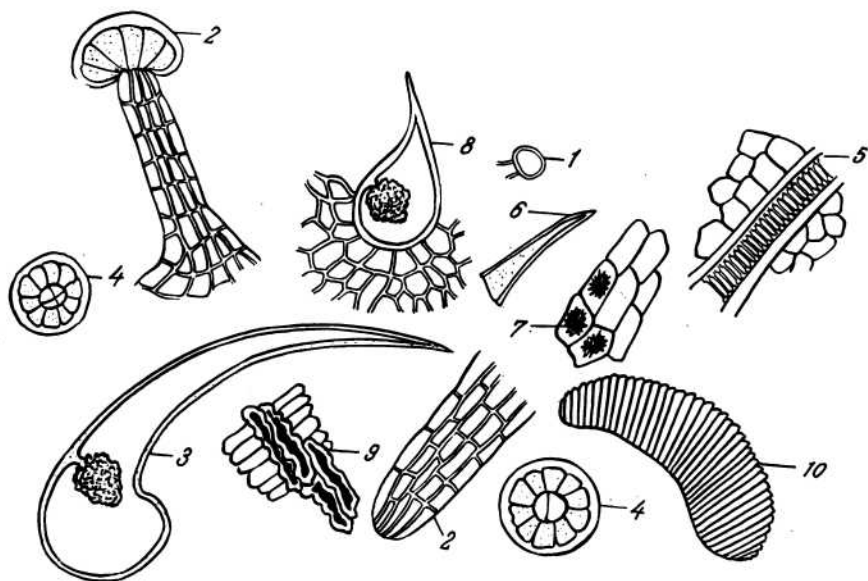


Рис. 6. Смола индийской конопли.

1 — железистые волоски с одноклеточной головкой; 2 — многоклеточные ножки; 3 — волоски со вздутым основанием; 4 — круглые сидячие железы; 5 — обрывок сосуда с млечниками; 6 — бородавчатые волоски эпидермиса стебля; 7 — обрывок мезофилла с друзами оксалата кальция; 8 — простые короткие волоски со вздутым основанием; 9 — обрывок механического слоя плода; 10 — пыльник.

пример желудка с содержимым, рвотных масс и др., иногда удобно смешать их с дистиллированной водой, слить в конический сосуд или отцентрифугировать в пробирке и только после этого выделившийся осадок исследовать макро- и микроскопическими методами. Такое же отделение осадка и исследование его производят, если объектом исследования является жидкость, содержащая взвесь или осадок твердых частиц.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕАКЦИИ СРЕДЫ

Определение реакции среды может помочь химику расширить или, наоборот, сократить объем химико-токсикологического анализа. Реакцию среды определяют обычно не только с помощью

лакмуса, но и с помощью других индикаторов: конго, фенолфта-
леина, универсального индикатора и др.

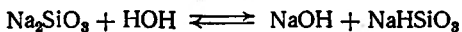
Для определения реакции среды небольшое количество из-
мельченного твердого объекта (внутренние органы трупа, содер-
жимое желудка и т. д.) смешивают в пробирке с небольшим
количеством дистиллированной воды, имеющей нейтральную на
лакмус реакцию. В две фарфоровые чашки или на фарфоровые
пластинки помещают рядом (но без соприкосновения друг
с другом) по две лакмусовые бумажки — красную и синюю.
Части водной вытяжки из объекта при помощи оплавленной
стеклянной палочки наносят на лакмусовые бумажки. На две
другие, лежащие рядом бумажки (красную и синюю), наносят
капли дистиллированной воды. По изменению окраски лакмуса
судят о реакции среды. Бумажки, смоченные дистиллированной
водой, являются контрольными. При исследовании реакции сре-
ды объекта на лакмус нельзя забывать, что из стекла химиче-
ской посуды могут извлекаться следы щелочи, которая нейтра-
лизует водную вытяжку из объекта исследования или сообщает
ей щелочную реакцию. Поэтому необходима соответствующая
предварительная проверка употребляемой для определения
реакции среды химической посуды. Где это возможно, желатель-
но применение посуды, из которой вода не извлекает щелочи
даже при кипячении.

Кислая реакция объекта на лакмус может быть
обусловлена наличием: 1) малых количеств органических кис-
лот, образующихся в результате естественно происходящих
в объекте исследования (внутренние органы трупов) процессов
кислотного брожения, вызываемого бактериями; 2) свободных
кислот; 3) кислых солей сильных кислот; 4) солей тяжелых ме-
таллов.

Кислая по лакмусу реакция объекта исключает возможность
дальнейшего химико-токсикологического исследования на нали-
чие едких щелочей. При кислой реакции объекта по лакмусу
для составления плана дальнейшего исследования необходимо
определить реакцию среды еще и по красной бумажке конго
или с помощью универсальной индикаторной бумаги. Красная
бумажка конго изменяет цвет в синий в присутствии свободных
минеральных кислот или органических кислот в больших кон-
центрациях, последние обычно не обусловлены естественным
нахождением их в исследуемом материале (желудок с содер-
жимым, рвотные массы). Положительный результат испытания
бумажкой конго (посинение) ориентирует на производство ис-
следования в первую очередь на наличие минеральных или
органических кислот, введенных в объект исследования извне,
а не являющихся его естественной составной частью.

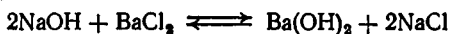
Щелочная реакция объекта по лакмусу указывает на наличие
в объекте исследования гидроксильных ионов. В свою очередь
значительное количество этих ионов в объекте исследования

может быть обусловлено: 1) наличием карбонатов, а также и растворимых силикатов, дающих ионы OH^- вследствие гидролиза:

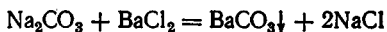


2) наличием едких щелочей, в том числе и гидрата окиси аммония; 3) щелочным брожением биологического материала; при этом в качестве продуктов щелочного брожения образуются аммиак и сероводород; 4) наличием некоторых легкогидролизуемых солей слабых кислот и сильных оснований (KCN , NaNO_2 , KNO_2 и др.).

Для предварительного исследования на наличие едких щелочей, карбонатов или растворимых силикатов (в случае щелочной по лакмусу реакции) продельвают следующий опыт: 1—2 мл водного извлечения из объекта исследования помещают в пробирку из твердого стекла, не отдающего щелочей. Прибавляют 1—2 капли спиртового раствора фенолфталеина (1:1000) — наблюдается розовое или красное окрашивание, обусловленное гидроксильными ионами. К окрашенной жидкости добавляют избыток раствора хлорида или нитрата бария и взбалтывают. При наличии едких щелочей окраска фенолфталеина не исчезает (может несколько ослабнуть), так как гидроксильные ионы в жидкости сохраняются:



При наличии карбонатов и растворимых силикатов окраска фенолфталеина от действия хлорида бария исчезает:



Реакция чувствительнее при испытании по лакмусу, что важно для обнаружения едкой щелочи в присутствии карбонатов. Для этого 1—2 мл испытуемой водной вытяжки смешивают в фарфоровой чашке с избытком раствора хлорида бария, нагревают и часть (1—2 мл) отстоявшейся жидкости вновь испытывают 1—2 каплями этого же раствора (проверка). При отсутствии помутнения каплю жидкости наносят на красную лакмусовую бумажку, помещенную на фарфоровую пластинку. Рядом кладут красную лакмусовую бумажку, смоченную дистиллированной водой, имеющей нейтральную по лакмусу реакцию. Сравнение окрасок двух лакмусовых бумажек дает представление о наличии свободных гидроксильных ионов, следовательно, покажет наличие едкой щелочи. В присутствии гидрата окиси аммония красная лакмусовая бумажка, посиневшая от действия исследуемой жидкости, обработанной избытком раствора хлорида бария, на воздухе принимает первоначальную красную окраску.

Для предварительного испытания на наличие NH_4OH и H_2S (гниение) поступают следующим образом: часть объекта исследования (содержимое желудка, рвотные массы) щелочной реак-

ции по лакмусу помещают в маленькую коническую колбу. Отверстие колбы закрывают корковой пробкой, к нижней поверхности которой прикреплены 2 или 3 бумажки: а) влажная красная лакмусовая бумажка; б) бумажка, смоченная щелочным раствором ацетата свинца, и в) бумажка, смоченная щелочным раствором сульфата меди. При испытании могут наблюдаться различные результаты.

1. Красная лакмусовая бумажка, а также смоченная CuSO_4 («медная») бумажка принимают синее окрашивание, причем на воздухе посиневшая лакмусовая бумажка с течением времени вновь краснеет; бумажка, содержащая ацетат свинца («свинцовая») остается неокрашенной; в таком случае можно предположить наличие введенного в объект исследования аммиака.

2. Если красная лакмусовая и «медная» бумажки синеют, «свинцовая» бумажка буреет или темнеет, то в объекте исследования содержится аммиак и сероводород, т. е. начались процессы гниения, и производить исследование на наличие аммиака уже невозможно.

§ 6. МЕТОДЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ (ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

Наиболее сложными объектами химико-токсикологического анализа являются различного рода биологический материал и главным образом материал животного происхождения: внутренние органы и ткани трупа человека, моча, кровь, пищевые продукты и т. п. Именно при исследовании этих объектов особенно наглядно проявляется специфика химико-токсикологического анализа. Методы, применяемые в токсикологической химии, поэтому и рассматриваются на примерах анализа этих наиболее сложных объектов.

Методы токсикологической химии включают: 1) изолирование ядовитых и сильнодействующих веществ из биологического материала; 2) очистку выделенных из биологического материала веществ; 3) качественное обнаружение и 4) количественное определение выделенных соединений. Способы изолирования имеют очень большое значение в токсикологической химии.

В зависимости от природы и свойств химических веществ, относимых токсикологией к числу ядовитых, в токсикологической химии для выделения веществ органической природы применяют:

- изолирование дистилляцией с водяным паром;
- изолирование подкисленным 96° или 70° этиловым спиртом (алкалоиды, ряд синтетических веществ, гликозиды);
- изолирование подкисленной водой (алкалоиды, синтетические лекарственные вещества и др.);

- изолирование подщелоченной водой (некоторые органические кислоты, вещества фенольного характера);
- изолирование различными органическими растворителями (остаточные количества пестицидов и др.).

Для изолирования веществ неорганической природы используются:

- минерализация (соединения металлов и мышьяка);
- диализ (кислоты, щелочи, соли некоторых ядовитых кислот);
- озоление (фториды, кремнефтористые соединения).

Описание методик, более полная их характеристика и оценка приводятся в соответствующих разделах специальной части учебника.

Методы очистки. Изолированное из биологических объектов химическое вещество в подавляющем большинстве случаев представляет собой неоднородную смесь и непригодно для дальнейшего качественного и количественного анализа, особенно с применением таких физико-химических методов, как микрокристаллоскопия и оптические методы анализа. В то же время физико-химические методы анализа находят все более широкое применение в токсикологической химии и являются чрезвычайно перспективными, хотя и требуют сравнительно высокой степени чистоты анализируемого вещества.

Для очистки выделенных из биологического материала химических соединений в токсикологической химии применяются:

- возгонка и перекристаллизация;
- экстракция и реэкстракция;
- различные виды хроматографии и особенно хроматография в тонком закрепленном слое сорбента.

Наряду с другими достоинствами преимущество хроматографии в тонком слое заключается и в том, что она позволяет не только отделить (и разделить) искомые соединения от сопровождающих веществ (очистить вещество), но и способствует более полноценному обнаружению искомым веществ. Хроматография в тонком слое находит широкое применение в токсикологическом анализе барбитуратов, алкалоидов, различных лекарственных веществ, гликозидов, элементоорганических соединений и т. д.

Газожидкостная хроматография нашла применение в анализе так называемых летучих ядов (спирты — этиловый, метиловый и др., ацетальдегид, некоторые галогенопроизводные).

Методы качественного обнаружения. От качественных реакций, применяемых в токсикологической химии, требуется достаточно высокая чувствительность, характеризующаяся открываемым минимумом и предельной концентрацией (или границей обнаружения), специфичность и доказательность.

Для обнаружения ядовитых и сильнодействующих веществ не потеряли еще значения классические реакции качественного

макроанализа, хотя они далеко не всегда удовлетворяют из-за недостаточной чувствительности (известно, что в классическом микрохимическом анализе работают с количествами вещества от 0,1 до 1 г) и необходимости работать с большими объемами растворов (1—100 мл).

Гораздо больше для целей токсикологической химии применимы микрохимические методы, например капельный анализ — более чувствительный и более быстрый, микрокристаллоскопический анализ с элементами кристаллооптики, нашедший широкое применение в анализе органических, а также неорганических соединений и представляющий собой одну из разновидностей микрохимического анализа (как известно, при этом работают с количествами вещества от 0,001—0,01 г и даже меньше и с объемом 0,01—0,1 мл), а также хроматографический метод. Для идентификации некоторых органических веществ используется, кроме того, их спектральная характеристика.

Почти во всех разделах специальной части учебника приводятся наглядные примеры использования микрокристаллоскопии в токсикологической химии.

Метод микрокристаллоскопии был предложен в 1804 г. русским ученым Т. Е. Ловицем.

На перспективы применения этого метода к судебно-химическому анализу указывал еще Г. Драгендорф. Более 100 лет назад он писал: «Вполне понимая, что микроскопические исследования находятся еще в младенчестве, мы... предполагаем... что этой отрасли токсикологии предстоит блестящее будущее». И. В. Шиндельмейзер в 1902 г. указывал: «Немало плодотворных результатов ожидается в будущем от применения в судебной химии микрохимии, микрокристаллоскопии, микрофотографии и электрохимии, т. е. методов, теперь применяющихся не в достаточно широком объеме».

Надежность и доказательность реакций, возможность представления к заключению микрофотографий или постоянных препаратов кристаллов в качестве доказательства достоверности этого заключения — преимущества, позволяющие говорить о большой ценности микрокристаллических реакций для целей химико-токсикологического анализа.

Основанием для идентификации вещества в микрокристаллоскопии обычно являются форма, окраска и размеры кристаллов. Однако воспроизводимость микрокристаллической картины не всегда постоянна и нередко зависит от условий опыта. Поэтому в химико-токсикологическом анализе следует применять только те микрокристаллические реакции, которые проверены на химико-токсикологическом материале и в условиях, близких к условиям производства химико-токсикологического анализа. Большую помощь в применении микрокристаллоскопии оказывает оптическая характеристика микрокристаллов.

Успешную работу в этом направлении провела в СССР В. Т. Позднякова (фармацевтический факультет Львовского медицинского института). Она изучила микрокристаллические реакции целого ряда фармацевтических препаратов и ядов и подтвердила, что оптические свойства кристаллов более постоянны, чем их форма, и что эти оптические свойства кристаллов нужно считать важным дополнительным признаком при химико-токсикологических анализах.

Для обнаружения отдельных ядовитых веществ в токсикологической химии находит применение полярография и люминесцентный анализ (хинин, алкалоиды тропана, спорыньи, секуринин).

Отдельные ядовитые вещества в условиях химико-токсикологического анализа не удастся надежно обнаружить химическими и физико-химическими методами. Для обнаружения этих веществ (стрихнин, атропин и гиосциамин, никотин) в дополнение к химическим методам анализа применяются и биологические методы (исследование на животных). Совпадение результатов химического и биологического исследований позволяет с надежностью делать заключение об обнаружении или необнаружении того или иного ядовитого вещества.

Методы количественного определения. Количественному определению найденных химико-токсикологическим анализом веществ придается очень большое значение. В отдельных случаях только количественное определение в сочетании с результатами качественного анализа позволяет врачу или (при судебно-химических исследованиях) судебно-следственным органам делать заключение о том, что найденное химическим анализом вещество являлось ядом. Количественное определение найденных при химико-токсикологических исследованиях веществ является поэтому совершенно обязательным.

Наряду с классическими аналитическими методами (весовыми, объемными) в настоящее время в токсикологической химии начали применяться методы комплексонометрического титрования.

Особенно перспективными методами определения являются оптические методы анализа: колориметрия, фотоэлектроколориметрия и спектрофотометрия. Оптические методы определения довольно быстры, чувствительны и объективны, в этом их преимущество перед многими химическими методами. К оптическим методам анализа относится и нефелометрия, не получившая широкого применения в токсикологической химии.

ЛИТЕРАТУРА

а) К вводной части

1. Авдеев М. И. Курс судебной медицины. Госюриздат, 1959.
2. Громов А. П. Курс лекций по судебной медицине. М., «Медицина», 1970.

б) К истории возникновения и развития
токсикологической химии

3. *Муравьев И. А., Рябых Л. Д., Л. Ф. Ильин* (к 100-летию со дня рождения). Фармация, 1971, № 4, стр. 89—90.
4. *Прозоровский В. И., Кантер Э. И.* Сборник организационно-методических материалов по судебно-медицинской экспертизе. М., Медгиз, 1960.
5. *Прозоровский В. И.* Библиографический указатель докторских и кандидатских диссертаций по судебной медицине и судебной химии. Суд.-мед. экспертиза, 1958, № 4, 56; 1959, № 4, 61—62; 1970, № 1, 61; 1972, № 4, 59.
6. *Соколов С. М.* Судебно-химическая экспертиза вещественных доказательств. М., «Медицина», 1964.
7. *Швайкова М. Д., Рубцов А. Ф.* Развитие токсикологической химии в СССР. Фармация, 1967, т. XVI, № 5, стр. 56—65.
8. *Швайкова М. Д., Рубцов А. Ф.* Химико-токсикологическая экспертиза в СССР, суд.-мед. экспертиза, 1972, № 4, 31—36.
9. *Швайкова М. Д., Степаненко Б. Н., Рубцов А. Ф., А. В. Степанов* (к 100-летию со дня рождения). Фармация, 1972, № 4, 92—95.

в) К разделу «Общие вопросы токсикологической химии»

10. *Уголовно-процессуальный кодекс РСФСР.* Госиздат юридической литературы. М., 1960; статьи: 66, 67, 69, 71, 78—79, 80—83, 139, 184, 187, 189, 191—192, 194, 288—289.
11. *Гадаскина И. Д., Филов В. А.* Превращения и определение промышленных органических ядов в организме. Л., «Медицина», 1971.
12. *Деннис В. Парк.* Биохимия чужеродных соединений. Пер. с англ. М., «Медицина», 1973.
13. *Stewart C. P., Stolman A.* Toxicology. Mechanisms and analytical Methods v. 1, 1960, v. II, 1961, New York — London.
14. *Clark G.* Isolation and Identification of drugs. London, 1969.
15. *Williams R. T.* Mechanisms of detoxication of drugs. London, 1959.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВИТЫХ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Все химические вещества, рассматриваемые токсикологией как ядовитые или сильнодействующие, при химико-токсикологическом анализе подразделяются на группы в зависимости от метода, которым они изолируются из различных биологических объектов. Несмотря на некоторую условность такой классификации, другой, более удобной в настоящее время не существует.

Первая группа ядовитых и сильнодействующих веществ по этой классификации включает «летучие» органические соединения, изолируемые путем дистилляции с водяным паром. Из веществ неорганической природы как исключение дистилляцией с водяным паром изолируются желтый фосфор, первые продукты его окисления (например, H_3PO_2) или восстановления PH_3 .

Вторая группа ядовитых и сильнодействующих веществ более многочисленна. Она включает органические вещества различной химической природы, изолируемые 96° подкисленным этиловым спиртом или подкисленной водой. Эти вещества нейтрального (антифебрин, фенацетин и др.), кислотного (пикриновая, бензойная, салициловая кислоты, производные барбитуровой кислоты) и основного (алкалоиды, синтетические лекарственные вещества) характера.

Подкисленным 70° спиртом изолируются гликозиды, в частности сердечные гликозиды.

При специальных заданиях проведения исследования на наличие органических кислот, фенолов и полифенолов, очевидно, целесообразно для их изолирования применить подщелоченную (например, едким натром или бикарбонатом натрия) воду.

Третью группу химических веществ объединяет их способность извлекаться из биологических материалов животного и растительного происхождения различными органическими растворителями. Сюда относится большинство пестицидов.

Четвертая группа химических веществ — соединения металлов, мышьяка, сурьмы. Для их изолирования необходимо разрушение (окисление, минерализация) органических веществ, составляющих биологический объект исследования.

Пятая группа — это вещества, изолируемые диализом. Сюда относятся в первую очередь минеральные кислоты и щелочи. Этим же способом изолируют соли некоторых кислот (например, азотистой).

Шестая группа. В эту группу следует отнести такие химические вещества, которые требуют особых методов изолирования, отличных от указанных выше. Примерами могут служить соли фтористо- и кремнефтористоводородной кислот, для изолирования которых применяется озоление в присутствии солей кальция или едкой щелочи или так называемые газообразные яды: окись углерода, сероводород и др.

Количество химических веществ, способных привести к отравлению той или иной степени, необычайно велико. Номенклатура этих веществ постоянно увеличивается в связи с бурным развитием различных отраслей промышленности, расширением синтеза органических веществ, увеличением номенклатуры лекарств, химических средств для дезинфекции, дезинсекции, дератизации, внедрением в промышленность, сельское хозяйство, быт различных новых химических препаратов.

В учебнике рассмотрены главным образом химические соединения, которые в какой-то степени доступны широким слоям населения и были объектами химико-токсикологических исследований в судебно-медицинских лабораториях нашей страны.

Глава I

ГРУППА ЯДОВИТЫХ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ, ИЗОЛИРУЕМЫХ ДИСТИЛЛЯЦИЕЙ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ

Дистилляцией с водяным паром изолируются многие органические вещества, из которых в настоящее время представляют токсикологический интерес следующие:

- 1) синильная кислота;
- 2) ядовитые галогенопроизводные: хлороформ, хлоралгидрат, хлористый этилен, трихлорэтилен, четыреххлористый углерод, гексахлорэтан;
- 3) альдегиды и кетоны алифатического ряда: формальдегид, ацетон;
- 4) спирты (алкоголи) алифатического ряда: метиловый, этиловый, изопропиловый, бутиловый и изоамиловый (входят в состав сивушных масел), этиленгликоль;
- 5) сложные эфиры алифатического ряда: уксусноамиловый эфир, амилнитрит;
- 6) карбоновые кислоты алифатического ряда: уксусная кислота, молочная кислота;
- 7) сероуглерод;
- 8) элементарноорганические соединения жирного ряда; из них в качестве ядовитого вещества встречается тетраэтилсвинец¹;
- 9) ароматические углеводороды: бензол, толуол, ксилолы;
- 10) нитропроизводные и амины ароматического ряда: нитробензол, анилин;
- 11) фенолы и фенолокислоты: фенол, крезолы, салициловая кислота;
- 12) фосфор и первые продукты его окисления (фосфорноватистая и фосфористая кислоты) или восстановления (фосфористый водород).

§ 1. ИЗОЛИРОВАНИЕ ВЕЩЕСТВ ДИСТИЛЛЯЦИЕЙ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ

Дистилляция с водяным паром широко применяется как в лабораториях, так и в химической промышленности для получения вещества в чистом виде. В химико-токсикологическом анализе

¹ Рассматривается в учебнике как производное свинца.

дистилляцией с водяным паром достигается изолирование ядовитых и сильнодействующих веществ из объектов исследования биологической природы (внутренние органы трупов, рвотные массы, пищевые продукты и т. п.).

Особенно удобно изолировать дистилляцией с водяным паром химические вещества, труднорастворимые или практически нерастворимые в воде: толуол, нитробензол, дихлорэтан и др. При нагревании двухкомпонентной смеси, состоящей из практически нерастворимых друг в друге веществ, каждое из них увеличивает упругость своих паров независимо от другого. Когда упругость паров смеси достигнет атмосферного давления (точнее, превысит его на бесконечно малую величину), смесь закипает и оба вещества начинают перегоняться. Так как сумма упругостей паров обоих веществ равна атмосферному давлению, температура перегонки каждого вещества в смеси будет ниже температуры кипения каждого компонента в чистом виде.

Дистилляция с водяным паром особенно выгодна в тех случаях, когда изолируемое вещество кипит при очень высокой температуре или разлагается при температуре кипения. Примером может служить тетраэтилсвинец, который кипит при температуре 200° с разложением. Степень разложения увеличивается с повышением температуры. При $500\text{--}600^{\circ}$ тетраэтилсвинец разлагается полностью. При дистилляции с водяным паром тетраэтилсвинец перегоняется в условиях сравнительно низкой температуры и без разложения, что используется для его получения в чистом виде и изолирования из биологического материала при химико-токсикологическом исследовании.

Связь между летучестью и молекулярным весом для веществ, нерастворимых друг в друге, выражается уравнением:

$$\left\{ \frac{W_0}{W_w} = \frac{M_0 P_0}{M_w P_w} \right.$$

где W_0 и W_w — вес органического вещества и воды в дистилляте, M_0 и M_w — соответствующие молекулярные веса, P_0 и P_w — упругости паров.

В ряде случаев летучими с водяным паром оказываются вещества, растворимые в воде в том или ином соотношении. Для веществ, которые растворимы в воде (смешиваются с ней), а вода оказывает влияние на упругость их паров, как, например, кислоты, фенолы, амины, также имеются свои закономерности, но они значительно сложнее и изучены меньше. Установлено, что более летучими с водяным паром при этом оказываются вещества с большим молекулярным весом и более высокой температурой кипения, чем низшие члены гомологического ряда.

Для многих органических веществ способность их перегоняться с водяным паром может быть объяснена образованием нераздельно кипящих (азеотропных) смесей их с водой. Под азеотропной смесью понимают однородную смесь двух жидкостей,

состав которой не изменяется при дистилляции. Способность различных органических веществ давать с водой и другими органическими веществами азеотропные смеси используется в практике. Так, например, способность дихлорэтана давать азеотропные смеси с метиловым спиртом, этиловым спиртом, водой используется при обезвоживании этилового спирта. Из веществ, летучих с водяным паром и представляющих токсикологический интерес, нераздельно кипящие смеси образуют вещества, представленные в табл. 1.

Таблица 1

Азеотропные смеси некоторых ядовитых и сильнодействующих веществ, летучих с водяным паром¹

Вещество	Температура кипения в градусах Цельсия		Содержание воды в смеси, весов. %
	индивидуальн. вещества	азеотропной смеси	
Хлороформ	61,2	56,1	2,5
Четыреххлористый углерод	76,75	66	4,1
Ацетон	56,4	Азеотропной смеси не дает	» » »
Спирт метиловый	64,7		
» этиловый	78,3	78,15	4,43
» нормальный пропиловый	97,2	87,72	28,31
» изопропиловый	82,44	80,38	12,10
» нормальный бутиловый	117,75	92,4	38
» изобутиловый	108,00	89,92	33,2
» изоамиловый	132,06	95,15	49,6
Этиленгликоль	197,4	Азеотропной смеси не дает	» » »
Этилацетат	77,05		
Амилацетат	148,0	95,2	41,0
Уксусная кислота	118,5	Азеотропной смеси не дает	» » »
Сероуглерод	46,25		
Бензол	80,2	69,25	8,83
Толуол	110,7	84,1	19,60
Мета-ксилол	139	92	35,8
Фенол	182	99,6	90,8
Нитробензол	210—285	98,6	88 ²
Анилин	184,25	75,0	81,8
Нафталин	218	98,8	84
Никотин	246	99,99	97,5

¹ Данные взяты из Д. Хорсли. Таблицы азеотропных смесей. Изд. ИЛ., 1951.

² Объемных процентов.

Методика дистилляции с водяным паром. Дистилляция с водяным паром производится в специальном приборе (рис. 7). Исследуемый объект, например 100 г внутренних органов трупа, предварительно тщательно измельчают (при помощи ножниц, придерживая объект пинцетом), смешивают с дистиллированной водой до густоты кашицы и помещают в круглодонную колбу,

заполняя последнюю не более чем на $\frac{1}{3}$ ее объема. Колбу (2) с объектом исследования закрепляют в штативе и погружают в холодную водяную баню (3). Затем все части прибора соединяют встык. Объект исследования быстро подкисляют до pH 2—2,5, немедленно соединяют с заранее нагретым паромобразова-

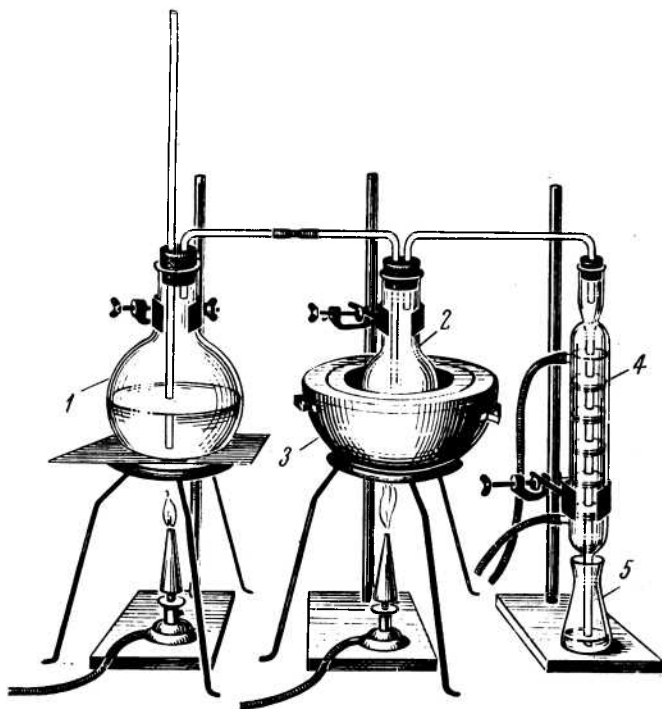


Рис. 7. Прибор для дистилляции с водяным паром.

1 — парообразователь; 2 — колба с объектом исследования; 3 — баня водяная; 4 — холодильник шариковый; 5 — приемник дистиллята.

телем (1) и нагревают до кипения водяную баню и парообразователь. Для подкисления используют щавелевую или виннокаменную кислоту, а не минеральные кислоты, так как первые не гидролизуют такие вещества, как синильная кислота или серноокислый эфир фенолов, образующийся, например, в кишечнике под влиянием гниения. В результате гидролиза при неправильном ведении анализа возможно уничтожение одних (синильная кислота) и появление других (фенолы) ядовитых веществ.

Пропускание пара вместо образования его в самой колбе с объектом исследования важно потому, что при пропускании пара колбу с объектом можно нагревать (чтобы не конденсиро-

вались пары) на водяной бане. Образование пара в колбе потребовало бы нагревания при температуре выше 100° на пламени или масляной бане и могло бы повести к разложению веществ на стенках колбы выше уровня воды и даже к образованию следов синильной кислоты за счет подгорания белковых веществ.

Дистилляция должна проводиться по возможности медленно, что достигается регулированием пламени горелок. Первый дистиллят, сконденсированный в холодильнике (4), собирают в объеме 3 мл в заранее приготовленную коническую колбу (5), содержащую 2 мл 2% раствора едкого натра¹; остальные дистилляты по 25—50 мл собирают в последующие 1—2 колбы, также подготовленные заранее. Для качественного исследования продукта перегонки с водяным паром в большинстве случаев бывает достаточно собрать 25 мл второго дистиллята.

При положительных результатах реакций на то или иное вещество, имеющее токсикологическое значение, дистилляцию продолжают до тех пор, пока дистиллят не перестанет давать соответствующих качественных реакций. Этот прием имеет большое значение для последующего количественного определения, для которого обычно дистилляцию производят из другой навески объекта исследования. Особенно важно это иметь в виду для изолирования таких веществ, которые сравнительно трудно отгоняются с водяным паром (формальдегид, этиленгликоль и др.). Дистилляты подвергают качественному исследованию, а при положительных результатах анализа в них определяют количества найденных веществ.

§ 2. ОБНАРУЖЕНИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЕЩЕСТВ, ПЕРЕГОНЯЕМЫХ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ

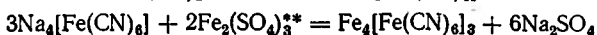
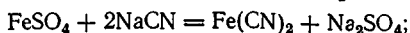
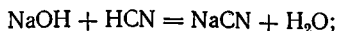
СИНИЛЬНАЯ КИСЛОТА

Синильная кислота представляет собой бесцветную жидкость с температурой кипения $26,5^{\circ}$. Удельный вес при температуре 20° —0,69. Смешивается во всех отношениях с водой, спиртом, диэтиловым эфиром. Легко воспламеняется и горит голубоватым пламенем. Омыляется до муравьиной кислоты даже слабыми органическими кислотами.

Соли синильной кислоты, как соли чрезвычайно слабой кислоты (константа диссоциации $K=4,79 \cdot 10^{-10}$), легко гидролизуются. Синильная кислота перегоняется с водяным паром в первые порции дистиллята. Граница отгонки синильной кислоты 1 мг из 100 г биологического материала.

¹ При собирании первого дистиллята в пустую колбу и даже в колбу с дистиллированной водой наблюдаются значительные потери синильной кислоты.

Качественное обнаружение. Для обнаружения синильной кислоты в химико-токсикологическом анализе может иметь значение только реакция образования берлинской лазури.



Реакция проводится со всем объемом первого дистиллята.

Признаком наличия CN^- в дистилляте служит появление синего осадка или синего окрашивания. При образовании значительного синего осадка берлинской лазури реакцию необходимо повторить с добавлением растворов FeSO_4 и FeCl_3 перед подкислением соляной кислотой.

Заключение о качественном обнаружении (если синий осадок не выпадает тотчас) или необнаружении синильной кислоты дается лишь по истечении 24—48 часов, так как при следах синильной кислоты в присутствии органических веществ осадок берлинской лазури может выпадать медленно.

При длительном непоявлении осадка рекомендуется вводить в реакционную смесь раствор хлорида бария. Выпавший в осадок сульфат бария соосаждает берлинскую лазурь и малые ее количества выделяются быстрее.

По исследованиям А. П. Ходасевича оптимальными условиями проведения исследования на синильную кислоту являются: дистиллят в объеме 3 мл собирают в 2 мл смеси 4% растворов карбоната и бикарбоната натрия, прибавляют каплю раствора сульфата закисного железа и через 30 минут подкисляют соляной кислотой до слабокислой реакции по лакмусу.

Чувствительность реакции 20 мкг HCN в 1 мл раствора. Открываемый минимум 20 мкг при предельном разбавлении 1:100 000. При содержании 20—30 мкг HCN в пробе образуется соответственно зеленое или голубое окрашивание раствора, а при количествах, больших 30 мкг, выделяется характерный синий осадок берлинской лазури.

Выделившийся осадок берлинской лазури может быть представлен в качестве доказательства обоснованности заключения об обнаружении синильной кислоты.

Достаточно высокая чувствительность реакции, ее специфичность и возможность сохранения осадка ферриферроцианида (берлинской лазури) для представления судебно-следственным

* Ион Fe^{3+} содержится в насыщенном растворе сульфата закисного железа в количествах, достаточных для реакции образования берлинской лазури.

** $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3$, образующийся при взаимодействии Fe^{2+} и Fe^{3+} (из FeSO_4 и HCN), может растворяться в едком натре (особенно при нагревании).

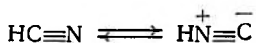
органам делают ее особенно ценной для судебно-химических исследований.

Количественное обнаружение синильной кислоты. При исследовании свежего трупного материала, содержащего сравнительно небольшие количества синильной кислоты (о количестве ее дает возможность судить качественная проба), а также при других объектах исследования (нетрупный материал) применяют объемное определение. Метод основан на взаимодействии HCN с 0,1 н. (или 0,01 н. при малых количествах HCN) раствором AgNO₃. Непрореагировавший нитрат серебра оттитровывают 0,1 н. (или 0,01 н.) раствором роданида аммония или калия при индикаторе железоаммонийные квасцы.

При не вполне свежем трупном материале такой способ количественного определения неприменим, так как сероводород, содержащийся в объекте исследования, будет реагировать с нитратом серебра, образуя сульфид серебра, искажая результаты количественного определения. В таких случаях обычно применяют весовой метод определения CN.

Весовое определение синильной кислоты сводится к отгонке синильной кислоты из новой навески объекта исследования, собиранию дистиллятов в 2—3 приемника, содержащие 0,2% раствор нитрата серебра, отделению после подкисления азотной кислотой (не содержащей CN) осадка AgCN с возможной примесью Ag₂S, обработке полученного осадка избытком раствора аммиака в целях отделения растворимого в нем цианида серебра от нерастворимого сульфида серебра, выделению из раствора с помощью азотной кислоты цианида серебра и определению металлического серебра после высушивания, сжигания и прокаливания фильтра с осадком.

Токсикологическое значение и метаболизм. Токсикологическое значение синильной кислоты и ее производных определяется ядовитостью их, с одной стороны, и сравнительно широким применением в народном хозяйстве — с другой. К чрезвычайно ядовитым соединениям относится не только синильная кислота, но и подавляющее большинство ее производных. Ядовитость синильной кислоты обусловлена присутствием в HCN изоцианистой кислоты, одной из таутомерных форм HCN:



Цианиды калия и натрия применяются в металлургии для извлечения благородных металлов из руд и в ювелирном деле. При этом используется способность KCN и NaCN давать легко-растворимые комплексные соли с соединениями металлов, например солями золота — K[Au(CN)₂] или серебра — K[Ag(CN)₂], из которых металлическое золото (серебро) вытесняется затем цинком:



На этом же свойстве основано применение KCN и NaCN в фотографии. Цианиды калия и натрия используют для получения других цианистых соединений и в производстве фармацевтических препаратов. В сельском хозяйстве NaCN и KCN применяются для борьбы с вредителями плодовых деревьев, зерна, хлопка-сырца.

Цианид и оксицианид ртути $\text{Hg}(\text{CN})_2$ и $\text{Hg}(\text{CN})_2 \cdot \text{HgO}$. Оксидцианид ртути — медицинский препарат. Отравления этим веществом имели место в результате смешения его с другими лечебными препаратами.

Цианплав — продукт сплавления цианамида кальция

$\begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{Ca} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \end{array}$ с NaCl. Применяется в гидрометаллургии благородных металлов при цианировании сталей, в производстве ферро- и феррицианидов калия, для протравливания семян, дезинсекции и дератизации. В состав цианплага входят до 45% NaCN и KCN.

Циклоны (В, С) применяются для дезинсекции и дезинфекции. Они представляют собой пористый материал (бумага, картон, кизельгур), пропитанный синильной кислотой. Во избежание случайных отравлений циклонами обычно к пористому материалу добавляют вещества, раздражающие слизистую оболочку носа: хлорпикрин, эфир бромуксусной кислоты и др.

Циклоны неоднократно были причиной отравлений и предметом химико-токсикологического исследования.

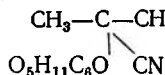
Источниками отравлений, особенно детей, нередко являются ядра горького миндаля, абрикоса, вишни, лавровишни, бобовника и других растений сем. Rosaceae, содержащие гликозид

амигдалин $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{H} \\ \searrow \text{CN} \end{array} -\text{O} \cdot \text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_{10}$, который способен в кислом

растворе, а под влиянием энзима эмульсина даже в нейтральном растворе расщепляться на виноградный сахар, бензойный альдегид и синильную кислоту¹.

Известны отравления также спиртовыми настойками, приготовленными на плодах косточковых растений сем. Rosaceae.

Источником отравления иногда был и фасеолунатин — гликозид индийских бобов (*Phaseolus lunatus*)

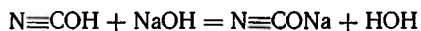
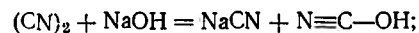


щий при гидролизе HCN и ацетон, а также линамарин — гли-

¹ На этом свойстве амигдалина основано и его химическое доказательство. Кроме HCN, в дистилляте обнаруживают бензойный альдегид: запах горького миндаля, маслянистые капли, переходящие на воздухе в белые кристаллы с т. пл. 120—121° (бензойная кислота).

козид семян льна, имеющий близкое строение и являющийся причиной отравления скота при поедании льняного жмыха. Описаны отравления животных манником водяным, содержащим гликозид, отщепляющий HCN.

Токсикологическое значение имеют также дициан $[(CN)_2]$ или $[N \equiv C - C \equiv N]$ хлор — и бромцианы $ClCN$, $BrCN$, которые могут вызывать отравления в производственных условиях. Дициан под влиянием щелочей переходит в цианистую и циановокислую соли:



Имеются сведения об образовании синильной кислоты при горении целлюлоида. Следы HCN содержатся в табачном дыме.

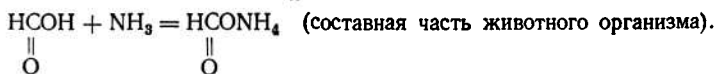
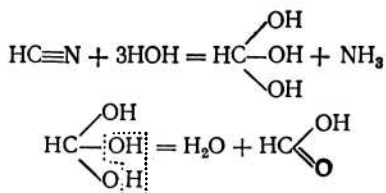
Есть сообщения о нормальном содержании цианидов в организме человека: $\sim 6,7$ мкг% в моче некурящих людей и $17,4$ мкг% в моче курящих. Повышение нормального содержания цианидов отмечается у лиц, страдающих рассеянным склерозом. В крови цианиды могут образовываться и посмертно.

Смертельной дозой чистой синильной кислоты считают $0,05 - 0,1$ г; смертельная доза цианида калия $0,15 - 0,25$ г. Описаны случаи выздоровления после приема $0,3$ мг и даже $3,25$ г KCN. Отравление ядрами горького миндаля может наступить при поедании $40 - 60$ штук, а у детей — даже $10 - 12$ шт.

Горькоминдальная вода (*Aqua Amygdalarum amargarum*) может оказать токсическое и даже смертельное действие при приеме внутрь $60 - 100$ мл. Одним из наводящих указаний при вскрытии трупов лиц, погибших от отравления синильной кислотой, является запах горького миндаля (но далеко не всегда) от внутренних органов трупа и мозга¹.

В организме в тканях трупа, во внешней среде цианиды подвергаются биотрансформации несколькими путями.

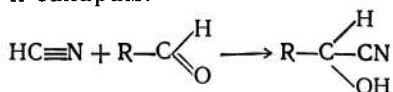
1. Гидролиз:



2. Превращение в роданиды под влиянием фермента роданазы: $KCN \rightarrow KSCN$ (составная часть организма).

¹ Эксперты-химики отмечают, что при отравлениях препаратами синильной кислоты она иногда обнаруживается в желудке с содержимым, а в паренхиматозных органах при этом результаты анализа бывают негативными.

3. Соединение с гемоглобином крови.
4. Связывание с цистеином.
5. Присоединение к веществам, содержащим альдегидную группу, например к сахарам:



В судебной практике известны случаи, когда препарат цианида калия, доставленный на анализ как орудие замышляемого отравления, при исследовании оказывался карбонатом калия: имело место (или могло иметь место) покушение на отравление с негодными средствами. При этом цианид калия, сохраняемый без особых предосторожностей (в отношении внешних воздействий), подвергался действию влаги воздуха и уголекислоты и превращался в неядовитый карбонат калия:



Возможность превращения синильной кислоты и ее производных в другие вещества связана с необходимостью проведения химико-токсикологического исследования на наличие HCN в день поступления объектов в лабораторию.

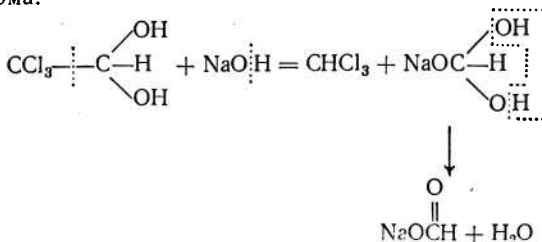
ЯДОВИТЫЕ ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫЕ

Хлороформ и хлоралгидрат

Хлороформ (трихлорметан) — бесцветная, прозрачная, подвижная и легколетучая жидкость, обладающая характерным запахом и жгучим вкусом. Температура кипения 59,5—62°. Удельный вес 1,498 при температуре 15°. Растворяется в воде в соотношении 1 : 200. Со спиртом, эфиром, бензином смешивается во всех отношениях.

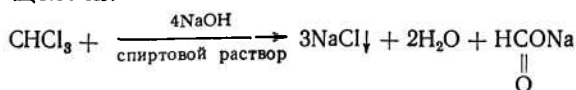
Хлоралгидрат (1,1-диокси-2,2,2-трихлорэтан) — бесцветные кристаллы с острым запахом, слегка горьковатого царапающего вкуса. Легко растворяется в воде, спирте, эфире, хлороформе. На воздухе расплывается и медленно улетучивается. Температура плавления 49—53°.

Хлороформ и хлоралгидрат перегоняются (особенно при малых количествах их в объектах исследования) в первые порции дистиллята. При количестве более 1 г в дистилляте (редко встречается в практике химико-токсикологического анализа) удастся наблюдать наличие капель хлороформа и ощущать его характерный запах. При больших количествах хлоралгидрата (что также встречается редко) прибавление едкой щелочи и очень слабое нагревание приводят к появлению запаха хлороформа, а иногда даже капель хлороформа:



Количество веществ, которое может быть изолировано с водяным паром из 100 г биологического материала животного происхождения, составляет не менее 0,2 г хлороформа и 0,05 г хлоралгидрата.

Качественное обнаружение. 1. Общей реакцией на галогенопроизводные является реакция отщепления галоида, что достигается при нагревании части дистиллята со спиртовым раствором едкой щелочи:



Хлорид-ион обнаруживается реакцией с раствором нитрата серебра в азотнокислой среде. Образование мути или осадка ориентирует химика на необходимость проведения других реакций обнаружения галогенопроизводных.

Параллельно производят пробу в равных условиях с 1 мл дистиллята и алкоголятом натрия, но без нагревания.

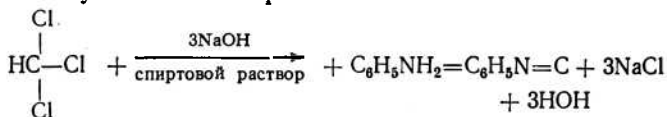
Таблица 2

Качественные реакции обнаружения некоторых токсикологически важных галогенопроизводных

Вещество	Чувствительность реакции, мг			
	отщепление органически связанного хлора	образование изонитрила	с резорцином	восстановление окиси меди
Хлороформ	0,2	0,01	0,3	3,0
Хлоралгидрат	0,15	0,01	0,25	2,0
Четыреххлористый углерод	6,8	2,3	4,5	—
Дихлорэтан	2,5	—	—	—

Примечание. Чувствительность определена А. А. Васильевой на водных растворах веществ. Знак минус означает отрицательный результат реакции.

2. В случае отсутствия осадка или мути, учитывая сравнительно невысокую чувствительность реакции по отношению, например, к хлороформу и хлоралгидрату (табл. 2), нужно проделать реакцию получения изонитрила:



Отрицательный результат этой сравнительно чувствительной реакции позволяет судить о ненахождении в исследуемом объекте этих веществ. При положительном результате проводят другие реакции.

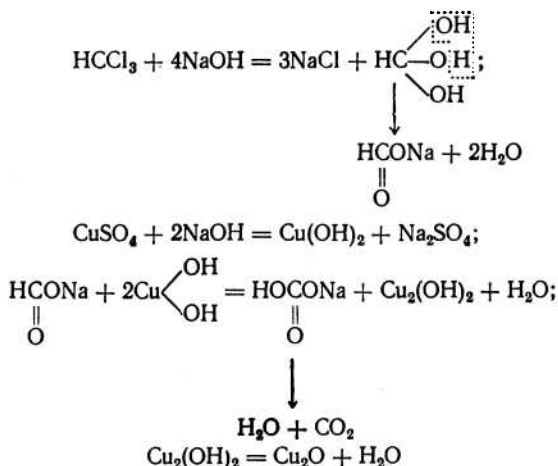
3. Реакция дистиллята с 1% свежеприготовленным раствором резорцина (мета-диоксибензола) в 10% растворе едкого натра при нагревании.

Параллельно проводят «слепой» опыт. Появление розового или красного окрашивания в исследуемой пробе может указывать на наличие хлороформа, хлоралгидрата (и их аналогов бромформа и бромалгидрата), а также четыреххлористого углерода, формальдегида или муравьиной кислоты. Последние три вещества исключаются другими реакциями.

Постановка параллельного опыта с реактивами позволяет исключить возможные ошибки за счет окрашивания продуктов окисления резорцина в желто-зеленый или зеленый цвет, маскирующий розовое окрашивание продуктов взаимодействия резорцина с галогенопроизводными.

4. При значительных количествах хлороформа и хлоралгидрата прodelывают реакцию восстановления $\text{Cu}(\text{OH})_2$ в $\text{Cu}_2(\text{OH})_2$, переходящую далее в Cu_2O при кипячении с раствором Феллинга. При наличии хлороформа, хлоралгидрата и летучих с водяным паром альдегидов (формальдегид, уксусный альдегид и др.) образуется желтый осадок гидрата закиси меди, переходящий почти тотчас в красный осадок закиси меди.

Реакцию можно представить следующей схемой:



Альдегиды исключаются в ходе анализа соответствующими реакциями.

На основании результатов приведенных четырех реакций с учетом их чувствительности и специфичности (см. табл. 2) приходят к выводу об обнаружении или необнаружении хлороформа и хлоралгидрата в исследуемом материале.

Для хлороформа и хлоралгидрата описанные реакции являются общими. Они дают положительный результат и с некоторыми другими веществами, которые исключаются в ходе дальнейшего исследования.

Для отличия хлороформа от хлоралгидрата дистиллят повторно извлекают небольшими порциями эфира и фильтруют через сухой фильтр. Следы остатка по удалении эфира при комнатной температуре тотчас же обрабатывают несколькими каплями воды и с раствором вновь производят описанные выше реакции, учитывая при этом их чувствительность. Положительный результат укажет на наличие хлоралгидрата, представляющего собой твердое тело, а хлороформ при такой обработке улетучивается вместе с эфиром.

Количественное определение. Количественное определение галогенопроизводных основано на отщеплении при нагревании со спиртовым раствором едкого натра органически связанного хлора и аргентометрическом определении хлорид-иона.

Токсикологическое значение и метаболизм. Хлороформ является хорошим растворителем эфиров, лаков, некоторых алкалоидов. Поэтому он имеет большое промышленное значение. Как вещество, способное вызывать наркоз, хлороформ применяется в медицине. Хлоралгидрат используется в медицине в качестве быстродействующего снотворного средства.

Хлороформ и хлоралгидрат являются наркотиками, вначале возбуждают, а затем парализуют центральную нервную систему.

Смерть от хлороформа при наркозе объясняется не только токсичностью хлороформа, но и рядом других причин. При типичной интоксикации она наступает от паралича дыхания. Химико-токсикологическое исследование внутренних органов трупов лиц, погибших от отравления хлороформом при наркозе, в подавляющем большинстве случаев приводит к обнаружению его в органах. При введении хлороформа через желудок уже 5—10 г вызывают тяжелые признаки отравления: боли, рвоту и явления общего отравления. Смертельной дозой хлороформа считают 50—70 г. Хлоралгидрат по общему действию на организм напоминает хлороформ. Сильнее выражено его действие на сердечно-сосудистую систему. При остром отравлении смерть нередко наступает от паралича сердца. Смертельная доза, по данным Н. В. Попова и О. И. Глазовой, составляет около 10 г, при заболеваниях сердца опасны дозы менее 10 г. Секционная картина в большинстве случаев нехарактерна. Иногда от мозга и внутренних органов трупа ощущается запах хлороформа, что дает наводящие указания для правильного направления хода исследования.

О сохраняемости хлороформа в трупе имеются противоречивые мнения.

Одни авторы отмечают, что хлороформ быстро выводится из организма и исчезает из трупа благодаря летучести (И. Гадамер), другие указывают на сравнительно продолжительное сохранение его в трупе. Конечными продуктами метаболизма хлороформа являются HCl и CO_2 .

Основные метаболиты хлоралгидрата в организме человека следующие: $\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ — трихлорэтанол, возможно $\text{CCl}_3 \cdot \text{COOH}$ (частично) трихлоруксусная кислота и глюкуронид трихлорэтанола $\text{CCl}_3 \cdot \text{C}(\text{H}) \cdot \text{C}_6\text{H}_9\text{O}_6$. Все метаболиты выделяются с мочой.

Четыреххлористый углерод

Четыреххлористый углерод представляет собой прозрачную, подвижную, тяжелую жидкость с удельным весом 1,594—1,600 и запахом, напоминающим запах хлороформа. Почти не растворяется в воде (растворимость 0,077 г/мл при температуре 25°), хорошо смешивается с безводным спиртом, эфиром, бензолом, бензином. Температура кипения 75,5—77,5°, $[\alpha]_D^{20} = 1,462—1,464$.

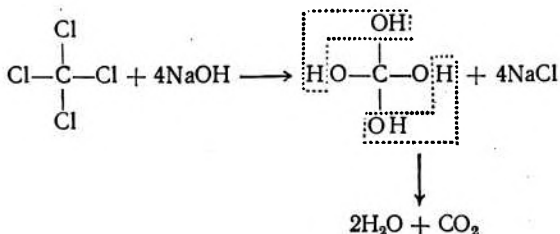
Дистиллят при содержании CCl_4 в объекте исследования в количестве, большем чем 1—1,2 г, обладает своеобразным запахом. Иногда в нем наблюдается наличие капель CCl_4 . При меньших количествах CCl_4 перегоняется с водяным паром в первые порции дистиллята (5 мл). Количество CCl_4 , которые могут быть изолированы дистилляцией с водяным паром из 100 г биологического материала животного происхождения, составляют около 1 г.

Качественное обнаружение. 1. Отщепление хлора и последующее доказательство наличия хлорид-иона реакцией взаимодействия с AgNO_3 в азотнокислой среде.

2. Реакция образования изонитрила.

3. Получение розового окрашивания с резорцином в щелочной среде.

4. В отличие от хлороформа и хлоралгидрата четыреххлористый углерод не обладает способностью восстанавливать $\text{Cu}(\text{OH})_2$ в $\text{Cu}_2(\text{OH})_2$ и Cu_2O , так как при кипячении его с едким натром не образуются вещества, обладающие восстановительным свойством



Учитывая низкую чувствительность этой реакции в отношении хлороформа и хлоралгидрата, исключать CCl_4 при положительных результатах других реакций следует с осторожностью. Нужно также учитывать неспецифичность реакции: кроме хлороформа и хлоралгидрата, способностью восстанавливать $\text{Cu}(\text{OH})_2$ обладают многие альдегиды. Поэтому химико-токсикологическое значение описанные реакции приобретают только в их совокупности.

Количественное определение основано на том же принципе, что и определение хлороформа и хлоралгидрата.

Токсикологическое значение и метаболизм. Четыреххлористый углерод широко используется как хороший растворитель жиров, лаков, смол, восков, каучука и т. п., а также для удаления жировых пятен и в качестве консервирующего вещества для меховых изделий. Преимущество его как органического растворителя заключается в том, что он не воспламеняется.

В ветеринарной практике четыреххлористый углерод применяется в качестве противоглистного средства. В результате всасывания его из кишечника, особенно в присутствии жиров, при неосторожном применении его имели место отравления.

Четыреххлористый углерод применяется и как средство для гашения пожаров, особенно для тушения горящей нефти, бензина и т. п.: тяжелые пары его изолируют горящее вещество от кислорода воздуха. Однако при этом возможно отравление фосгеном — продуктом разложения четыреххлористого углерода.

Четыреххлористый углерод ядовит при вдыхании и при приеме внутрь. При вдыхании он вызывает наркоз медленнее, чем хлороформ; действие его на организм напоминает действие хлороформа, но изменения в органах (печень, почки, сердце) более глубоки (жировое перерождение). По вопросу о смертельной дозе CCl_4 при приеме внутрь сведения разноречивы. Указывают дозы 29—50 мл и больше.

В литературе приводятся случаи отравления CCl_4 как производственного характера, так и связанные с применением его в медицине и ветеринарии. Метаболизм четыреххлористого углерода полностью не изучен, хотя известно, что одним из метаболитов является CHCl_3 .

1,2-дихлорэтан (хлористый этилен) и трихлорэтилен

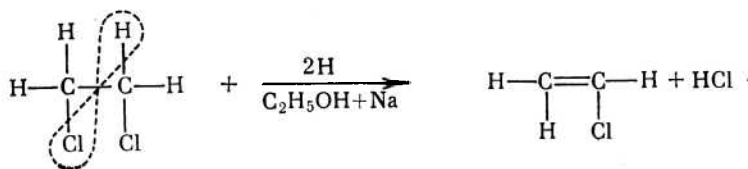
Дихлорэтан представляет собой тяжелую, бесцветную, подвижную жидкость с запахом, напоминающим запах хлороформа. Температура кипения — $83,7^\circ$, удельный вес 1,25 при температуре 20° . Растворимость его 0,922 г в 100 мл воды при 0° , 0,855 г при 10° , 0,869 г при 20° , 0,894 г при 30° . Хорошо растворяется в спирте и других органических растворителях. Весьма стоек к действию кислот и щелочей. Воспламеняется с трудом. Технический препарат всегда содержит примесь трихлорэтлена.

Трихлорэтилен — бесцветная жидкость с запахом, напоминающим запах хлороформа. Температура кипения $86,9^\circ$. При окислении трихлорэтлена образуется фосген.

Из биологического материала дихлорэтан изолируют дистилляцией с водяным паром. При наличии в объекте исследования более 1 г хлористого этилена в дистилляте можно наблюдать капли вещества. При малых количествах дихлорэтан перегоняется главным образом с первыми порциями дистиллята. Перегоняется с водяным паром и трихлорэтилен.

При специальных исследованиях на наличие дихлорэтана целесообразно собирать дистиллят в количестве 300 мл, затем подвергать его перегонке из колбы Вюрца, собирая первые 200 мл дистиллята. Второй дистиллят нужно дважды дефлегмировать, собирая сначала 50 мл, а затем при четвертой перегонке 10 мл. С последним дефлегматом производят качественные реакции.

Качественное обнаружение. 1. При нагревании со спиртовым раствором едкой щелочи отщепляется хлор, который обнаруживается реакцией с нитратом серебра в азотнокислой среде (см. табл. 2). Реакция отщепления органически связанного хлора протекает трудно и требует продолжительного нагревания, поэтому А. В. Степанов рекомендует смешивать дистиллят с четырехкратным объемом этилового спирта и отщепление хлора вести водородом в момент выделения:

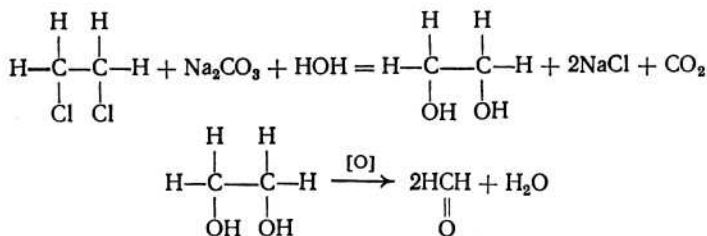


Второй атом хлора, стоящий при атоме углерода с двойной связью, при этих условиях не отщепляется или отщепляется с очень большим трудом и не полностью.

Необходимо параллельно проводить контрольный опыт.

2. Отщепление органически связанного хлора от хлористого этилена происходит практически полностью при нагревании в условиях повышенного давления. В. А. Назаренко и Н. Б. Лапкина разработали реакции обнаружения хлористого этилена, основанные на отщеплении хлора при повышенном давлении и доказательстве продуктов отщепления.

а) Так, при четырехчасовом нагревании дистиллята в запаянной ампуле с 10% раствором карбоната натрия от дихлорэтана отщепляются два атома хлора и образуется этиленгликоль, который при дальнейшем окислении дает формальдегид, обнаруживаемый по реакции с фуксиносернистой кислотой:

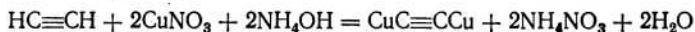
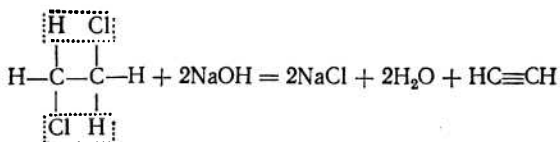


Чувствительность реакции 0,4 мг хлористого этилена в водном растворе при разбавлении 1 : 1200¹.

Вторая часть жидкости после подкисления азотной кислотой и добавления 10% раствора нитрата серебра дает ясно заметную муть хлорида серебра.

¹ Опытами А. А. Васильевой чувствительность реакции определена равной 0,48 мг вещества.

б) При нагревании в запаянной ампуле дистиллята, содержащего дихлорэтан, с 40% раствором едкого натра от молекулы дихлорэтана отщепляются 2 молекулы хлористого водорода и получается ацетилен. Последний обнаруживается реакцией с раствором закисной меди¹ в присутствии аммиака по образованию розового или красного окрашивания или выделению осадка:



Этой реакцией обнаруживается 0,25 мг $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ при разбавлении 1:2000. Описанные реакции дают также 1,2-дибромэтан и 1,1-дихлорэтан. С дистиллятом, полученным при перегонке внутренних органов трупов, положительный результат этой реакции получается не всегда.

3. Трихлорэтилен $\text{CHCl}=\text{CCl}_2$, так же как и дихлорэтан, дает реакцию отщепления органически связанного хлора при взаимодействии с металлическим натрием в спиртовой среде.

4. 2 мл дистиллята или раствора трихлорэтилена смешивают в пробирке с 1 мл химически чистого пиридина и приливают 50% раствора едкого натра. Пробирку погружают на минуту в нагретую до температуры 70° водяную баню. Трихлорэтилен вызывает образование фиолетового пигмента, растворяющегося в пиридине, что может служить не только для качественного обнаружения, но и для количественного колориметрического определения его. Чувствительность реакции 0,001 мг. Этиловый алкоголь мешает реакции. Хлороформ, бромформ, йодоформ, хлоралгидрат, дихлорэтилен, тетра- и пентахлорэтан также дают описанную реакцию. Не образуют окрашивания: хлористый этилен $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, этиленхлоргидрин $\text{C}_2\text{H}_4(\text{OH})\text{Cl}$, хлористый этил и гексахлорэтан. Результат реакции зависит от температуры и концентрации растворов едкого натра.

5. Дистиллят, содержащий дихлорэтан, не дает реакции образования изонитрила, не окрашивается при нагревании со щелочным раствором резорцина, не обладает способностью восстанавливать $\text{Cu}(\text{OH})_2$.

Количественное определение. Количественное определение возможно по отщепленному с помощью металлического натрия в присутствии этилового спирта хлору (стр. 75). Определяется около 50% хлора от теоретически вычисленного.

¹ 1 г $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ и 4 г хлоргидрата гидроксилamina растворяют в небольшом количестве воды, добавляют 5 мл 20% раствора NH_4OH и взбалтывают до обесцвечивания. Объем раствора доводят водой до 50 мл.

Токсикологическое значение и метаболизм. Дихлорэтан имеет большое применение в промышленности. Являясь прекрасным растворителем жиров, смол, масел, восков и парафинов, он используется в разнообразных экстракционных процессах, для обработки кожи перед дублением, для извлечения жира из шерсти, изолирования алкалоидов из растительного сырья, химической чистки и т. д. Дихлорэтан — исходный продукт для синтеза различных веществ (двухатомных спиртов и их эфиров, аминов, непредельных соединений, например хлористого винила, и др.). Используется также как антисептик и как инсектофунгицид в пушном хозяйстве при токсокарозе и унцинариозе серебристо-черных лисиц.

Трихлорэтилен также широко применяется в качестве растворителя, консерванта яиц, средства борьбы с паразитами и для других целей.

Дихлорэтан относится к наркотикам, занимающим по силе действия едва ли не первое место среди галогенопроизводных. Как вещество, ядовитое при вдыхании и приеме внутрь и имеющее широкое применение, неоднократно приводило к необходимости производства судебно-химического исследования «неизвестных жидкостей», выпитых вместо водки, ликера, пива, к которому «для крепости» был добавлен (по незнанию его токсичности) дихлорэтан, а также к анализу внутренних органов трупов людей. Отравления, даже со смертельным исходом, имели место также при вдыхании паров дихлорэтана на производстве и в быту, например при чистке одежды в тесном и плохо проветриваемом помещении. В предупреждении промышленных отравлений большую роль сыграл порядок, требующий сообщать органам санитарного надзора о каждом заказе, например, на лак, содержащий хлористый этилен, с указанием количества лака, его рецептуры, назначения, места применения, что позволяет своевременно требовать принятия соответствующих мер. Судебно-химические исследования на наличие трихлорэтилена были связаны главным образом с применением этого вещества в ветеринарной практике в качестве противоглистного средства.

Картина отравления дихлорэтаном напоминает отравление четыреххлористым углеродом. При введении токсической дозы через рот наблюдаются рвота, понос, увеличение и болезненность печени, резкое вздутие живота, анурия, приступы уремии и смерть. Основное его действие проявляется на центральную нервную систему и кроветворный аппарат. Смертельной дозой дихлорэтана при приеме внутрь считается 15—50 мл. Судебно-медицинское исследование трупа не дает характерных признаков, за исключением асфиксии и запаха от полостей трупа (при остром отравлении), напоминающего запах хлороформа.

Трихлорэтилен является наркотиком, поражает нервную систему и вызывает заболевания печени и почек.

В организме трихлорэтилен подвергается превращениям с образованием трихлоруксусной кислоты (CCl_3COOH) и трихлорэтанола ($\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$). Последний конъюгирует с глюкуроновой кислотой.

АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ

Формальдегид и формалин

Формальдегид — газообразное вещество. Формалин — 40% раствор формальдегида в воде, бесцветная прозрачная жидкость с резким удушливым запахом. Смешивается с водой и спиртом во всех отношениях. Формальдегид способен к полимеризации, особенно при хранении в помещениях с низкой температурой. При этом образуется полимер формальдегида — параформальдегид или параформ.

Объектами химико-токсикологического исследования могут являться формалин, жидкости, содержащие его (чай, молоко), и биологический материал: протравленное зерно, внутренние органы трупов и т. д. Из биологического материала при химико-токсикологических исследованиях формальдегид изолируют дистилляцией с водяным паром. При значительных количествах формальдегида дистиллят обладает характерным удушливым запахом.

При наличии значительных количеств формальдегида, что может иметь место при недопустимом консервировании им объектов исследования, необходимо тщательно пересмотреть все материалы дела, даже запросить о способе консервирования, а по окончании анализа отметить возможные последствия неправильного консервирования.

Границей отгонки является 60—65 мг формальдегида при исследовании 100 г трупного материала (А. А. Васильева).

Качественное обнаружение. 1. Дистиллят исследуют реакцией с резорцином в щелочной среде. Чувствительность реакции 0,03 мкг формальдегида в пробе.

Реакция не является специфичной для формальдегида и имеет только отрицательное значение. Белковые вещества и продукты их разложения мешают реакции, поэтому ее нельзя проводить (например, для установления факта консервирования формалином) непосредственно с жидкостью, которой залиты внутренние органы трупа, не подвергнув объект предварительной дистилляции с водяным паром.

2. Дистиллят смешивают с пятикратным объемом концентрированной серной кислоты. После охлаждения смеси вносят 0,02—0,03 г порошка кодеина или морфина — тотчас или через несколько минут появляется красно- или сине-фиолетовое окрашивание. Реакцией можно обнаружить до 0,02 мкг формальдегида в исследуемой пробе (А. А. Васильева).

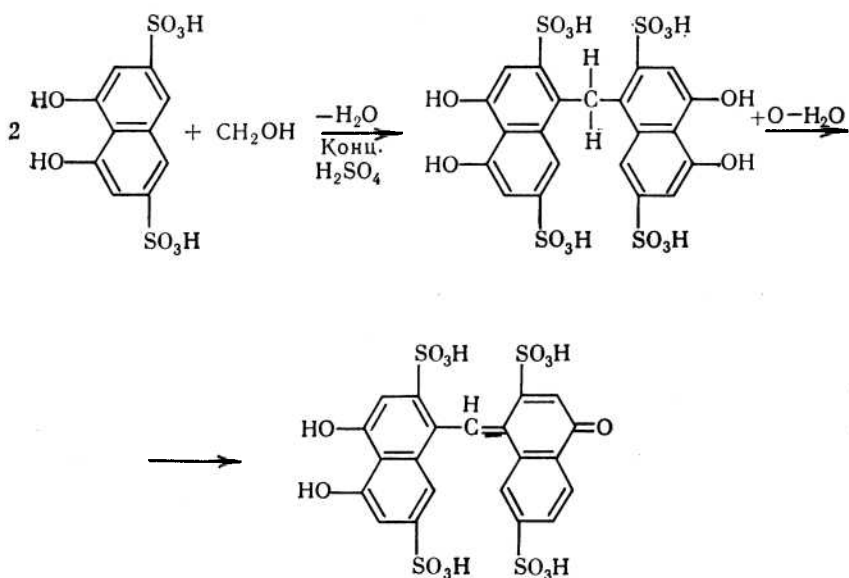
3. Дистиллят смешивают с 2—3 каплями концентрированной серной или соляной кислоты и раствором фуксиносернистой кислоты — через некоторое время появляется синее или сине-фиолетовое окрашивание.

Окрашивание с фуксиносернистой кислотой дают все альдегиды, но формальдегид образует это окрашивание в присутствии концентрированной серной или соляной кислоты. Ацетон также

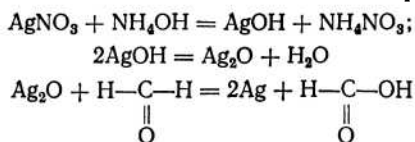
дает сине-фиолетовое окрашивание с фуксиносернистой кислотой. Реакция позволяет обнаружить 0,03 мкг формальдегида в пробе.

Окрашивание появляется под влиянием не только формальдегида, но и окислителей (хлор, окислы азота, кислород воздуха), а также от воздействия повышенной температуры. По этим причинам появление окраски фуксиносернистой кислоты по истечении 30 мин и более не должно рассматриваться как положительный результат реакции на наличие формальдегида. При этом следует учитывать, что следы формальдегида могут содержаться в воздухе лаборатории.

4. С хромотроповой (1,8-дигидрокси-нафталино-3,6-дисульфокислотой) формальдегид в присутствии концентрированной серной кислоты дает красно-фиолетовое окрашивание. Чувствительность реакции 1 мкг в пробе.



5. При нагревании дистиллята с нитратом серебра в аммиачной среде восстанавливается металлическое серебро:

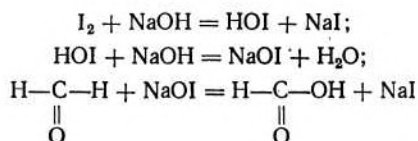


Реакция очень чувствительна. Ею можно обнаружить сотые доли микрограмма формальдегида. Серебряное зеркало может образоваться, однако, и за счет термического разложения окиси

серебра. Положительный результат реакции поэтому может учитываться только в совокупности с другими реакциями.

Заключение о нахождении формальдегида в исследуемом материале дается, как правило, при условии получения положительных результатов второй и третьей реакций.

Количественное определение. Количественное определение формальдегида основано на окислении йодом в щелочной среде в муравьиную кислоту:



Выделившийся при последующем подкислении йод титруют до обесцвечивания 0,1 н. раствором тиосульфата натрия, индикатор — раствор крахмала.

Йодометрическое определение формальдегида возможно только при наличии достаточно чистых растворов, не содержащих веществ, способных реагировать с йодом.

Другим методом количественного определения формальдегида при химико-токсикологических исследованиях является колориметрический метод, в основу которого положена реакция взаимодействия формальдегида с фуксиносернистой кислотой.

Токсикологическое значение и метаболизм. Токсикологическое значение формальдегида обусловлено довольно широким применением его: при изготовлении искусственных смол и пластических масс, при различных синтезах, в красочной и текстильной промышленности, в производстве мыла, для протравливания семян и обработки помещений, тары, инвентаря, транспортных средств, в лабораториях и музеях для сохранения препаратов, в медицине.

При вдыхании воздуха, содержащего большое количество формальдегида, развиваются явления острого отравления со слезотечением, резким кашлем, чувством стеснения в груди. Эти симптомы — результат раздражающего действия формальдегида на слизистые оболочки и возникающих при этом рефлексов. Прием формальдегида внутрь (в большинстве случаев ошибочный) вызывает слюнотечение, жжение и боли в подложечной области, тошноту, рвоту, понос. В результате всасывания формальдегида наблюдаются потеря сознания, судороги, угнетение нервных центров, раздражение почек.

В случаях летального исхода при вскрытии находят гиперемия слизистой оболочки желудка, острый гастрит, энтерит, при приеме больших количеств формальдегида — ожог, струпья и язвы на слизистой оболочке желудка.

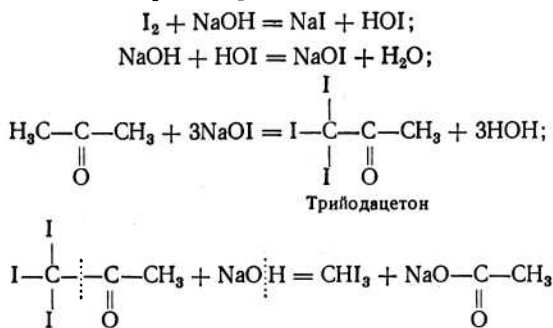
Введенный внутрь формальдегид выделяется частично в неизменном состоянии, большая часть его окисляется до муравьиной кислоты, затем до углекислоты и воды.

Ацетон

Ацетон представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, легче воды, со специфическим запахом. Температура кипения $56,5^{\circ}$. Смешивается во всех отношениях с водой, спиртом, хлороформом и большинством эфирных масел. Хорошо растворяет целлюлозу, лаки и различные органические вещества. Описаны отравления ацетоном.

Качественное обнаружение. 1. 1 мл дистиллята или исследуемой жидкости с несколькими каплями 1% свежеприготовленного нитропрусида натрия $[\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ дает оранжево-красное окрашивание, переходящее при добавлении CH_3COOH до кислой реакции в красно-фиолетовое и вишнево-красное окрашивание.

2. С раствором йода в йодиде калия в присутствии 10% водного раствора едкой щелочи (аммиак) почти тотчас даже при комнатной температуре образуется йодоформ, который обнаруживается по характерному запаху и выпадению желтого (под микроскопом — кристаллического) осадка. Чувствительность реакции 0,1 мг в 1 мл раствора.



Обе реакции неспецифичны для ацетона. Уксусный альдегид, содержащий группировку атомов $\text{CH}_3-\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{O}$, также дает эти реакции. Реакцию образования йодоформа дают вещества, которые при окислении образуют группировку $\text{CH}_3-\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \text{O}$ (например, этиловый спирт), поэтому реакция имеет значение только при отсутствии уксусного альдегида (в первом случае) и этилового спирта (во втором случае).

3. С 1% раствором фурфурола в 96° этиловом алкоголе в присутствии 10% едкой щелочи и дальнейшем подкислении

концентрированной соляной кислотой дистиллят, содержащий ацетон, дает интенсивное красное окрашивание.

Реакция является общей для альдегидов и кетонов.

Количественное определение основано на образовании йодоформа при взаимодействии ацетона со щелочным раствором йода. Избыток йода после подкисления оттитровывают 0,1 н. раствором тиосульфата натрия, индикатор — раствор крахмала¹.

Токсикологическое значение и метаболизм. Являясь хорошим растворителем нитроклетчатки, ацетилклетчатки и смол, ацетон в больших количествах используется при производстве бездымного пороха, искусственного шелка и т. д.; он является исходным материалом для получения каучука и некоторых лекарственных веществ. Благодаря широкому применению ацетона создается потенциальная возможность отравлений им, однако для действия ацетона нужны очень высокие концентрации его в крови; накопление же ацетона протекает крайне медленно (Н. В. Лазарев).

Внутренние органы трупа редко являются объектами химикотоксикологического анализа. Гораздо чаще в качестве объектов встречаются кровь, моча и выдыхаемый воздух. Поэтому внезапных острых отравлений ацетоном путем вдыхания не происходит, хотя он и обладает токсическим действием. В организме ацетон частично подвергается превращениям, выделяется легкими и почками. В малых количествах ацетон может содержаться в норме в моче человека, а при глубоком расстройстве обмена веществ концентрация его в моче значительно возрастает. И. Тодоров² отмечает, что нормальным содержанием ацетона в крови является 0,7—0,8 мг%. В суточном объеме мочи может содержаться 20—30 мг ацетона.

СПИРТЫ (АЛКОГОЛИ)

Метиловый спирт

Метиловый спирт — подвижная, бесцветная, прозрачная жидкость, смешивается во всех отношениях с водой и большинством органических растворителей. По запаху и вкусу напоминает этиловый спирт. Удельный вес при температуре 15° равен 0,79648, температура кипения 64,8—66°.

Во избежание потерь метилового спирта в процессе изолирования целесообразно приемники с дистиллятом охлаждать льдом или холодной водой. При малых количествах метанола в объекте исследования, что имеет место в подавляющем боль-

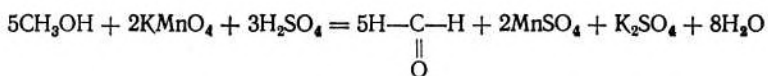
¹ В литературе имеется указание на возможность колориметрического определения, основанного на реакции взаимодействия ацетона с нитропруссидом натрия.

² Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София, 1963.

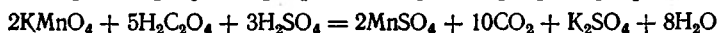
шинстве случаев, дистиллят подвергают повторным перегонкам с дефлегматором и несколько миллилитров дистиллята, полученного после дву- или трехкратной дефлегмации, исследуют качественно и количественно. Потери метилового спирта в процессе изолирования зависят от содержания его в биологическом материале и в среднем достигают 32% (С. Б. Новиков).

Качественное обнаружение. Наиболее характерными и чувствительными реакциями доказательства метилового спирта являются реакции, основанные на окислении его в формальдегид. Поэтому прежде чем исследовать дистиллят на метиловый спирт, необходимо убедиться в отсутствии формальдегида.

Окисление метилового спирта в дистилляте проводят 2% раствором перманганата калия в кислой (10% серная кислота) среде при охлаждении холодной водой, добиваясь возможно большей полноты окисления метилового алкоголя до формальдегида. Формальдегид — один из первых продуктов окисления:



Для уничтожения избытка перманганата калия к исследуемой жидкости по каплям прибавляют до обесцвечивания 15% раствор бисульфита натрия или щавелевой кислоты:



Полученную жидкость фильтруют, делят на две части и исследуют:

а) с раствором кодеина или морфина в концентрированной серной кислоте — тотчас или через несколько минут при наличии в исследуемом растворе формальдегида появляется красно-фиолетовое (сине-фиолетовое) окрашивание,

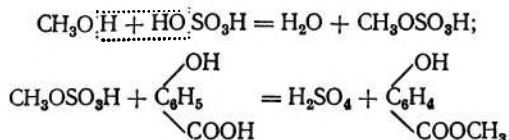
б) с раствором фуксиносернистой кислоты в присутствии 1 мл концентрированной соляной кислоты — появляется синее или сине-фиолетовое окрашивание.

Учитывают окраску, развившуюся только в течение первых 30 минут.

Чувствительность реакции (после проведения окисления) составляет 0,1 мг при взаимодействии с раствором кодеина в концентрированной серной кислоте, а при использовании морфина — 0,15 мг, апоморфина — 0,05 мг и 0,1 мг при взаимодействии с фуксиносернистой кислотой.

На результатах реакций может отрицательно сказаться наличие в дистилляте этилового спирта. Последний при достаточно бурном течении реакции и разогревании подвергающейся окислению жидкости может вследствие потери молекулы воды образовать этилен, который затем окисляется до формальдегида.

Достаточно характерной реакцией обнаружения метилового спирта является реакция перевода его в метиловый эфир салициловой кислоты. Для этого дистиллят смешивают с 0,03—0,05 г салициловой кислоты или ее соли до насыщения дистиллята и концентрированной серной кислотой. Жидкость осторожно нагревают на пламени горелки до кипения. В присутствии метилового спирта развивается характерный запах метилового эфира салициловой кислоты:



Реакцией удастся обнаружить 0,3 мг метилового спирта в исследуемой пробе.

Реакция образования метилового эфира салициловой кислоты может иметь значение только в случае получения отрицательных результатов реакций обнаружения этилового спирта, так как этиловый эфир салициловой кислоты по своему запаху напоминает метиловый эфир салициловой кислоты, хотя запах этот слабее, а реакция по своей чувствительности в 33—37 раз ниже реакции с метиловым спиртом.

Количественное определение. Новую навеску биологического материала в количестве 200—300 г измельчают, подкисляют виннокаменной кислотой и подвергают дистилляции с водяным паром. Дистиллят собирают в количестве 250—300 мл. Полноту отгонки метилового спирта устанавливают качественной реакцией. Для освобождения от летучих кислот дистиллят подщелачивают 10% раствором бикарбоната натрия и подвергают двукратному дефлегмированию. При этом отгоняют в первый раз 100 мл¹, во второй — 14 мл жидкости. Последний дефлегмат служит для количественного определения метилового спирта колориметрическим методом, основанным на окислении метилового спирта до формальдегида и последующем определении его по реакции с фуксиносернистой кислотой. Летучие продукты гниения снижают чувствительность реакции.

Так, для растворов метилового спирта в воде чувствительность метода составляет 0,05 мг в исследуемой пробе, для дистиллятов из незагнивших внутренних органов — 0,15—0,2 мг, а для дистиллятов из загнивших органов — 0,25—0,3 мг метилового спирта в пробе.

Этиловый спирт в небольших количествах (до 1000 мг в исследуемой пробе) не мешает реакции. При содержании свыше

¹ При больших количествах метилового спирта, на что указывают качественные реакции, можно ограничиться одной дефлегмацией и количественное определение производить из дистиллята, содержащего 100 мл жидкости.

1000 мг этилового спирта фиолетовая окраска, образующаяся после добавления раствора фуксिनосернистой кислоты, обесцвечивается по истечении 1—2 часов.

На результаты количественного определения метилового спирта в биологическом материале по описанному способу может влиять способ приготовления раствора фуксिनосернистой кислоты (С. Б. Новиков). Лучшим способом приготовления реактива для этих целей является следующий.

0,2 г химически чистого основного фуксина растворяют в 120 мл горячей воды. После охлаждения раствора добавляют 6 г безводного сульфита натрия, растворенного в 20 мл воды, и 4 мл соляной кислоты удельного веса 1,19; объем доводят водой до 200 мл, жидкость фильтруют и переливают в темную склянку с притертой пробкой. Реактив должен быть бесцветным или слегка желтоватым.

Относительные условия для колориметрирования создаются при количествах метилового спирта в пределах 0,1—0,7 мг. Поэтому качественная проба указывает, надо ли для основного определения разбавлять жидкость дистиллированной водой или возможно проведение определения без разбавления и целесообразно ли использование для исследования 0,5; 1; 2 мл или всего объема дистиллята.

Токсикологическое значение и метаболизм. Случаи отравления метиловым спиртом в нашей стране ежегодно уменьшаются. Метиловый спирт имеет широкое применение в промышленности в качестве растворителя лаков и красок, сырья для изготовления фармацевтических препаратов, химических веществ, органических красителей. Большие количества метилового спирта используются для производства формальдегида, применяемого при изготовлении пластмасс, в промышленности, сельском хозяйстве, медицине. Метиловый спирт обладает антидетонационными свойствами, применяется в качестве антифриза для охлаждения радиаторов двигателей.

Метиловый спирт ядовит. Ядовитые свойства его выявились, однако, лишь в начале XX века. До этого времени многие авторы считали его мало ядовитым по сравнению, например, с этиловым спиртом. Ричардсон в 1869 г. вывел закон о возрастании токсичности алкоголей от метилового к амиловому с увеличением молекулярных весов их. Неправильное представление о токсических свойствах метилового спирта привело к тому, что в странах Западной Европы, в Канаде, США им начали заменять в ряде случаев более дорогой этиловый спирт для приготовления настоек, ликеров, одеколонов, некоторых лекарств: настойки йода, гофманских капель и др. Широкое использование для этих целей метиловый спирт получил со времени очистки его от примесей, придававших ему неприятный вкус и запах.

С 1911 г. периодически описываются отравления метиловым спиртом. Некоторые из них носят массовый характер. Известные случаи отравлений были связаны главным образом с приемами

внутри этилового спирта, денатурированного метиловым спиртом, а также одеколona, политуры, гофманских капель, рижского и майского бальзамов, камфарного спирта и др., приготовленных вопреки закону частными аптеками на метиловом спирте. Значительное увеличение отравлений метиловым спиртом было в период войн 1914—1918 и 1941—1945 гг. В иностранной литературе описан ряд профессиональных отравлений.

Метиловый спирт поражает преимущественно нервную и сосудистую системы. Латентный период продолжается 3—4 дня, но иногда отравление проявляется бурно: отравленный падает и теряет сознание. Смерть в этих случаях может наступить через 30 мин. В отличие от этилового спирта метиловый спирт может не вызывать состояния опьянения.

Типичными для отравления метиловым спиртом являются поражения зрительного нерва и сетчатки глаза (невриты зрительного нерва). В 50% случаев (М. П. Николаев) отмечаются частичная или полная потеря зрения, а также поражения блуждающего, слухового, а иногда тройничного и обонятельного нервов.

Токсические и смертельные дозы метилового спирта варьируют в самых широких пределах. Большинство авторов считают смертельной дозу 30—50—100 г (Н. В. Попов, М. П. Николаев, Э. Штаркенштейн, С. В. Аничков и М. А. Беленький, О. И. Глазова). О. И. Глазова указывает на возможность наступления слепоты от приема 7—8 г метилового спирта.

Из организма метиловый спирт выводится с мочой и выдыхаемым воздухом медленнее, чем этиловый. Причина этого заключается в более медленном окислении его. В крови метиловый спирт удавалось обнаруживать еще на 3—4-й день после смерти.

Преобразования метилового спирта в организме человека в основном происходят по следующей схеме:



Основные превращения метилового спирта происходят, по-видимому, в печени.

Патологоанатомическая картина при отравлении метиловым спиртом малохарактерна. Отмечаются обильное кровенаполнение внутренних органов, кровоизлияния под эпикардом на задней поверхности сердца. В затянувшихся случаях наблюдаются дегенеративные и атрофические изменения волокон зрительного нерва, кровоизлияния в варолиевом и продолговатом мозгу, жировое перерождение печени. Метиловый спирт (в зависимости от количества введенного в организм вещества, количества выведенного яда при жизни, температуры, при которой сохраняются

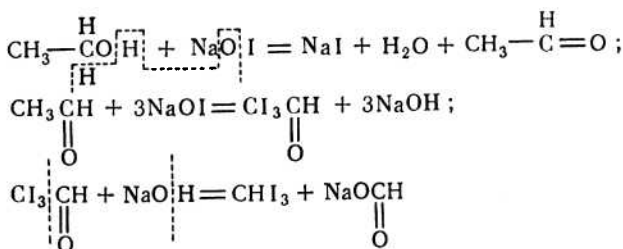
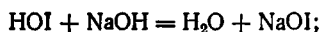
объекты исследования, и ряда других обстоятельств) может сохраняться до 10 месяцев и быть доказан химико-токсикологическим исследованием (С. Б. Новиков).

Этиловый спирт

Этиловый спирт — подвижная, бесцветная, летучая жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом. Смешивается во всех отношениях с водой, эфиром. Удельный вес 0,813—0,816, температура кипения 77—78,5°. Горит синеватым пламенем.

Из биологического материала (внутренние органы трупов) этиловый спирт отгоняется в первые порции дистиллята. Обнаружение и определение этилового алкоголя в крови и моче как живых лиц, так и трупов в настоящее время возможно непосредственно с применением газо-жидкостной хроматографии.

Качественное обнаружение этилового алкоголя в дистиллятах.
1. Реакцией образования йодоформа:



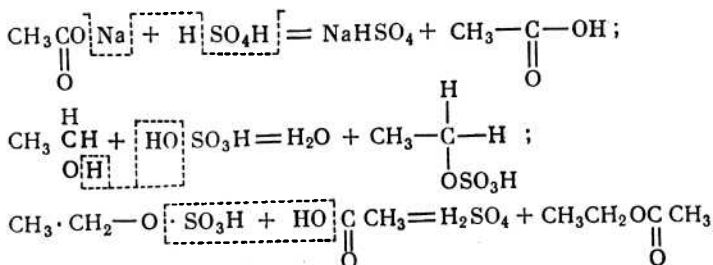
При исследовании осадка йодоформа под микроскопом наблюдаются характерные шестиугольные таблички и звездочки.

Реакция образования йодоформа является чувствительной, позволяет обнаружить 0,04 мг спирта в 1 мл, но неспецифичной. Свойством давать при этих же условиях йодоформ обладает ряд органических веществ, имеющих или способных образовать

группировку атомов $\text{CH}_3\text{C} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{O} \end{array}$. Это, например, ацетон, молоч-

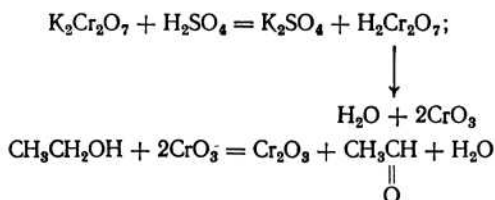
ная кислота, почти всегда присутствующая в содержимом желудка или внутренних органах трупа, и др. Этим определяется отрицательное значение йодоформной реакции: она может указывать только на ненахождение этилового спирта. При положительном результате йодоформной пробы наличие этилового спирта необходимо подтвердить другими реакциями.

2. Реакцией образования сложного эфира с уксусной кислотой, который обнаруживается по характерному освежающему запаху:



Чувствительность реакции, по данным С. Б. Новикова, составляет 15—20 мг спирта в 1 мл дистиллята.

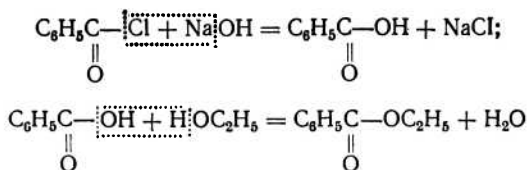
3. Реакцией окисления этилового алкоголя (5% раствором бихромата калия в сернокислой среде) до уксусного альдегида — специфический запах:



CH_3CONH окисляется далее до CH_3COOH .

Чувствительность реакции, по определениям С. Б. Новикова, не превышает 3 мг в 1 мл дистиллята¹.

4. Реакцией получения этилбензоата, обладающего специфическим запахом. Реакция проводится с дистиллятом и бензоилхлоридом в присутствии 40% раствора едкого натра:



¹ На реакции восстановления Cr (VI) до Cr (III) в сернокислой среде основаны некоторые предварительные пробы на алкоголь при экспертизе алкогольного опьянения, например экспресс-метод обнаружения $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ в выдыхаемом воздухе, предложенный Л. А. Моховым и И. П. Шинкаренко. Индикатором в трубках Мохова и Шинкаренко служит порошок силикагеля, обработанный хромовым ангидридом и концентрированной серной кислотой. Если в выдыхаемом воздухе содержатся пары этилового алкоголя, оранжевая окраска индикатора переходит в желто-зеленую или зеленую. Проба чувствительна, но неспецифична. Ей придается отрицательное значение.

Запах, напоминающий запах бензойноэтилового эфира, может дать метиловый спирт, а потому эта реакция доказательна только в отсутствии метилового спирта.

Чувствительность реакции, по данным С. Б. Новикова, составляет 2—3 мг в 1 мл раствора.

Заключение о качественном обнаружении этилового спирта в дистилляте может быть дано только при положительных результатах реакций образования сложных эфиров.

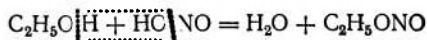
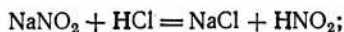
Количественное определение этилового спирта в нашей стране производится несколькими методами: а) этилнитритным; б) методом Видмарка в модификации Шоймоща; в) фотометрическим; г) газохроматографическим.

а) **Этилнитритный метод.** Метод основан на переводе этилового спирта в сложный эфир этилнитрит, омылении его и последующем определении азотистой кислоты — одного из продуктов омыления этилнитрита.

Количественному определению этилового алкоголя этилнитритным методом предшествует подготовка «укрепленных» дистиллятов, заключающаяся в нескольких повторных перегонках.

Так, из 100—200 мл крови, растертой с хлоридом натрия, отгоняют сначала 300 мл дистиллята, затем дистиллят смешивают с раствором едкого натра и хлоридом натрия и отгоняют 200 мл дистиллята, в 20 мл которого после добавления 40 мл воды и производится определение этилового спирта.

Операции, связанные с определением, ведутся в трех делительных воронках объемом 50 мл. В первую воронку помещают 5 мл очищенного четыреххлористого углерода¹, 10 мл дистиллята, 1 мл 5 н. раствора HCl и 2 мл 25% раствора нитрита натрия:

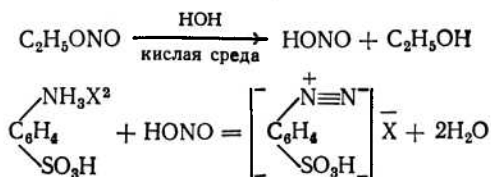


Этилнитрит экстрагируется четыреххлористым углеродом. Раствор этилнитрита в четыреххлористом углероде переносят во вторую воронку, содержащую 20 мл 0,1 н. раствора едкого натра, и встряхивают — происходит очистка от избытка окислов азота.

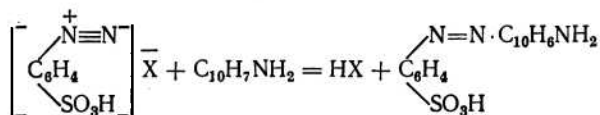
В третьей воронке раствор этилнитрита в хлороформе встряхивают с 10 мл раствора виннокаменной и сульфаниловой

¹ Четыреххлористый углерод для количественного определения не должен давать реакции образования азокрасителя при контрольном опыте. Для очистки его нагревают в колбе с обратным холодильником с 3% раствором перманганата калия в присутствии 5% раствора едкого натра в течение 2 часов. Затем четыреххлористый углерод отделяют, промывают водой и отгоняют.

кислот¹. Этилнитрит при этом омыляется и образуется соль диазотирования:



Слой органического растворителя удаляют, а к водному раствору диазотированной сульфаниловой кислоты добавляют 10 мл солянокислого раствора α -нафтиламина³. Содержимое воронки встряхивают — получается осадок или окрашивание вследствие образования азокрасителя:



Осадок растворяют в 5% растворе NaOH (25 мл), переносят в мерную колбу емкостью 250 мл, объем раствора доводят дистиллированной водой до метки и фотометрируют или колориметрируют визуально, сравнивая окраску полученных растворов со стандартной шкалой.

Все операции экстрагирования, связанные с количественным определением этилового спирта этилнитритным методом, должны проводиться быстро и в герметически закупоренных делительных воронках.

Определение повторяют с меньшими количествами дистиллята (например, 5 мл).

Для приготовления стандартной шкалы азокрасителя пользуются абсолютным этанолом или этанолом строго определенной концентрации по X Государственной фармакопее. Берут 2,5 мл раствора, содержащего 2‰ (весовых) спирта, разбавляют его дистиллированной водой и проводят все стадии реакции образования азокрасителя.

Азокраситель растворяют в 25 мл 5% раствора NaOH, количественно переносят в мерную колбу емкостью 500 мл и объем доводят до метки водой. Стандартный раствор азокрасителя соответствует содержанию 0,01 мг этанола в нем. Из исходного раствора путем ступенчатого разбавления готовится стандартная шкала. Например 4 объема исходного раствора смешивают с одним объемом воды, что соответствует 0,008 мг/мл; 3 объема исходного раствора и 2 объема воды составят 0,006 мг/мл и т. д.

¹ 10 г сульфаниловой кислоты и 100 г виннокаменной кислоты в 500 мл дистиллированной воды.

² X — остаток кислоты.

³ Раствор 1,6 г α -нафтиламина и 3 мл 5 н. раствора HCl в 500 мл дистиллированной воды.

Расчет этанола в навеске объекта исследования производится по формуле:

$$\%_0 \text{ в навеске} = \frac{C \cdot V \cdot 60 \cdot 200 \cdot 1000}{1000 \cdot 10 \cdot 20 \cdot n} = \frac{C \cdot V \cdot 60}{n},$$

где C — концентрация спирта в 1 мл стандартного раствора, выраженная в миллиграммах; V — общий объем раствора азокрасителя в миллилитрах анализируемой пробы; 60 — общий объем разбавленного дистиллята, взятого для количественного определения в миллилитрах; 10 — объем разбавленного дистиллята, взятого на определение в миллилитрах; 200 — общий объем второго дистиллята в миллилитрах; 20 — объем второго дистиллята, использованного для определения в миллилитрах; n — навеска объекта исследования в граммах.

Этилнитритный метод обладает высокой чувствительностью и позволяет определять десятые доли промилле этилового спирта. Ю. Г. Твалчрелидзе показал, что этилнитритный метод неприменим к исследованию дистиллятов, содержащих формальдегид. Метод трудоемок, связан с затратой большого количества исследуемого материала (до 200 мл крови). В судебно-медицинской практике метод применяется для исследования крови трупов.

б) Определение этилового спирта микрометодом Видмарка в модификации Шоймоша. Метод был разработан для определения этанола в крови живых лиц. В судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий Бюро судебно-медицинской экспертизы органов здравоохранения в исключительных случаях, когда на экспертизу доставлены не подвергшиеся гнилоственному разложению очень малые количества крови или тканей трупа, допускается определение этанола микрометодом Видмарка в модификации Шоймоша. Полученные при этом результаты количественного определения могут иметь только относительное значение.

Принцип микрометода состоит в том, что в колбе определенной конструкции спирт из взятой навески крови отгоняют путем суховоздушной дистилляции и поглощают строго определенным количеством смеси бихромата калия с концентрированной серной кислотой. Спирт вступает в реакцию с бихроматом калия, и окисляется до уксусной кислоты, а бихромат калия восстанавливается.

Исходя из количества бихромата калия, взятого до анализа и оставшегося неизменным после реакции со спиртом, вычисляют количество его, пошедшее на окисление поглощенного из крови спирта. Умножив это количество на соответствующий коэффициент, получают количество спирта, находящегося в исследуемом образце.

Способ позволяет определять наличие спирта при содержании его в исследуемом объекте в количествах 5‰ с достаточной точностью.

Как и этилнитритный метод, метод Видмарка — Шоймоша неспецифичен.

в) Фотометрический метод определения этилового спирта был предложен в 1954 г. Feldstein и Klendshoj. В СССР разрабатывался В. М. Колосовой и И. С. Карандаевым. Метод основан на ускоренной изотермической диффузии этилового спирта из объекта исследования (кровь, моча) под действием карбоната калия. Спирт восстанавливает бихромат калия в кислой среде; окраска последнего изменяется от светло-желтой до темно-синей.

По градации переходных оттенков фотометрированием по отношению к эталонным растворам этилового спирта и к контрольной пробе (дистиллированная вода) определяется содержанием спирта в объектах исследования.

Для фотометрирования используется универсальный фотометр ФМ и фотоэлектроколориметры, работающие в видимой области спектра. Определение проводится при длинах волн 436—465 нм.

Количественному определению этилового алкоголя фотометрическим методом предшествуют качественные реакции с растворами бихромата калия в серной кислоте, перманганата калия в воде и раствора мета-нитробензальдегида в серной кислоте. Применение трех реактивов-индикаторов повышает специфичность метода (по сравнению, например, с методом Видмарка—Шоймоща) и позволяет в какой-то степени отдифференцировать этиловый алкоголь от метилового, пропилового, бутилового и изоамилового.

Метод достаточно точен ($\pm 0,2\%$), позволяет проводить серийные анализы, требует затраты малых количеств объекта (по 2 мл крови и мочи), пригоден к исследованию крови и мочи как трупов, так и живых лиц. Метод нашел широкое применение в судебно-медицинской практике.

г) Ферментативный (энзимный) метод, или метод А Д Г нашел применение в ряде зарубежных лабораторий. Сущность метода заключается в том, что алкогольдегидрогеназа (АДГ) катализирует окисление этилового алкоголя в уксусный ангидрид. Акцептором водорода в данной реакции является дифосфопиридиннуклеотид (ДПН), который в виде восстановленной формы адсорбирует в области длин волн 366 нм. С помощью стандартных растворов строят калибровочный график, а затем по измеренной на фотометре экстинкции исследуемого раствора производят расчет концентраций алкоголя.

Метод точен ($\pm 0,1\%$), специфичен, удобен при серийных определениях, однако требует специального оборудования, оснащения и специальных реактивов.

д) Определение методом газо-жидкостной хроматографии. Неоспоримыми преимуществами перед химическими методами определения этилового спирта обладает метод газо-жидкостной хроматографии — одного из современных видов распределительной хроматографии.

Определение этилового спирта этим методом является специфичным, сравнительно точным — чувствительность метода составляет 0,01 %, объективным и доказательным. Газо-жидкостная хроматография позволяет разделить спирты — метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый и изоамиловый друг от друга в присутствии других летучих веществ, дать выделенным спиртам качественную и количественную характеристику.

Газовая хроматография, начав свое бурное развитие в 1952 г., к настоящему времени добилась огромных успехов при анализе органических веществ. В последнее десятилетие газо-жидкостная хроматография начинает широко применяться и в химико-токсикологическом анализе при исследовании на наличие летучих веществ: спиртов — метилового, этилового, пропилового и изоамилового, галогенопроизводных — хлороформа, дихлорэтана и др., ароматических углеводородов — бензола, толуола, ксилола, ацетальдегида и некоторых других токсикологически важных веществ.

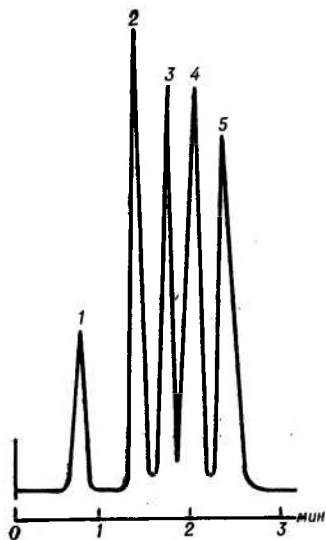


Рис. 8. Хроматограмма разделения искусственной смеси метилового, этилового и пропилового спиртов в виде алкилнитритов.

1 — окислы азота; 2 — метилнитрит; 3 — этилнитрит; 4 — изопропилнитрит; 5 — пропиленитрит.

Сущность газохроматографического метода обнаружения и определения этилового (и других алифатических спиртов C_1-C_5) заключается в переводе спиртов в алкилнитриты, которые затем подвергаются разделению на хроматографической колонке. Разделенные на компоненты смеси спиртов поочередно поступают в детектор по теплопроводности — катарометр, сигналы которого регистрируются самописцем на бумажной ленте в виде ряда хроматографических пиков (рис. 8). В основе детектирования лежит измерение различий в теплопроводности чистого газа-носителя, поступающего в сравнительную камеру детектора, и смеси анализируемого вещества с газом-носителем, выходящей в детектор из колонки.

Катарометр реагирует на присутствие в анализируемой смеси практически любого вещества.

Установление подлинности веществ проводится по времени удерживания алкилнитритов на хроматографической колонке. Время удерживания исчисляется от момента введения анализируемого вещества в колонку до появления максимума пика

(на хроматограмме — расстояние от линии введения анализируемого вещества до максимума пика).

Расчет концентрации этилового алкоголя производят с помощью метода внутреннего стандарта. Внутренним стандартом служит пропиловый спирт, а при его обнаружении в исследуемом объекте — изопропиловый спирт.

В методическом письме главного судебно-медицинского эксперта Министерства здравоохранения СССР подробно описаны условия обнаружения и определения этилового алкоголя, отбор проб и ход анализа, аппаратура и реактивы.

Токсикологическое значение и метаболизм. По серьезности последствий интоксикации этиловый алкоголь занимает одно из первых мест. Нередко он является косвенной причиной большого количества смертельных исходов, нетрудоспособности и серьезных повреждений.

В. А. Балякин приводит данные из своей экспертной практики. На 2075 вскрытий трупов лиц, погибших при несчастных случаях, основной причиной смерти в 22,9% случаев являлся алкоголь. Смертельные исходы в результате уличной транспортной травмы составили 386 случаев, из них 177 (45,8%) относились к лицам в нетрезвом состоянии; среди умерших от охлаждения 90% были в состоянии алкогольной интоксикации, а среди пешеходов, попавших под автомобиль, — 76,6%.

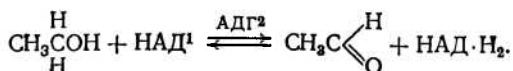
Пристрастие к этиловому спирту общеизвестно. Этиловый алкоголь относится к наркотикам. При приемах внутрь он вызывает сначала возбуждение, а затем угнетение и паралич центральной нервной системы. Длительное воздействие спирта на организм может привести к тяжелым функциональным расстройствам нервной системы, пищеварительного аппарата, сердечно-сосудистой системы, печени и т. д.

Картина острого отравления этиловым спиртом является характерной. Имеют место случаи патологического опьянения, когда после сравнительно небольших доз принятого спирта человек впадает в состояние опьянения и теряет способность распознавать окружающее, правильно реагировать на него, контролировать свои действия. Такие лица под влиянием алкоголя способны совершать тяжелые антисоциальные поступки, о которых они часто потом не помнят.

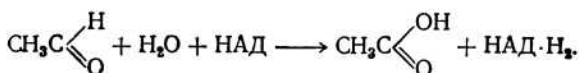
При вскрытии трупа в большинстве случаев не обнаруживаются характерные изменения. Важными в диагностическом отношении признаками при судебно-медицинском исследовании трупа являются запах спирта от всех органов и тканей, особенно от мозга и легких, и данные химико-токсикологического исследования крови, мочи, а иногда и внутренних органов.

Введенный в организм спирт током крови распределяется относительно равномерно по тканям и органам. Наибольшие количества спирта обычно содержатся в крови, головном мозге и тканях, богатых кровью. Однако после всасывания в кровь

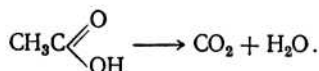
около 90% этилового спирта окисляется до воды и угольного ангидрида по схеме:



Реакция эта протекает в печени



Этот процесс протекает главным образом в печени, а также в мышцах, почках, легких.



Только около 10% этилового спирта выделяется из организма в неизмененном виде, причем около 7% легкими.

При гниении крови и других тканей животного организма происходит как «новообразование» этилового спирта за счет превращения углеводов крови, высших спиртов, бактериального распада белковых веществ и т. п., так и понижение его концентрации за счет окисления и улетучивания.

Амиловый спирт (изоамиловые спирты)

Амиловый спирт (точнее, изоамиловые спирты) имеет значение как главная составная часть сивушного масла — побочного продукта спиртового брожения. В состав сивушного масла входят другие высшие спирты — пропиловый и бутиловый.

Амиловый спирт, полученный в результате брожения, представляет собой желтоватую жидкость с раздражающим «сивушным» запахом. Температура кипения 90—135°.

Изоамиловый спирт (2-метил-бутанол-1) дает с водой азеотропную смесь, которая кипит при температуре 91, 15° и содержит 49,6% воды. Для проведения химических реакций используют две порции дистиллята (вторую и третью). При малых количествах изоамилового спирта он собирается в одной (второй) порции его. При содержании значительных количеств изоамилового спирта дистиллят обладает характерным раздражающим запахом, а иногда содержит маслянистые капли.

Качественное обнаружение. Если объект представляет собой спиртовой напиток, то 40—50 мл его разбавляют водой до 10—15% содержания этилового спирта и извлекают 15 мл хлороформа. Хлороформную вытяжку делят на три равные части и исследуют реакциями.

В случае исследования биологического материала (внутренние органы трупа) дистиллят повторно извлекают эфиром или хлороформом и выпаривают при комнатной температуре. Обра-

¹ НАД — коэнзим никотинамидадениндинуклеотид.

² АДГ — энзим алкогольдегидрогеназа.

щают внимание на характер и запах остатка, а затем исследуют реакциями.

1. Часть остатка переносят (при малых количествах с помощью эфира и последующего удаления его) в пробирку и исследуют реакцией с салициловым альдегидом или ванилином в концентрированной серной кислоте — розово-красное окрашивание (реакция А. С. Комаровского). Этой реакцией удается обнаруживать 1,5 мг изоамилового спирта в остатке, полученном после изолирования его перегонкой с водяным паром (А. А. Васильева). Реакция неспецифична. Ее дают альдегиды и ряд органических веществ, летучих с водяным паром при дистилляции мочи и мозга, а также образуемых при контакте горячего водяного пара с каучуковыми пробками, трубками и т. д. Реакция может иметь только отрицательное значение.

2. Часть остатка смывают с помощью органического растворителя в пробирку и последний удаляют, не допуская нагревания. Остаток подвергают окислению раствором бихромата или перманганата калия в присутствии концентрированной серной кислоты при нагревании на водяной бане — развивается едва уловимый приятный запах изовалерианового альдегида, окисляющегося затем в изовалериановую кислоту с запахом «гнилого сыра»; обнаруживается до 0,11 мг изоамилового спирта.

3. Часть остатка или каплю жидкости смешивают с 0,02—0,03 г высушенного ацетата натрия и с избытком концентрированной серной кислоты. При нагревании ощущается характерный фруктовый запах сложного эфира уксусной кислоты и изоамилового спирта, который определяется лучше, если продукт реакции вылить в холодную воду.

Токсикологическое значение. Изоамиловые спирты (как амиловый спирт брожения, так и пентазол¹) широко применяются в народном хозяйстве в качестве растворителей лаков, в производстве амилацетата, амилнитрита, валериановой кислоты, бездымного пороха. Уксусноамиловые эфиры, обладающие приятным запахом и известные под названием «грушевая эссенция», используются как растворители лаков для приготовления парфюмерных композиций.

Имели место отравления искусственными эссенциями, содержащими сложные эфиры амиловых спиртов.

Амиловые спирты рассматриваются токсикологией как ядовитые вещества, обладающие сильно раздражающими и наркотическими свойствами. У человека при остром отравлении наблюдается раздражение глаз и особенно дыхательных путей, головная боль, тошнота, рвота, поверхностное дыхание. Изоамиловый спирт обладает резко выраженным местным действием,

¹ Пентазол-амиловый спирт, полученный хлорированием пентановой фракции нефти и последующей обработкой полученных галогенопроизводных щелочью.

вызывая при приемах внутрь некроз слизистой оболочки желудка, а также резорбтивным действием, поражая нервную систему и органы выделения. При отравлениях амиловыми спиртами наблюдается также двойное видение, глухота, бред. В отдельных случаях наступает смерть. Симптомы отравления отмечаются при приеме внутрь уже 0,5 г амиловых спиртов. Содержание 0,3% сивушного масла в спиртных напитках считается недопустимым. Смертельная доза изоамилового спирта при приемах внутрь составляет 10—15 г. При судебно-медицинском исследовании трупа серьезным наводящим указанием является специфический запах изоамилового спирта. Неоднократно наблюдались производственные отравления амиловыми спиртами. Предельно допустимая концентрация амиловых спиртов в воздухе 0,1 мг/л. Изоамиловый спирт окисляется в организме медленнее, чем этиловый, и медленно выводится из него.

Этиленгликоль

Химико-токсикологическое исследование на этиленгликоль производится при специальных заданиях или при наличии определенных данных, содержащихся в материалах дела.

Этиленгликоль — бесцветная жидкость, без запаха, сладковатого вкуса. Удельный вес 1,115; температура кипения 197,4°; температура замерзания — 40°. Летучесть этиленгликоля ничтожна. Он смешивается с водой во всех отношениях, хорошо растворяется в спирте, ацетоне, глицерине. Плохо растворим в эфире, хлороформе, бензоле. Технический этиленгликоль нередко бывает окрашен в винно-красный цвет.

Этиленгликоль перегоняется с водяным паром лишь в незначительных количествах. Первые попытки изолировать его из биологического материала были основаны на использовании этого свойства.

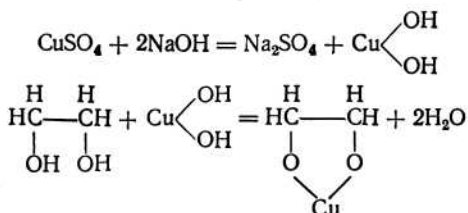
Тщательно измельченный биологический материал, преимущественно желудок с содержимым, взятый в возможно большем количестве, подкисляют щавелевой кислотой и подвергают дистилляции с водяным паром. Собирают не менее 500 мл дистиллята и исследуют на наличие этиленгликоля¹.

В 1951 г. Н. Б. Лапкина и В. А. Назаренко при изолировании этиленгликоля перегонкой с водяным паром применили в качестве селективного переносчика этиленгликоля бензол. Этим способом в сочетании с некоторыми другими операциями этиленгликоль отгоняется даже из сильно разбавленных растворов.

При исследовании свежего трупного материала возможно извлечение этиленгликоля из печени, а при быстро наступившей смерти — из желудка с содержимым непосредственно бензолом.

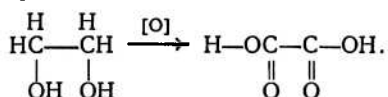
¹ Имеются наблюдения, показывающие, что метод дистилляции для изолирования этиленгликоля неприменим при исследовании загнившего, а также консервированного этиловым спиртом или формалином биологического материала.

Качественное обнаружение. 1. Гидрат окиси меди растворяется в присутствии этиленгликоля (как и других многоатомных спиртов) с образованием раствора, окрашенного в синий цвет.



Отличием от глицерина может служить отсутствие образования акролеина при нагревании исследуемой жидкости с бисульфатом натрия (калия). Эта реакция неприменима для исследования дистиллятов из биологического материала.

2. Часть жидкости окисляют азотной кислотой (уд. вес 1,4) при выпаривании в фарфоровой чашке на водяной бане досуха. Этот процесс применяют и для окисления дистиллятов. Вместо окисления азотной кислотой рекомендуют также окисление растертым порошком перманганата калия.



а) Часть остатка, полученного после обработки азотной кислотой, растворяют в воде, испытывают на отсутствие азотной кислоты, нейтрализуют водным раствором аммиака и прибавляют раствор хлорида кальция; получается осадок оксалата кальция, нерастворимый в уксусной кислоте, растворимый в соляной кислоте и имеющий под микроскопом характерное кристаллическое строение.

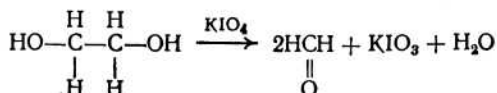
б) Часть остатка смешивают с концентрированной серной кислотой и нагревают — выделяется газ, горящий голубым пламенем (CO). Реакция возможна при большом остатке.

в) Часть кристаллов растворяют в воде, подкисляют разведенной серной кислотой, добавляют раствор перманганата калия и нагревают до кипения — происходит обесцвечивание.

В дистилляте после перегонки с водяным паром проводят следующие реакции:

а) основанные на окислении этиленгликоля до щавелевой кислоты с последующим ее обнаружением в виде оксалата кальция;

б) основанные на окислении этиленгликоля до формальдегида



и обнаружении последнего реакцией с фуксиносернистой кислотой.

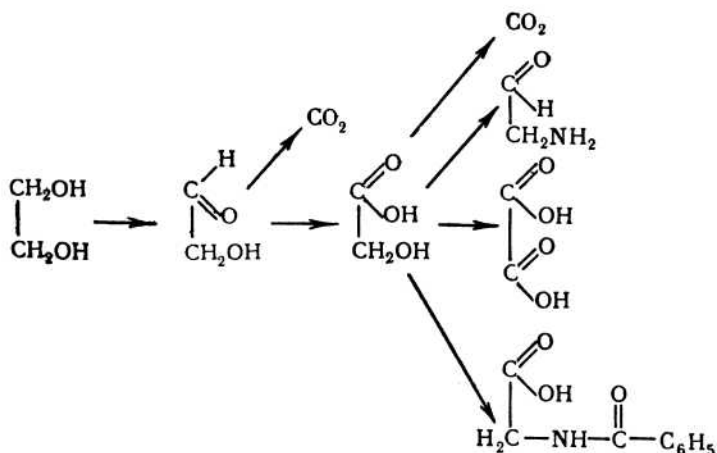
Токсикологическое значение и метаболизм. Этиленгликоль и его сложные эфиры (монометиловый, моноэтиловый и др.) имеют большое промышленное применение. Пары этих эфиров ядовиты и могут вызывать профессиональные отравления. Этиленгликоль мало летуч. Отравления им в производственных условиях почти не наблюдаются.

Этиленгликоль используется в фармацевтической, косметической, парфюмерной и табачной промышленности, в текстильном, кожевенном и москательном деле, в качестве растворителя красок, в производстве чернил, для получения динитрогликоля, идущего на изготовление динамита. Наиболее важным свойством этиленгликоля является его способность понижать температуру замерзания воды, чем и обусловлено применение 50—60% водных растворов его в качестве антифриза. Антифризы по своему составу делятся на состоящие из метилового спирта и глицерина, этилового спирта и глицерина, а также этиленгликоля и смеси его с глицерином. Острые отравления этиленгликолем возникают при приеме внутрь, например при ошибочном употреблении его вместо этилового спирта или спиртных напитков. Быстро всасываясь через кишечник в кровь, этиленгликоль оказывает токсическое действие уже через несколько часов и является протоплазматическим и сосудистым ядом. Смертельной дозой этиленгликоля при приеме внутрь считают 100—150 мл. Индивидуальная чувствительность имеет немаловажное значение.

В клинической картине отравления этиленгликолем различают три стадии: 1) рефлекторную, характеризующуюся признаками легкого опьянения и наступающую тотчас после приема этиленгликоля (30—50 мл); 2) мозговую, отличающуюся тем, что наркотическое действие вещества сменяется коматозным; в этой стадии больные умирают чаще всего на вторые сутки; 3) почечную, когда у больного развиваются явления анурии и он умирает на 13—14-й день при явлениях азотемической уремии.

При вскрытии трупов лиц, погибших от отравления этиленгликолем в течение первых 2 суток, отмечают резкое кровенаполнение сосудов головного мозга. При микроскопическом исследовании в различных отделах головного мозга находят мелкие кровоизлияния с деструкцией ткани мозга. На задней поверхности желудочков сердца обнаруживаются точечные кровоизлияния. Моча содержит осадок оксалата кальция. У погибших в почечной стадии на 12—14-е сутки почки увеличены, их капсула в участках кровоизлияний спаяна с паренхимой. В центре кровоизлияний наблюдаются бледные участки вакуолизированной ткани, а в просвете канальцев — кристаллы оксалата кальция.

Предполагается два пути метаболизма этиленгликоля в организме: основной, ведущий к окислению этиленгликоля до CO_2 , и побочный, заканчивающийся образованием щавелевой кис-



лоты. В виде щавелевой кислоты у человека выводится 0,4—3% введенного этиленгликоля. В моче находят сульфат и оксалат кальция.

КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ (АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА)

Уксусная кислота

Химико-токсикологическое исследование на наличие уксусной кислоты производится только при специальных заданиях или при наличии соответствующих указаний в материалах дела.

Изолирование уксусной кислоты производят либо дистилляцией с водяным паром из объектов, подкисленных серной или фосфорной кислотой, а также без подкисления их (свободная уксусная кислота), либо извлечением спиртом с последующим подщелачиванием спиртового извлечения, выпариванием его на водяной бане и отгонкой из сухого остатка уксусной кислоты с водяным паром. Для перегонки сухой остаток подкисляют серной или фосфорной кислотой. В последнем случае уксусная кислота изолируется более чистой, но вместе с нею изолируются также ацетаты, растворимые в спирте¹.

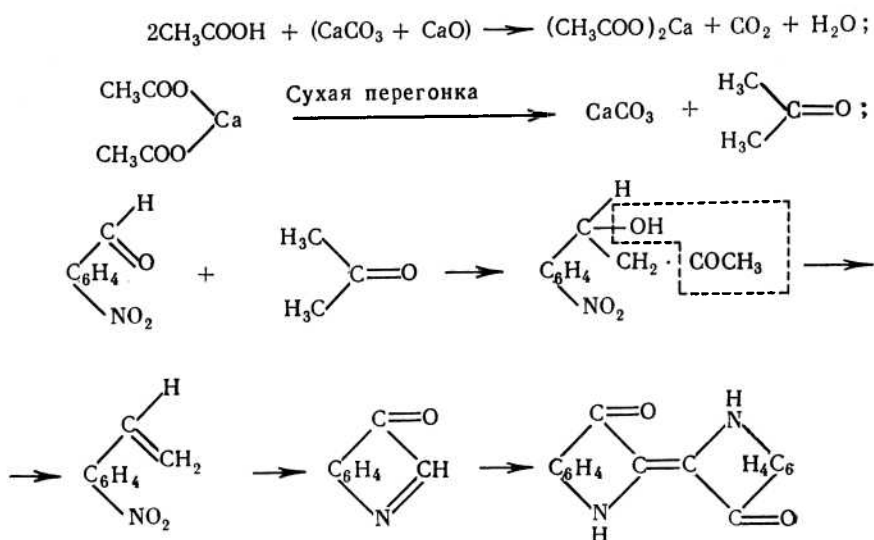
При исследовании свежего биологического материала и кислотой реакции объекта уксусную кислоту целесообразно изолировать дистилляцией с водяным паром, а дистиллят собирать в 0,1 н. раствор NaOH. Затем дистиллят делят на две части: одну часть исследуют качественными реакциями, а в другой, оттитро-

¹ Дистилляцией с водяным паром в обычных для судебно-химической лаборатории условиях удается отогнать около 50% содержащейся в водных растворах кислоты (переходит в первые порции дистиллята) и не более 0,3—0,4% содержащейся в незагнившем биологическом материале. Наименьшими количествами отгоняемой уксусной кислоты являются 0,5 г (исследования В. М. Шевердяевой).

вывая кислотой избыток NaOH, определяют количество уксусной кислоты.

Первую часть дистиллята выпаривают на водяной бане до суха.

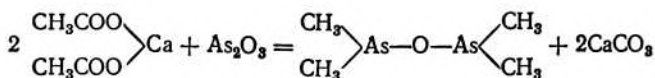
1. Половину сухого остатка смешивают с сухой смесью равных частей окиси и карбоната кальция, переносят в пробирку, отверстие которой закрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором орто-нитробензальдегида в 5% растворе NaOH (бумага окрашивается в желтый цвет). При прокаливании содержимого пробирки образуется ацетон, который в щелочной среде конденсируется с орто-нитробензальдегидом в индиго и бумага окрашивается в синий цвет. Реакция идет по следующей схеме:



При малых количествах уксусной кислоты наблюдается голубое окрашивание; оно может маскироваться желтым цветом реактива. Смачивание пятна 5% раствором HCl позволяет получить более отчетливую окраску, так как от действия соляной кислоты исчезает желтое окрашивание реактива. В применении к биологическому материалу удается обнаруживать 10 мг уксусной кислоты в исследуемой навеске объекта. Реакция неспецифична. Ее дают все вещества, способные в описанных условиях освобождать группу $\text{CH}_3\text{---C=O}$. Бумагу для обнаружения

ацетона можно вместо орто-бензальдегида смочить спиртовым раствором фурфуrolа (см. Ацетон).

2. Часть остатка нагревают с сухим мышьяковистым ангидридом или солью мышьяковистой кислоты — ощущается неприятный запах окиси какодила



Чувствительность реакции 5—10 мг в 1 мл.

Токсикологическое значение и метаболизм. Различные препараты уксусной кислоты применяются в медицине, а также в химической и пищевкусовой промышленности, в фармации.

Уксусная кислота действует местно слабее, чем неорганические, сильно диссоциированные кислоты, но резко проявляется ее резорбтивное действие (некрозы, геморрагии в печени, гемолиз).

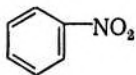
Смертельной дозой считают 15 г.

Характерный запах уксусной кислоты, выделяемый с рвотными массами, выдыхаемым воздухом, а при вскрытии трупов иногда исходящий от полостей тела, позволяет в большинстве случаев определить причину отравления без обращения к химической экспертизе.

Необходимо иметь в виду, что уксусная кислота является естественной составной частью организма и выделяется с мочой и экскрементами, а потому в следах может быть определена химико-токсикологическим исследованием в виде естественной составной части.

АРОМАТИЧЕСКИЕ НИТРОПРОИЗВОДНЫЕ

Нитробензол



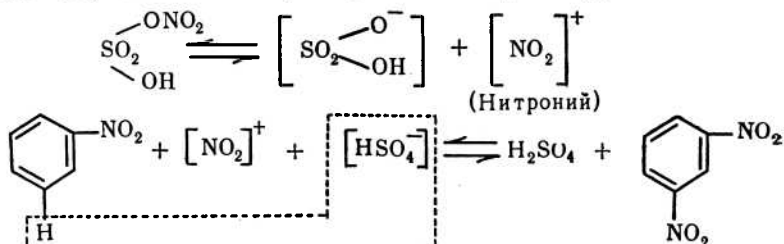
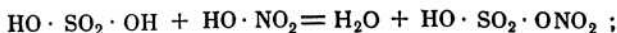
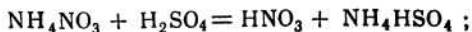
Нитробензол — бесцветная жидкость (технический нитробензол окрашен в желтый цвет) с температурой кипения 211°. Обладает запахом горького миндаля.

Поводом для исследования на нитробензол служит резкий запах горьких миндалей от дистиллятов при отсутствии в них синильной кислоты, иногда наличие в них тяжелых маслянистых капель светло-желтого цвета.

Качественное обнаружение нитробензола. Дистиллят осторожно извлекают небольшими порциями (по 5—10 мл) эфира. Объединенные эфирные извлечения фильтруют через сухой фильтр, испаряют и нитробензол обнаруживают после перевода его в динитробензол или в анилин.

Переведение нитробензола в динитробензол производится путем обработки остатка по удалении эфира нитрующей смесью

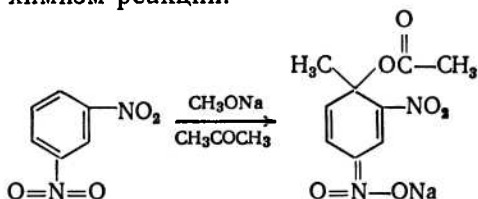
[10% раствор сухого $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ в H_2SO_4 уд. в. 1,84] в течение 2 часов.



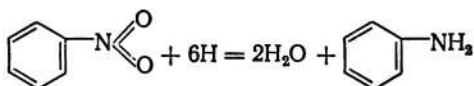
Образовавшийся 1,3-динитробензол извлекают эфиром, предварительно разбавив в 5 раз реакционную жидкость водой и нейтрализовав ее водным аммиаком.

После удаления эфира остаток растворяют в возможно небольшом количестве ацетона (несколько капель) и смешивают с 2—4 каплями раствора едкого кали (или натра) в метиловом спирте — при наличии динитробензола возникает фиолетовое окрашивание. Обнаруживается 0,5 мг $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ в дистилляте (А. А. Васильева).

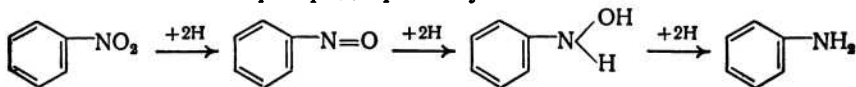
Вероятный химизм реакции:



Восстановление нитробензола в анилин водородом в момент выделения



Реакция идет через ряд промежуточных стадий:



Образовавшийся анилин извлекают эфиром и исследуют реакциями на анилин (см. Анилин). Обнаруживается 0,4 мг нитробензола во всем объеме дистиллята.

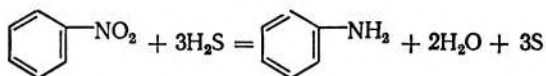
Токсикологическое значение и метаболизм. Нитробензол в качестве пахучего вещества применяется в различных отраслях промышленности (мыловарение, производство сапужных кремов и др.), для растворения красок. Отравления им могут происходить при вдыхании, при проникновении через кожу. Имели место отравления нитробензолом, а также растворами его в этиловом спирте, принятом через рот.

Незначительные количества нитробензола вызывают тошноту, рвоту, недомогание. От приема больших доз возникают явления со стороны нервной системы: атаксия, шатающаяся походка и др. Выдыхаемый воздух имеет запах нитробензола, кожа приобретает синевато-серый цвет, что обусловлено образованием метгемоглобина в крови. Смертельная доза нитробензола для человека неизвестна. В литературе указывается, что смерть может наступить даже от 2 капель нитробензола.

При вскрытии отравленных характерным является долго сохраняющийся запах нитробензола, напоминающий запах синильной кислоты. При отравлениях синильной кислотой этот запах после вскрытия брюшной полости быстро исчезает. Окраска крови и органов шоколадная. Кровь вязкая, долго не свертывается. Наблюдается венозная гиперемия всех органов.

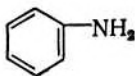
Нитробензол, введенный в организм, выделяется из него медленно. Частично это выделение идет через легкие (запах горького миндаля изо рта держится несколько дней). Моча отравленных содержит пара-аминофенол в виде парного соединения с серной кислотой.

Из органов трупа нитробензол исчезает довольно быстро, восстанавливаясь сероводородом, образующимся при гниении:



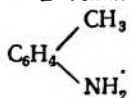
АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНЫ

Анилин



Анилин — маслянистая жидкость, почти бесцветная в чистом состоянии, но быстро темнеющая в результате окисления под влиянием кислорода воздуха на свету. Удельный вес 1,025. Температура кипения 184°. В воде при температуре 20° растворяется 3,4% анилина. Анилин легко растворим в спирте, эфире, ацетоне, сероуглероде, жирах. Водные растворы анилина обнаруживают очень слабую щелочную реакцию. Константа диссоциации анилина $3,82 \cdot 10^{-10}$. С кислотами дает соли.

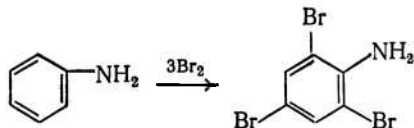
В техническом анилине находятся и его гомологи — толудины



Они ядовитее анилина и дают общие с ним реакции.

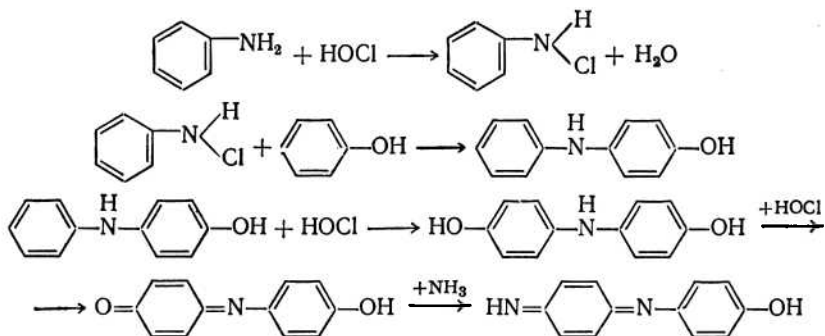
Качественное обнаружение (после предварительного извлечения из дистиллята эфиром). 1. Часть дистиллята смешивают с растворами H_2SO_4 и бихромата калия — постепенно наступает почернение вследствие образования анилинового черного — сложной смеси продуктов окисления анилина. Обнаруживается 50 мкг анилина в пробе (А. А. Васильева).

2. Часть дистиллята смешивают с насыщенным раствором брома в воде — белый осадок триброманилина:



Реакция чувствительна (0,9 мкг в пробе) и положена в основу одного из методов количественного определения анилина. Как качественная реакция она неспецифична для анилина. Муть или осадок с бромной водой могут давать и фенолы, и салициловая кислота, и некоторые другие соединения. Поэтому реакции при-
дается отрицательное судебно-химическое значение.

3. При взаимодействии с хлорамином и фенолом анилин и его производные образуют индофенол, щелочная соль которого окрашена в синий цвет:



Реакция перевода анилина в индофенол широко используется при обнаружении и определении анилина в воздухе производственных предприятий. Чувствительность реакции 1 мкг в исследуемом объеме.

4. Реакция образования азокрасителя также может быть использована для обнаружения анилина и его производных.

Количественное определение анилина основано либо на переводе его в триброманилин (весовое или объемное определение), либо на переводе в азокраситель (колориметрическое или фотоэлектроколориметрическое определение).

Токсикологическое значение и метаболизм. Для количественного определения сравнительно больших количеств анилина возможно использование реакции образования триброманилина и

определение анилина весовым путем в виде триброманилина или объемным путем по избытку брома после взаимодействия его с анилином.

Анилин и некоторые его производные имеют широкое применение в производстве анилиновых красителей, в текстильной промышленности (при крашении черным анилиновым), в производстве ряда лекарственных препаратов, искусственных смол, цветных карандашей, ускорителей для вулканизации каучука. Получают анилин и некоторые его производные восстановлением нитросоединений (реакция открыта Н. Н. Зининым). Отравления возможны как путем вдыхания, так и особенно при попадании жидкого анилина на кожу, даже на неповрежденную, через которую он легко всасывается. После приема алкоголя чувствительность к анилину повышается. Анилин оказывает парализующее действие на сосудистую и нервную системы. В крови при отравлении анилином образуется метгемоглобин.

Смертельных отравлений путем приема анилина внутрь в СССР не описано. Смертельная доза анилина при введении через рот не установлена, она равна приблизительно 20 г. Смерть наступает при явлениях паралича центральной нервной системы (клонические и тонические судороги). Патологоанатомическая картина: резко синюшное окрашивание кожи и серо-фиолетовый цвет трупных пятен. Многочисленные кровоизлияния во внутренних органах, слизистая оболочка желудка, набухшая, гиперемизированная. Вены в паралитическом состоянии, переполнены темной кровью без сгустков. Канальцы почек закупорены гемоглобином. Дегенеративные изменения в паренхиматозных органах, главным образом в почках.

Анилин выводится частично органами дыхания в неизмененном виде, частично окисляется в пара-аминофенол и выводится с мочой в виде парного соединения с серной кислотой.

ОДНОАТОМНЫЕ ФЕНОЛЫ

Фенол

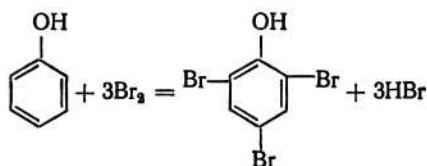
Чистый фенол представляет собой твердое кристаллическое вещество с характерным запахом, плохо растворим в воде (при температуре 20° растворимость 1 : 15). Хорошо растворяется в хлороформе, этиловом эфире и масле. На воздухе краснеет вследствие окисления.

Границей обнаружения фенола (по реакции образования трибромфенола) после дистилляции с водяным паром является 50—55 мг в 100 г биологического материала. При больших количествах фенола при насыщении им дистиллята ощущается характерный запах и заметны молочновидная муть и даже бесцветные или красноватые капли, растворяющиеся вследствие образования фенолята от добавления раствора едкого натра.

Качественное обнаружение. При малых количествах фенола, когда нет указанных выше признаков, нейтрализовав летучие кислоты бикарбонатом натрия (фенолы не реагируют с карбона-

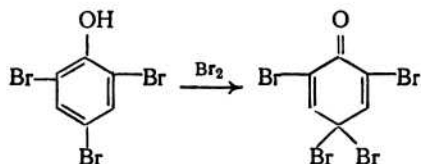
тами щелочей), производят повторное извлечение дистиллята малыми порциями эфира. Извлечение имеет целью не только повышение концентрации фенола в растворе, но и освобождение дистиллята от кислот, особенно от молочной кислоты и этилового спирта, мешающих реакции обнаружения фенолов с хлоридом окисного железа. Эфирную вытяжку фильтруют через маленький фильтр и эфир выпаривают при комнатной температуре. Остаток в виде маслянистых капель с резким запахом фенола растворяют в возможно малом объеме воды (2—3 капли); при большем количестве остатка берется большее количество воды. С раствором проделывают следующие реакции.

1. К раствору прибавляют бромной воды — появляется белый осадок или образуется муть трибромфенола:



При микроскопическом исследовании сравнивают с препаратом, полученным из разведенного раствора фенола. Кристаллы имеют форму игл.

При большом избытке брома бромирование идет дальше, с переходом енольной формы фенола (такой переход часто наблюдается при реакциях фенолов) в кетоформу (производное дигидробензола):

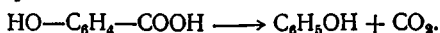


Еще при концентрации 1:50 000 при продолжительном стоянии выделяется микрокристаллический осадок.

Реакция чрезвычайно чувствительна: этим ограничивается ее химико-токсикологическое значение, так как некоторое количество фенола, главным образом его гомолога пара-крезола ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), образуется в кишечнике из белка под влиянием бактерий и в еще большей степени при гниении трупa. Фенол образуется, например, из тирозина $\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CHNH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{OH}$, входящего в состав белковых тел. В бензольном кольце боковая

цепь — $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ -\text{C}-\text{C}-\text{COOH} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{NH}_2 \end{array}$ — окисляется, превращаясь в карбоксил,

последнее соединение под влиянием фермента карбоксилазы разлагается и дает фенол:



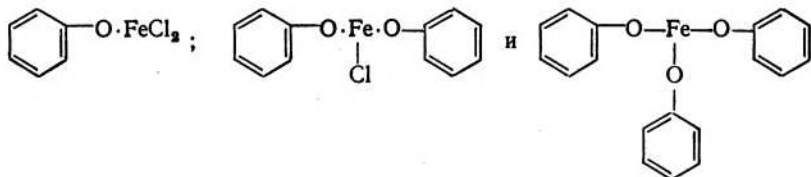
Осадок трибромпроизводного, кроме фенола, дает салициловая кислота — $\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{COOH}$ и анилин — $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$.

Однако салициловая кислота, переходя при подщелачивании дистиллята бикарбонатом натрия в соль, не извлекается эфиром и не может мешать обнаружению фенола.

Реакции образования трибромфенола в токсикологической химии придается значение только для доказательства отсутствия фенолов при ее отрицательном результате.

2. К раствору прибавляют 1—2 капли 5% свежеприготовленного раствора хлорида окисного железа¹ — появляется синее или сине-фиолетовое окрашивание. Реакция специфична для фенольного гидроксила. Эту реакцию целесообразно проводить в капельном варианте на фильтровальной бумаге.

Синее или сине-фиолетовое окрашивание объясняют образованием комплексов:



Окрашивание исчезает от кислот, избытка воды и этилового спирта. Последнее отличает фенол от салициловой кислоты, дающей ту же реакцию на фенольный гидроксил и летучей с водяным паром. Для отличия фенола от салициловой кислоты фильтрат перед извлечением эфиром нейтрализуют бикарбонатом натрия, переводя салициловую кислоту в соль, не извлекаемую эфиром.

Реакция с хлоридом окисного железа для фенола менее чувствительна (1:1000), чем реакция с бромом, но это придает ей судебно-химическое значение, так как количество фенолов, образующихся в трупe вследствие гниения, не достигает, как правило, указанной концентрации.

Количественное определение. Для количественного определения дистилляцию производят до тех пор, пока качественные реакции (с бромной водой) не покажут отсутствия фенола.

¹ Хлорид окисного железа при стоянии подвергается под влиянием воды гидролизу, причем основная соль остается в растворе в виде коллоидного раствора (и даже суспензии):

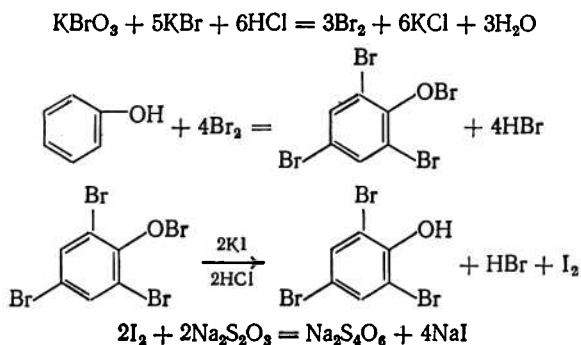


Гидролиз увеличивается со временем, и старые растворы хлорида окисного железа могут совершенно не давать реакции с фенолами (действие кислоты) даже при значительной их концентрации.

1. При достаточном количестве фенола, о чем можно судить по результатам качественных реакций, может быть произведено весовое определение его в виде трибромфенола.

Кроме трибромфенола, образуется незначительное количество тетрабромфенола, но, принимая во внимание условность определения фенола при химико-токсикологическом анализе, этой ошибкой можно пренебречь. Количество фенолов, образующихся при гниении при сравнительно больших количествах находимого фенола, составляет ничтожную часть его и также не оказывает большого влияния на получаемые результаты.

2. При малых количествах фенола возможно лишь объемное броматометрическое определение. В основу этого определения положены следующие реакции:



Токсикологическое значение и метаболизм. Фенолы применяются для изготовления искусственных смол конденсацией с формальдегидом, являются исходным продуктом для синтеза некоторых органических красителей, салициловой кислоты, пикриновой кислоты, применяются для дезинфекции и дезинсекции. Они используются и в качестве инсектицидов, антиоксидантов, химических реактивов и т. д. Одноатомные фенолы, в частности карболовая кислота, ядовиты. Изредка имеют место умышленные отравления карболовой кислотой, встречаются отравления и в результате смешения ее с другими веществами.

Широкое применение фенолов в производстве пластических масс, попадание их в воздух при недостаточной вентиляции могут привести к промышленным отравлениям. При приемах фенола внутрь он быстро всасывается, отравление им протекает бурно. Наблюдаются жжение и боль в желудке и кишечнике, рвота беловатыми хлопьевидными массами, понос, иногда с примесью крови, ощущается запах фенола изо рта и от рвотных масс. Моча большого, отравленного фенолом, имеет оливковый или черно-оливковый цвет.

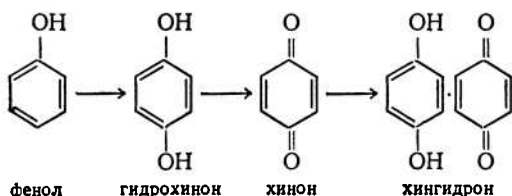
Смертельной дозой фенола при приемах внутрь считают 8—15 г. При вскрытии трупов ощущается запах фенола, слизистая оболочка рта, пищевода и желудка покрыта молочно-мутного

цвета пятнами, жесткими на ощупь. Отмечаются белковое, а затем жировое перерождение паренхиматозных органов, мелкие кровоизлияния во внутренних органах и в тканях мозга.

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



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



Количество сульфатионов в моче отравленных фенолами резко уменьшается, моча дает лишь незначительный осадок при взаимодействии с хлоридом бария после подкисления ее уксусной кислотой, но после нагревания мочи с соляной кислотой выделяется обильный осадок сульфата бария.

Для обнаружения в моче свободного фенола ее слабо подкисляют уксусной кислотой (доказано, что при часовом нагревании фенолсерных кислот с уксусной кислотой разложения их не происходит) и подвергают перегонке с водяным паром. Дистиллят нейтрализуют бикарбонатом натрия, извлекают эфиром и далее поступают, как описано при общем ходе исследования. Количественное определение в дистилляте производят, как описано выше.

Крезолы¹

Смесь трех изомеров орто-, мета- и пара-крезола, называемая трикрезолом, представляет собой главную составную часть неочищенной карболовой кислоты, употребляемой для дезинфекции. Трикрезол — темно-бурая маслянистая жидкость с сильным характерным запахом. Крезолы обладают сильным бактерицидным действием и, будучи дешевле фенолов, широко применяются для дезинфекции. При обработке малорастворимого в воде трикрезола мыльным раствором получается лизол, используемый также в качестве дезинфицирующего средства.

¹ Другие производные фенолов — см. стр. 260.

Смесь смоляного мыла с неочищенным крезолом, представляющая собой темно-бурую маслянистую жидкость с запахом дегтя, также применяется в качестве дезинфицирующего средства и известна под названием **креолина**.

Трикрезол изолируется так же, как фенол, и дает все реакции карболовой кислоты, от которой отличается почти полной нерастворимостью в воде и более удушливым запахом.

ФОСФОР И ЕГО НЕОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Из неорганических соединений фосфора перегонкой с водяным паром изолируются: элементарный фосфор (желтый), продукты его частичного окисления — фосфорноватистая кислота (H_3PO_2), фосфористая кислота (H_3PO_3) и продукт восстановления — фосфористый водород (PH_3). При этом H_3PO_3 менее летуча с водяным паром по сравнению с другими соединениями фосфора. Фосфорная кислота не перегоняется с водяным паром.

Исследования на желтый фосфор и некоторые его неорганические производные, имеющие токсикологическое значение, в настоящее время редки и производятся только при определенных запросах.

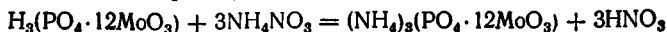
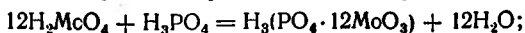
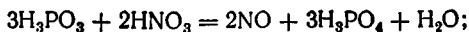
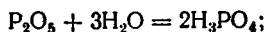
Растворимость желтого фосфора в воде 0,0003%, в спирте — 0,25%, в бензоле — 1,5%, в эфире — 0,45%, в уксусной кислоте — 1%, в сероуглероде — 25%. Хранится он под водой, так как легко окисляется кислородом воздуха с образованием P_2O_3 , P_2O_5 , P_2O , P_4O и других соединений. Окисление желтого фосфора сопровождается свечением и образованием озона.

При специальных требованиях о производстве исследования на наличие элементарного фосфора дистилляцию с водяным паром производят в темной комнате. При этом на границе соприкосновения паров дистиллята с воздухом иногда наблюдается характерное свечение, обусловленное окислением фосфора и использованное для судебно-химических целей впервые в 1885 г. Митчерлихом.

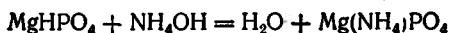
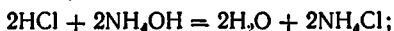
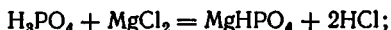
В случаях полного окисления фосфора в фосфорноватистую, фосфористую или фосфорную кислоты свечения при дистилляции с водяным паром не наблюдается. При наличии в объекте исследования других летучих веществ (спирты, эфир, сероводород) свечения также не наблюдается.

Качественное обнаружение. Общей реакцией обнаружения летучих соединений фосфора является реакция окисления их до фосфорной кислоты. Для этого часть дистиллята повторно смешивают с дымящей азотной кислотой или насыщенной бромной водой и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток растворяют в нескольких каплях воды, раствор делят на три части и исследуют реакциями.

а) С молибдатом аммония в азотной кислоте¹ при наличии фосфорной кислоты — продукта окисления фосфора и фосфористой кислоты, получается желтый осадок:



б) Другую часть исследуемого раствора нейтрализуют аммиаком (без избытка), прибавляют магниальную смесь², перемешивают и добавляют $\frac{1}{3}$ объема 10% водного раствора аммиака. В присутствии фосфорной кислоты тотчас или через некоторое время появляется кристаллический осадок:



в) Чувствительной реакцией на фосфорную кислоту является реакция с молибденовой синью (реактив Дениже).

При восстановлении молибденовой кислоты в сернокислом растворе металлической медью получается почти бесцветный раствор³. При добавлении нескольких капель реактива к жидкости, содержащей фосфорную кислоту, при нагревании появляется синее окрашивание. Мышьяковая кислота также дает синее окрашивание, поэтому ее исключают реакциями на мышьяк.

Описанные реакции в сочетании с дистилляцией с водяным паром позволяют сделать заключение о нахождении в исследуемом материале летучих соединений фосфора.

Количественное определение основано на окислении фосфора и определении его в виде пирсфосфата магния.

Токсикологическое значение. Первые отравления фосфором описаны в 1818 г. Особенно широкое распространение фосфор как яд имел во второй половине XIX века в связи с производством фосфорных спичек.

¹ 75 г растертого молибдата аммония растворяют в 150 мл воды при добавлении небольшого количества раствора аммиака, добавляют воды до 500 мл. Этот раствор медленно вливают при помешивании в 500 мл азотной кислоты удельного веса 1,185. Рекомендуется оба раствора сохранять отдельно и сливать при необходимости.

² 50 г кристаллического хлорида магния и 70 г хлорида аммония растворяют в 350 мл 10% водного раствора аммиака и добавляют воды до 750 мл. После стояния в течение нескольких часов фильтруют.

³ В колбу емкостью 250 мл помещают 25 мл 10% раствора молибдата аммония, прибавляют 25 мл концентрированной серной кислоты, по охлаждении смеси вносят 0,35 г медных опилок (электролитическая медь), объем доводят до 250 мл водой. В продолжение часа жидкость взбалтывают, затем сливают в другую склянку. Полученный реактив сохраняется в темном месте несколько месяцев.

В период 1914—1940 гг. фосфорное тесто и пилюли для уничтожения крыс и мышей были причиной единичных отравлений людей¹.

К 40-м годам XX столетия фосфор начал применяться в военном деле для создания дымовых завес, в зажигательных бомбах, снарядах, ручных гранатах, зажигательных разрывных и трассирующих пулях. После 1942 г., особенно в местностях, временно оккупированных неприятелем, бутылки и ампулы с зажигательной жидкостью, содержащей раствор фосфора, явились причиной многочисленных случаев отравления скота в СССР и Англии.

Растворенный фосфор медленно окисляется и долго фосфоресцирует будучи адсорбирован землей, травой, ногами животных, кожей рук людей, работающих с фосфором.

Фосфор очень ядовит. Смертельная доза желтого фосфора 0,2—0,5 г. Фосфор действует на паренхиматозные органы, особенно на печень, сердце и нервную ткань.

В случаях, быстро заканчивающихся смертью, при вскрытии трупа специфические изменения не обнаруживаются. При затянувшемся отравлении наблюдаются желтуха, кровоизлияния в склеры, слизистые оболочки и кожу. Жировое перерождение достигает иногда значительных размеров. В трупе вследствие образования газообразных окисляющихся веществ, а также ввиду отсутствия доступа кислорода воздуха фосфор иногда может сохраняться довольно продолжительное время.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балякин В. А.* Токсикология и экспертиза алкогольного опьянения. Изд. Медгиз, 1962.
2. *Берчфильд Г., Сторре Э.* Газовая хроматография в биохимии, Изд. Мир, 1964.
3. *Каррер П.* Курс органической химии. Госхимиздат, 1960.
4. *Колдаев А. А.* Судебно-медицинская экспертиза, 1968, № 4, 21—26.
5. *Методическое письмо главного судебно-медицинского эксперта.*
 - а) об обнаружении и определении этилового алкоголя в крови и моче методом газо-жидкостной хроматографии. М., 1968.
 - б) об определении этилового алкоголя в крови и моче трупов фотометрическим методом. М., 1964.
6. *Новиков П. И.* Экспертиза алкогольной интоксикации на трупе. Изд. Медицина, М., 1967.
7. *Файгель.* Капельный анализ органических веществ. Госхимиздат, 1962.
8. *Шингляр М.* Газовая хроматография в практике. Изд. Химия, 1964.

¹ Несколько лет тому назад был зарегистрирован случай отравления фосфором лебедя. Внутренние органы его дымилась и имели запах озона. Та же картина наблюдалась при исследовании содержимого желудков свиней, отравленных фосфором.

Глава II

ГРУППА ЯДОВИТЫХ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ, ИЗОЛИРУЕМЫХ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПОДКИСЛЕННЫМ СПИРТОМ И ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ

К этой группе соединений относятся многие органические вещества различной химической природы: кислоты и их производные, лактоны, многоатомные фенолы, полинитросоединения, производные анилина и парааминофенола, алкалоиды, синтетические лекарственные вещества основного характера.

Номенклатура веществ, экстрагируемых подкисленным спиртом или подкисленной водой, неизменно расширяется.

В настоящее время токсикологическое значение приобрели:

1) органические кислоты и их производные: пикриновая, салициловая, ацетилсалициловая и бензойная кислоты, производные барбитуровой кислоты: барбитал, фенобарбитал, барбамил, этаминал-натрий, гексобарбитал, бутобарбитал (неонал), гексена, бензонал и др.;

2) некоторые снотворные небарбитурового характера: ноксирон, тетридин;

3) многоатомные фенолы: гидрохинон и пирогаллол;

4) полинитросоединения: динитробензол, динитротолуолы, тринитротолуолы;

5) производные анилина и парааминофенола: фенацетин, дульцин, парафенилендиамин и его производные;

6) алкалоиды: кониин, ареколин, никотин, анабазин, пахикарпин, атропин, гиосциамин и скополамин, кокаин, платифиллин, саррацин, хинин, морфин (его производные и гомологи), стрихнин, бруцин, секуринин, резерпин, кофеин, теобромин, теофиллин, аконитин, эфедрин и др.¹;

7) некоторые синтетические вещества основного характера, не вошедшие в предыдущие подгруппы: новокаин и дикаин, изониазид и фтивазид, промедол, антипирин и амидопирин, производные фенотиазина и др.²;

8) сердечные гликозиды.

¹ Более подробный перечень ядовитых и сильнодействующих веществ этой группы, имеющих токсикологическое значение, см. в приложении к приказу по Министерству здравоохранения СССР № 1021 от 25/XII 1973 г.

Особый интерес для практики химико-токсикологической экспертизы представляют производные барбитуровой кислоты, алкалоиды и ряд синтетических лекарственных веществ.

§ 1. МЕТОДЫ ИЗОЛИРОВАНИЯ

ИЗОЛИРОВАНИЕ ПОДКИСЛЕННЫМ СПИРТОМ

Методы изолирования подкисленным спиртом и подкисленной водой являются общими методами изолирования для всех перечисленных выше веществ.

Принцип изолирования алкалоидов подкисленным спиртом (метод Стаса—Отто). Извлечение тех или иных веществ, в частности из объектов биологического происхождения, основано на различной растворимости этих веществ в воде и органических растворителях (если вещество извлекается из смеси с другими твердыми веществами) и на законе распределения веществ между двумя несмешивающимися жидкостями (если вещество экстрагируется из раствора в какой-либо жидкости).

Принцип изолирования подкисленным спиртом впервые предложен для алкалоидов в 1851 г. известным бельгийским химиком Стасом и сводился к извлечению алкалоидов в виде их виннокислых или щавелевокислых солей этиловым алкоголем, выпариванию последнего на водяной бане при температуре 35°, обработке водой для удаления жиров, смол, красящих, дубильных и других веществ, а затем к экстрагированию оснований алкалоидов эфиром.

В 1856 г. Юлий и Роберт Отто ввели в метод Стаса еще одну операцию — очистку остатка, исследуемого на алкалоиды, путем экстрагирования различного рода примесей эфиром из кислой жидкости.

В дальнейшем было замечено, что не все алкалоиды одинаково относятся к различным органическим растворителям. Это дало повод разным авторам рекомендовать для экстрагирования алкалоидов, кроме эфира, уксусноэтиловый эфир (для морфина), хлороформ, бензин (для стрихнина), смесь хлороформа со спиртом, амиловый и бутиловый спирты и некоторые другие органические растворители, а для отделения сопутствующих алкалоидам веществ — хлороформ, бензол, петролейный эфир и другие растворители.

Для подкисления предлагались, кроме щавелевой кислоты, виннокаменная, уксусная, серная, соляная и другие кислоты, а для подщелачивания — едкие щелочи, гидроокись бария и другие щелочные агенты. В разработку и усовершенствование метода Стаса много усилий вложили химики различных стран. Метод претерпел серьезные изменения и был применен для изолирования из объектов биологического происхождения не только

алкалоидов, но и многих других ядовитых и сильнодействующих веществ, имеющих токсикологическое значение.

Современная модификация метода извлечения подкисленным спиртом сводится к следующему. Тщательно измельченный объект (100—200 г внутренних органов: трупа) помещают в толстостенную колбу или банку, заливают 96° этиловым спиртом так, чтобы были покрыты твердые части объекта, и подкисляют 10% спиртовым раствором виннокаменной (или щавелевой) кислоты.

Когда исследуемый объект подкислен, колбу, не закрывая пробкой, встряхивают и спустя некоторое время (в неводных растворах и в гетерогенной среде время нейтрализации больше, чем в воде) содержимое испытывают реакцией на универсальный индикатор. Для этого каплю жидкости смешивают с каплей воды нейтральной реакции и смесью смачивают индикаторную бумагу — pH среды должен быть 2,5—3,0.

Пробирку закрывают неплотно (имеется в виду возможность продолжения выделения некоторого количества угольного ангидрида), оставляют колбу на сутки в теплом месте (25—30°), часто перемешивая ее содержимое. Спустя сутки убеждаются в сохранении кислой реакции. Тогда спиртовую вытяжку сливают и заменяют новой порцией спирта. Если через сутки реакция жидкости изменилась, стала нейтральной или щелочной, объект вновь подкисляют органической кислотой до pH 2,5—3,0 и снова оставляют на сутки. Операцию извлечения проводят 3—4 раза¹.

Спиртовые вытяжки соединяют вместе, а биологический материал промывают спиртом. Спирт присоединяют к слитым ранее порциям вытяжек. Извлечения отфильтровывают и сгущают до густоты сиропа под уменьшенным давлением² или в фарфоровой чашке на водяной бане, имеющей температуру воды не выше 40° (во избежание разрушения таких веществ, как атропин, кокаин, и некоторых других соединений, имеющих характер сложных эфиров). Сиропообразную жидкость обрабатывают 96°, а еще лучше абсолютным спиртом, приливая его по каплям и перемешивая жидкость стеклянной палочкой. Спирт добавляют до тех пор, пока не прекратится осаждение белков.

Осторожное добавление спирта вызывает осаждение белковых веществ в виде мелких хлопьев, не захватывающих раствора, что может иметь место при добавлении большого количества спирта сразу, когда осадок выделяется в виде больших сгустков.

¹ За рубежом в последнее время предлагается изолирование спиртом (без соблюдения pH среды) проводить 1 час на водяной бане при 60°.

² Упрощенной моделью могут служить две соответствующего размера колбы Вюрца. Отводящая трубка одной колбы вставлена при помощи каучуковой пробки в другую, отводящая трубка последней колбы соединяется через предохранительную склянку с водоструйным насосом.

Жидкость отстаивают, фильтруют, фильтр промывают спиртом и фильтрат упаривают до густоты сиропа при описанных выше условиях. В сиропообразном остатке снова осаждают белки, жидкость отстаивают и фильтруют. Операцию осаждения белков повторяют до тех пор, пока спирт перестанет что-либо осаждать. Тогда вытяжку упаривают до густоты сиропа и обрабатывают 20—25 мл воды. Если при этом образуется осадок, его отфильтровывают и тщательно промывают небольшим количеством воды.

Из водного раствора производят повторные извлечения (3—4 раза) небольшими порциями (по 10—15 мл) хлороформа сначала из кислой, а затем из щелочной (рН 10) среды. Подщелачивание производят 25% раствором аммиака.

Удобство применения хлороформа в качестве растворителя заключается в том, что он достаточно хорошо растворяет большинство токсикологически важных органических веществ из группы изолируемых подкисленным спиртом и легко отделяется от водного раствора.

Извлечение как из кислой, так и из щелочной жидкости должно производиться осторожно, лишь легким взбалтыванием или многократным переворачиванием делительной воронки, но отнюдь не энергичными встряхиваниями. Последние могут вызвать образование трудноразделимой эмульсии. Образовавшуюся эмульсию можно попытаться разрушить, добавив 0,5—1 мл спирта и поставив объект исследования в теплое место. Расслоение достигается при насыщении жидкости сульфатом аммония. Лучшим способом является центрифугирование.

Экстрагированием хлороформом сначала из кислого, а затем из щелочного раствора преследуется цель разделения веществ, изолируемых подкисленным спиртом, на две большие подгруппы: 1) подгруппа веществ, экстрагируемых хлороформом из кислого раствора; 2) подгруппа веществ, экстрагируемых хлороформом из щелочного раствора.

Экстрагирование хлороформом из кислого водного раствора, кроме того, ставит своей задачей очистку жидкости от жира, красящих, дубильных и других веществ, мешающих дальнейшему качественному обнаружению алкалоидов и других токсикологически важных веществ основного характера.

Из числа веществ, представляющих токсикологический интерес, хлороформ экстрагирует из кислого раствора: 1) кислоты и их производные; 2) многоатомные фенолы; 3) некоторые вещества нейтрального характера (полинитросоединения), производные анилина и парааминофенола; 4) слабые основания.

Все хлороформные извлечения из кислого раствора сливают вместе, фильтруют через возможно маленький фильтр и отдельные порции исследуют на наличие производных барбитуровой кислоты и таких слабых оснований, как стрихнин, бруцин, кофеин и др.

При наличии наводящих указаний (характерная окраска хлороформного извлечения или остатка по удалении растворителя, например в присутствии пикриновой кислоты, кристаллическое строение при наличии полинитропроизводных, фенацетина и т. п.), так же как и при специальных запросах, круг исследований в той или иной степени расширяется или суживается.

Практически в большинстве случаев бывает достаточно 3—4-кратного экстрагирования. Хлороформные вытяжки из щелочного раствора также сливают вместе, промывают небольшим количеством воды, фильтруют через возможно маленький фильтр и хлороформ выпаривают при комнатной температуре в небольшой фарфоровой или стеклянной чашке. Остатки по удалении хлороформа исследуют на наличие алкалоидов и синтетических лекарственных веществ (см. стр. 160).

Достоинства и недостатки метода изолирования подкисленным спиртом. Удобство применения этилового спирта для изолирования разнообразных органических веществ из объектов биологического происхождения заключается в его способности хорошо растворять многие органические вещества, а также свертывать, переводить в нерастворимое состояние белки — главную составную часть большинства объектов химико-токсикологического исследования (внутренние органы трупов, пищевые продукты животного происхождения и т. п.). При этом неизбежны потери искоемых веществ, так как свернувшийся белок удерживает ту или иную часть их.

Метод изолирования подкисленным спиртом обладает рядом недостатков, к числу которых относятся следующие:

а) длительность настаивания объектов со спиртом, а также упаривания спиртовых вытяжек и удаления осажденных белков; в общей сложности обработка занимает 8—10 рабочих дней и больше (в случае упаривания спиртовых вытяжек на теплой водяной бане в открытых фарфоровых чашках);

б) большое количество операций, связанных с очисткой спиртовой вытяжки от белков и продуктов белкового распада;

в) возможность потери малых количеств алкалоидов и других веществ основного характера как вследствие сорбции их белками и фильтровальной бумагой (особенно при многократном фильтровании), так и в результате продолжительного нагревания кислого раствора;

г) относительная дороговизна метода, так как на каждое исследование, например, внутренних органов трупа расходуется до 500 мл 96° этилового спирта. Все это приводит к тому, что классический метод Стаса—Отто как общий метод теряет свое значение и постепенно заменяется более быстрыми, эффективными и более экономичными методами, хотя он еще и сохраняет свою роль при изолировании некоторых веществ, плохо растворимых в воде, а также при исследовании биологических объектов в сильно гнилом виде.

ИЗОЛИРОВАНИЕ ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ

Наиболее распространенным в практике судебно-медицинских лабораторий СССР является метод изолирования подкисленной водой.

Метод изолирования подкисленной водой, предложенный Драгендорфом. Одним из описанных в литературе методов изолирования, главным образом алкалоидов, является метод Драгендорфа. Идея изолирования подкисленной водой высказывалась и до него рядом авторов, например Грэмом.

По методу Драгендорфа алкалоиды и некоторые вещества неалкалоидного характера 2—3 раза извлекали при температуре 40—50° водой, содержащей серную кислоту. Водные вытяжки упаривали до сиропообразной консистенции, настаивали с 3—4-кратным объемом 96° спирта в течение 24 часов при температуре 30° и фильтровали. Фильтр с целью очистки обрабатывали петролейным эфиром, а затем последовательно экстрагировали бензином, хлороформом и снова петролейным эфиром. После извлечений из кислого раствора водную жидкость подщелачивали раствором аммиака и снова последовательно экстрагировали бензином и амилловым спиртом. Метод имел ограниченное применение, так как он обладал рядом недостатков, главным из которых являлись упаривание сернокислой вытяжки на водяной бане до сиропообразной консистенции и применение нескольких органических растворителей. Эти операции могли привести к значительным потерям ряда алкалоидов.

Современная модификация метода извлечения подкисленной водой. В 1942 г. М. Д. Швайкова и А. В. Степанов для изолирования алкалоидов из объектов растительного происхождения предложили так называемый скоростной метод извлечения алкалоидов. В 1947 г. этот метод был применен А. А. Васильевой с целью изолирования алкалоидов из свежих внутренних органов трупа, а затем вошел в практику лабораторий страны.

В 1956—1961 гг. проф. В. Ф. Крамаренко и его сотрудники своими исследованиями показали необходимость учета рН среды как в процессе изолирования алкалоидов из биологического материала, так и при экстрагировании их органическими растворителями из водных вытяжек (стр. 126). При учете этих данных исследование объектов растительного происхождения (мука, хлеб, крупа и т. д.) на наличие в них алкалоидов производится следующим образом: 5 г исследуемого объекта тщательно смешивают с 60 мл дистиллированной воды¹, подкисленной насыщенным водным раствором винной (или щавелевой) кислоты до рН 2,0—2,5 (по универсальному индикатору), и оставляют при комнатной температуре на 2 часа. Периодически смесь взбалтывают. Водный слой сливают декантацией и подвергают центрифугированию 30 минут при 3000 оборотов в минуту. Прозрачную жидкость переносят в делительную воронку и трижды новыми порциями (по 15—20 мл) осторожно, чтобы избежать образования эмульсии, экстрагируют хлороформом. Для разделения эмульсии (в случае ее образования) пользуются центрифуг-

¹ При соотношении 1:12 мучнистые объекты дают лучше всего фильтрующуюся смесь.

гированием. Хлороформную вытяжку исследуют на группу веществ, экстрагируемых из кислого раствора, а также и некоторые алкалоиды и вещества, обладающие слабо основными свойствами (кофеин, стрихнин, бруцин).

Водный остаток подщелачивают раствором аммиака до pH 10 по универсальному индикатору и вновь 3—4 раза, соблюдая осторожность, экстрагируют небольшими порциями (по 15—20 мл) хлороформа. Хлороформные извлечения, слитые вместе, по удалении хлороформа исследуют на наличие алкалоидов и других веществ основного характера (см. стр. 160).

При исследовании на наличие алкалоидов соли, сахара и т. п. задача значительно упрощается. Такие продукты растворяют в воде, подкисляют винной (шавелевой) кислотой до кислой реакции (pH 2—2,5) и повторно экстрагируют хлороформом из кислого раствора, а затем из раствора подщелоченного аммиаком до pH 10. Хлороформные вытяжки исследуют на наличие веществ, экстрагируемых хлороформом из кислого и щелочного растворов.

При исследовании внутренних органов трупов (печень, желудок и т. п.) на наличие алкалоидов и других органических веществ поступают следующим образом: 100 г тщательно измельченного материала заливают 200 мл дистиллированной воды (соотношение объекта и воды 1:2), подкисленной до pH 2,0—2,5 насыщенным водным раствором винной или шавелевой кислоты, и оставляют на 2 часа при периодическом взбалтывании. Водное извлечение сливают с твердых частиц объекта, а последние еще раз настаивают примерно час с водой, подкисленной винной или шавелевой кислотой до pH 2,5. Водную вытяжку процеживают через двойной слой марли. Объединенные извлечения центрифугируют. Прозрачную жидкость повторно экстрагируют хлороформом из кислого раствора (3—4 раза по 15—20 мл хлороформа), а затем из щелочного (3—4 раза). Подщелачивание до pH 10 производят 25% раствором аммиака, проверяя реакцию среды по универсальному индикатору.

Соединенные вместе хлороформные вытяжки из кислого раствора исследуют на вещества, изолируемые из кислых растворов, а хлороформные вытяжки из щелочного раствора — на алкалоиды и синтетические вещества основного характера.

Достоинства и недостатки метода изолирования подкисленной водой. Метод изолирования алкалоидов и других органических веществ, имеющих токсикологическое значение, подкисленной водой обладает рядом преимуществ перед методом извлечения подкисленным спиртом. Наиболее важные из них следующие.

1. Ускорение времени производства анализа в 3—4 раза.
2. Более высокая чувствительность по отношению к ряду органических веществ: стрихнину, бруцину, конину, колхицину, дикаину, ареколину и другим соединениям. Повышение чувстви-

тельности в основном связано с меньшим количеством операций, возможно, и с отсутствием нагревания.

3. Метод не требует затраты чистого этилового спирта.

Недостаток метода заключается в трудности использования его для исследования на органические вещества, трудно растворимые в воде, а иногда также при исследовании сильно загнившего трупного материала.

Частный метод изолирования подкисленной водой, предложенный В. Ф. Крамаренко. Исследованиями было показано влияние рН среды и природы кислоты на изолирование алкалоидов из объектов белкового происхождения водой, влияние рН среды и природы органического растворителя на экстрагирование некоторых токсикологически важных алкалоидов из водных извлечений, влияние электролита на полноту экстрагирования.

Вопросу влияния рН среды на изолирование и экстрагирование алкалоидов В. Ф. Крамаренко придает исключительно большое значение. Несоблюдение оптимальных условий рН среды при извлечении алкалоидов водой из биологического материала животного происхождения является одной из причин значительных потерь этих веществ в общем ходе химико-токсикологического анализа (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Влияние рН на извлечение алкалоидов подкисленной водой из биологического материала животного происхождения¹

Алкалоид	Извлекается, %	
	рН 5,8	рН 2,5
Морфин	18—26	33—37
Кодеин	25—29	41—48
Кокаин	26—31	40—45
Сальсолин	19—25	40—46
Хинин	27—34	41—51

¹ Крамаренко В. П. Фармацевтический ж. (укр.), 1961, № 4, стр. 16—20.

Алкалоиды, введенные в организм, подвергаются различным превращениям: гидролизу, окислению, восстановлению и т. п.; только немногие алкалоиды выделяются из организма в неизмененном виде. Одним из свойств алкалоидов является способность их вступать во взаимодействие с молекулой белка и образовывать комплексы, не изолируемые или трудно изолируемые водой. Реакция взаимодействия алкалоидов с белками протекает обычно при величине рН, лежащей выше изоэлектрической точки белков (рН 4—5), т. е. в слабокислой области. С повышением

**Экстрагирование алкалоидов из водных растворов органическими
растворителями в зависимости от pH и природы растворителя**

Алкалоид	Растворитель	pH, выше которого начинает экстраги- роваться алкалоид	Оптимальные условия экстракции	
			значение pH	извлечено алкалоида, %
Атропин-сульфат	Дихлорэтан	6,5	9,5—11,5	90—93
	Хлороформ	5,9	9,0—11,5	82—85
	Бензол	5,8	10,5—12,0	72—75
	Эфир	6,0	9,5—12,0	53—60
	Бензин	7,2	9,0—12,0	27—30
	Петролейный эфир	7,2	9,0—12,0	25—30
Бруцин	Хлороформ	2	7,5—12,0	92—96
	Эфир	2	8,0—12,0	11,5—13,3
	Бензол	4	9,5—12,0	93—96
	Изоамиловый спирт	2	8,9—12,0	94—98
	Бензин	3,2	6,5—12,0	7,5—8,0
	Хлороформ	7,2	10,0—12,0	80,0—83
Гиосциамин	Эфир	6,0	10,5—11,8	70,0—72,0
	Бензол	7,2	10,0—12,0	80,0—83
	Дихлорэтан	4,9	9,5—11,5	70,0—93,0
	Бензин	7,4	10,5—12,0	20,0—22,0
	Петролейный эфир	5,8	10,5—12	20,0—24,0
	Хлороформ	4,0	8,0—8,5	86—88
Кодеин-фосфат	Бензол	5,0	8,0—8,5	77—80
	Эфир	7,0	8,0—8,5	25—29
	Изоамиловый спирт	4,0	8,0—8,5	83—85
Кокаин-хлоргид- рат	Хлороформ	3,0	7,0—8,5	80—83
	Эфир	4,0	8,0—8,5	57—62
	Бензол	4,0	7,0—8,5	68—70
	Изоамиловый спирт	4,0	8,0—8,5	52—55
Морфин-хлор- гидрат	Хлороформ	5	8,6—10,2	28—30
	Эфир	6	8,0—9,0	8—9
	Бензол	6	8,5—9,5	4—5
	Изоамиловый спирт	5	8,5—9,5	73—75
Платифиллин- битартрат	Хлороформ	4,0	9,0—12,0	91—94
	Эфир	6,0	9,0—12,0	69—70
	Бензол	5,0	9,0—12,0	99—93
	Дихлорэтан	5,0	9,0—12,0	90—93
Сальсолин-хлор- гидрат	Хлороформ	5	8,0—8,5	72—76
	Эфир	6	8,0—8,5	12—15,5
	Бензол	6	8,0—8,5	16—18
	Изоамиловый спирт	2	8,0—8,5	74—78
Скополамин- бромгидрат	Хлороформ	5,0	8,75—10,5	88,0—90,0
	Эфир	6,7	9,75—10,5	40,0—43,0
	Бензол	4,9	9,0—10,0	76,0—78,0
	Дихлорэтан	4,9	9,5—11,0	86,0—90,0
	Бензин	—	7,0—12,0	3,0—5,0
	Петролейный эфир	—	7,0—12,0	3,0—5,0
Стрихнин	Хлороформ	2,0	8,9—12,0	92—94
	Эфир	4,0	9,8—12,0	63—65
	Бензол	3,8	8,9—12,0	89—91
	Изоамиловый спирт	3,0	9,0—12,0	96—98
	Бензин	4,0	10,4—12,0	34—37

Алкалоид	Растворитель	рН, выше которого начинается экстрагироваться алкалоид	Оптимальные условия экстракции	
			значение рН	извлечено алкалоида, %
Пахикарпин-водгидрат	Хлороформ	3,0	9,8—10,8	86—88
	Эфир	3,0	9,8—10,8	70—77
	Бензол	3,0	9,8—10,8	85—87
	Изоамиловый спирт	3,0	9,8—10,8	90—99
	Дихлорэтан	3,0	9,8—10,8	88—90
Хинин-хлоргидрат	Хлороформ	4,0	9,0—10,0	79—82
	Эфир	5,0	9,0—10,0	38—48
	Бензол	5,0	9,0—10,0	65—67
	Изоамиловый спирт	3,0	9,0—10,0	83—85

Примечание. В таблицу включены данные кафедры аналитической и токсикологической химии Львовского медицинского института.

рН возможность связывания алкалоидов белками увеличивается, а это значит, что комплексообразование между алкалоидами и белками возможно и в живом организме (рН крови 7,3—7,5) и в трупе (рН 6,2 и выше). Для того чтобы изолировать алкалоиды из биологического материала, необходимо прежде всего разрушить комплексы алкалоидов с белками. Разрушение этих комплексов происходит в результате изменения рН среды. По данным В. Ф. Крамаренко, оптимальным является рН 2,5—3,0¹. Алкалоиды, освобожденные из комплексных соединений с белками при подкислении объекта до рН 2,5—3,0, экстрагируют из водных растворов органическими растворителями. В зависимости от константы диссоциации алкалоиды переходят из солей в свободные основания при различных значениях рН среды. Слабоосновные алкалоиды, например кофеин ($K=4,1 \cdot 10^{-14}$), соли которых полностью гидролизуются в водных растворах, экстрагируются из водных растворов органическими растворителями даже из кислой среды. Более сильные основания, например папаверин ($K=8,15 \cdot 10^{-9}$) или наркотин ($K=1,5 \cdot 10^{-8}$), переходят в основания и экстрагируются из слабощелочной среды и, наконец, алкалоиды со сравнительно большой величиной константы диссоциации, например кодеин ($K=9 \cdot 10^{-7}$), требуют для своего извлечения более сильного подщелачивания. Степень экстрагирования алкалоидов различными органическими растворителями представлена в табл. 4.

Из приведенных в табл. 4 данных видно, что лучшими органическими растворителями для большинства изученных алкалоидов являются изоамиловый спирт и хлороформ, а для ал-

¹ рН среды проверяется потенциометрически и контролируется на протяжении всего процесса извлечения алкалоидов.

калоидов группы тропана — и дихлорэтан. Область экстрагирования алкалоидов довольно широка — от рН 2 до рН 6, рН 7 и выше. Оптимальные условия для экстрагирования большинства алкалоидов создаются при рН 10, однако все эти алкалоиды в определенной степени экстрагируются и из кислых растворов. Лучшими растворителями для экстрагирования алкалоидов являются изоамиловый спирт (неудобен в работе из-за высокой температуры кипения и токсичности) и хлороформ; для отдельных алкалоидов (см. табл. 4) удобен дихлорэтан. Худшими растворителями для всех алкалоидов являются бензол и эфир. По отношению к бензолу исключение составляют кокаин и платифиллин.

На степень извлечения алкалоидов органическими растворителями из водных растворов определенное влияние оказывают электролиты. С увеличением концентрации электролитов в водных растворах степень экстракции алкалоидов органическими растворителями повышается. Из кислых водных растворов, насыщенных NaCl или $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, алкалоиды экстрагируются лучше, чем из растворов, не содержащих этих электролитов, причем характер кислоты оказывает влияние на процесс экстрагирования алкалоидов: в случае подкисления щавелевой и соляной кислотами алкалоиды лучше экстрагируются из водных растворов, чем при подкислении серной кислотой.

Методика изолирования алкалоидов, разработанная В. Ф. Крамаренко, сводится к следующему: тщательно измельченный биологический материал заливают в колбе разбавленным раствором серной кислоты до покрытия твердых частей объекта, хорошо перемешивают и с помощью серной кислоты доводят рН до 2,5. Через 2 часа убеждаются в сохранении рН 2,5 и твердые части объекта отделяют процеживанием через марлю. Операцию извлечения повторяют 2—3 раза, настаивая по 1—2 часа с водой, подкисленной серной кислотой до рН 2,5.

Все порции отцеженной жидкости соединяют вместе и подвергают центрифугированию (при фильтровании наблюдаются значительные потери алкалоидов за счет сорбции их фильтровальной бумагой). Центрифугат осторожно сливают с осадка и к жидкости добавляют $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ до насыщения (рН 2,5 должно сохраниться). Образовавшийся осадок отделяют центрифугированием. Кислую вытяжку 1—2 раза взбалтывают с 50 мл эфира. Эфирный слой отделяют, а к кислой водной вытяжке осторожно небольшими порциями добавляют водный раствор едкого натра до рН 8,5—9,0 [при взаимодействии $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и NaOH образуется NH_4OH]. Подщелоченную вытяжку 4 раза (по $\frac{1}{3}$ объема от водной фазы) экстрагируют хлороформом. Хлороформные вытяжки соединяют вместе и хлороформ отгоняют на водяной бане. Сухой остаток растворяют в нескольких миллилитрах хлороформа и отдельные порции хлороформного раствора исследуют на наличие алкалоидов (см. стр. 160).

Оценка рекомендованного метода (В. Ф. Крамаренко) в сравнении с методом изолирования подкисленным спиртом (Стаса—Отто) и подкисленной водой (в первоначальной модификации), сделанная Крамаренко, характеризует метод положительно по отношению к ряду алкалоидов (см. табл. 4).

Кроме описанных методов изолирования алкалоидов, при химико-токсикологических исследованиях иногда для отдельных алкалоидов (ареколин, никотин, кониин) рекомендуется дистилляция с водяным паром с последующим экстрагированием алкалоида из дистиллята соответствующим органическим растворителем.

Все описанные методы изолирования алкалоидов не гарантируют, однако, получения настолько чистого вещества, чтобы оно могло быть обнаружено и определено в дальнейшем обычными аналитическими реакциями и методами. Как правило, алкалоид или другое вещество основного характера, представляющее токсикологический интерес, изолируется из объектов исследования вместе с жирами, жирными кислотами, белками и продуктами их распада (смолы, красящие вещества и т. п.), маскирующими это вещество и мешающими его обнаружению и определению. Особое значение при этом приобретает очистка изолированных из биологического материала (трупный материал) алкалоидов.

Коллектив кафедры токсикологической и аналитической химии Львовского медицинского института успешно продолжает свои исследования по изучению условий изолирования и экстрагирования алкалоидов (анабазин и никотин, ареколин, тебаин, наркотин, нарцеин, пилокарпин и др.) и барбитуратов.

Таблица 5

Экстракция барбитуратов в зависимости от рН среды и природы органического растворителя в %

Растворитель	Барбамил		Барбитал		Фенобарбитал		Гексабарбитал	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Эфир	1—3	93—97	1—3,5	78—81	1—3,5	92—94	1—5	86—89
Хлороформ	1—3	88—93	1—2,0	38—40	1—4,0	74—76	1—5	86—89
Изоамиловый спирт	1—3	88—93	1—5,0	80—84	1—3,5	90—92	1—5	86—89
Бензол	1—4	71—74	1—5,0	4—6	1—3,0	34—36	1—5	83—85
Дихлорэтан	1—5	92—94	1—4,0	31—34	1—4,0	74—78	1—5	86—89

Примечание. I — рН максимума экстракции; II — % экстракции. Таблица составлена по материалам В. И. Поповой.

Так, работами В. И. Поповой с соавторами показано значение рН среды и природы органического растворителя, а также влияние электролита на экстракцию барбитуратов. Из приведенных в табл. 5 данных видно, что лучшим растворителем является

эфир, на втором месте стоят хлороформ и дихлорэтан (барбитал в этом отношении составляет исключение). Максимум экстракции барбитуратов лежит в кислой области.

Показано также, что влияние электролитов на экстракцию зависит и от природы электролита, и от его количества: при введении больших количеств электролитов (50% или даже 25%) барбитураты выпадают в осадок.

Основные положения, выдвинутые В. Ф. Крамаренко с сотрудниками в результате детального изучения метода изолирования подкисленной водой, такие, как учет рН среды при изолировании и при экстрагировании алкалоидов, замена фильтрования центрифугированием, роль сульфата аммония, природа органического растворителя, большинством химиков судебно-медицинских лабораторий нашей страны приняты и модификации метода находят практическое применение.

ИЗОЛИРОВАНИЕ ПОДЩЕЛОЧЕННОЙ ВОДОЙ

При специальных заданиях произвести исследования объекта на наличие некоторых веществ кислотного характера [салициловая или бензойная кислота, фенолы, нитрофенолы и др.] целесообразно изолирование этих веществ производить подщелоченной, например карбонатом натрия, водой.

За рубежом в качестве частного метода изолирования барбитуратов из крови предложен метод, основанный на обработке крови водой, подщелоченной едким натром, осаждении белков вольфрамом натрия и последующей экстракции (после отделения белков) эфиром из кислых растворов. Подкисление производится серной кислотой¹.

Коэффициент распределения

Для очистки от примесей выделенного вещества или для разделения веществ применяют извлечение органическим растворителем — экстрагирование.

Экстрагирование основано на различной растворимости подвергаемых обработке веществ в том или ином растворителе или в двух несмешивающихся растворителях.

В случае жидкость/жидкостной экстракции эффективность извлечения зависит от различной растворимости компонентов смеси в выбранном растворителе, продолжительности повторного экстрагирования, распределения экстрагируемого вещества между двумя несмешивающимися жидкостями, что определяется коэффициентом распределения.

Под коэффициентом распределения подразумевается отношение концентрации вещества, растворенного в органическом растворителе, не смешивающимся с водой, к концентрации вещества, растворенного в воде.

Математически (для идеальных растворов) это можно выразить следующим образом:

$$K = \frac{C_1}{C_2}.$$

¹ Valow P. Industr. and Engineer. Chem. Anal. Ed., 1946, 18, 456.

В нашем случае:

$$K = \frac{C_{\text{CHCl}_3}}{C_{\text{H}_2\text{O}}}.$$

Для определенного вещества и определенных растворителей это отношение является величиной постоянной при постоянной температуре. Однако в некоторых системах наблюдается ассоциация, сольватация или диссоциация, степень которой зависит от концентрации распределяемого вещества. В результате число частиц в одном или даже в обоих растворителях меняется, следовательно, меняется и соотношение их молярных концентраций. Закон распределения к таким системам неприменим.

Если коэффициент распределения K между неводным растворителем и водой для какого-либо вещества известен, а также известны объем этих двух растворителей, легко вычислить, какая часть первоначально взятого количества вещества останется в водном растворе после первого, второго, третьего и т. д. извлечения органическим растворителем и какая часть этого вещества извлечется.

Предположим, что какое-то вещество, растворенное в воде в количестве X_0 , экстрагируется из водного раствора неводным растворителем, например хлороформом. Обозначим через X_1 количество вещества, оставшегося в воде после первого извлечения. Тогда количество вещества, перешедшего в хлороформное извлечение, будет равно $X_0 - X_1$.

Объем водного раствора, из которого производится извлечение, при этом не изменяется и равен V_1 . Объем хлороформа, взятый для каждого извлечения, также постоянен и равен V_2 . Концентрация вещества CH_2O , оставшегося в водном растворе после первого извлечения, будет равняться $\frac{X_1}{V_1}$,

а концентрация его в хлороформе (CCHCl_3) составит $\frac{X_0 - X_1}{V_2}$. По закону распределения:

$$K = \frac{X_0 - X_1}{V_2} : \frac{X_1}{V_1} = \frac{(X_0 - X_1) V_1}{X_1 V_2} = \frac{X_0 V_1 - X_1 V_1}{X_1 V_2},$$

отсюда:

$$KX_1V_2 = X_0V_1 - X_1V_2;$$

$$KX_1V_2 + X_1V_2 = X_0V_1;$$

$$X_1 = \frac{X_0V_1}{KV_2 + V_1},$$

где X_1 — остаток вещества в водном растворе после первого извлечения хлороформом. Так как K , V_1 и V_2 по условию являются величинами постоянными, то выражение $\frac{V_1}{KV_2 + V_1}$ можно считать величиной постоянной и обо-

значить буквой C (const). Тогда формула $X_1 = \frac{X_0V_1}{KV_2 + V_1}$ примет следующий вид: $X_1 = C \cdot X_0$.

При повторном извлечении роль количества вещества, первоначально растворенного в воде, будет играть первый остаток, т. е. X_1 .

Остаток вещества в водном растворе после второго извлечения хлороформом будет равен X_2 :

$$X_2 = CX_1 = C \cdot CX_0 = C^2X_0.$$

После n -го извлечения количество вещества в водном растворе составит:

$$X_n = CX^{n-1} = C \cdot C^{n-1} \cdot X_0 = C^n X_0;$$

$$X_n = C^n X_0 \quad \text{или} \quad X_n = \left(\frac{V_1}{KV_2 + V_1} \right)^n X_0,$$

где X_0 — количество вещества, оставшееся в водном растворе после экстрагирования хлороформом n раз.

Таким образом, зная коэффициент распределения, нетрудно вычислить концентрацию вещества в водном растворе после n экстракций.

Коэффициент распределения можно изменить в ту сторону, в которую облегчается разделение слоев и уменьшается потеря растворителя за счет растворения его в воде. Для этой цели нередко рекомендуется насыщение водной фазы какой-либо солью [Na_2SO_4 ; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; NaCl и др.].

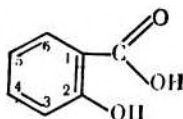
С коэффициентом распределения связана важная с аналитической точки зрения степень экстракции.

$$E = \frac{100 \cdot K}{K + V/V_{\text{орг}}},$$

где E — степень экстракции в процентах, K — коэффициент распределения, V — объем водной фазы, V_1 — объем органической фазы.

§ 2. ОБНАРУЖЕНИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЕЩЕСТВ, ЭКСТРАГИРУЕМЫХ ХЛОРОФОРМОМ ИЗ КИСЛОГО РАСТВОРА

САЛИЦИЛОВАЯ (ОРТО-ОКСИБЕНЗОЙНАЯ) КИСЛОТА



Салициловая кислота — белое кристаллическое вещество, плавится при температуре 159° , а затем возгоняется.

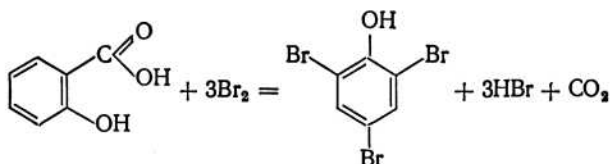
Исследование кислой хлороформной вытяжки на наличие салициловой кислоты производится при условии кристаллического строения остатка по удалении хлороформа, при специальных заданиях исследовать на ее присутствие или при каких-либо наводящих указаниях в материалах дела. В практике химико-токсикологического исследования салициловая кислота и ее производные встречаются главным образом в качестве лекарственного препарата и консерванта пищевых продуктов, применение которого преследуется законом.

Кроме извлечения подкисленным спиртом или подкисленной водой с последующей экстракцией хлороформом из кислых растворов, при специальных исследованиях пищевкусовых продуктов (мясо, консервы, яблочное тесто, пастила, мармелад и др.)

салициловую кислоту удобно изолировать 1% раствором карбоната натрия, а затем после подкисления серной кислотой экстрагировать органическим растворителем.

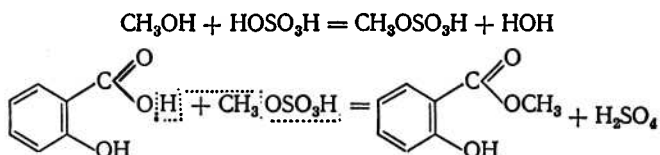
Качественное обнаружение. 1. Реакция с хлоридом окисного железа—сине-фиолетовое окрашивание, не исчезающее при добавлении винного спирта¹.

2. Реакция образования трибромфенола

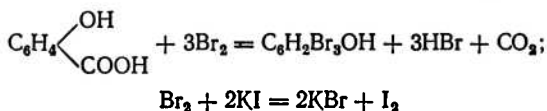


Кроме салициловой кислоты, реакцию образования трибромфенола дают и некоторые другие соединения. В связи с чем этой чувствительной реакции придают только отрицательное значение. Реакция дает положительный результат при разведении 1:40 000.

3. Реакция образования сложного эфира метилового спирта и салициловой кислоты, имеющего характерный запах:

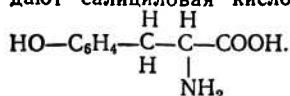


Количественное определение основано на объемном определении титрованием раствором едкого натра (в спиртовой среде) в присутствии фенолфталеина в качестве индикатора или на броматометрическом определении салициловой кислоты, в основу которого положены реакции:



Токсикологическое значение и метаболизм. Токсикологическое значение могут иметь как сама салициловая кислота, так и ее производные, широко применяемые в качестве медицинских пре-

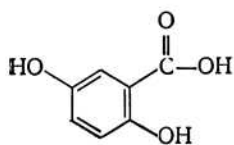
¹ Такое же окрашивание дает мальтол (метилоксипирон). Мальтол не образует красного окрашивания при нагревании с реактивом Миллона (раствор нитрата закисной и окисной ртути в азотной кислоте). Эту реакцию дают салициловая кислота, фенолы, а также белки, содержащие тирозин



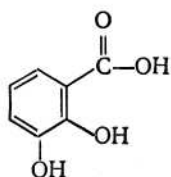
паратов: салицилат натрия, салол — салицилофениловый эфир, аспирин — ацетилсалициловая кислота, метилсалицилат. Поводами к химико-токсикологическому исследованию на наличие этих препаратов неоднократно служили: преследуемое законом применение салициловой кислоты для консервирования некоторых пищевых и вкусовых продуктов, например яблочного теста (для пасты), вин и др., передозировка таких препаратов, как аспирин, ошибочный прием вместо спиртных напитков метилсалицилата, применяемого при лечении ревматизма в качестве растираний и сохраняемого иногда дома в бутылках из-под вина или водки.

При приемах внутрь салицилаты быстро всасываются в кровь, где большая часть их связывается с белками плазмы. Выделяется почками в неизменном виде и в виде метаболитов. Эфиры салициловой кислоты частично подвергаются гидролизу (в тонком кишечнике).

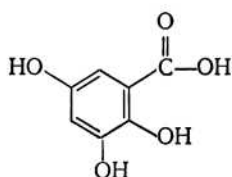
Продукты биотрансформации салициловой кислоты:



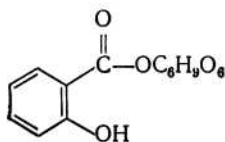
2,5-дигидрокси-
бензойная кислота



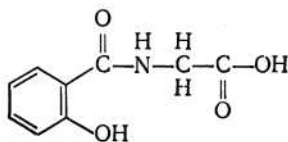
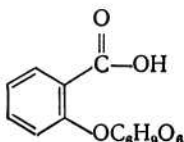
2,3-дигидрокси-
бензойная кислота



2,3,5-триоксibenзой-
ная кислота



Глюкурониды салициловой кислоты



Сочетание салициловой
кислоты с глицином

Аспирин в организме дает такие же метаболиты.

Метилсалицилат подвергается омылению до салициловой кислоты, а затем образует такие же метаболиты.

При обнаружении следов салициловой кислоты в таких объектах исследования, как пиво, консервированные ягоды и др., необходимо быть осторожным в заключениях и учитывать, что в некоторых продуктах, например ягодах, салициловая кислота может находиться в различных количествах: в соке земляники ее 0,0028 г/л, в соке малины 0,0011 г/л, в соке вишни 0,004 г/л и т. д. — в виде естественной составной части (содержится либо как свободная салициловая кислота, либо как метилсалицилат). Некоторые химические вещества (мальтол), образующиеся в процессе обработки пищевого продукта, могут маскировать отдельные реакции на салициловую кислоту (мальтол, содержащийся в пиве, вследствие подгорания солода дает фиолетовое окрашивание с хлоридом окисного железа).

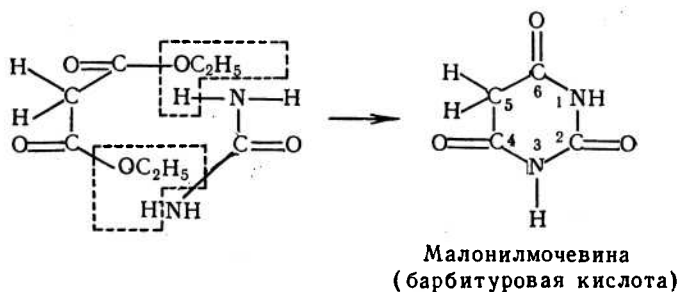
БАРБИТУРОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

Токсикологическое, а следовательно, судебно-медицинское и химико-токсикологическое значение приобрели следующие препараты барбитуровой кислоты: барбитал (веронал) и его натриевое производное барбитал-натрий (мединал), фенобарбитал (люминал), гексенал, барбамил, этаминал-натрий (нембутал).

В последние годы встречаются отравления бутобарбиталом (неоналом) и бензоналом.

Изолирование барбитуратов из биологического материала производится подкисленным спиртом или подкисленной водой. При этом то один, то другой метод оказывается наиболее удобным для того или иного препарата барбитуровой кислоты.

Барбитуровая кислота по своему химическому строению принадлежит к циклическим уреидам и, являясь производным малоновой кислоты, может рассматриваться как малонилмочевина. Синтез барбитуровой кислоты осуществляется по реакции:

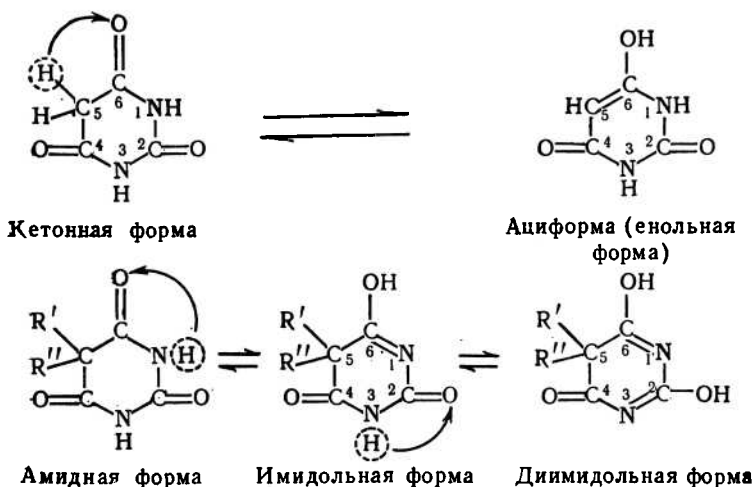


Барбитуровая кислота — кристаллическое вещество с температурой плавления 245°. Растворяется в холодной воде и особенно легко в горячей. При охлаждении из горячих водных растворов выпадает в виде кристаллов, по форме напоминающих лиру (лира по-гречески барбитос).

Атомы водорода метиленовой группы в положении 5 являются очень подвижными и способны легко замещаться радикалами, бромом, остатком азотистой кислоты и др. Замещением водорода в группе CH_2 различными радикалами было синтезировано большое количество барбитуратов: барбитал (первый барбитурат, полученный синтетически в 1881 г.), фенобарбитал, барбамил, гексенал и др. В медицинской практике из большого числа производных барбитуровой кислоты применяются лишь немногие.

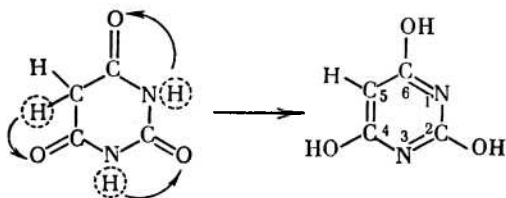
Барбитуровая кислота и в несколько меньшей степени ее производные обладают кислотными свойствами. Это объясняется

тем, что в водных растворах барбитуровая кислота существует в нескольких таутомерных формах:



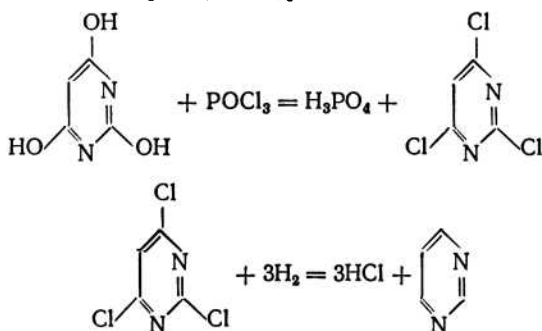
Наличие нескольких таутомерных форм зависит от значения рН среды. Так, при рН 1,0 все барбитураты находятся в водном растворе в виде кетонной формы; при рН 9,8—10,5 — в виде моноимидольной формы и при рН 13—14 — в виде диимидольной формы.

При определенных условиях все три карбонильные группы в барбитуровой кислоте могут быть превращены в енольные:



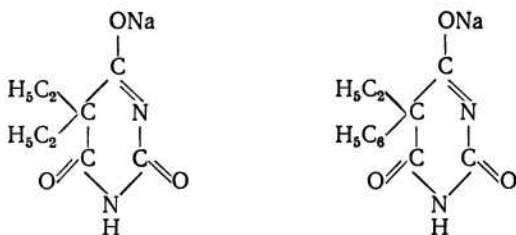
При взаимодействии с POCl_3 при температуре 130—140° полученный 2,4,6-триоксипиримидин может быть переведен в

2,4,6-трихлорпиримидин, а затем восстановлен водородом (цинковая пыль в кислой среде) в пиримидин:



Такое превращение сближает барбитуровую кислоту и ее производные с производными пиримидина и объясняет химизм одной из аналитических реакций на наличие барбитуратов — реакцию получения мурексида.

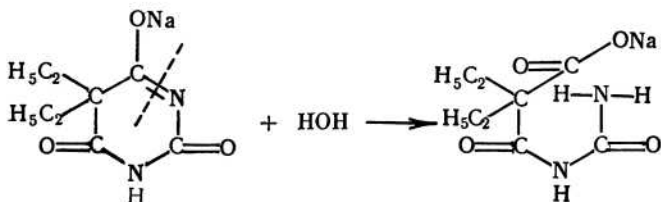
Группа OH в ациформе барбитуровой кислоты напоминает по своим свойствам фенольный гидроксил. Водород этой группы способен отщепляться в виде иона и обуславливает кислотные свойства барбитуровой кислоты¹. Производные барбитуровой кислоты также способны к енолизации, хотя и в меньшей степени (отсутствие метиленовой группы с подвижными атомами водорода). Этим свойством объясняется тот факт, что барбитал (5,5-диэтилбарбитуровая кислота) и фенобарбитал (5,5-фенил-этилбарбитуровая кислота) обладают в водных растворах слабокислой реакцией на лакмус, кислой реакцией на метиловый красный и дают солеобразные соединения: барбитал-натрий и фенобарбитал-натрий.



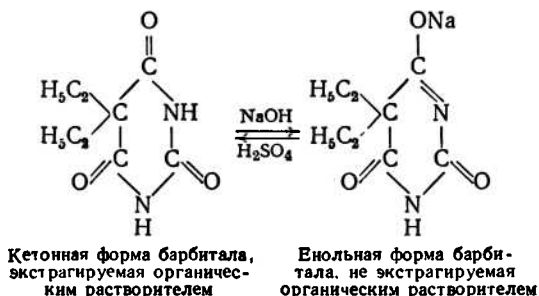
Натриевые производные барбитуратов не отличаются прочностью. Вследствие гидролиза водные растворы имеют щелочную реакцию по фенолфталеину. При нагревании натриевых производных барбитуровой кислоты и даже просто при длитель-

¹ По кислотным свойствам барбитуровая кислота в 5—6 раз сильнее уксусной. Константа диссоциации барбитуровой кислоты $K=0,0105$ (при 25°). По данным Г. А. Карпенко и Н. М. Туркевич, константы диссоциации барбитуратов колеблются от $1,2 \cdot 10^{-8}$ до $5 \cdot 10^{-9}$.

ном состоянии этих растворов может произойти разрыв кольца и разрушение барбитурата:



Свойства барбитуровой кислоты и ее производных к кето-енольной таутометрии и способность при экстрагировании переходить в кислое хлороформное извлечение и не извлекаться из щелочных растворов используются в аналитической практике, например при очистке кислых хлороформных вытяжек:



По физическим свойствам все интересующие в настоящее время токсикологию барбитураты являются твердыми, в большинстве случаев кристаллическими порошками без запаха, горького вкуса.

В табл. 6 приведены некоторые данные о барбитуратах, представляющих наибольший токсикологический интерес.

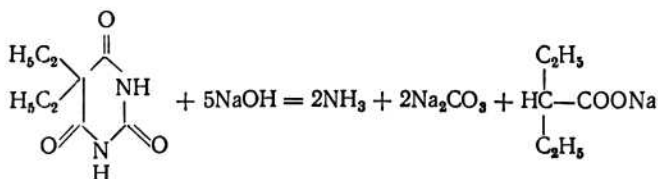
Все барбитураты хорошо растворяются в щелочах, как едких, так и углекислых. В концентрированной серной кислоте барбитураты растворяются, давая бесцветные растворы, за исключением фенадорма (циклобарбитала — этилциклогексенилбарбитуровая кислота), растворяющегося в серной кислоте с красным окрашиванием. При разбавлении сернокислых растворов водой барбитурат выпадает в виде осадка; форма кристаллов часто бывает специфична только для определенного вида барбитурата и представляет поэтому большой интерес для токсикологической и аналитической химии. Большинство барбитуратов хорошо растворимы в этилацетате, эфире, хуже в хлороформе, этиловом и метиловом спиртах.

При продолжительном кипячении со щелочами или сплавлении с ними все барбитураты разлагаются, выделяя при этом NH_3 . При охлаждении и последующем подкислении минеральной

Свойства токсикологически важных барбитуратов

Название препарата	Физические свойства	Температура плавления кислотной формы	Растворимость в				Высшая доза	
			воде	спирте	хлороформе	эфире	разовая	суточная
Барбитал, веронал — 5,5-диэтилбарбитуровая кислота	Белый кристаллический порошок слабогорького вкуса, без запаха. Водные растворы обладают кислой реакцией по метиловому красному	189—192°	Холодной 1:170, кипящей 1:15	1:14	1:75	1:35—1:40	0,5 г	1,0 г
Барбитал-натрий, мелинал — 5,5-диэтилбарбитурат натрия	Белый кристаллический порошок слабогорького вкуса, без запаха. Водные растворы обладают щелочной реакцией по фенолфталеину	189—192°	Холодной 1:5, горячей 1:25	1:600		Практически нерастворим	0,5 г	1,0 г
Фенобарбитал — 5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота	Белый кристаллический порошок, слабогорького вкуса, без запаха. Насыщенные водные растворы дают кислую реакцию по метиловому красному	174—178°	Холодной 1:1100, кипящей 1:40	1:10	1:40	1:13—1:15	0,2 г	0,5 г
Барбамил — 5-изоамил-5-этилбарбитурат натрия	Белый аморфный порошок без запаха. Гигроскопичен	153—159°	Холодной 0,64:100	Растворим легко	Мало растворим	Практически нерастворим	0,3 г	0,6 г
Гексенал — 1,5-диметил-5-(1-циклогексен-1-ил)-барбитуровая кислота	Белая пенообразная масса, расплывающаяся на воздухе, слабогорького вкуса, без запаха	143—147°	Растворим легко	Растворим легко	Практически нерастворим	Практически нерастворим	1,0 г (в вену)	1,0 г (в вену)
Этаминал-натрий — 5-(1-метилбутил)-5-этилбарбитурат натрия	Белый кристаллический порошок горького вкуса, без запаха	127—133°	То же	То же	Практически нерастворим	Практически нерастворим	0,3 г	0,6 г
Бутобарбитал (неонал) — 5-этил-5-бутилбарбитуровая кислота	Белый кристаллический порошок или белые гранулы слабогорького вкуса, без запаха	124—128°	Холодной 1:300 1:250	1:1 до 1:5	1:3	1:10	Входит в состав драже беллонд (30 мг на 1 драже)	
Бензонал — 1-бензил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота	Мелкокристаллический порошок со слабым своеобразным запахом	134—137°	Практически нерастворим	Трудно растворим	Хорошо растворим	Хорошо растворим	0,3 г	1,0 г

кислотой выделяется угольный ангидрид и соответствующая органическая кислота:

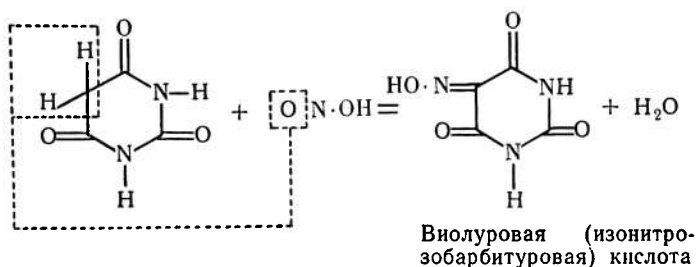


Образующаяся при разложении барбитала диэтилуксусная кислота определяется по характерному запаху.

Продуктом разложения фенобарбитала является фенилэтилуксусная кислота, барбамила-этил-изоамилуксусная кислота. Продукты разложения различных барбитуратов часто обладают похожим запахом, что ограничивает возможность использования этого свойства барбитуратов для аналитических целей.

Одним из характерных свойств всех барбитуратов является их способность возгоняться без разложения, что используется иногда в аналитической практике как в целях очистки, так и для идентификации отдельных производных.

Барбитуровая кислота легко конденсируется с азотистой кислотой, давая изонитрозобарбитуровую (виолуровую) кислоту:



Виолуровая кислота относится к сильным кислотам. Константа диссоциации ее $1,99 \cdot 10^{-5}$. Со щелочами она дает ряд изомерных солей, интенсивно окрашенных в различные цвета (от желтого до фиолетового). С солями железа дает интенсивно синие растворы. Реакция взаимодействия барбитуровой кислоты с азотистой кислотой положена в основу метода колориметрического определения производных барбитуровой и тиобарбитуровой кислот.

Очистка кислого хлороформного извлечения от сопутствующих веществ может быть осуществлена: а) путем экстракции; б) возгонкой; в) с применением хроматографии в тонком слое.

Экстракционный метод основан на способности барбитуратов в имидной форме практически не растворяться в органи-

ческих растворителях и сравнительно легко переходить в органический слой в кетонной форме.

Возгонка применяется только при больших количествах барбитурата. Для возгонки часть остатка помещают на предметное стекло. На него же кладут стеклянное кольцо диаметром около 1,5—2 см и высотой не более 1 см с хорошо притертыми краями (газовая камера). Газовую камеру закрывают вторым предметным стеклом, охлаждаемым сверху ватным или бумажным влажным тампоном. При нагревании нижнего стекла происходит возгонка барбитурата. Возгон осаждается на нижней поверхности верхнего стекла. Его исследуют под микроскопом и химическими реакциями.

Широкое распространение среди методов очистки барбитуратов к настоящему времени приобрели хроматографические методы и, в частности, хроматография в тонком слое. Последняя для химико-токсикологического анализа с успехом применяется за рубежом. В нашей стране вопросам применения хроматографии в тонком слое для очистки, разделения барбитуратов, отделения их от метаболитов и предварительной идентификации посвящены работы Н. В. Кокшаровой, Е. В. Метелевой, Г. Ф. Лозовой, А. В. Беловой и И. В. Волковой и др.

Чаще всего для очистки барбитуратов используют сочетание экстракции с хроматографией в тонком слое. Например, применяют рекстракцию барбитуратов из «кислой» хлороформной вытяжки в 0,1 н. раствор едкого натра, а затем после подкисления до pH 2,0 соляной кислотой вновь в хлороформный слой (2 порции по 20 мл). Хлороформные вытяжки объединяют, доводят (в мерной колбе) до 50 мл и подвергают качественному и количественному анализу после хроматографирования в тонком закрепленном слое силикагеля КСК на пластинках размером 9×12 см.

Система растворителей: хлороформ — н. бутанол — 25% аммиак 70:40:5. Длина пробега фронта растворителя — 10 см; время хроматографирования 45—60 минут.

Для предварительного обнаружения барбитуратов 2 мл хлороформной вытяжки упаривают до 0,25 мл и количественно наносят в виде точки на стартовую линию хроматографической пластинки. На расстоянии 2 см от этой точки на ту же стартовую линию наносят по 0,02 мл (20 мкг) метаноловых растворов барбитала, фенобарбитала и этминала натрия — свидетели (метчики). Обнаружение на пластинке производят опрыскиванием 0,01% раствором дифенилкарбазона в хлороформе, а затем 5% раствором HgSO_4 красно- или сине-фиолетовые пятна в зоне расположения барбитуратов¹.

Реакция взаимодействия барбитуратов с солями ртути и дифенилкарбазоном имеет отрицательное судебно-химическое зна-

¹ Исследование на бензонал производится в других условиях.

чение, т. е. при отсутствии на хроматограмме красно- или синеволетовых пятен дальнейшее исследование на барбитураты не производят. При получении пятен и соответствующем значении R_f проводится повторное хроматографирование больших объемов хлороформных экстрактов из кислых растворов для дальнейшего качественного обнаружения барбитурата и его количественного определения (табл. 7).

Таблица 7
Значение R_f барбитуратов

Название барбитурата	Значение R_f
Барбитал	0,7—0,75
Фенобарбитал	0,49—0,55
Этаминал	0,94—0,96
Барбамил	0,85—0,92
Бутобарбитал	0,78—0,85
Гексенал	0,95

Для качественного анализа 10—20 мл хлороформного извлечения упаривают до 0,5 мл и наносят на новую хроматографическую пластинку в виде полосы длиной 3—4 см. Метчик 0,5—2 мл извлечения. Хроматографируют при описанных выше условиях. Часть пластинки с метчиком проявляют 0,02% раствором дифенилкарбазона и сульфата ртути. С другой половины пластинки параллельно проявленным пятнам снимают участок сорбента площадью 4—5 см², на фильтре промывают 5 мл смеси спирта и эфира в соотношении 1:1 и подвергают исследованиям на тот или иной барбитурат (ориентирует предварительное исследование и соответствующее значение R_f) микрокристаллическими реакциями. Для количественного определения барбитурата аналогичным путем подвергают хроматографированию 5—10 мл хлороформного раствора, с той только разницей, что элюирование производится 2 раза по 10 мл (настаивание 5 минут) боратым буфером рН 10,0 (для внутренних органов трупа). Элюаты отфильтровывают под вакуумом, доводят буфером до объема 25 мл и исследуют спектрофотометрически (стр. 150).

КАЧЕСТВЕННОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ БАРБИТУРАТОВ

Выделение кислотной формы. Часть возгона или очищенного сухого остатка растворяют на предметном стекле в одной капле концентрированной серной кислоты. К прозрачному раствору добавляют каплю дистиллированной воды — тотчас или через 20—30 минут выделяется осадок, который при исследовании под мик-

роскопом имеет характерный (для каждого барбитурата) вид¹. Так, барбитал 5,5-диэтилбарбитуровая кислота выделяется в виде бесцветных, прозрачных прямоугольных призм. Реакция позволяет обнаружить 80 мкг барбитала при разведении 6:1000^{2,3}. Из фенобарбитала 5-фенил-5-этилбарбитуровой кислоты образуются округлой формы образования, через некоторое время из них выкристаллизовываются сфероиды и сростки в виде снопов, состоящие из тонких бесцветных игольчатых кристаллов. Реакцией обнаруживается до 0,02—0,01 мг барбитурата в пробе. По определениям А. В. Беловой, чувствительность реакции равняется 41 мкг при разведении 3:1000. Кристаллооптические константы: удлинение отрицательное. Погасание прямое. $N_g=1,624$, $N_p=1,561$.

Тексенал в равных условиях проведения реакции образует кристаллический осадок 1,5-диметил-5-циклогексен-1'-ил-барбитуровой кислоты, состоящий из сростков нежных игольчатых кристаллов, напоминающих пушистые ветки или мох.

При наличии этиминал-натрия через 15—20 минут выпадает в осадок 5-(1-метилбутил)-5-этилбарбитуровая кислота в виде характерных сростков из призматических кристаллов. Чувствительность реакции 50,6 мкг при предельном разведении 5:1000.

При наличии в исследуемой пробе барбамилла по краю капли образуется осадок 5-изоамил-5-этилбарбитуровой кислоты из мелких, прозрачных, неправильной формы пластинок и длинных призм, группирующихся в сфероиды. Чувствительность реакции 21 мкг при предельном разведении 6:10 000.

Бутобарбитал дает характерный осадок из прозрачных призм и сростков из них. Реакцией обнаруживается 16 мкг вещества в пробе.

Кристаллооптические константы: угол погасания 26° , удлинение отрицательное; $N_g=1,552$; $N_p=1,519$; $N_g-N_p=0,033$ (Г. Ф. Лозовая).

Заключение об отсутствии характерных микрокристаллов при исследовании биологического материала следует давать по истечении 3 суток.

Чтобы не впасть в ошибку при определении по внешнему виду кристаллов того или иного производного барбитуровой кислоты, ставят контрольный опыт с фармакопейным препаратом барбитурата и сравнивают образовавшуюся в результате реакции

¹ С. Дениже рекомендовал барбитурат растворять в аммиаке, а кислотную форму выделять с помощью разбавленной серной кислоты

² Чувствительность реакций определялась А. В. Беловой на водных растворах барбитуратов.

³ В ряде случаев реакция кристаллизации кислотной формы барбитуратов идет чрезвычайно медленно. Тогда препарат на предметном стекле помещают «во влажную камеру» и исследуют кристаллы под микроскопом в течение 3 суток.

микрокристаллическую структуру. Затем производят и другие аналитические реакции на производные барбитуровой кислоты. Полезно определить кристаллооптические константы полученных кристаллов.

Реакция с хлорцинкйодом. Часть возогнанного или очищенного другим способом остатка помещают на предметное стекло и добавляют 1—2 капли раствора хлорцинкйода; через 15—20 минут, а иногда и позже препарат исследуют под микроскопом; барбитал, барбамил и этаминал-натрий дают характерные ярко окрашенные микрокристаллические осадки. При наличии барбитала в поле зрения микроскопа наблюдаются прямоугольные пластинки темно-красного, фиолетового и серо-розового цвета. Реакцией обнаруживается 4 мкг барбитала при предельном разведении 3 : 10 000 (А. В. Белова).

При наличии в остатке **э т а м и н а л - н а т р и я** через 10—15 минут можно наблюдать сростки из окрашенных в коричневый и оранжево-коричневый цвет призматических кристаллов. Заключение об отрицательном результате реакции целесообразно делать через 1—1½ часа при выдерживании продукта взаимодействия вещества с реактивом во «влажной» камере. Этот прием относится и ко всем остальным микрокристаллическим реакциям на барбитураты. Чувствительность реакции 4 мкг при предельном разведении 4 : 10 000.

При микроскопическом исследовании продукта взаимодействия барбамила с хлорцинкйодом наблюдаются кристаллы в виде прямоугольных пластинок, окрашенных в темно-красный и золотистый цвет, или сростков из них. Чувствительность реакции 7 мкг при предельном разведении 1 : 5000 (А. В. Белова).

Б у т о б а р б и т а л с хлорцинкйодом образует сростки из кристаллов в виде темно-коричневых ромбов. Обнаруживается 6 мкг вещества (Г. Ф. Лозовая).

При наличии в остатке **г е к с е н а л а** кристаллического осадка либо не образуется, либо он является нехарактерным. По данным А. И. Костяковой, кристаллических осадков с хлорцинкйодом при описанном способе проведения реакции не образуют фенobarбитал, гексенал, некоторые другие барбитураты, а также биурет, теofilлин, кофеин, теобромин, салициловая и бензойная кислоты, фенацетин и антифебрин.

Приготовление раствора хлорцинкйода. Растворяют 2 г хлорида цинка в 10 мл воды (раствор 1); отдельно в 5 мл воды растворяют 2,1 г йодида калия и 0,1 г дважды возогнанного йода (раствор 2). Раствор 2 по каплям вносят в охлажденный раствор 1. Жидкости добавляют избыток йода в виде нескольких кристаллов дважды возогнанного йода. Через сутки прозрачную жидкость сливают в склянку оранжевого стекла, в которой хранят реактив.

Реакция с меднопиридиновым реактивом (реакция Цвиккера). Реакция с меднопиридиновым реактивом является общей для барбитуратов. Реактив в щелочной среде образует с барбитура-

тами розово-фиолетовый осадок. Выделение осадка объясняют образованием комплекса состава: $\text{BaGb}_2 \cdot \text{Cu} \cdot \text{Py}_2^1$.

Каплю раствора барбитурата в органическом растворителе помещают на предметное стекло и высушивают на воздухе, затем прибавляют 1—2 капли 10% водного раствора аммиака для растворения осадка и 1—2 капли 3% раствора сульфата меди в присутствии пиридина — тотчас же при наличии барбитала появляется муть фиолетового цвета, а через 2—3 минуты по краям капли становятся заметными при малом увеличении кристаллы слабо фиолетового цвета в виде простых и сложных крестов, друз, звездочек и прямоугольников, сохраняющиеся сравнительно долгое время (Е. Е. Рождественская).

Чувствительность реакции 13,7 мкг при предельном разбавлении 8:10 000 (А. В. Белова).

Бутобарбитал дает с меднопиридиновым реактивом сростки в виде сфероидов фиолетового цвета. Обнаруживается 16,5 мкг барбитурата в пробе (Г. Ф. Лозовая).

С меднопиридиновым реактивом не образуют характерных кристаллических осадков фенобарбитал, барбамил, гексенал, этаминал-натрий, салициловая и бензойная кислоты, кофеин, фенацетин. Первые четыре вещества дают аморфные осадки; при длительном стоянии осадки при фенобарбитале и гексенале переходят в нехарактерные кристаллические. Имеет большое значение способ приготовления реактива. Избыток пиридина в реактиве приводит к снижению чувствительности реакции, а иногда даже препятствует образованию кристаллов.

Приготовление меднопиридинового реактива: к 10 мл 3% раствора сульфата меди прибавляют по каплям 25% раствор аммиака до полного растворения образующегося осадка гидрата окиси меди, вносят несколько капель раствора сульфата меди до получения нерастворимого осадка; осадок растворяют, добавляя по каплям пиридин. В полученную жидкость вносят избыток пиридина — по 5—8 капель на каждые 10 мл жидкости.

Реакция с железойодидной комплексной солью. Эта реакция имеет широкое практическое применение. Предложена впервые в 1944 г. Люди-Тенгером; использовалась рядом иностранных авторов, в 1960 г. рекомендована А. В. Беловой для применения в химико-токсикологическом анализе.

Железойодидная комплексная соль дает характерные осадки из призматических кристаллов и их сростков, окрашенных в оранжево-коричневый или коричневый цвет с фенобарбиталом, барбамилем, этаминал-натрием и бутобарбиталом. Образование кристаллов идет очень быстро после нанесения 1—3 капель реактива на сухой остаток исследуемого вещества. Заключение об отрицательном результате реакции может быть сделано не позднее чем через час (хранение препарата во влажной камере).

Чувствительность реакции: для фенобарбитала 4,1 мкг при предельном разведении 3:10 000; для барбамила 1,8 мкг при

¹ Py — обозначает пиридин; BaGb — сокращенно барбитурат.

предельном разведении 1:201 000 и для этаминал-натрия 0,5 мкг при предельном разведении 1:20 000 с бутобарбиталом— 5,9 мкг в пробе.

Барбитал с железойодидной комплексной солью дает нехарактерные кристаллические осадки. Не образуют осадков квинтал, бензойная и салициловая кислоты, антифебрин, фенацетин, аспирин, амидопирин, стрихнин и другие вещества, изолируемые по ходу химико-токсикологического анализа вместе с барбитуратами.

Приготовление реактива по Стефану: к 3 мл 10% раствора хлорида окисного железа добавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты, 3 г йодида калия и дистиллированную воду до 10 мл. Реактив не теряет своих свойств в течение нескольких месяцев при условии хранения его в хорошо закрытых склянках из темного стекла.

Реакция с медноййодидной комплексной солью. Медноййодидная комплексная соль дает с барбиталом и этаминал-натрием кристаллические осадки, аналогичные тем, какие образует железойодидная комплексная соль. Реакция выполняется так же, как и с железойодидным комплексом. Чувствительность реакции соответственно равна 2,1 мкг при предельном разведении 6:100 000 и 0,6 мкг при предельном разведении 6:100 000.

Бутобарбитал с этим реактивом дает характерного вида кристаллы в виде чечевичек и сростков из них; обнаруживается 6 мкг вещества в пробе (Г. Ф. Лозовая).

Приготовление реактива по Стефану: растворяют 0,3 г сульфата меди в 2—3 мл воды, добавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты и 3 г йодида калия. Объем реактива доводят до 10 мл. Образовавшийся осадок отстаивают в течение суток, а затем раствор отделяют и хранят в сосуде темного стекла. В таких условиях он сохраняет свою активность в течение нескольких месяцев.

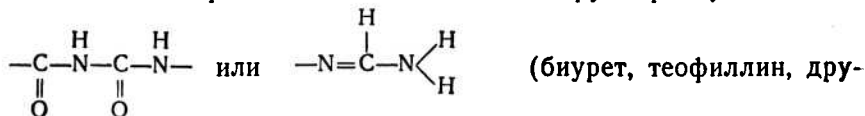
Реакция с реактивом, содержащим раствор йодида калия, этиловый алкоголь и серную кислоту (Г. Ф. Лозовая).

Характерные кристаллические осадки образуют с этим реактивом барбитал, этаминал-натрий, бутобарбитал и гексенал. Реакция чувствительна (для бутобарбитала 0,5 мкг вещества в пробе) и достаточно специфична.

Реактив состоит из йодида калия—3 г. серной (концентрированной) кислоты—1 мл, этилового алкоголя 96° и воды дистиллированной (равные объемы)—до 10 мл.

Реакции окрашивания для барбитуратов, приведенные в литературе, малочувствительны или неспецифичны. Наиболее известна реакция барбитуратов с аммиачным раствором нитрата кобальта, основанная на способности барбитуратов давать с солями тяжелых металлов простые и комплексные соли. К части остатка по удалении хлороформа или эфира из кислого раствора, помещенного в фарфоровую чашку, подводят с помощью стеклянной палочки смесь (приготовленную перед употреблением) из 1% спиртового раствора ацетата кобальта и 25% раство-

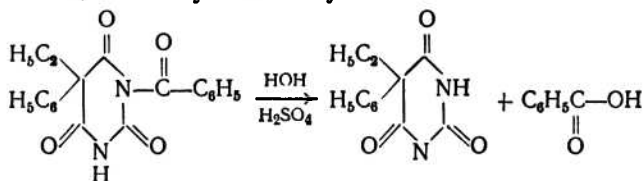
ра аммиака в соотношении 1 : 1. При наличии барбитуратов постепенно появляется красно-фиолетовое окрашивание, усиливающееся при стоянии. Красно-фиолетовое окрашивание объясняют образованием соединений типа $\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{OH} \cdot \text{BaBr}_2$. Чувствительность реакции 0,03 мг барбитурата в пробе. Реакция неспецифична; кроме барбитуратов, ее дают и некоторые другие соединения, содержащие в своем составе группировку атомов —



гие пуриновые основания, некоторые сульфаниламиды и т. д.).

Заключение о наличии того или иного барбитурата можно сделать довольно уверенно, принимая во внимание микрокристаллические реакции, значение R_f на хроматограмме, спектральную характеристику барбитуратов (см. ниже).

Несколько обособленно стоит вопрос о бензонале. Бензонал — N-бензоилированное производное фенобарбитала. Под влиянием концентрированной H_2SO_4 он разрушается, давая фенобарбитал и бензойную кислоту:



При действии метанольного раствора HCl (10 мл 50% CH_3OH + 1 мл концентрированной HCl) на сухой остаток, полученный испарением хлороформной вытяжки из кислого раствора, бензонал кристаллизуется в виде ромбической формы кристаллов и сростков из них. Кристаллооптические данные: положительное удлинение, погасание прямое (иногда 40 и 12°); $n_D = 1,578$; $n_G = 1,690$; $n_G - n_D = 0,122$.

Хроматографирование бензонала проводится на забуференном 0,1 н. раствором борной кислоты слое силикателя КСК в системе хлороформ — ацетон 9 : 1; $R_f = 0,55 - 0,6$. Обнаружению бензонала на хроматограмме не мешают другие токсикологически важные барбитураты, приведенные выше, а также амидопирин, антипирин, кофеин, бензойная и салициловая кислоты, стрихнин и промедол (Е. В. Метелева).

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАРБИТУРАТОВ

Для количественного определения барбитуратов, изолированных из биологического материала животного происхождения (кровь, моча, внутренние органы трупа), наиболее перспективным является спектрофотометрический метод.

Спектрофотометрический метод требует сравнительно высокой чистоты исследуемого вещества. Такую степень чистоты обеспечивает хроматография в тонком слое силикагеля КСК (см. стр. 59).

Спектрофотометрическое определение барбитуратов основано на способности барбитуратов к кето-энольной или амидоимидольной таутометрии: при рН 2,0 барбитурат находится в растворе в виде кетонной (неионизированной) формы, не обладающей в пределах длин волн (λ) 200—300 нм специфической абсорбцией. При рН 10,0 образуется моноимидольная форма, в гетероциклическом ядре возникает двойная связь, способная к поглощению в ультрафиолетовой области спектра. Поглощение наблюдается при $\lambda=240$ нм. При рН 13,0 и выше в растворе присутствует диимидольная форма с двумя двойными связями в кольце. Максимум абсорбции наблюдается при $\lambda=255-260$ нм.

Для определения барбитуратов рекомендованы: методы прямого спектрофотометрирования при рН 10,0 и $\lambda=240$ нм и два варианта дифференциального метода: при рН 10,0—рН 2,0 и $\lambda=239$ нм при исследовании внутренних органов трупа и при рН 13,0—рН 10,0 и $\lambda=260$ нм при исследованиях крови и мочи. Дифференциальные варианты спектрофотометрического определения дают более надежные результаты, так как здесь в значительной степени исключается влияние посторонних веществ, экстрагируемых хлороформом из кислого раствора вместе с барбитуратами. Для расчета содержания барбитурата пользуются калибровочным графиком или, что лучше, значениями удельного показателя поглощения. Удельный показатель поглощения $E_{1\text{ см}}^{1\%}$ вычисляется по формуле:

$$E_{1\text{ см}}^{1\%} = \frac{\Delta D}{c \cdot l},$$

где D —оптическая плотность; $\Delta D = D_{\text{рН}10} - D_{\text{рН}2}$ или $D_{\text{рН}13} - D_{\text{рН}10}$; C —концентрация вещества в процентах; l —толщина поглощающего слоя в сантиметрах.

Отсюда

$$C = \frac{\Delta D}{E_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot l}.$$

В сочетании с хроматографией спектрофотометрический метод является достаточно специфичным, быстрым, чувствительным. Определяются микрограммовые количества барбитуратов.

В. И. Попова на основе метода Маттесона и Гольта разработала применительно к химико-токсикологическому анализу метод фотометрического определения барбитала, фенобарбитала и барбитала. В основу методики положена реакция барбитуратов с раствором ацетата кобальта в CH_3OH в присутствии изопропиламина в CH_3OH . Определяются миллиграммовые количества перечисленных барбитуратов.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И СУДЬБА БАРБИТУРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ

Применение препаратов барбитуровой кислоты в медицинской практике основано на их свойстве вызывать состояние, близкое к физиологическому сну.

Барбитуровая кислота не обладает наркотическими или снотворными свойствами. Эти свойства у нее появляются при замещении атомов водорода в положении 5 различными радикалами. Используя снотворные свойства барбитуратов, их назначают при лечении эпилепсии, столбняка, коронарного артериосклероза; применяют при местном обезболивании, проведении общего и внутрикостного наркоза. В качестве успокаивающих средств барбитураты входят в состав ряда лекарственных препаратов. Такие препараты, как бутобарбитал, в нашей стране не имеют самостоятельного значения и встречаются лишь в составе беллоида. Продолжительность сна, вызванного барбитуратами, связана со стойкостью их в организме. Так, барбитал и его натриевое производное барбитал-натрий, а также фенобарбитал, дающие длительный сон, медленно всасываются из желудочно-кишечного тракта, мало изменяются в организме и в значительной степени выводятся почками в неизменном состоянии. Барбитал, например, выводится в неизменном состоянии мочой в количестве 65—85%. Очень медленно выводится из организма фенобарбитал. Выделение барбитуратов происходит в течение нескольких дней.

При однократном приеме терапевтических доз различных барбитуратов здоровыми людьми в моче находили гексенал в течение нескольких часов, этаминал-натрий в течение 2—4 дней (а продукты его превращения в течение недели), а барбитал и фенобарбитал в течение 3—4 недель. Частые приемы барбитуратов сопровождаются (особенно при недостаточности функции почек) кумуляцией, что создает угрозу отравления.

Барбамил, бутобарбитал и этаминал-натрий относятся к числу барбитуратов средней продолжительности действия, они дают более короткий сон, почти полностью разрушаются в печени и выводятся почками лишь в виде следов (не более 10%).

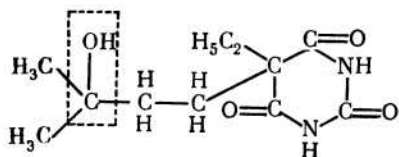
Гексенал и тиопентал-натрий являются барбитуратами с коротким действием (для гексенала 20—30 минут) и быстро разрушаются в печени.

В относительно больших дозах барбитураты способны вызывать смертельное отравление. Токсическими дозами считают для барбитала 3—4 г, барбамила 1—3 г, фенобарбитала 0,6—1 г, а смертельными соответственно 6—10; 4—6 и 4—10 г.

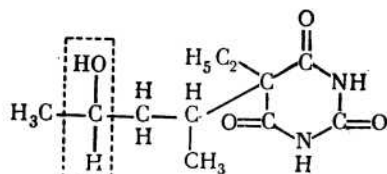
В настоящее время известно о развитии пристрастия к этой группе препаратов и о синергизме при приемах их одновременно с алкоголем, опиатами, алкалоидами белладонны, с психотропными веществами.

Барбитураты, введенные в организм, довольно быстро всасываются и в течение первых 30 минут большая часть их поступает в кровь. Наибольшая концентрация наблюдается в печени, почках, селезенке, крови, мозге. Выводятся барбитураты главным образом с мочой.

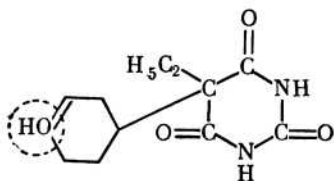
В организме человека и животных барбитураты (за исключением стойкого барбитала) подвергаются, в основном в печени, ряду превращений. 1) Окислению одного из радикалов в положении 5 до спиртов. Барбамил, этаминал-натрий, фенобарбитал, бутобарбитал превращаются соответственно в:



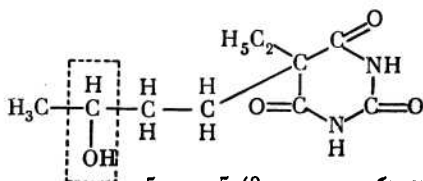
5-этил-5-(3-гидрооксиизо-амил) барбитуровую кислоту (на 67%)



5-этил-5-(3-гидроокси-1-метилбутил) барбитуровую кислоту (на 40-43%)

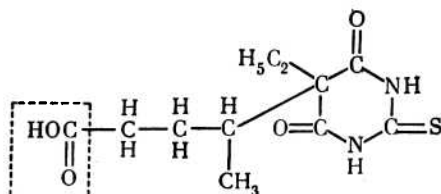


5-этил-5-(пара-гидрооксифенил) барбитуровую кислоту



5-этил-5-(3-гидрооксибутил) барбитуровую кислоту

2) Окислению до кислот и кетонов (тиопентал-натрий). В качестве метаболита тиопентала найдено 10—25% (от дозы) 5-этил-5-(4-карбокси-1-метил-бутил)-2-тиобарбитуратовой кислоты:



3) Десульфированию (тиобарбитураты). 4) Деметилированию N-метилбарбитураты и дебензоилированию N-бензоилпроизводные барбитуровой кислоты. 5) Гидролизу.

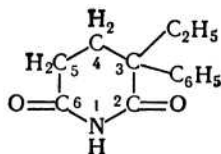
Процесс разрушения пиримидинового цикла идет в животном организме лишь в незначительной степени. Опытами на собаках с меченым N^{15} пентабарбиталом было, например, показано, что

разрушение пиримидинового цикла идет всего на 8%. Картина вскрытия при отравлении барбитуратами нехарактерна, и химико-токсикологическое исследование внутренних органов трупа (особенно печени и ткани мозга), мочи и крови приобретает особо важное значение для врачей, судебно-медицинских экспертов, следствия и суда.

Данные о сохраняемости производных барбитуровой кислоты в трупе довольно разноречивы. Одни авторы считают, что барбитал сохраняется в трупе около месяца, другие исследователи утверждают, что этот срок составляет до 1—2 лет. А. И. Костяковой удалось обнаружить барбитал в органах трупа через 6 недель после смерти, а Ш. И. Глонти — 8 недель при хранении трупа в цементированной яме. Н. А. Горбачева и А. Ф. Рубцов указывают на сохраняемость барбитала в течение 3 лет, при этом для обнаружения барбитала были использованы реакции с меднопиридиновым реактивом и выделение 5-5-диэтилбарбитуровой кислоты.

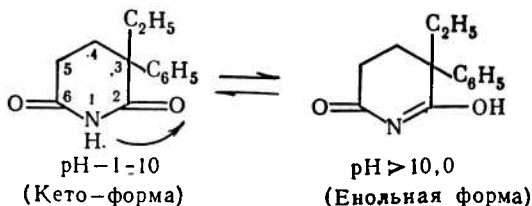
СНОТВОРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА НЕБАРБИТУРОВОГО РЯДА

Ноксирон¹. Известные недостатки производных барбитуровой кислоты, их сравнительно невысокий терапевтический индекс, побочное действие, явления привыкания и др. привели за последние 2—3 десятилетия к синтезу ряда снотворных препаратов небарбитурового характера. Среди этих соединений определенное токсикологическое значение приобрел ноксирон или глутетимид.



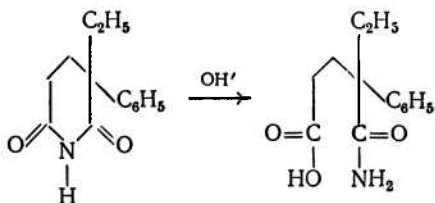
2,6-диоксо-3-этил-3-фенил-пиперидин.

Бесцветный кристаллический порошок горьковатого вкуса, без запаха. Температура плавления 85—87°. Практически нерастворим в холодной воде. В горячей воде растворяется в соотношении 1:1000. Хорошо растворим (1:5) в этиловом спирте, эфире (1:12), очень хорошо растворяется в метиловом спирте, хлороформе, дихлорэтане, бензоле, едких щелочах. В зависимости от pH среды в растворах существует в двух формах:



¹ Описано по результатам исследований Е. Д. Зинаковой.

При $pH > 10$ происходит размыкание пиперидинового цикла:



2-Этил-2-фенилглутарамида (амидокарбоновая кислота).

Изолирование ноксирона из внутренних органов трупа возможно подкисленным этиловым алкоголем при условии обработки исследуемого остатка горячей водой (изолируется 25,6% введенного в объект вещества), водой, подкисленной щавелевой кислотой (29,5%), спиртово-хлороформной смесью (по методу Грусц—Харди — 27,1%).

Изолирование подщелоченной водой (метод Валоу) недопустимо.

Из крови, мочи, рвотных масс производят непосредственную экстракцию органическими растворителями (хлороформ, эфир, бензол). При однократной экстракции (как показало изучение условий экстракции из водных растворов) указанными растворителями (равный объем, время экстрагирования 15 минут) извлекается 94—97% вещества. Значение pH в интервале pH 1 до pH —10 влияния не оказывает, в резкощелочной среде ($pH > 12,0$) процент экстрагируемого вещества резко снижается.

Для очистки хлороформную вытяжку подвергают промыванию 0,45 н. $NaOH$ и 0,5 н. HCl . Ноксирон как вещество нейтрального характера при этом (в отличие от барбитуратов) полностью остается в органической фазе.

Для очистки и предварительной идентификации возможно применение хроматографии в тонком закрепленном слое силикагеля КСК. Система растворителей хлороформ — ацетон (9:1). Пробег фронта 10 см. Время хроматографирования 50 минут, $R_f = 0,6—0,65$. Проявление хроматограммы возможно дифенилкарбазоном и раствором $HgSO_4$ или раствором $HgNO_3$, модифицированным реактивом Драгендорфа.

Качественное обнаружение. 1. Интенсивная абсорбция в спиртовом щелочном растворе с максимумом при длине волны 235 нм.

2. Микрокристаллические реакции: а) с раствором хлорцинк-йода¹; б) с железойодидным реактивом; в) с раствором I_2 в КУ (рис. 9) Чувствительность всех реакций 1 мкг в пробе.

3. Перекристаллизация: а) из концентрированной серной кислоты (рис. 10). Чувствительность 0,11 мг вещества в пробе;

¹ Пропись приготовления реактива для барбитамидов.

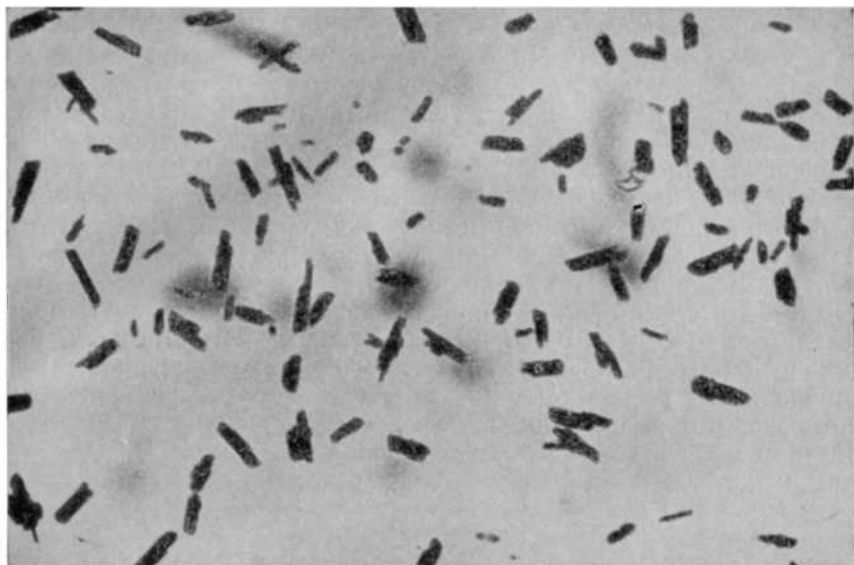


Рис. 9. Продукт взаимодействия ноксирона с раствором йода в йодиде калия.

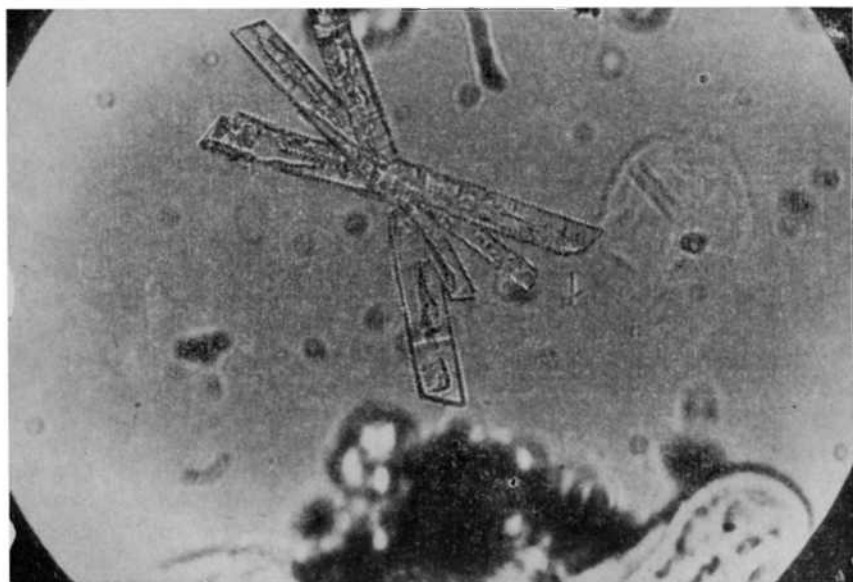


Рис. 10. Продукт перекристаллизации ноксирона из концентрированной H_2SO_4 (серной кислоты).

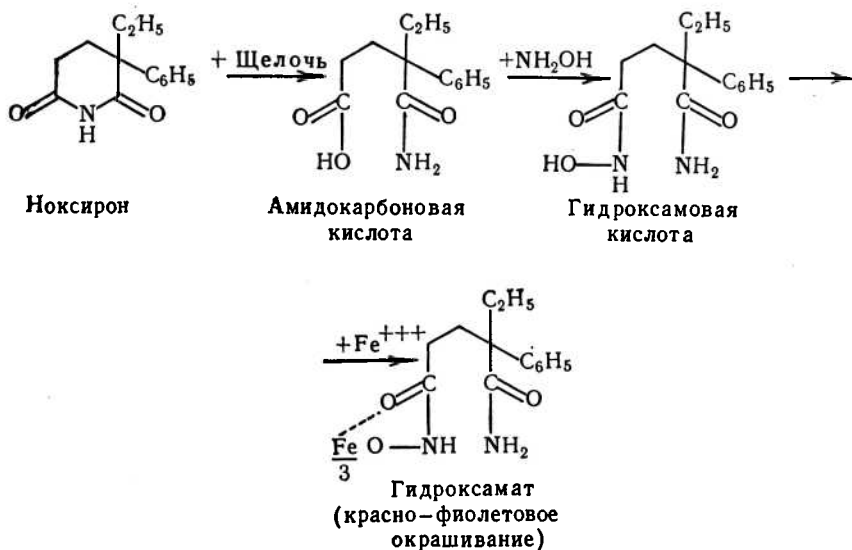
б) из 25% раствора аммиака. Чувствительность 4 мкг, но реакция трудновоспроизводима.

Сходство структуры барбитуратов и ноксирона обуславливает некоторые общие для них свойства: нестойкое фиолетовое окрашивание с солями кобальта в присутствии изопропиламина, реакция с йодидными реактивами (см. выше), перекристаллизация из серной кислоты.

Количественное определение ноксирона в фармацевтических препаратах возможно ацидиметрическим способом (Гф. X), основанном на разложении препарата в присутствии щелочи и оттитровывании избытка щелочи.

Кроме того, для анализа таблеток ноксирона может быть применен фотоэлектроколориметрический метод, основанный на образовании окрашенного комплекса гидроксамовой кислоты с хлоридом окисного железа и экстракцией этого комплекса в слой н-бутанола.

Реакция идет по схеме:



Для химико-токсикологического исследования лучшим методом является УФ-спектрофотометрия, позволяющая определять низкие уровни вещества. Метод основан на измерении разницы абсорбции ноксирона в нейтральной и щелочной среде при длине волны 235 нм.

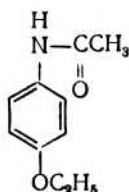
Концентрация вещества пропорциональна разности абсорбции, подчинение закону Ламберта — Бера наблюдается в интервале концентраций 1—12 мкг/мл.

Токсикологическое значение. Метаболизм. Ноксирон обладает хорошо выраженными седативными, наркотическими и противосудорожными свойствами. Широко используется за рубежом и в нашей стране как «мягкое» снотворное. При передозировках вызывает тяжелые отравления, дающие более высокий показатель смертности, чем барбитураты; отравления ноксироном труднее поддаются лечению. Смертельная доза 10—20 г.

В случаях смертельных отравлений патологоанатомическая картина нехарактерна. Решающее значение для диагностики приобретают результаты химико-токсикологического анализа. Наибольшую ценность в качестве объектов исследования имеют желудок и кишечник с содержимым, а также печень, мозг, почки, кровь и моча.

В организме ноксирон подвергается биотрансформации. До 90% введенной дозы выделяется почками в виде водорастворимых нетоксичных глюкуронидов. Частично ноксирон дезэтилируется с образованием α -фенилглутаримида, не обладающего фармакологическим эффектом (4% от введенной дозы), и только один неконъюгированный метаболит — α -фенил- α -этилглутаконимид (2%) обладает незначительным седативным эффектом. Период полураспада ноксирона в организме человека составляет 7—10 часов.

Фенацетин



Фенацетин — производное пара-аминофенола.

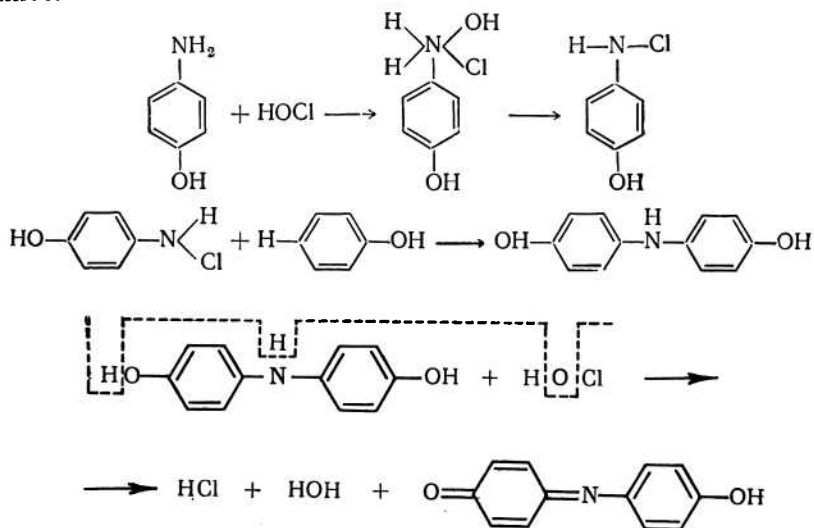
Представляет собой бесцветное кристаллическое вещество, кристаллы которого имеют вид блестящих листочков без вкуса и запаха. Температура плавления 134—136°. Фенацетин трудней растворим в холодной воде (1:4000), лучше в горячей (1:70). Хорошо растворим в спирте (1:16), эфире, хлороформе.

Качественное обнаружение основано на омылении и обнаружении продуктов гидролиза.

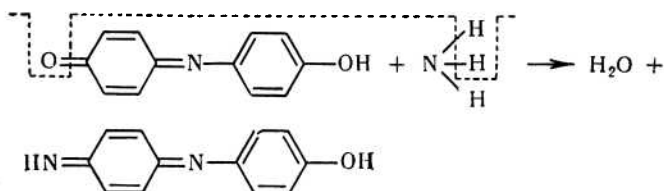
1. При нагревании исследуемого остатка с концентрированной соляной кислотой фенацетин омыляется до пара-аминофенола.

Реакционную жидкость разбавляют небольшим количеством дистиллированной воды, добавляют раствор фенола и свежеприготовленный раствор хлорной извести — появляется красно-фио-

летовое окрашивание, переходящее при подщелачивании в синее:



Красно-фиолетовое окрашивание (индофенол)

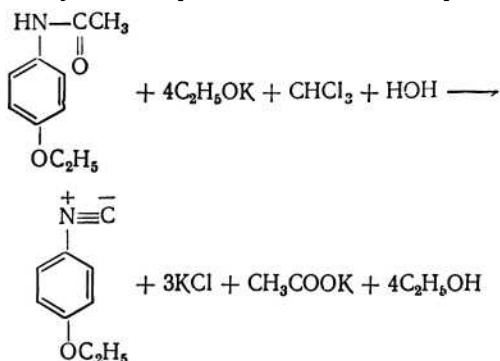


Синее окрашивание

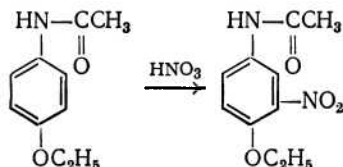
2. Продукт омыления фенацетина — пара-аминофенол — дает в кислой среде реакцию окрашивания с раствором $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.



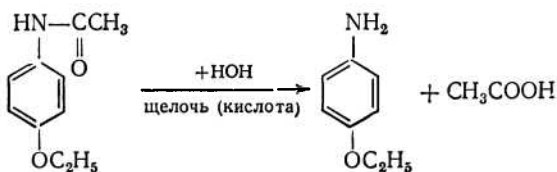
3. При кипячении со спиртовым раствором едкой щелочи и хлороформом ощущается резкий запах изонитрила:



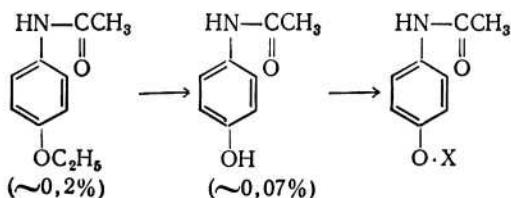
4. При нагревании с разбавленной азотной кислотой фенацетин образует желтое окрашивание, а затем кристаллический осадок нитрофенацетина:



Токсикологическое значение и метаболизм. Фенацетин относится к числу лекарственных препаратов, применяемых в качестве жаропонижающих. При передозировках фенацетина имели место отравления. Ядовитые свойства фенацетина обусловлены переходом его в фенетидин — этиловый эфир пара-аминофенола:



Фенацетин выделяется из организма главным образом почками, около 2% выделяется в неизмененном состоянии, а основная масса в связанном виде с глюкуроновой или серной кислотой:



X — остаток кислоты (глюкуроновой или серной)

§ 3. ОБНАРУЖЕНИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЕЩЕСТВ, ЭКСТРАГИРУЕМЫХ ХЛОРОФОРМОМ ИЗ ЩЕЛОЧНОГО РАСТВОРА

Из веществ, экстрагируемых хлороформом из щелочных растворов, главное место при химико-токсикологическом исследовании принадлежит алкалоидам и некоторым синтетическим лекарственным веществам.

АЛКАЛОИДЫ

Общие вопросы изолирования, обнаружения и определения алкалоидов¹

Под алкалоидами понимают большую группу азотсодержащих органических оснований сложного состава, встречающихся в растительных (реже в животных) организмах и обладающих, как правило, сильным фармакологическим действием. Алкалоиды с каждым годом приобретают все большее значение в качестве ценных лекарственных препаратов. Некоторые алкалоиды применяются как инсектофунгициды. Научное значение алкалоидов заключается в выяснении их роли в жизни и развитии растений, выявлении новых направлений в синтезе фармацевтических препаратов.

Как лекарственные препараты алкалоиды проявляют физиологический эффект часто уже в чрезвычайно малых количествах, в связи с чем многие из них при определенных условиях являются ядовитыми или сильнодействующими веществами, а следовательно, представляют большой токсикологический интерес. Как главные действующие вещества многих видов и семейств растений алкалоиды сравнительно легко доступны. При поедании частей растений, содержащих алкалоиды, детьми или домашними животными они нередко являются причиной отравления, часто заканчивающегося смертельным исходом.

Отравления отдельными алкалоидами сопровождаются характерными симптомами, например, тетаническими судорогами при отравлении стрихнином, расширением зрачков глаз при отравлениях алкалоидами группы тропана. Однако патологоанатомические изменения при отравлениях, как правило, являются невыраженными. Поэтому по одним только результатам судебно-медицинского исследования трупа человека (или животного), погибшего от отравления алкалоидами, чрезвычайно редко удастся прийти к правильному заключению об отравлении. Химико-ток-

¹ Приведенные в этом разделе данные по изолированию, обнаружению и определению алкалоидов распространяются и на другие вещества (например, из числа лекарственных) основного характера.

сикологическое исследование в этих случаях приобретает особо важное значение.

Если причиной отравления явились части растений, то необходимо произвести судебно-фармакогностическое исследование. Ценные данные могут быть получены, например, при обнаружении волосков семян чилибухи, при исследовании семян белладонны, клубней аконита и т. п.

Химико-токсикологическое исследование биологического материала на наличие алкалоидов относится к числу сложных и трудоемких, связанных с производством ряда сложных операций, главными из которых являются следующие:

- 1) возможно полное извлечение алкалоида из объекта исследования. Самым трудным объектом исследования являются внутренние органы трупа (биологический материал животного происхождения). Извлечение алкалоидов из объекта исследования, как правило, включает две операции: изолирование алкалоидов из биологического материала и экстрагирование органическим растворителем из водной вытяжки;

- 2) очистка остатка хлороформного извлечения из щелочного раствора;

- 3) исследование остатка «общеалкалоидными осадительными реактивами»; преимущественно с целью исключения наличия алкалоидов;

- 4) исследование химическими реакциями для установления наличия алкалоидов;

- 5) подтверждение результатов химического исследования фармакологическими опытами, что необходимо для окончательного доказательства некоторых алкалоидов;

- 6) количественное определение алкалоидов (в тех случаях, где это возможно).

Подавляющее большинство алкалоидов в виде оснований при обыкновенной температуре представляет собой кристаллические, реже аморфные твердые вещества. Основания кониина, ареколина, никотина, анабазина, пахикарпина являются жидкостями.

Большинство оснований алкалоидов труднорастворимы или нерастворимы в воде и растворимы в органических растворителях: этиловом спирте, эфире, хлороформе, амиловом спирте и др. Однако жидкие алкалоиды в отличие от большинства соединений этого класса хорошо растворяются в воде даже в виде оснований. Это свойство надо учитывать при проведении химико-токсикологического анализа, особенно когда поставлено специальное задание произвести исследование на наличие определенного алкалоида.

Водные растворы оснований алкалоидов, за очень редким исключением, обладают щелочной реакцией на лакмус и другие индикаторы, интервал изменения окраски которых лежит при рН около 7,0. Атропин и кодеин имеют щелочную реакцию на фенолфталеин.

Основной характер алкалоидов характеризуется константой диссоциации (табл. 8), которая имеет тем большую величину, чем сильнее основные свойства алкалоидов.

Таблица 8

Константы диссоциации наиболее важных в токсикологическом отношении оснований алкалоидов при температуре 15° (по И. М. Кольтофу)

Алкалоид	K	pK
Аконитин	$1,3 \cdot 10^{-6}$	5,88
Апоморфин	$1 \cdot 10^{-7}$	7,00
Атропин	$4,5 \cdot 10^{-5}$	4,35
Бруцин K ₁	$9 \cdot 10^{-7}$	6,04
Бруцин K ₂	$2 \cdot 10^{-12}$	11,7
Гидрастин	$1,7 \cdot 10^{-8}$	7,77
Кодеин	$9 \cdot 10^{-7}$	6,05
Кокаин	$2,6 \cdot 10^{-6}$	5,59
Колхицин	$4,5 \cdot 10^{-13}$	12,35
Кониин	$1 \cdot 10^{-3}$	3,1
Кофеин	$4,1 \cdot 10^{-14}$	11,39
Морфин	$6,8 \cdot 10^{-7}$	6,17
Наркотин	$1,5 \cdot 10^{-8}$	7,83
Нарцеин	$2 \cdot 10^{-11}$	10,7
Никотин K ₁	$7 \cdot 10^{-7}$	6,16
Никотин K ₂	$1,4 \cdot 10^{-11}$	10,86
Папаверин	$8,15 \cdot 10^{-9}$	8,09
Пилокарпин K ₁	$7 \cdot 10^{-8}$	7,15
Пилокарпин K ₂	$2 \cdot 10^{-13}$	12,17
Спартеин K ₁	$1 \cdot 10^{-2}$	2,0
Спартеин K ₂	$1 \cdot 10^{-6}$	6,0
Стрихнин K ₁	$1 \cdot 10^{-6}$	6,00
Стрихнин K ₂	$2 \cdot 10^{-12}$	11,7
Тебаин	$9 \cdot 10^{-7}$	6,05
Теобромин	$4,8 \cdot 10^{-14}$	13,32
Теофиллин	$1,9 \cdot 10^{-14}$	13,72
Физостигмин (эзерин) K ₁	$7,6 \cdot 10^{-7}$	6,12
Физостигмин K ₂	$5,7 \cdot 10^{-13}$	12,24
Эметин K ₁	$1,7 \cdot 10^{-6}$	5,77
Эметин K ₂	$2,3 \cdot 10^{-7}$	6,64
Хинин K ₁	$1,08 \cdot 10^{-6}$	5,97
Хинин K ₂	$1,35 \cdot 10^{-10}$	9,88

Примечание. K — константа диссоциации; pK — отрицательный десятичный логарифм диссоциации.

Константа диссоциации алкалоидов колеблется в очень широких пределах — от 10^{-2} до 10^{-14} . При наличии в молекуле алкалоида двух атомов азота основного (аминного) характера вторая константа диссоциации обычно много меньше первой.

Взаимодействуя с кислотами, алкалоиды образуют соли по типу солей аммиака или аминов. Соли алкалоидов, особенно кислые с минеральными (серная, соляная, фосфорная) или органическими (виннокаменная, щавелевая, лимонная) кислотами,

за редкими исключениями, легко растворяются в воде, а иногда и в спиртах (этиловом и метиловом), но в большинстве случаев нерастворимы в эфире, углеводородах, некоторых галогенопроизводных углеводородов.

Хлористоводородные соли кокаина, нарцеина, наркотина, папаверина, тебаина растворяются в хлороформе, поэтому в процессе извлечения они могут оказаться частично извлеченными из кислого раствора (вместо щелочного), что нельзя забывать при производстве химико-токсикологического анализа. То же относится к бромистоводородным солям скополамина и хинина. В противоположность этому основания некоторых из алкалоидов не растворяются в общеупотребительных растворителях, например морфин в эфире, — свойство, установленное еще более 100 лет назад (Ю. Отто и Р. Отто).

Растворимость некоторых солей алкалоидов в спиртах также должна учитываться, так как продажный хлороформ может содержать следы спирта. Прочных солей, особенно в водных растворах, могут не образовывать алкалоиды с малой величиной константы диссоциации (у кофеина $4,1 \cdot 10^{-14}$). Некоторые из таких алкалоидов образуют соли, но последние быстро гидролизуются. При извлечении органическим растворителем из кислого раствора эти алкалоиды-основания (после гидролиза солей) переходят из водного раствора, особенно при недостаточном подкислении, в органический растворитель. Так ведут себя кофеин и теобромин, всегда обнаруживаемые при химико-токсикологическом анализе в кислой хлороформной или эфирной вытяжке, наркотин, папаверин, колхицин, вератрин, отчасти стрихнин и бруцин.

Б. И. Швыдкий с соавтор. и З. С. Рокач показали, что папаверин, тебаин и наркотин начинают экстрагироваться органическими растворителями уже при pH 1,6, 1,7 и 1,0 (соответственно) в количествах при экстракции хлороформом до 59% для папаверина, 8—10% — для тебаина. Максимум экстракции хлороформом, однако, лежит в области pH 4,0—6,0 (73—79%) для папаверина, 8—11,6 (96—98%) для тебаина и 4,0—7,0 для наркотина. Так как вторая константа диссоциации много меньше первой, то при присоединении второго эквивалента кислоты, как правило, образуются непрочные, легко гидролизующиеся соли. Поэтому такие алкалоиды, как стрихнин, дают соли только с одной молекулой кислоты.

Щелочи (NaOH, KOH, Ca(OH)₂, NH₄OH и даже Na₂CO₃) разлагают соли алкалоидов как производные слабых оснований с выделением свободных оснований, которые извлекаются затем органическим растворителем.

Алкалоиды, содержащие в своем составе фенольный гидроксил (морфин, сальсолин), со щелочами образуют феноляты, растворимые в воде и не извлекаемые органическими растворителями, что используется в аналитической практике, например, для

разделения морфина, содержащего свободный фенольный гидроксил, и кодеина друг от друга.

Алкалоиды, являющиеся по своей природе сложными эфирами (атропин, кокаин, ареколин и др.), от действия щелочей могут омыляться, а потому в процессе изолирования требуют создания определенных «мягких» условий.

Все эти свойства алкалоидов имеют очень большое значение для аналитической и особенно химико-токсикологической практики.

Очистка хлороформного извлечения. Хлороформное извлечение из щелочного раствора часто бывает загрязнено жиром, продуктами распада белков, красящими, дубильными и другими веществами. Поэтому в случаях, когда остаток, полученный испарением хлороформа из щелочной хлороформной вытяжки, большой по объему, маслянистый и окрашен в буроватый или бурый цвет, его необходимо подвергнуть очистке. Однако очистку следует производить чрезвычайно осторожно, так как каждая лишняя операция, например извлечение или фильтрование, ведет к потере части вещества.

Из возможных методов очистки (экстракция, осаждение, адсорбция, диализ и электродиализ, электрофорез, хроматография) наиболее перспективным методом является хроматография, в частности хроматография в тонком слое. Чаще всего хроматография в тонком слое в целях очистки сочетается с экстракцией.

Применению хроматографии в тонком слое в различных целях, в том числе в анализе лекарств и в химико-токсикологическом анализе, посвящена большая литература.

Отечественные эксперты-химики успешно использовали хроматографию в тонком слое в анализе алкалоидов анабазиса (Е. А. Грязнова), секурина и стрихнина (К. П. Лапина), эфедрина (А. И. Шаев), алкалоидов группы тропана и эргоалкалоидов (Г. Ф. Лозовая), прозерина (В. В. Зимнухов), хингамина (А. И. Буракова), промедола, декаметония (В. А. Кудимова), аминазина и имизина, гликозидов, барбитуратов, ноксирона и других веществ.

Полученный после испарения хлороформа остаток обрабатывают 3—5 мл дистиллированной воды, подкисленной 1% раствором виннокаменной кислоты до ясно кислой реакции по лакмусу, и тщательно отделяют от поверхности чашки с помощью оплавленной стеклянной палочки. Раствор фильтруют через маленький складчатый фильтр, смоченный водой. Фильтр промывают 2—3 мл дистиллированной воды, присоединяя промывные воды к первоначально полученной жидкости.

Жидкость экстрагируют 3—4 раза небольшими порциями (по 3—5 мл) хлороформа сначала из кислого раствора, а затем из раствора, подщелочного (по фенолфталеину) 10% раствором

аммиака. Хлороформные вытяжки из щелочного раствора соединяют вместе, фильтруют через маленький сухой складчатый фильтр, смоченный хлороформом, собирая фильтрат в чашку Петри. Хлороформ испаряют при комнатной температуре, а остаток подвергают соответствующему исследованию. Если остаток по удалении хлороформа снова будет обильным и загрязненным, что наблюдается при исследовании сильно загнившего материала, проводят повторную очистку экстракцией или с применением хроматографии в тонком слое, что связано с задачей, поставленной перед экспертом-химиком.

Очистка остатка, исследуемого на алкалоиды, после их изолирования по методу В. Ф. Крамаренко. На основании данных литературы и собственных исследований В. Ф. Крамаренко рекомендует для очистки применять «высаливание» белков и продуктов их распада безводным сульфатом аммония, центрифугирование и экстрагирование этиловым эфиром веществ, сопровождающих алкалоиды. Методика очистки описана на стр. 129. Этим способом очистки устраняются процессы фильтрования, приводящего к потере алкалоидов за счет адсорбции фильтром и образования стойких эмульсий. Потери алкалоидов при этом способе очистки, по данным В. Ф. Крамаренко, не превышают 1—3%.

В последние годы при получении алкалоидов из растительного сырья начали применять метод адсорбции углем и ионообменными сорбентами. В качестве последних используют глины или искусственные смолы. Водные вытяжки или кислые диффузионные соки для этой цели механически перемешивают с сорбентом или пропускают через колонку с ионообменными смолами. Десорбцию алкалоидов производят обработкой сорбата сначала водным раствором щелочи, а затем органическим растворителем.

В токсикологической химии метод сорбции пока не получил применения ни в нашей стране, ни за рубежом, несмотря на его перспективность.

Как метод очистки может рассматриваться электродиализ и электрофорез, применяющиеся до сих пор ограниченно в практике химико-токсикологического анализа.

Перспективным методом очистки, разделения и предварительной идентификации является хроматография в тонком слое.

Исследование общеалкалоидными (осадительными) реактивами. Остаток, полученный после удаления хлороформа из щелочной хлороформной вытяжки, или остаток, полученный после очистки, испытывают прежде всего по отношению к общеалкалоидным осадительным реактивам.

Применение этих реактивов основано на свойстве алкалоидов как оснований давать даже в разбавленных растворах простые или комплексные соли с кислотами, солями тяжелых металлов, комплексными йодидами и другими веществами.

В зависимости от свойств алкалоидов различные соли их, как простые, так и комплексные, обладают различной растворимостью в воде, поэтому в аналитической химии применяется то один, так называемый общеалкалоидный реактив, то другой. Отсюда ясно, почему в литературе описано большое количество осадительных алкалоидных реактивов. В 1932 г. Фултон приводит 91 реактив, способный давать осадки с алкалоидами и тем самым рассматриваемый как «общеалкалоидные реактивы», а в 1940 г. этот же автор использовал еще 93 реагента. Количество этих реактивов ежегодно увеличивается.

Общие реактивы, осаждающие алкалоиды, можно разделить на две большие группы: 1) реактивы, дающие с алкалоидами простые соли: дубильная (танин), пикриновая, пикролоновая и реже применяемые — хромовая, марганцовая, роданистоводородная и другие кислоты; 2) реактивы, дающие с алкалоидами комплексные соли, которые в свою очередь подразделяются еще на две подгруппы: а) реактивы, содержащие в своем составе металлоиды I_2/KI ; Br_2/KBr ; ICl фосфорно-молибденовая, фосфорно-вольфрамовая, кремневольфрамовая и другие кислоты; б) реактивы, содержащие в своем составе металлы: CdI_2/KI ; HgI_2/KI ; BiI_3/KI ; ZnI_2/KI ; $HgCl_2$; $HAuCl_4$; H_2PtCl_6 ; $K_3[Fe(CN)_6]$; $K_2[Pt(CN)_4]$; $K[Ag(CN)_2]$ и др. В практике химико-токсикологического анализа применение получили лишь немногие из описанных в литературе общеалкалоидных осадительных реактивов.

Танин. Используется свежеприготовленный раствор 1:10 или 1:100. Танин образует с солями алкалоидов как в нейтральной, так и в слабокислой среде белые или желтоватые осадки, разлагаемые щелочами с образованием оснований алкалоидов. Осадки растворимы в спирте, уксусной кислоте и солях аммония.

Пикриновая кислота. Насыщенный раствор (приблизительно 1%) дает почти со всеми алкалоидами, кроме аконитина, кофеина, теобромбина, конинина и морфина пикраты, выпадающие в осадок. Многие пикраты имеют кристаллическое строение и определенную температуру плавления.

Раствор йода в йодиде калия. Растворяют 1 г йода в растворе 2 г йодида калия в 50 мл воды (реактив Вагнера) или 1,27 г йода и 2 г йодида калия в 100 мл воды (реактив Бушарда). Реактивы дают с водными растворами солей алкалоидов бурые осадки гидройодидов $AlK \cdot HI \cdot xH_2O$.

Раствор йодида висмута в йодиде калия BiI_3/KI или $KBiI_4$ (реактив Драгендорфа). Растворяют 8 г основного нитрата висмута в 20 мл азотной кислоты удельного веса 1,18 и вливают в раствор, содержащий 27,2 г йодида калия в 30 мл воды. Через несколько дней жидкость отфильтровывают от выделившегося нитрата калия, а фильтрат разбавляют водой до 100 мл. Раствор йодида висмута в йодиде калия образует с растворами сернокислотных и солянокислых солей алкалоидов аморфные, а с никотином, анабазином, конином, ареколином, пахикарпином, эфедринном — кристаллические осадки оранжевого или кирпично-красного цвета.

Раствор йодида кадмия в йодиде калия CdI_2/KI или K_2CdI_4 (реактив Марме). Растворяют 5 г йодида кадмия в горячем растворе, содержащем 10 г йодида калия в 30 мл воды, и затем смешивают с равным объемом насыщенного раствора йодида калия. Реактив образует с алкалоидами белые или желтоватые осадки, как правило, растворимые в

избытке реактива; некоторые алкалоиды (атропин) осаждаются лишь из сравнительно концентрированных растворов; кофеин не осаждается.

Раствор йодида ртути в йодиде калия HgI_2/KI или K_2HgI_4 (реактив Майера). 1,35 г хлорида ртути HgCl_2 обрабатывают концентрированным раствором, содержащим 5 г йодида калия, и разбавляют водой до 100 мл. В слабокислых или нейтральных растворах реактив образует белые или желтоватые осадки общей формулы $\text{AlK} \cdot \text{HI} \cdot (\text{HgI}_2)_n$. Не образуются осадки с колхицином и кофеином.

Фосфорно-молибденовая кислота $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (реактив Зонненшейна). Раствор моногидрофосфата натрия Na_2HPO_4 осаждают раствором молибдата аммония в азотной кислоте. Осадок растворяют в возможно малом количестве раствора карбоната натрия. Раствор выпаривают досуха, остаток прокалывают до полного удаления аммиака, затем растворяют в десятикратном количестве воды и прибавляют азотную кислоту до тех пор, пока вначале образовавшийся осадок снова не растворится. Фосфорно-молибденовая кислота является одним из наиболее чувствительных реактивов на алкалоиды. Она образует аморфные или кристаллические светло-желтые и бурые осадки, из которых едкие и углекислые щелочи выделяют основания алкалоидов. Многие алкалоиды очень чувствительны к этому реактиву.

Фосфорно-вольфрамовая кислота $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (реактив Шейблера). 10 г вольфрамата натрия и 7 г моногидрофосфата натрия Na_2HPO_4 растворяют в 50 мл воды и подкисляют азотной кислотой. Реактив образует белые аморфные осадки почти со всеми алкалоидами. Осадки разлагаются гидратом окиси бария или гидратом окиси кальция с выделением свободных алкалоидов. Многие алкалоиды очень чувствительны к этому реактиву.

Платинохлористоводородная кислота H_2PtCl_6 . Раствор 1:20. Со многими алкалоидами дает аморфные, а с некоторыми (героин) — характерные кристаллические осадки.

Чувствительность осадительных реактивов неодинакова по отношению к различным алкалоидам. На первом месте по чувствительности стоит фосфорно-вольфрамовая кислота, затем фосфорно-молибденовая кислота, растворы йодида висмута в йодиде калия, йода в йодиде калия и др. Наименее чувствительными реактивами являются танин и пикриновая кислота (табл. 9).

Ввиду различной чувствительности общеалкалоидных осадительных реактивов, естественно, при чрезвычайно ответственном анализе, каковым является химико-токсикологический анализ, нельзя удовлетвориться применением лишь одного реактива. Может оказаться, что этот реактив будет нечувствителен к неизвестному алкалоиду, содержащемуся в объекте исследования в виде ничтожных следов. В то же время применение большого количества реактивов из числа известных нерационально, так как приведет к бесцельному расходованию чрезвычайно ценного для анализа материала.

Все общеалкалоидные реактивы не являются специфичными для алкалоидов. Кроме алкалоидов, труднорастворимые осадки или образование мути способны давать белки, продукты их распада, другие вещества, содержащие гетероатом азота (например, отдельные лекарственные препараты). В силу этого реакции с общеалкалоидными реактивами рассматриваются как

Чувствительность некоторых общеалкалоидных реактивов по отношению к токсикологически важным алкалоидам

Алкалоид	Реактив						
	раствор I_2/KI	раствор BiI_3/KI	раствор HgI_2/KI	фосфорно-молибденовая кислота $H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$	фосфорно-вольфрамовая кислота $H_3PO_4 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$	кремневольфрамовая кислота $12WO_3SiO_2 \cdot 4H_2O$	пикриновая кислота $C_6H_2(OH)(NO_2)_3$
Аконитин	1:22 000	1:11 000	1:12 800		1:40 000	1:45 000	Не дает осадка
Апоморфин	1:10 000	1:20 000	1:1 200				
Ареколин	1:1 000	1:300 000	1:100	1:5 000	Не дает осадка	1:5 000	1:100
Атропин	1:30 000***	1:10 000***	1:2 000***	1:10 000***	1:1 000	1:40 000	1:200
Бруцин	1:65 000		1:50 000	1:1 000 000	1:500 000	1:160 000	
Кодеин	1:100 000	1:50 000***	1:4 000**	1:50 000	1:120 000	1:35 000	1:600
Кокаин	1:100 000	1:160 000	1:160 000	1:50 000	1:1 000 000	1:200 000	1:1 500
Кониин	1:10 000	1:10 000	1:1 000	1:5 000	1:1 000	1:1 000	Не дает осадка
Морфин	1:100 000	1:16 000	1:2 500	1:33 000	1:33 000	1:12 000	То же
Наркотин	1:50 000	1:40 000	1:50 000	1:400 000	1:400 000	1:125 000	1:4 000
Никотин	1:1 000	1:40 000	1:15 000	1:40 000	1:500 000	1:500 000	1:1 000
Папаверин	1:10 000	1:10 000**	1:50 000**	1:10 000**	1:200 000		
Пахикарпин	1:70 000**	1:40 000**	1:60 000**	1:10 000**			1:3 000**
Пилокарпин	1:25 000		1:60 000	1:200 000	1:200 000	1:500 000	1:700
Платифиллин****	1:80 000	1:10 000	1:3 500	1:11 000	1:20 000		1:300
Стрихнин		1:400 000	1:400 000		1:600 000	1:300 000	1:9 000
Хинин	1:200 000	1:40 000**	1:100 000	1:40 000**	1:500 000	1:100 000	
Эзерин (физостигмин)	1:25 000	1:25 000			1:25 000		
Сальсолин*	1:750	1:4 000	1:250	1:500			1:100

* Данные приведены из практического руководства по анализу лекарственных форм Я. М. Перельмана, Медгиз, 1961, с. 369. Наиболее чувствительным реактивом для сальсолина является раствор йодида таллия в йодиде калия (Я. М. Перельман).

** Данные получены на кафедре токсикологической химии I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова, Т. Г. Сыромятниковой.

*** Исследования Э. И. Егоровой (кафедра токсикологической химии I МОЛМИ).

предварительные исследования, способные лишь определенным образом ориентировать химика.

В химико-токсикологическом анализе для достижения максимальной уверенности в направлении анализа по правильному пути применяют обычно не один, а 3—4 наиболее чувствительных, характерных и доступных осадительных общеалкалоидных реактива.

В судебно-медицинских лабораториях СССР наиболее часто применяются следующие реактивы: раствор йода в йодиде калия, йодида висмута в йодиде калия, йодида ртути в йодиде калия, фосфорно-молибденовую (или фосфорно-вольфрамовую) кислоту.

Техника проведения реакций. Остаток после испарения хлороформа из щелочного извлечения растворяют в 1—2 мл хлороформа и по одной капле полученного раствора помещают на 3—4 часовых или предметных стекла. После испарения хлороформа остатки тщательно растворяют в 1—2 каплях 0,01 н. раствора соляной кислоты. К полученным растворам осторожно подводят по одной капле реактива и наблюдают образование либо осадка, либо мути в месте соприкосновения двух капель, а при больших количествах алкалоида выделения осадка во всем объеме капли. Наблюдение производят на темном фоне.

Правильная оценка результатов реакций осаждения алкалоидов общеалкалоидными реактивами имеет очень большое значение. Если учесть, что реакции эти неспецифичны и чувствительность их колеблется в самых широких пределах, станет ясным, что получение мути или осадка при использовании 3—4 общеалкалоидных реактивов будет показывать наличие в исследуемом материале какого-то азотсодержащего вещества основного характера (не обязательно алкалоида). Установить, что это за вещество можно только после применения других реакций и способов исследования. Получение положительных реакций с общеалкалоидными реактивами поэтому не служит поводом для заключения о наличии в объекте исследования алкалоидов. Наоборот, отрицательный результат реакций с общеалкалоидными реактивами — отсутствие мути или осадка — дает право делать вывод о том, что при проведенном определенным способом исследовании не найдено алкалоидов и каких-либо других веществ, которые могли бы дать осадки или образовать муть с осадительными реактивами. Принято считать, что реакции с общеалкалоидными реактивами имеют в токсикологической химии только отрицательное значение. Это значит, что только при отрицательных результатах этих реакций можно сделать вывод о ненахождении алкалоидов. Получение же положительных результатов может расцениваться всего лишь как необходимость дальнейшего терпеливого и настойчивого исследования на наличие алкалоидов другими реакциями.

Реакция окрашивания важнейших в судебно-химическом отношении алкалоидов с некоторыми реактивами

Результат взаимодействия с реактивами Алкалоид	Концентрированная серная кислота	Концентрированная азотная кислота	Концентрированная серная кислота, содержащая азотную кислоту (реактив Эрдмана)	Концентрированная серная кислота, содержащая молибденовую кислоту (реактив Фреде)	Концентрированная серная кислота, содержащая ванадиевую кислоту (реактив Манделина)	Концентрированная серная кислота, содержащая формальдегид (реактив Марки)
Аконитин	—	—	—	—	—	—
Анабазин	—	—	—	—	—	—
Апоморфин	—	Фиолетовое → красно-бурое	Красное	Грязно-зеленое → синее	Сине-зеленое	Фиолетовое → черно-зеленое
Ареколин	—	—	—	—	—	—
Атропин	—	—	—	—	—	—
Берберин	Оливково-зеленое	—	—	—	—	—
Бруцин	—	Кроваво-красное → оранжевое → желтое	Красное → желтое	Красное → желтое	Красное → желтое	—
Вератрин	Желтое → оранжевое → красное → карминово-красное	Желтое → оранжевое → карминово-красное	Желтое → оранжевое → карминово-красное	Вишнево-красное	Вишнево-красное	Вишнево-красное
Героин	—	—	—	Фиолетовое → грязно-зеленое → розовое	Фиолетовое	Красное → фиолетовое
Гиосциамин	—	—	—	—	—	—
Дионин	—	—	—	Зеленое → синее	Зеленое	Синее → сине-фиолетовое
Кодеин	—	—	—	Зеленое → синеватое	Зеленое → синее	Зеленое с синеватым оттенком
Кокаин	—	—	—	—	—	—
Колхицин	—	Фиолетовое → желтое	—	—	—	—
Кониин	—	—	—	—	—	—

Алкалоид \ Результат взаимодействия с реактивами	Концентрированная серная кислота	Концентрированная азотная кислота	Концентрированная серная кислота, содержащая азотную кислоту (реактив Эрдмана)	Концентрированная серная кислота, содержащая молибденовую кислоту (реактив Фреде)	Концентрированная серная кислота, содержащая ванадиевую кислоту (реактив Манделина)	Концентрированная серная кислота, содержащая формальдегид (реактив Марки)
Кофеин	—	—	—	—	—	—
Морфин	—	Кроваво-красное → оранжево-желтое	Красное → желтое	Фиолетовое	Фиолетовое	Фиолетовое
Наркотин	Желто-зеленое → вишнево-красное (через несколько дней)	—	Красное → фиолетово-красное	Сине-зеленое → вишнево-красное при нагревании	Красное → бурое → фиолетовое	Фиолетовое → зеленое → желтое
Нарценин	—	—	—	—	Красное → фиолетовое	—
Никотин	—	—	—	—	—	—
Папаверин	—	—	Красное	Зеленое	Сине-фиолетовое	Фиолетовое
Пилокарпин	—	—	—	—	—	—
Платифиллин ¹	—	—	—	—	—	—
Скополамин	—	—	—	—	—	—
Стрихнин	—	—	—	—	Фиолетовое → сине-фиолетовое → красное	—
Тебаин	Кроваво-красное → желтое	—	Кроваво-красное → желтое	Кроваво-красное → желтое	—	—
Теобромин	—	—	—	—	—	—
Хинин	Голубая флюоресценция	—	—	—	—	—
Эзерин (физостигмин)	—	—	—	—	—	—
Эметин	—	—	—	—	—	—

Условные обозначения: — реактив не дает окрашивания с данным алкалоидом, → переход одного окрашивания в другое. В рамку взяты окрашивания, относительно характерные для алкалоида.

¹ Данные Э. И. Егоровой (кафедра токсикологической химии I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова)

Реакции окрашивания. В основе реакций окрашивания в большинстве случаев лежат следующие процессы: 1) отнятие воды, например, с помощью концентрированной серной кислоты; 2) окисление алкалоидов, например, бихроматом калия в присутствии серной кислоты; 3) одновременное окисление и отнятие воды; 4) конденсация с альдегидами в присутствии веществ, поглощающих воду, например серной кислоты.

Для получения окрашенных продуктов с алкалоидами как в токсикологической химии, так и в других областях аналитической химии наиболее часто используются следующие реактивы.

1. Концентрированная серная кислота.
2. Концентрированная азотная кислота.
3. Концентрированная серная кислота, содержащая азотную (реактив Эрдмана). К 20 мл концентрированной серной кислоты прибавляют 10 капель раствора 30% азотной кислоты в 100 мл воды.
4. Концентрированная серная кислота, содержащая молибденовую кислоту (реактив Фреде). Реактив представляет собой свежеприготовленный насыщенный раствор растертого в порошок молибдата натрия или аммония в концентрированной серной кислоте. При хранении раствор приобретает синюю окраску вследствие восстановления молибденовой кислоты, что делает его непригодным для целей обнаружения алкалоидов. Появление синей и зеленой окраски при действии реактива нехарактерно для алкалоидов.
5. Концентрированная серная кислота, содержащая ванадиевую кислоту (реактив Манделина). Свежеприготовленный раствор 0,01 г ванадата аммония в 2 мл концентрированной серной кислоты.
6. Концентрированная серная кислота, содержащая формальдегид (реактив Марки). К 1 мл концентрированной серной кислоты прибавляют каплю формалина и охлаждают. Применяется свежеприготовленный реактив.

В табл. 10 указаны результаты реакций окрашивания некоторых важнейших в токсикологическом отношении алкалоидов.

Методика проведения реакций. Часть хлороформного извлечения из щелочного раствора распределяют на 6 небольших фарфоровых чашек, которые могут быть заменены специальными фарфоровыми пластинками; хлороформ удаляют при комнатной температуре. На остатки наносят по одной капле соответствующего реактива. Окрашивание наблюдается тотчас или по истечении некоторого времени. В случаях получения окрашиваний, похожих на окрашивания с тем или иным алкалоидом, параллельно проводят контрольные опыты с чистым алкалоидом.

Оценка результатов реакций окрашивания

Одни алкалоиды дают те или иные окрашивания с перечисленными реактивами, другие окрашиваний не образуют. При использовании реакций окрашивания имеется возможность исключить некоторые алкалоиды и даже группы их из дальнейшего хода исследования, что позволяет более рационально и экономно расходовать на исследование хлороформное извлечение из щелочного раствора.

Эти реакции в ряде случаев позволяют обнаружить наличие отдельных алкалоидов и даже групп алкалоидов. Так, реакция окрашивания бруцина с концентрированной азотной кислотой является чувствительной и специфичной. При положительном результате ее делают заключение об обнаружении бруцина в объекте исследования, а положительный результат реакции с реактивом Марки ориентирует на тщательные поиски алкалоидов из группы морфина.

Несмотря на то что в некоторых (исключительных) случаях реакции окрашивания являются специфичными и чувствительными для отдельных алкалоидов, они не всегда имеют самостоятельное значение и в ряде случаев (недостаточно четкое окрашивание при исследовании органов трупа) рассматриваются как ориентировочные реакции, помогающие правильно применить определенные специфические реакции, приобретающие положительное значение только в связи с другими реакциями и наблюдениями (характерный вид остатка, результат реакций с общеалкалоидными реактивами, фармакологического исследования и т. п.).

Последнее обстоятельство в значительной степени объясняется тем, что результат взаимодействия алкалоидов с теми или иными реактивами, содержащими в своем составе главным образом концентрированную серную кислоту, требует для проведения их соблюдения ряда условий. Одним из этих условий, имеющих важное аналитическое значение, является степень чистоты исследуемого остатка от сопровождающих алкалоиды веществ, например от продуктов белкового распада, способных маскировать результат реакции за счет обугливания. Отражается на результатах реакции и количество алкалоидов в исследуемом остатке, количество воды в серной кислоте, входящей в состав реактива, наступающее разогревание при взаимодействии концентрированной серной кислоты с водными растворами, и, наконец, даже индивидуальные качества самого исследователя.

Фармакологические испытания. Существенную помощь токсикологической химии в доказательстве алкалоидов химическими методами оказывают фармакологические испытания. В ряде случаев они являются не менее чувствительными, а иногда более специфичными, чем отдельные химические реакции (см. разделы о стрихнине, атропине). В других случаях фармакологические испытания дополняют химические исследования и дают возможность с большей уверенностью делать заключения о нахождении или ненахождении того или иного вещества.

При этом эксперты-химики, работающие в судебно-медицинских лабораториях СССР и являющиеся, как правило, провизорами, могут проводить только самые несложные испытания, такие как испытание на наличие стрихнина путем нанесения исследуемого раствора на спинку лягушки. В основном же эти иссле-

дования должны производиться фармакологами, имеющими соответствующую подготовку и владеющими техникой эксперимента. Фармаколог может правильно оценить результаты исследования и сделать на их основании объективные выводы.

Большое значение для фармакологического исследования имеет чистота исследуемых объектов — отсутствие продуктов белкового распада, которые могут имитировать физиологический эффект.

Количественное определение алкалоидов. Вопрос о количественном определении алкалоидов в объектах исследования необходимо рассматривать с двух позиций.

1. Если объектами химического исследования являлись остатки лекарственных веществ, жидкости, содержащие алкалоид, такие продукты, как сахарный песок, соль и т. п., количественное определение алкалоидов при качественном обнаружении их в этих объектах обязательно, и производится согласно методам, описанным в Государственной Фармакопее и руководствах по аналитической химии и фармацевтическому анализу.

2. Если объектами химико-токсикологического исследования являлись внутренние органы трупа или другие объекты животного происхождения, изолирование алкалоидов из которых связано с большими трудностями, количественное определение в таких случаях не всегда возможно и не всегда обязательно. Последнее обстоятельство обусловлено двумя основными причинами: а) аналитическая химия алкалоидов, изолированных из относительно больших количеств биологического материала, разработана недостаточно; б) в процессе обработки биологического материала для изолирования из него ничтожно малых количеств алкалоидов происходят значительные потери этих веществ. Потери только за счет сорбции белками при исследовании по способу Стаса — Отто достигают 24—28% кодеина и морфина, 10—16% стрихнина и кокаина (Е. А. Грязнова). Значительные потери алкалоидов обусловлены также возможностью перехода некоторых из них (кофеин, стрихнин, вератрин) в кислое хлороформное извлечение.

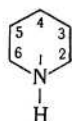
В силу указанных причин результаты определения алкалоидов в биологическом материале не отражают действительного количества их и могут давать только представление о наибольшем количестве алкалоидов (или веществ основного характера вообще) в исследуемой навеске.

КЛАССИФИКАЦИЯ АЛКАЛОИДОВ

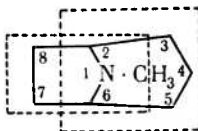
Систематического хода анализа алкалоидов по их аналитическим реакциям до настоящего времени не разработано, поэтому целесообразно алкалоиды при их химико-токсикологическом исследовании рассматривать по классам в соответствии с их угле-

родноазотным скелетом или структурой. В той или иной степени приобрели токсикологический интерес следующие алкалоиды:

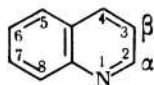
I Производные пиридина и пиперидина:



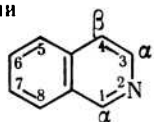
II Производные тропана, или пиперидил-пирролидина:



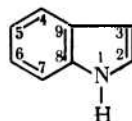
III Производные хинолина, или α - β -бензопиридина:



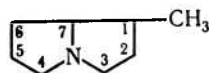
IV Производные изохинолина, или β - γ -бензопиридина:



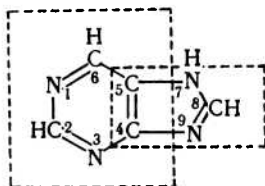
V Производные индола, или бензопиррола:



VI Производные 1-метилпирролидина (гелиотрида):



VII. Производные пурина:



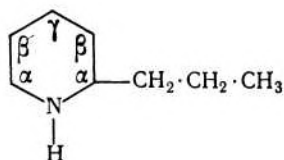
VIII. Некоторые ациклические алкалоиды.

IX. Отдельные алкалоиды неустановленного строения.

Алкалоиды, производные пиридина

Исследование на эти алкалоиды производится главным образом при наличии специальных заданий судебно-следственных органов, наводящих указаний в материалах дела, а также при наличии характерного маслянистого, иногда со специфическим запахом остатка.

Кониин



α-пропилпиперидин

Кониин — главный алкалоид пятнистого омега, болиголовы или пятнистой цикуты *Conium maculatum* L. из сем. Umbelliferae, довольно широко распространенного растения в зоне умеренного климата.

Кониин открыл Гизеке, а выделил Гофман в 1881 г., который позже установил его состав и строение. А. Ладенбург в 1886 г. осуществил синтез кониина.

Кониин — бесцветная маслянистая жидкость с сильным неприятным запахом, напоминающим запах мышиной мочи. Температура кипения 167,7—167,9° (при давлении 759 мм рт. ст.); удельный вес 0,8438; $[\alpha]_D^{20} = +15,7^\circ$.

Растворимость кониина в воде около 1%, причем в холодной воде больше, чем в горячей; поэтому растворы, насыщенные на холоду, при нагревании мутнеют. Водные растворы кониина как вторичного амина обладают резко щелочной реакцией на лакмус и осаждают гидраты окисей тяжелых и щелочноземельных металлов из растворов их солей. Кониин хорошо растворяется в разбавленных кислотах, легко растворяется почти во всех органических растворителях: петролейном эфире, бензоле, эфире, сероуглероде, несколько труднее в хлороформе. С этиловым спиртом и эфиром смешивается во всех отношениях. Без разложения перегоняется с водяным паром. На воздухе алкалоид довольно быстро бурет (окисление). При окислении кониина азотной кислотой или смесью бихромата калия и серной кислоты образуется масляная кислота.

Из методов изолирования кониина применяют дистилляцию с водяным паром из объекта исследования подщелоченного 20% раствором карбоната натрия, либо извлечение подкисленным спиртом или подкисленной водой.

Дистилляция с водяным паром удобна при исследовании свежего биологического материала. Она позволяет обнаружить 7—8 мг кониина в исследуемой навеске весом 100 г и связана с затратой 3—4 часов рабочего времени. Дистиллят собирают в 5% раствор соляной кислоты. Кониин перегоняется с первыми порциями дистиллята. С первой порцией (25 мл) дистиллята отгоняется до 38% его при содержании в навеске 50 мг кониина, со

второй порцией отгоняется всего 2—3%. Поэтому, чтобы быть уверенным в полноте отгонки малых количеств вещества, необходимо собрать 50—75 мл дистиллята.

Дистиллят подвергают трехкратному извлечению эфиром сначала из кислого, а затем из щелочного раствора. Остаток, полученный по удалении эфира из щелочного раствора, исследуют на наличие кониина. Изолированием подкисленным спиртом обнаруживается 4—5 мг кониина.

При извлечении подкисленной водой выявляют 15 мг кониина в 100 г исследуемого трупного материала.

Качественное обнаружение. 1. С общеалкалоидными реактивами кониин дает аморфные или кристаллические осадки.

Из кристаллических реакций представляют интерес продукты взаимодействия кониина с раствором йода в йодиде висмута (см. ниже) и до некоторой степени с пикролоновой кислотой. При этом вторая реакция чувствительнее (ею обнаруживается 0,035 мкг кониина при предельном разбавлении 1 : 1 000 000. Температура плавления пикролоната кониина 195,5°), но неспецифична, а потому не имеет доказательного значения.

2. Каплю исследуемого раствора или остаток по удалении хлороформа помещают в маленькую газовую камеру и вносят 1—2 капли 10% раствора едкого натра. Камеру закрывают предметным стеклом с висячей каплей раствора BiI_3 в KI . Нижнее стекло с исследуемой каплей осторожно нагревают при температуре 40—50° в течение 5—10 минут. Возгоняющийся алкалоид улавливают висячей каплей реактива. При рассматривании под микроскопом продукта взаимодействия алкалоида с реактивом можно наблюдать крупные одиночные кристаллы, ромбической формы. Открываемый минимум 3,5 мкг при предельном разбавлении 1 : 10 000.

Необходимо попытаться получить кристаллы йодвисмутата кониина непосредственно из остатка после удаления хлороформа, так как тогда чувствительность реакции выше. Кристаллы другой формы дают при тех же условиях никотин, анабазин, ареколин, пиперидин и др.

3. С кислотами кониин легко образует соли. Хорошо кристаллизующейся солью является хлоргидрат кониина. Солянокислый раствор исследуемой пробы помещают в газовую камеру или фарфоровый тигель емкостью 3 мл. Тигель закрывают предметным стеклом и в течение 20—30 минут нагревают при температуре 120—130°. Предметное стекло охлаждают влажной ватой или фильтровальной бумагой.

Хлоргидрат кониина, возгоняясь, образует на предметном стекле характерный кристаллический налет из тонких бесцветных игольчатых кристаллов. Чувствительность реакции 0,33 мкг при предельном разбавлении 1 : 100 000.

При получении нехарактерных кристаллов хлоргидрата кониина он может быть исследован дополнительно реакцией образова-

ния йодвисмутата кониина. Для этого непосредственно на возгон наносят каплю раствора йодида висмута в йодиде калия и по выпадении кристаллов тотчас или после хранения препаратов во влажной камере (до 5 часов) осадок рассматривают под микроскопом.

4. Реакции окрашивания, описанные в литературе, нехарактерны и нечувствительны для обнаружения кониина.

Токсикологическое значение. Ядовитые свойства болиголова, как и его лечебные свойства, были известны еще в глубокой древности. По свидетельству историков, греки давали государственным преступникам, осужденным на смертную казнь, в качестве яда смесь опиума с экстрактом болиголова. «Маслом» *Conium maculatum* был отравлен древнегреческий философ Сократ.

Основное количество отравлений кониином — несчастные случаи при употреблении в пищу корня болиголова вместо хрена или листьев его вместо петрушки. Имеются указания на отравления в результате смешения плодов *Conium maculatum* L. с плодами аниса. Описаны случаи отравления болиголовом детей. При выпасе скота в местах произрастания болиголова или при кормлении животных свежей травой с примесью этого растения возможны отравления домашних животных.

Признаки отравления кониином наступают быстро вследствие легкой всасываемости его. Он вызывает паралич центральной нервной системы, окончаний двигательных и чувствительных нервов (обездвиживание, потеря чувствительности), усиление секреции желез (слюнотечение, тошнота, рвота, понос), нарушение дыхания; смерть наступает от паралича дыхания.

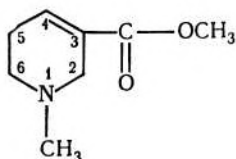
Картина отравления кониином довольно сложна. Описывают три основные формы: паралитическую (форма Сократа), бредовую и форму головокружения с расстройством зрения. Чаще всего эти формы совпадают. При испытании на лягушках кониин действует курареподобно (Гадамер).

Патологоанатомическая картина при отравлениях кониином нехарактерна. Смертельная доза кониина точно неизвестна. Н. В. Попов считает, что для человека она равна 0,5—1 г.

Из организма кониин выделяется легкими и почками, частично в измененном состоянии. Для химико-токсикологического исследования при отравлениях наиболее пригодны желудок и кишечник с содержимым, печень. Желательно подвергать исследованию также мочевой пузырь с содержимым, почки, мышечную ткань и кровь. Помощь при химическом исследовании может оказать нахождение частей растения в содержимом желудка и кишечника. Особенно характерны плоды болиголова.

В органах трупа кониин может сохраняться в течение некоторого времени. А. В. Ахутиной удавалось обнаруживать кониин через 4 месяца после добавления его к биологическому материалу животного происхождения при хранении его в закрытых стеклянных банках при комнатной температуре.

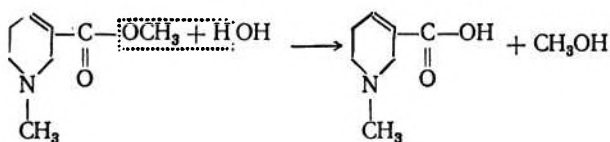
Ареколин



Метиловый эфир N-метил-
1,2,5,6-тетрагидроникоти-
новой кислоты

Ареколин — главный алкалоид арековой пальмы (*Agave catechu* L. сем. *Palmae*), родиной которой являются Малайские и Филиппинские острова. Она произрастает в Индии и на Цейлоне, культивируется в южных провинциях Китая, на островах Индонезии, в Австралии. Ареколин содержится главным образом в плодах пальмы в количестве 0,1—0,5%.

При щелочном и кислотном гидролизе ареколин легко омыляется с отщеплением CH_3OH и образованием арекаидина:



Ареколин представляет собой бесцветную густую, маслообразную жидкость, без запаха. Температура кипения 209° .

Ареколин хорошо растворяется в воде, давая растворы сильно щелочной реакции на лакмус, в органических растворителях. Как третичный амин ареколин является сильным основанием и способен осаждать гидраты окисей тяжелых металлов из их солей, а из растворов солей серебра выделять металлическое серебро. С кислотами, как органическими, так и неорганическими, ареколин легко образует соли. Все соли кристаллизуются в виде тонких игольчатых кристаллов, быстро расплывающихся на воздухе. Исключением является бромистоводородная соль, в виде которой ареколин обычно применяется.

Изолировать ареколин при химико-токсикологических исследованиях возможно тремя способами: а) дистилляцией с водяным паром; б) извлечением водой, подкисленной органической или серной кислотой; в) извлечением подкисленным спиртом. Изолируется, по данным Э. М. Бисенбаева и В. Ф. Крамаренко, соответственно 8,6—10,6%; 9,75—13,75%; 15—20% и 8,6—10,2% введенного ареколиина.

Качественное обнаружение. 1. С общеалкалоидными реактивами ареколин образует аморфные или кристаллические осадки. Отношение ареколиина к общеалкалоидным реактивам приведено в табл. 9, по данным Р. М. Терниковой.

2. Наиболее характерной и надежной реакцией для обнаружения ареколина является реакция с раствором йодида висмута в йодиде калия; образующиеся сростки кристаллов имеют точечный центр кристаллизации, а по радиусам расположены сростки кристаллов красно-оранжевого цвета. Образование сростков наблюдается при разведении 1:5000. При разведении 1:10 000 (0,2 мкг в пробе) можно наблюдать появление мелких кристаллов в форме параллелограммов, в виде буквы X и игл. Сростки кристаллов при этом характернее для обнаружения ареколина, чем отдельные кристаллы.

3. Специфичные и чувствительные реакции окрашивания для обнаружения ареколина не описаны.

Токсикологическое значение. Ареколин применяется в качестве противоглистного и слабительного средства в ветеринарии и как заменитель пилокарпина и эзерина в офтальмологии.

По своему физиологическому действию ареколин близок мускарину и ацетилхолину. Он снижает кровяное давление, усиливает слюноотделение, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, а также сужение зрачка. В малых дозах возбуждает, а в больших парализует центральную нервную систему. Наиболее сильное действие ареколин оказывает на пищеварительный канал — усиливает секрецию пищеварительных желез и вызывает сильную перистальтику кишечника.

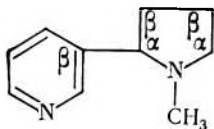
Высшая лечебная доза 0,5—1,5 мг. Ареколин очень токсичен.

В качестве антагониста при отравлениях ареколином применяется атропин.

Как и большинство алкалоидов, ареколин не дает характерных изменений в органах трупа, поэтому химико-токсикологическое исследование в таких случаях играет большую роль. При подозрениях на отравление ареколином имеет значение исследование органов желудочно-кишечного тракта и ткани мозга.

В трупе ареколин способен сохраняться некоторое время. Р. М. Терниковой удавалось обнаруживать 2 мг ареколина в 100 г органов через 3½ месяца.

Никотин



β-(N-метил-α-пирролидил) пиридин

Относится к бициклическим производным пиридина.

Никотин — главный алкалоид различных видов табака: *Nicotiana rustica*, *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana persica* семейства Solanaceae¹.

¹ Алкалоид назван никотином в честь француза Жака Нико, вырастившего в Европе в 1560 г. неизвестное до тех пор растение, семена которого он получил из Флоренции.

Содержание никотина в табаке колеблется в пределах 0,6—8% и составляет в среднем около 4%.

Никотин был впервые выделен Посселем Рейманом в 1828 г. Теннер (1893) установил формулу этого вещества. Первый синтез никотина осуществил Пикте, а затем Шпетом.

Никотин представляет собой бесцветную жидкость, почти не обладающую запахом. Температура кипения $246,1^{\circ}$ при 730,5 мм рт. ст. Показатель преломления при температуре 20° равен 1,5280; $[\alpha]_D = -169,3^{\circ}$; удельный вес (при 4°) 1,0180. Основание никотина вращает плоскость поляризации влево, соли никотина — вправо.

Никотин хорошо растворим в органических растворителях. В воде при температуре до 60° и выше 210° растворяется во всех отношениях, а в интервалах от 60 до 210° растворимость его ограничена.

Водные растворы никотина как сильного двутретичного основания обладают сильно щелочной реакцией на лакмус. С кислотами никотин образует соли, многие из которых хорошо кристаллизуются. На воздухе он быстро осмоляется и при этом буреет. Одним из продуктов окисления никотина является никотинин. При энергичном окислении никотина, например азотной кислотой, перманганатом калия, хромовой кислотой, получается никотиновая кислота.

С водяным паром никотин перегоняется без разложения. С водой он образует азеотропную смесь, перегоняющуюся при температуре $99,99^{\circ}$. Способность никотина перегоняться с водяным паром используется наряду с экстракцией водой из подщелоченных растворов при извлечении алкалоида из растений, а также при изолировании его из биологического материала животного происхождения.

Количество отгоняющегося никотина зависит от содержания его в исследуемом объекте и является величиной относительно постоянной. Добавление больших количеств хлорида натрия резко увеличивает отгонку никотина.

Никотин летуч. При выпаривании его растворов в эфире и петролейном эфире потерь его практически не обнаруживается, но при выпаривании спиртовых растворов они достигают 28%.

При химико-токсикологических исследованиях на наличие никотина применяется преимущественно изолирование подкисленным спиртом или водой, подкисленной щавелевой или серной кислотой. Предпринимались также попытки применить изолирование перегонкой с водяным паром (Л. В. Зелях, А. Ф. Рубцов). Сравнивая методы изолирования никотина при химико-токсикологических исследованиях, С. И. Баик установила, что изолируется соответственно 23,5—30%, 22,5—30%, 47—58% и 21—25% введенного в объект никотина. Максимальные условия экстракции создаются при pH 9,0. Хлороформ при этом экстрагирует 96—98% алкалоида.

Качественное обнаружение. 1. Для химико-токсикологических целей прежде всего нужно отметить отношение его к общеалкалоидным реактивам (см. табл. 9).

2. Характерный кристаллический осадок оранжево-красного цвета с никотином дает раствор BiI_3 в KI. Кристаллы имеют форму ромба. Характерны сроки кристаллов, напоминающие по своему виду летящих птиц или букву X. При меньших концентрациях образуются иглы, раздвоенные на концах, и сростки в виде буквы K. Чувствительность реакции 1 мкг при предельном разбавлении 1 : 40 000 (М. Д. Швайкова).

Ю. А. Горный для обнаружения никотина предлагает использовать его летучесть. Для этого остаток после удаления хлороформа из щелочного раствора помещают в небольшой тигель, закрывают его предметным стеклом, на нижнюю поверхность которого нанесена капля раствора BiI_3/KI . Тигель осторожно нагревают. В результате улетучивания никотина и поглощения его реактивом образуется кристаллический осадок йодвисмутата никотина. При рассматривании осадка под микроскопом удается наблюдать сростки кристаллов, напоминающие по своему внешнему виду букву X или летящих птиц. Реакция обнаруже-

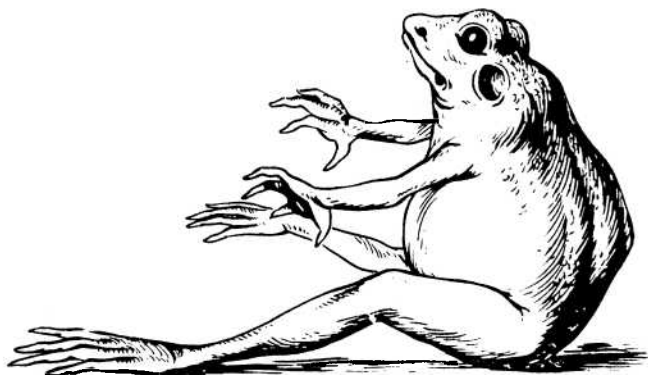


Рис. 11. Лягушка, отравленная никотином.

ния никотина в виде его йодвисмутата является лучшей для целей токсикологической химии; она применяется также при исследовании воздуха табачных производств.

3. Надежных реакций окрашивания для никотина не разработано, а описанные в литературе являются реакциями не на никотин, а на продукты его превращения. Таковы, например, реакции на пиридиновый цикл с бромцианом и бромроданом. К условиям химико-токсикологического анализа применить эти реакции не удалось, несмотря на их высокую чувствительность.

Фармакологическое испытание. Очищенный раствор (извлечение) наносят на спинку лягушки — при отравлении никотином лягушка принимает характерную позу (рис. 11). Это испытание должен производить специалист-фармаколог.

Токсикологическое значение и метаболизм. Никотин, его сернокислая соль, настои из табачных листьев и препарат никотина с серой или каким-либо наполнителем (никодуст) применяются в сельском хозяйстве в качестве контактных инсектофунгицидов. Никотин используется также в ветеринарии при лечении чесотки

и других паразитарных заболеваний кожи. Имеются указания на антибактериальное действие никотина.

В медицинской практике никотин в силу своей токсичности не применяется, но имеет большое практическое значение как основной источник получения никотиновой кислоты и ее производных.

Отравления никотином возможны как криминальные, так и случайные. На производстве имеют место отравления при вдыхании воздуха, содержащего табачную и махорочную пыль (особенно при производстве и сушке табака), а также через кожу при работе с растворами никотина или табачными настоями. В литературе описаны смертельные отравления никотином при опрыскивании растений.

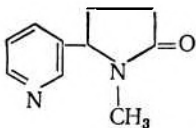
Никотин является нервным ядом и действует в первую очередь на ганглии вегетативной нервной системы, сначала возбуждая, а затем парализуя их. Он обладает также некоторым местным раздражающим действием. В случаях острого отравления никотином отмечаются головная боль, головокружение, слабость, рвота, понос, сердцебиение или замедление пульса, затрудненное дыхание, слюнотечение, сужение зрачков, охлаждение конечностей, в еще более тяжелых случаях — бессознательное состояние, тяжелая одышка, судороги. Смерть наступает от паралича дыхания и сердца.

Смертельная доза никотина, по данным различных авторов, составляет от 0,01 до 0,08 г.

Предельная концентрация табачной пыли в воздухе производственных помещений по ГОСТ 1924-27 равняется 0,003 мг/л. Отравление при курении у непривычного к табаку человека может наступить от 1—4 мг никотина.

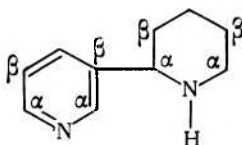
Из организма никотин выделяется с мочой, калом, а также легкими, частично потовыми и слюнными железами. Никотин обладает способностью проникать через плаценту. Обнаруживается в плоде. При внутримышечном введении крысам наибольшая концентрация его обнаруживается в головном и спинном мозге. Патологоанатомическая картина при отравлениях никотином нехарактерна.

В органах никотин сохраняется довольно долго. Вопросам распределения и биотрансформации никотина посвящена обширная литература. Основным метаболитом никотина в организме считают котинин, в малых количествах обнаружены оксикотинин и еще 6 других метаболитов.



КОТИНИН

Анабазин



α — пиперидил — β — пиридин

Анабазин относится к бициклическим производным с неконденсированными ядрами пиридина и пиперидина.

Анабазин является главным алкалоидом растения *Anabasis arhylla* L. — ежовника безлистного из сем. *Chenopodeaceae* (мареновых), широко произрастающего в солончаковых глинистых степях и полупустынях Средней Азии, Казахской ССР и Закавказья. В небольших количествах содержится в табаке.

Строение анабазина установлено А. П. Ореховым и Г. П. Меньшиковым в 1931 г. Синтез осуществлен Г. П. Меньшиковым и А. А. Григоровичем в 1936 г. Одновременно его осуществил в Австрии Шпет.

Анабазин представляет собой бесцветную маслянистую жидкость. Температура кипения 281° при 750 мм рт. ст., удельный вес при температуре 20° равен 1,0455; $[\alpha]_D = -82^\circ$. Анабазин вращает плоскость поляризации влево, а соли его — вправо.

По своим свойствам анабазин напоминает никотин. Он хорошо растворяется в воде и в большинстве органических растворителей. Водные растворы анабазина как вторично-третичного основания обладают сильно щелочной реакцией по лакмусу. С водяным паром анабазин перегоняется без разложения.

С кислотами дает соли, часто хорошо кристаллизующиеся, например, дипикрат с температурой плавления $200\text{—}205^\circ$, дипикролонат с температурой плавления $235\text{—}237^\circ$ и флуоросиликат ($C_{10}H_{14}N_2 \cdot H_2SiF_6 \cdot H_2O$) с температурой плавления 239° (с разложением).

Как вторичное основание анабазин реагирует с HNO_2 и дает с нею нитрозамины. Это свойство алкалоида положено в основу метода определения анабазина и никотина при их совместном присутствии.

Качественное обнаружение. С общеалкалоидными реактивами анабазин дает аморфные или кристаллические осадки. Наиболее характерным реактивом является раствор BiI_3 в KI , образующий с анабазином микрокристаллический осадок, состоящий из сростков красно-оранжевых кристаллов в виде пик. Чувствительность реакции 1 мкг при предельном разбавлении 1 : 40 000. Кристаллические осадки другого вида дают пиридин, хинолин, хлоргидрат морфина, хлоргидрат и сульфат атропина и гидрастинин. На границе чувствительности похожие кристаллы (отдельные в форме ромба) образуют конинин, ареколин и никотин. Однако сростки йодвисмутатов для всех этих алкалоидов различны.

Для получения микрокристаллов маленькую каплю остатка по испарении хлороформа из щелочного раствора помещают на предметное стекло и смешивают с каплей раствора BiI_3 в KI .

Через 35—40 минут кристаллы наблюдают под микроскопом. Во избежание высыхания препарата применяют влажную камеру.

Количественное определение. В 1968 г. применительно к хими-ко-токсикологическому анализу разработан спектрофотометрический метод определения (Е. А. Грязнова, Л. А. Подколзина), а в 1965—1970 гг. — фотоэлектроколориметрический (С. И. Банк и В. Ф. Крамаренко).

Токсикологическое значение. Анабазин не применяется в медицинской практике вследствие своей высокой токсичности, но, как и никотин, имеет большое значение в качестве источника для получения никотиновой кислоты и ее производных.

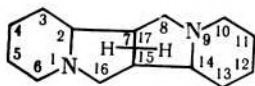
Широкое применение нашел анабазин в качестве инсектицида. В настоящее время сумма алкалоидов из *Anabasis aphylla* в виде сульфата анабазина в смеси с хозяйственным мылом (0,1—0,3% препарата и 0,4—0,8% мыла), а также в виде анабадуста (5—7 частей сульфата анабазина и 95—93 части извести пушонки, тонко измельченного мела или пылевидного лесса) применяется для уничтожения насекомых — вредителей растений. Его также используют в ветеринарии для лечения вшивости и стригущего лишая, чесотки, а также для уничтожения личинок мух у животных.

По своему физиологическому действию анабазин сходен с никотином. Он легко всасывается через кожу и слизистые оболочки, сначала возбуждает, а затем парализует окончания преганглионарных волокон вегетативной нервной системы, учащает дыхание, повышает кровяное давление. Отравление анабазином выражается в наступлении поносов, желтухи, выпадении волос. Вследствие широкого применения анабазина имели место случайные отравления им. Отмечен случай отравления со смертельным исходом 6 детей, съевших вместо «меда» смесь анабазина с хозяйственным мылом. При поедании кустарника анабазиса (местное название «ит-сигек» — собачья моча) скот очень быстро погибает (местный скот не поедает зеленых частей растения).

Анабазин выделяется из организма почками.

Патологоанатомическая картина при отравлении анабазином нехарактерна, и химико-токсикологическое исследование для доказательства интоксикации приобретает важное значение.

Па х и к а р п и н



Пахикарпин по классификации А. П. Орехова относится к алкалоидам — производным пиперидина (группа лупинана). Он является d-спартеином. Впервые выделен в 1933 г. А. П. Ореховым, М. С. Рабинович и Р. А. Коноваловой из надземных частей

софоры толстоплодной (*Sophora pachysagra* CA Mey) из сем. Leguminosae. Это растение произрастает в пустынях и предгорьях Средней Азии, образуя иногда довольно густые заросли. В посевах пшеницы софора является опасным сорняком.

Пахикарпин — бесцветная густая жидкость, быстро темнеющая и осмоляющаяся на воздухе. Температура кипения 325° (754 мм рт. ст.); $[\alpha]_D = +5,4^{\circ}$ (без растворителя) и $[\alpha]_D = +16,3^{\circ}$ (в спиртовом растворе).

Как насыщенное двутретичное основание может рассматриваться и в качестве производного хинолизидина (два конденсированных ядра пиперидина с общим атомом азота). С кислотами (с одним и двумя эквивалентами) дает хорошо кристаллизующиеся соли.

В медицинской практике широко применяется моногидрат пахикарпина — белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в спирте и хлороформе, растворимый в воде, трудно растворяется в эфире и ацетоне. Температура плавления $233-236^{\circ}$.

Пахикарпин-основание растворяется в воде. Растворимость увеличивается с повышением температуры: при 25° растворяется 0,819%, при 35° — 0,936%, при 50° — 1,17%. Хорошо растворяется в общеупотребительных органических растворителях. Перегоняется с водяным паром.

Для изолирования пахикарпина из биологического материала при химико-токсикологических исследованиях применяют извлечение подкисленным спиртом или подкисленной водой. В. П. Крамаренко и С. У. Закалик изучали возможность изолирования пахикарпина из биологического материала водой, подкисленной до pH—2,5 серной кислотой. В качестве органических растворителей для экстрагирования алкалоида сравнивали изоамиловый спирт, хлороформ, дихлорэтан и бензол. В случае экстрагирования хлороформом и изоамиловым спиртом им удавалось определить 80—90% пахикарпина, содержащегося в водном растворе. Максимум экстрагирования достигается при pH—9,8—10,8. Н. И. Вестфаль разработала быстрый метод изолирования пахикарпина электродиализом, а В. В. Михно — электрофорезом. Метод электродиализа позволяет обнаружить 1—2 мг пахикарпина в 100 г биологического материала.

Качественное обнаружение. Пахикарпин образует осадки с общеалкалоидными осадительными реактивами. Чувствительность реакции с раствором CdI_2 в KI (реактив Марме) составляет 16 мкг при предельном разведении 1 : 62 500.

1. При исследовании остатков порошков к водному раствору препарата добавляют равное по объему количество 10% серной кислоты, 2—3 мл хлороформа и 2—3 капли 1% раствора нитрита натрия — при взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

2. Часть исследуемой хлороформной вытяжки упаривают при комнатной температуре до объема 1—2 мл, а затем переносят на полоску фильтровальной бумаги размером 2×3 см, для чего края полоски поочередно погружают в исследуемый раствор. По удалении хлороформа бумагу обрабатывают парами брома над склянкой с бромной водой — в присутствии пахикарпина появ-

ляется интенсивное желтое окрашивание, через 20—30 секунд бумагу помещают в пары аммиака и держат до исчезновения желтой окраски. При дальнейшем нагревании на водяной бане или осторожном над пламенем горелки на полоске бумаги, помещенной в фарфоровую чашку, в присутствии пахикарпина появляется розовое или красноватое пятно, усиливающееся через 2—3 минуты. Реакция позволяет обнаруживать 0,25 мг йодгидрата или 0,16 мг основания пахикарпина.

С целью повышения чувствительности реакции красное, буроватое и даже сероватое пятно целесообразно рассматривать в фильтрованном ультрафиолетовом свете (фильтр УФС-3). При этом наблюдается красная или оранжевая флуоресценция. Бром должен быть тщательно удален, так как он гасит флуоресценцию (В. Д. Яблочкин). При равных условиях не дают розового окрашивания стрихнин, бруцин, морфин, кодеин, папаверин, саль-солин, атропин, кокаин, кофеин, хинин, вератрин, никотин, конинин, резерпин, антипирин и промедол (В. Д. Яблочкин).

3. Остаток по удалении хлороформа из щелочного раствора смешивают с 1—2 каплями 0,1 н. (при больших количествах остатка берут большее количество) кислоты раствора соляной кислоты и 1—2 каплями раствора йода в йодиде калия — через 5—30 мин, чаще по краям капли, образуются сrostки из золотисто-желтых и золотисто-зеленых кристаллов; они по внешнему виду напоминают дубовые листья. Чувствительность реакции 4,2 мкг при предельном разбавлении 1 : 7000. Реакция применима для исследования биологического материала.

4. К исследуемому остатку на предметном стекле добавляют каплю реактива, состоящего из 5% раствора HAuCl_4 , концентрированной соляной кислоты и ацетона (1 : 1 : 1), и 3—4 кристалла бромида калия — при наличии пахикарпина образуется красный осадок из кристаллических сrostков. Чувствительность реакции 20 мкг при предельном разбавлении 1 : 5000.

5. В. В. Зимнухов описал три микрокристаллических реакции на пахикарпин: с роданидом кобальта — прямоугольные пластинки и сrostки из них голубого цвета (открываемый минимум 1,5 мкг) с медно-йодидной комплексной солью — крупные пучки из желтых кристаллов (открываемый минимум 25 мкг) и с 0,5% раствором пикриновой кислоты — сrostки из желто-зеленых призм (открываемый минимум 5 мкг). Реакции применимы для исследования биологического материала.

Количественное определение. Для количественного определения пахикарпина в моче Л. И. Гребенник предложил использовать реакцию с феноловым реактивом. Эта же реакция была положена в основу фотоколориметрического метода определения пахикарпина при изучении условий экстракции пахикарпина из водных растворов органическими растворителями.

В 1968 г. (Карташова Л. Х. и Конюшко В. С.) применительно к химико-токсикологическому анализу предложен метод экст-

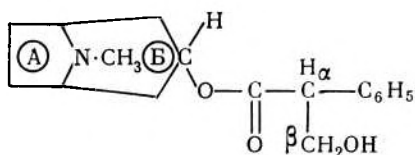
рационно-фотометрического определения пахикарпина на основе реакции с бромфеноловым синим при pH 9,0. Определение алкалоида производилось после изолирования его по методу Крамаренко.

Токсикологическое значение. В медицинскую практику пахикарпин был введен в 1952 г. после исследований М. Д. Машковского и Л. Е. Рабкиной. Он применяется при лечении облитерирующего эндартериита, при ганглионитах, мышечной дистрофии, оказывает тормозящее действие на вегетативные ганглии. Пахикарпин обладает способностью повышать тонус и усиливать сокращения мускулатуры матки, поэтому используется в акушерской практике в качестве родоускоряющего средства. Пахикарпин не кумулируется организмом и выводится почками через 6—20 часов в количестве 32—52%, по данным Л. И. Гребенника, и 67—99% по данным З. Я. Аничковой.

Признаки отравления пахикарпином появляются через $1\frac{1}{2}$ —3 часа. Отмечаются слабость, головокружение, тошнота, рвота, боли в нижней части живота, затрудненное дыхание, помрачение сознания, похолодание рук и ног. Объективно наблюдается цианоз, расширение зрачков, в некоторых случаях — клонико-тонические судороги. Клиническая и морфологическая картины отравления неспецифичны для пахикарпина и характерны для смерти от асфиксии. Химико-токсикологическое исследование мочи больного или внутренних органов трупа приобретает поэтому важное значение для диагноза отравления или установления причины смерти.

Алкалоиды, производные тропана

Атропин и гиосциамин



Атропин является сложным эфиром спирта тропина и троповой (α -фенил- β -оксипропионовой) кислоты. Атропин выделен почти одновременно Мейном, а также Гейгером и Гессе в 1833 г. из корня красавки — *Atropa belladonna* L. сем. Solanaceae, содержащего от 0,5 до 1,32% алкалоидов.

Гиосциамин является стереоизомером атропина. Выделен Гейгером и Гессе в 1833 г. из белены — *Hyoscyamus niger* L. Затем был найден в разных видах *Hyoscyamus*, *Datura* (*D. aborea* L., *D. stramonium* L. и др.), *Scopolia*, *Mandragora* и *Duboisia*. Гиосциамин является главным алкалоидом сем. Solanaceae. Под влиянием щелочей на спиртовой раствор или при

нагревании до температуры 110° гиосциамин легко переходит в атропин.

Главным источником получения гиосциамина и атропина в СССР является корень скополии кавказской — *Scopolia carniolica*, содержащей 0,5—0,6% алкалоидов (гиосциамина до 0,4—0,5%, скополамина 0,08%).

Атропин-основание, полученный при кристаллизации из спирта или хлороформа, представляет собой бесцветные призматические кристаллы. Температура плавления $115\text{—}117^{\circ}$. Оптически не активен, в воде растворяется с трудом (в 600 частях холодной и 60 частях кипящей воды), растворим в 60 частях эфира, легко — в этиловом спирте, бензине, амиловом спирте и хлороформе. Хорошо растворяется в подкисленной воде. Водные растворы атропина-основания обладают щелочной реакцией на лакмус. Большинство солей атропина не кристаллизуется. Кристаллической солью атропина является его сульфат.

Гиосциамин из спирта кристаллизуется в виде игл. В воде растворяется несколько лучше, чем атропин, в бензине и эфире — труднее. Водные растворы гиосциамина обладают щелочной реакцией на лакмус. Температура плавления $109,5^{\circ}$, $[\alpha]_D = -22^{\circ}$ в 50% спирте. Вращает плоскость поляризации влево. Гиосциамин легко растворяется в кислотах, давая соли, которые большей частью не кристаллизуются. Соли алкалоида растворяются в воде и спирте, но не растворяются в органических растворителях.

По химическим свойствам атропин и гиосциамин не отличаются друг от друга.

Качественное обнаружение. 1. С общеалкалоидными реактивами атропин в присутствии 1% соляной кислоты дает аморфные осадки. Наиболее чувствителен к атропину раствор йода в йодиде калия.

2. В качестве частной реакции обнаружения атропина применяется реакция Витали — Морена, основанная на нитровании троповой кислоты — одного из продуктов омыления атропина — и обнаружении полученных при этом полинитропроизводных. Остаток по удалении хлороформа после извлечения из щелочного раствора обрабатывают в фарфоровой чашке несколькими каплями концентрированной азотной кислоты и осторожно выпаривают на водяной бане досуха. Такую обработку повторяют не менее 3 раз. Сухой остаток растворяют в нескольких каплях ацетона и вносят в него 1—2 капли свежеприготовленного спиртового раствора едкого кали (или натра) — при наличии атропина появляется фиолетовое окрашивание.

Чувствительность реакции 1 мкг (Гадамер) 0,025 мкг (Кларк). Реакция не является специфичной для атропина. Такое же окрашивание получается с гиосциамином, скополамином, а также с вератрином, стрихнином, апоморфином и рядом других азотсодержащих соединений, имеющих в своей структуре бензольное кольцо. При исследовании стрихнина, аморфина и вератрина фиолетовая окраска исчезает быстрее и имеет несколько иной оттенок. Поэтому при отрицательном результате реакции можно говорить о ненахождении атропина, при положительном же ре-

зультате необходимо подтвердить обнаружение атропина другими реакциями.

3. Остаток растворяют в 1 капле 0,1 н. HCl на предметном стекле и соединяют с каплей свежеприготовленного 1% раствора соли Рейнеке $[(\text{NH}_4)\text{Cr}(\text{SCN})_4(\text{NH}_3)_2]$ — выделяется аморфный осадок, быстро кристаллизующийся при стоянии в сростки кристаллов сиреневого цвета. Концы кристаллов ромбовидные. Чувствительность реакции 0,1 мкг при предельном разведении 1 : 200 000.



Рис. 12. Реакция глаза кошки на введение атропина.

Фармакологическое испытание. Остаток после извлечения из щелочного раствора наносят на конъюнктиву глаза кошки или белой мыши. Для этого часть остатка растворяют в 1—3 каплях 1% раствора соляной кислоты и полученный раствор выпаривают без нагревания на часовом стекле. Затем остаток растворяют в 1—2 каплях воды и при помощи пипетки раствор наносят на слизистую оболочку (конъюнктиву) одного глаза кошки и наблюдают расширение зрачка. Другой глаз животного является контролем (рис. 12). Разница в величине зрачков особенно наглядна при поднесении к глазам яркого источника света. Расширение зрачка наступает обычно через 20—60 мин. Чувствительность реакции 0,02 мг. При очень малых количествах остатка реакцию удобнее производить на глазе белой мыши, но такое испытание требует большей подготовки и должно производиться фармакологом.

Токсикологическое значение и метаболизм. Токсикологическое значение атропина определяется как широким применением его в медицинской практике (возможность передозировки), так и широким распространением растений, содержащих производные тропана (отравление частями растений).

В медицине атропин применяется в глазной практике как средство, расширяющее зрачок (медриатическое), а также как спазмолитическое при бронхиальной астме, спастических коликах и т. п.

Токсическое действие атропина и других алкалоидов этой группы характеризуется возбуждением, выражающимся в галлюцинациях, повышенной подвижности, громком бессознательном разговоре, смехе и т. п.; после такого возбуждения наступает угнетение. Атропин парализует также окончания парасимпатических нервов, иннервирующих мускулатуру (глаз, сердца, легких, желудка, кишечника), и железы (слюнные, потовые и др.). Впоследствии наступает расширение зрачков, сохраняющееся часто даже после смерти, нарушение зрения, сухость в носу, хрипота, кожа становится сухой и горячей; обнаруживаются и другие признаки отравления.

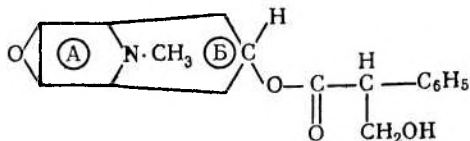
Смертельная доза для человека 0,1 г. Из организма атропин выводится с мочой.

Картина вскрытия трупа обычно малохарактерна. В доказательстве отравлений важную роль может сыграть судебно-фармакогностическое исследование остатков частей растений, если они найдены в желудке. Особенно характерны семена растений.

В отношении сохраняемости атропина в организме данные противоречивы. Одни исследователи считают, что атропин разрушается быстро, другие указывают, что он способен сохраняться в трупе после смерти до 3 недель и более. Л. И. Гельгесен и А. Ф. Рубцов показали, что атропин может сохраняться в биологическом материале животного происхождения до 2 лет. Изолирование производилось методом Крамаренко, качественное обнаружение — реакцией Витали — Морена и фармакологической пробой.

Биотрансформация атропина варьирует от одного вида животного организма к другому. Поскольку атропин является сложным эфиром, он прежде всего в организме подвергается гидролизу с образованием тропина и троповой кислоты (у кроликов, крыс и кошек этот процесс происходит под влиянием энзимы атропинэстеразы). Меченный C^{14} в троповой кислоте атропин у крыс и мышей на 80—90% и 50—60% (соответственно) выделяется через 48 часов. Около 50% дозы представляет собой неизмененный атропин, ~1—2% троповую кислоту и более 30% — неизвестные метаболиты. Троповая кислота, введенная мышам и крысам, выделяется с мочой в неизмененном виде.

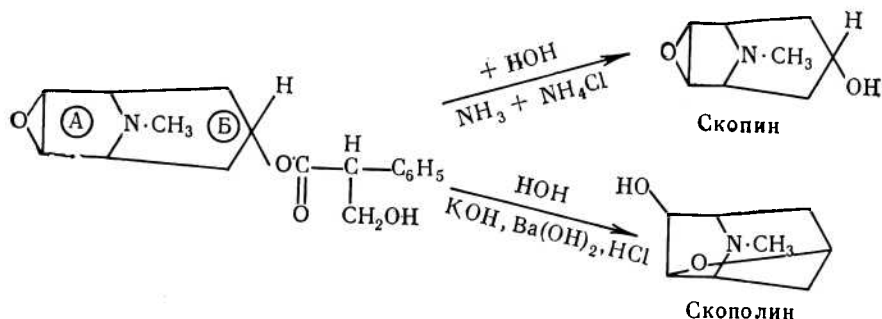
Скополамин



По химической структуре скополамин является сложным эфиром спирта — скопина и троповой кислоты. В растении сопутствует гиосциамину и другим химически близким ему алкалоидам, являясь одним из главных алкалоидов.

Скополамин — твердое кристаллическое вещество, кристаллизуется с одной молекулой воды. Температура плавления 59° ; $[\alpha]_D^{20} = -28^{\circ}$; легко подвергается рацемизации, особенно в присутствии щелочей, и дает рацемический скополамин. Температура плавления моногидрата 56° , безводного скополамина $82-83^{\circ}$. Трудно растворяется в воде и легко в органических растворителях. Образует хорошо кристаллизующиеся соли. В медицине применяется в виде бромгидрата, представляющего собой бесцветные прозрачные кристаллы, температура плавления $192-196^{\circ}$, легко выветривающиеся на воздухе. Растворяется в воде (1:5), спирте, хлороформе, не растворяется в эфире. Водные растворы скополамина при стоянии частично омыляются.

Под влиянием кислот и щелочей скополамин подвергается гидролизу, образуя скополин (температура плавл. 110°) и троповую кислоту.



Качественное обнаружение. 1. Из частных реакций обнаружения скополамина заслуживает внимания лишь реакция Витали — Морена, но она неспецифична.

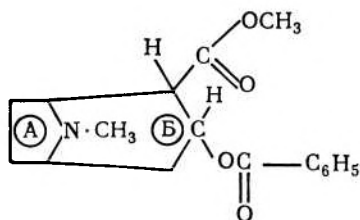
В. Т. Позднякова рекомендует микрокристаллические реакции получения рейнеката, бромо- и хлороаурата скополамина.

Токсикологическое значение. Скополамин применяется в качестве успокаивающего и снотворного средства при состояниях моторного возбуждения, маниакальных состояниях, бессоннице.

По физиологическому действию скополамин напоминает атропин. Однако у скополамина более выражено действие на центральную нервную систему, а парасимпатический эффект менее стоек и проявляется лишь при больших дозах препарата. Физиологический эффект левого изомера скополамина в 2 раза больше, чем рацемата.

Смертельной дозой считают 0,1 г скополамина, но отмечается и повышенная чувствительность к нему (Э. Штаркенштейн, Э. Рост и И. Поль).

Кокаин



Кокаин — дважды сложный эфир спиртокислоты экгонина, метилового спирта и бензойной кислоты.

Кокаин является главным алкалоидом листьев *Erythroxylon coca* Lam. сем. *Erythroxylaceae*, произрастающего в Южной Америке и культивируемого на Яве, Цейлоне и в Индии. Содержание кокаина в листьях до 1%. Молодые листья содержат кокаина больше, чем старые (до 2%).

Кокаин открыт Ниманом в 1860 г., а в 80-х годах введен во врачебную практику. Строение выяснено в 1898 г., подтверждено синтезом в 1902 г.

Кокаин-основание при кристаллизации из спирта представляет собой призматические кристаллы. Температура плавления 98°; $[\alpha]_D = -71,95^\circ$ (в водном растворе). Растворимость кокаина по Мюллеру в воде 1:563, этиловом спирте 1:8,6, эфире, насыщенном водой, 1:2,9, в воде, насыщенной эфиром, 1:394, бензоле 1:1, в хлороформе 1:1, в уксусноэтиловом эфире 1:1.

Водные растворы кокаина обладают слабощелочной реакцией по лакмусу. Основание кокаина легко растворяется в разбавленных кислотах. Соли кокаина являются аморфными или кристаллическими веществами. Медицинское применение имеет хлористоводородная соль кокаина — бесцветные игольчатые кристаллы. Температура плавления 195°. При кристаллизации из воды получается соль, содержащая две молекулы воды. Кокаина хлоргидрат очень легко растворяется в воде (1:0,5), спирте (1:10), эфире (1:4), хлороформе (1:0,5).

Качественное обнаружение. 1. С общеалкалоидными реактивами кокаин в присутствии 1% соляной кислоты образует аморфные осадки. Наиболее чувствительными реактивами являются фосфорно-вольфрамовая кислота (1:1 000 000), раствор BiI_3 в KI (1:160 000), раствор I_2 в KI (1:100 000) и фосфорно-молибденовая кислота (1:50 000).

Пикриновая кислота образует с кокаином кристаллический осадок при разведении 1:1400—1:1500.

2. При достаточных количествах кокаина, что может иметь место, например при исследовании порошков, можно сделать попытку определить кокаин по продукту его гидролиза — бензойной кислоте. Для этого проводят следующие реакции:

а) около 0,2 г вещества смешивают с 2—3 мл концентрированной серной кислоты, 2—3 мл этилового спирта и в течение 5 минут нагревают на водяной бане — ощущается характерный запах бензойно-этилового эфира. Запах особенно хорошо ощутим, если

реакционную смесь вылить в 5—10-кратный объем холодной воды;

б) при еще больших количествах алкалоида его осторожно, не допуская обугливания, нагревают с концентрированной серной кислотой и раствор выливают в воду — выделяется бензойная кислота. Осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством ледяной воды, высушивают между листами фильтровальной бумаги, а затем определяют по способности давать возгоны кристаллов с температурой плавления 122—124,5° и образованию бензойно-этилового эфира при нагревании с 1 мл абсолютного спирта и 1 мл концентрированной серной кислоты.

Таковыми количествами алкалоида, которые необходимы для этих реакций, эксперт-химик почти никогда не располагает, а потому для целей химико-токсикологического анализа применяют микрокристаллические реакции.

3. Часть остатка, полученного по испарении щелочной хлороформной вытяжки, растворяют в 1—2 каплях 1% соляной кислоты, переносят на предметное стекло, выпаривают и высушивают при комнатной температуре. (Нагревание даже на водяной бане ведет к разложению кокаина.) Обработку соляной кислотой производят 4—5 раз. К сухому остатку прибавляют каплю 1% раствора перманганата калия. Через 15—20 мин образуется кристаллический осадок, состоящий при наблюдении под микроскопом из красно-фиолетовых прямоугольных и квадратных пластинок, а также различной степени сложности сростков из пластинок. Открываемый минимум 4 мкг при предельном разведении 1:10 000 (М. Д. Швайкова).

Кристаллические осадки другого вида с перманганатом калия дают аконитин, берберин, гидрастинин, котарнин, скополамин и тропакочаин.

Фармакологическое испытание. Для большей доказательности заключения о нахождении кокаина в объектах исследования производят опыт на животном. Остаток по испарении хлороформа из щелочной хлороформной вытяжки растворяют в 1—2 каплях 1% раствора соляной кислоты и выпаривают при комнатной температуре. Сухой остаток растворяют в нескольких каплях воды и вводят (как при исследовании на наличие атропина) в глаз кошки, лягушки или белой мыши. В присутствии кокаина наблюдается расширение зрачка. При исследовании таких объектов, как остатки порошка, пилюли (но не внутренние органы трупа и не рвотные массы), каплю раствора наносят на язык — появляется характерное онемение, потеря чувствительности.

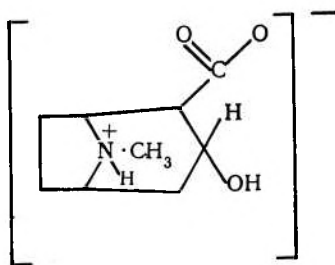
Токсикологическое значение и метаболизм. Кокаин является ценным местноанестезирующим средством и применяется в глазной практике и для смазывания слизистой оболочки носоглотки. При приеме кокаина может возникнуть тяжелейшая наркомания — кокаинизм. Кокаин очень токсичен. Смертельная доза его

по Кункелю и Коберту, составляет 1,2 г, хотя смерть может наступить и от приема 0,1—0,3 г. Симптомы отравления кокаином разнообразны и характеризуются действием как на центральную, так и на периферическую нервную систему. Действие кокаина проявляется в виде опьяняющего веселья, галлюцинаций, позднее появляются бред, страх, притупление или потеря ощущения вкуса, слуха, зрения, расширение зрачков и понижение аккомодационной способности, конвульсии, паралич.

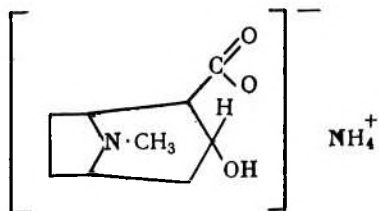
Кокаин вызывал многочисленные отравления. В настоящее время вследствие все большей замены его синтетическими анестетиками он сравнительно редко встречается как яд при химико-токсикологических исследованиях.

Патологоанатомическая картина малохарактерна. Судьба его в организме достаточно не изучена, хотя известно, что в печени животных под влиянием ферментов он прежде всего омыляется сначала с образованием бензоилэкгонины, а затем экгонины и бензойной кислоты, которые обладают меньшей, чем кокаин, фармакологической активностью. Обнаружение кокаина в органах трупа возможно только через непродолжительное время после наступления смерти. Максимальные сроки, указанные в литературе, не превышают 3 недель.

Экгонин — продукт гидролиза кокаина в трупе — образует в кислом растворе «внутреннюю» соль:

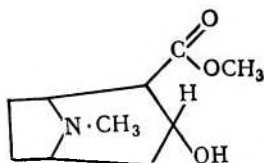


В щелочном растворе образуется соль карбоновой кислоты:



В силу этого экгонин не извлекается ни из кислого, ни из щелочного раствора. Для доказательства в трупном материале

экгонин необходимо перевести в метиловый эфир, который извлекается хлороформом:

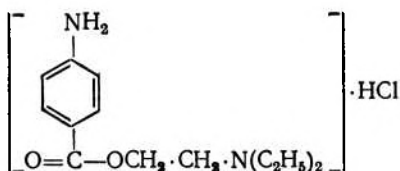


Для обнаружения метилового эфира экгонина разработана микрокристаллическая реакция, основанная на взаимодействии его с фосфорно-молибденовой кислотой, — образуются сферические сростки из желто-зеленых призматических кристаллов. Чувствительность реакции 0,05 мг (М. Д. Швайкова).

Синтетические заменители кокаина

Из синтетических заменителей кокаина наибольшее токсикологическое значение приобрели новокаин и дикаин.

Новокаин



Гидрохлорид β-диэтиламиноэтилового эфира пара-аминобензойной кислоты.

Бесцветные кристаллы без запаха, горько-вяжущего вкуса. При нанесении чистого препарата на кончик языка возникает чувство онемения.

При химико-токсикологическом анализе новокаин изолируется из биологического материала подкисленным спиртом или подкисленной водой с последующей экстракцией органическим растворителем из щелочного раствора.

Качественное обнаружение. 1. К исследуемому раствору прибавляют соляную кислоту и 1% раствор нитрита натрия (до тех пор, пока не начнет окрашиваться бумажка, смоченная раствором йодида калия и крахмальным клейстером). Спустя 5—10 минут жидкость подщелачивают раствором едкого натра и прибавляют свежеприготовленный щелочной раствор β-нафтола — наблюдается красное или красно-оранжевое окрашивание (азокраситель).

2. При добавлении к раствору новокаина насыщенного раствора нитрита натрия осадок не выделяется.

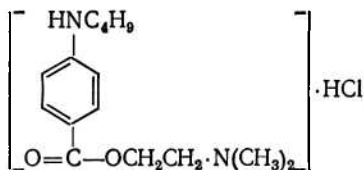
3. Перманганат калия при взаимодействии с новокаином моментально обесцвечивается.

4. К исследуемому раствору прибавляют раствор йодида свинца в йодиде калия (KPI_3). Полученный осадок, состоящий из рыхлых скоплений кристаллов, сравнивают под микроскопом с кристаллами, полученными из чистого новокаина.

5. С раствором йодида висмута в йодиде калия новокаин образует характерный кристаллический осадок, состоящий из прямоугольных пластинок красно-бурого цвета.

Токсикологическое значение и метаболизм. Новокаин является местноанестезирующим средством. Отравления им связаны лишь с его медицинским применением (передозировка, идиосинкразия к препарату и т. п.). Будучи введен в организм человека, он быстро поступает в кровь и в течение 24 часов выделяется мочой. При этом только $\sim 2\%$ его выводится в неизменном состоянии. Около 90% вещества выделяется в виде метаболитов — продукта его гидролиза п-аминобензойной кислоты, частично ацетилированной, и диэтиламиноэтанола.

Дикаин

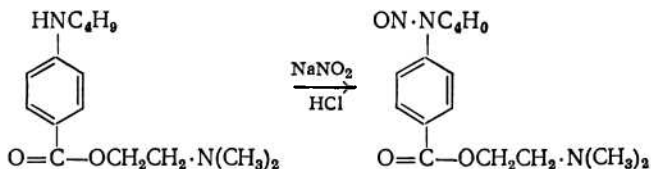


Гидрохлорид β-диметиламиноэтилового эфира пара-бутиламинобензойной кислоты.

Дикаин — желтоватый кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса, хорошо растворим в воде и спирте, нерастворим в эфире.

Изолируется из биологического материала подкисленным спиртом или подкисленной водой, а затем органическим растворителем из щелочных растворов.

Качественное обнаружение. 1. При взаимодействии растворов дикаина с 30% раствором нитрита натрия образуется кристаллический осадок нитрозосоединения:



Под микроскопом нитрозосоединение имеет характерное кристаллическое строение — тонкие, раздвоенные на концах призмы. Чувствительность реакции 0,01 мг в пробе. Реакция применима к исследованию трупного материала и позволяет отличать дикаин от новокаина. Сравнивают под микроскопом с формой кристаллов, полученных из чистого дикаина с нитритом натрия. Ха-

рактерные кристаллические осадки образуются также с раствором бромида калия (1:1), чувствительность 0,007 мг в пробе.

2. Если остаток нагреть с концентрированной азотной кислотой, а затем ввести несколько капель спиртового раствора едкого кали, возникает кроваво-красное окрашивание (реакция Витали — Морена).

Токсикологическое значение. Дикаин широко применяется в медицинской практике как сильное местноанестезирующее средство. Он токсичнее новокаина в несколько раз. Имели место отравления, связанные с ошибочным введением дикаина вместо новокаина.

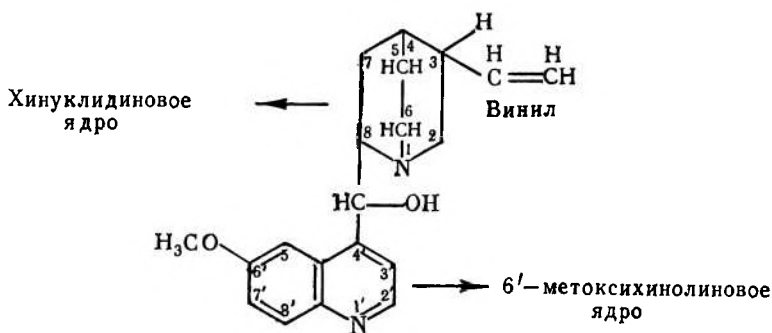
Алкалоиды, производные хинолина

Из алкалоидов, производных хинолина, наиболее ценными являются алкалоиды хинной коры. В настоящее время их выделено 24. Получаются они из коры хинного дерева *Cinchona Remija* сем. Rubiaceae, культивируемого главным образом на Яве. Содержание алкалоидов достигает 15—20%. В СССР ведутся работы по интродукции хинного дерева на Кавказе. Смесь алкалоидов из различных частей растения, культивируемого в СССР, носит название «советский хинет» и содержит 4,2% хинина, 10,5% цинхонидина, 1,3% гидрохинина, 0,026% хинидина.

Наиболее важное место среди алкалоидов хинной коры принадлежит хинину.

Хинин

В основе строения хинина лежат две связанные между собой циклические системы — хинолин и хинуклидин:



Хинин открыт русским ученым Гизе в 1816 г. В чистом виде выделен Пеллетье и Кавенту в 1820 г. В 1907 г. была окончательно установлена формула строения хинина и близких ему алкалоидов. Полный синтез хинина осуществлен в 1944 г.

Хинин-основание — белый мелкокристаллический порошок очень горького вкуса. Кристаллизуется с 3 молекулами воды. Температура плавления тригидрата хинина 57°. Безводное основание плавится при 177°.

Хинин малорастворим в воде (1:1560), но хорошо растворяется в спирте (1:0,8), хлороформе (1:1,1), несколько хуже в эфире (1:1,9), трудно рас-

творим в бензоле. Водные растворы имеют сильно щелочную реакцию, $[\alpha]_D = -158,2^\circ$. Хинин образует соли. В настоящее время их насчитывается более 100.

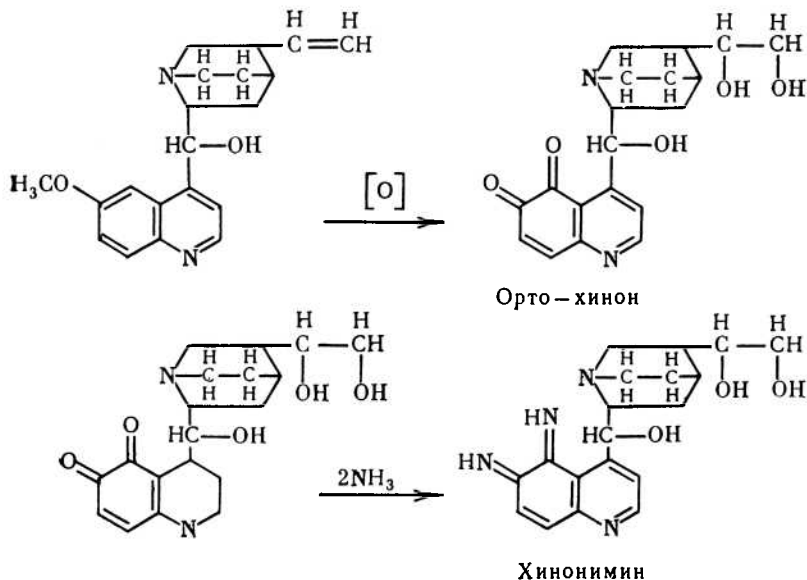
Исследование на наличие хинина производится при специальных заданиях или наводящих данных.

Качественное обнаружение. 1. С общеалкалоидными реактивами из растворов хинина, подкисленных 1% раствором соляной кислоты, выделяются осадки или муть (в зависимости от количества алкалоида в пробе) (см. табл. 9).

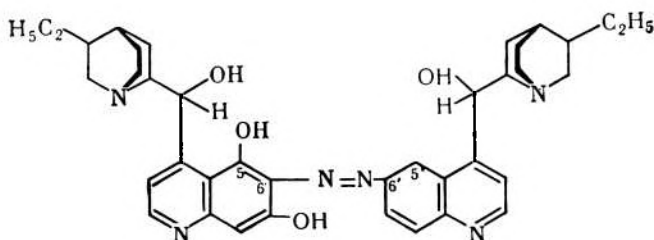
2. Характерным свойством солей хинина, особенно сульфата, является его способность флуоресцировать голубым цветом. В растворах серной кислоты 0,01 мг хинина в 1 мл дает заметное свечение. Остаток по удалении хлороформа из щелочного раствора с помощью 1—1,5 мл 10% серной кислоты переносят в пробирку. Содержимое пробирки наблюдают как в падающем, так и в отраженном свете.

3. Реакция образования таллейохина. Остаток смешивают с небольшим количеством воды (не более 1 мл). К раствору по каплям, избегая избытка, прибавляют до слабо-желтого окрашивания бромную воду, а затем несколько капель раствора аммиака — появляется ярко-зеленое окрашивание, которое при нейтральной реакции становится синим, а при добавлении кислоты — фиолетовым или красным. Зеленое вещество — таллейохин (дигидрооксидикетохинин) — экстрагируется хлороформом.

Реакция воспроизводится не всегда легко, так как результат ее зависит от концентрации исследуемого вещества, количества вводимых реактивов и др. примесей. Мешают реакции избыток бромной воды, а также антипирин и пирамидон.



С 1967 г. формула строения таллейохина рассматривается иначе, что доказано определением молекулярного веса выделенного таллейохина, элементарным его анализом, исследованием с применением инфракрасной и ультрафиолетовой спектроскопии.



4. Реакция образования эритрохинина. Остаток после извлечения хлороформом из щелочного раствора смешивают с 1 мл воды, слабо подкисленной серной кислотой, добавляют одну каплю бромной воды, одну каплю 10% раствора ферроцианида калия и по каплям до щелочной реакции водный раствор аммиака — появляется розовое окрашивание, переходящее при взбалтывании с хлороформом в слой растворителя. Окрашивание заметно еще при содержании 0,01 мг хинина в 1 мл раствора.

5. Флюоресцентный метод обнаружения хинина. Остаток в чашке растворяют в 4—5 мл 0,1 н. раствора серной кислоты. В ультрафиолетовых лучах наблюдается яркая голубая флюоресценция. Чувствительность реакции при визуальном наблюдении $8,4 \cdot 10^{-9}$ г/мл сульфата хинина. При добавлении к кислому раствору по каплям 0,1 н. раствора щелочи интенсивность голубого свечения ослабевает и при pH около 9,0 появляется флюоресценция фиолетового цвета. Этот переход объясняется тем, что хинин как двухосновное соединение имеет в растворе два иона, флюоресцирующие различно: голубой цвет флюоресценции принадлежит двухзарядному иону, а фиолетовый — однозарядному иону. Другой реакцией, кроме флюоресцентной, обнаружить этот переход так наглядно при изменении pH раствора не удастся.

К раствору сульфата хинина приливают по краям бромную воду¹ до полного гашения голубого свечения, а затем прибавляют 25% раствор аммиака до щелочной реакции по лакмусу — появляется желто-зеленое свечение, принадлежащее одному из продуктов окисления хинина. Чувствительность реакции $1 \cdot 10^{-8}$ г/мл сульфата хинина (А. И. Костякова).

Токсикологическое значение и метаболизм. Применение хинина в медицине основано на его специфической токсичности по отношению к плазмодиям — возбудителям малярии. Являясь

¹ Насыщенный раствор брома в воде разбавляют 10-кратным объемом воды.

средством, усиливающим сокращение матки, хинин неоднократно приводил к криминальным отравлениям. Смерть при отравлении хинином наступает от паралича дыхания и сердца.

Побочное общетоксическое действие хинина как лекарственного средства, проявляющееся при больших дозах в сильной головной боли, шуме в ушах, поносе, кожных сыпях, расстройстве зрения и слуха и т. п., служило поводом к детальному изучению химии хинина и синтезу антималярийных препаратов, содержащих в своей основе гетероциклическую систему хинина, а также акридина.

Будучи введен в организм, хинин претерпевает ряд превращений и выводится с мочой и частично с калом. Метаболитами хинина в моче являются 2-гидроксихинин и 2'-гидроксихинин, т. е. продукты окисления хинина в положении 2 хинуклидинового ядра и в положении 2'-хинолина.

Алкалоиды, производные изохинолина

Из алкалоидов, производных изохинолина, особое токсикологическое значение приобрела группа опийных алкалоидов. В основе молекул опийных алкалоидов лежит изохинолиновое (β, γ -бензопиридиновое) и тетрагидроизохинолиновое ядра.

Источником получения опийных алкалоидов является опий — высушенный млечный сок незрелых головок опийного мака *Papaver somniferum* сем. *Papaveraceae*.

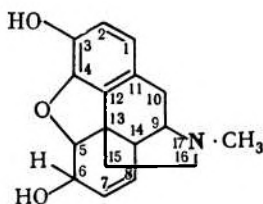
В других растениях, по данным А. П. Орехова, эти алкалоиды не найдены.

Опий представляет собой комочки или лепешки бурого цвета, горького вкуса, обладающие специфическим запахом, нерастворимые в воде. Алкалоиды в опиуме (более 20) находятся в виде хорошо растворимых в воде солей меконовой, серной и молочной кислот. Наркотин и папаверин как очень слабые основания частично встречаются в свободном виде. Содержание алкалоидов колеблется от 2—3 до 15—20%.

Культура опийного мака в СССР распространена в Средней Азии и на Украине. Много опия производится в Китае, Индии, Иране, странах Среднего Востока, на Балканах.

А. Алкалоиды, содержащие фенантренизохинолиновый цикл

Морфин



Морфин является главным действующим соединением опия. Указания на наличие в опиумных веществах, кристаллизующегося после извлечения водой встречаются еще в работах 1803 г. В 1806 г. Сертиорнер выделил алкалоид в чистом виде. Строение выяснено в 1925 г. и только в 1952 г. подтверждено синтезом.

Морфин — кристаллическое вещество. При нагревании до температуры 100° теряет молекулу кристаллизационной воды и плавится с разложением при 254°. Плохо растворим в воде (в холодной 1:5000, в кипящей 1:500) и эфире (1:7630). Эфир, насыщенный водой, растворяет морфин еще хуже (1:10600). Растворимость морфина в спирте 1:30 (в холодном) и 1:13 (в кипящем). Бензол и хлороформ также плохо растворяют морфин (1:1600 и 1:1525). Несколько лучше морфин растворяется в амиловом спирте (1:113) и уксусноамиловом эфире (1:537). Как фенол морфин хорошо растворяется в едких щелочах. Оптически активен — $[\alpha]_D^{20} = -134,0^\circ$ (из метилового спирта). Обладает сильно основными свойствами, что объясняется наличием группы $>N-CH_3$. Водные растворы морфина окрашивают лакмус в синий цвет. С кислотами образует хорошо кристаллизующиеся соли. Водные растворы солей имеют нейтральную по лакмусу реакцию. Фармакопейным препаратом является главным образом хлоргидрат морфина.

Изолирование морфина из биологического материала при химико-токсикологическом анализе производится подкисленным спиртом или подкисленной водой, при этом оба метода приводят к потерям морфина, достигающим 97—98,5% при извлечении хлороформом. Из водных растворов морфин лучше всего экстрагируется изоамиловым спиртом, примерно 73—76% при pH 8,5—9,5; хлороформом при pH 8,6—10,2 экстрагируется ~28—30% морфина.

Исследование биологического материала, содержащего морфин, с учетом pH среды в процессе изолирования и экстрагирования алкалоидов (метод Крамаренко) позволяет обнаружить в 2 раза больше морфина, чем при исследовании без учета pH среды. Л. М. Власенко для улучшения результатов исследования биологического материала на наличие морфина применила хроматографический метод выделения его на колонке катионита СДВ-3 и КУ-2 в Н-форме; последний катионит дает худшие результаты. Через колонку пропускают водное извлечение из биологического материала, подкисленное щавелевой кислотой до pH 5,0—6,0. Десорбция производится 5% водным раствором аммиака. Чувствительность обнаружения морфина увеличивается в $7\frac{1}{2}$ — $12\frac{1}{2}$ раз при использовании смолы СДВ-3 и в 3—5 раз — смолы КУ-2.

Качественное обнаружение. 1. С общеалкалоидными реактивами морфин дает осадки, чаще всего аморфные, редко кристаллические. Чувствительность морфина к общеалкалоидным реактивам показана в табл. 9.

2. Характерным реактивом для опийных алкалоидов является раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте (реактив Марки). Морфин с раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте дает красно-фиолетовое окрашивание. Такое же окрашивание образуют

кодеин и некоторые другие алкалоиды и производные морфина (табл. 10). Этой реакцией удастся обнаружить до 0,05 мкг вещества в пробе (Кларк).

3. С крупинкой молибдата натрия или аммония в концентрированной серной кислоте (реактив Фреде) тотчас получается фиолетовое окрашивание, переходящее в бледно-розовое. Чувствительность реакции 0,05 мкг в пробе.

4. Фиолетовое окрашивание, переходящее в бледно-розовое, образуется при взаимодействии с раствором ванадата натрия в концентрированной серной кислоте (реактив Манделина).

5. При добавлении к нейтральному раствору исследуемого вещества свежеприготовленного раствора хлорида окисного железа¹ появляется синее окрашивание.

Кодеин и другие производные морфина, у которых атом водорода фенольного гидроксила замещен, не дают реакции с хлоридом окисного железа, поэтому реакция с раствором FeCl_3 может служить для отличия морфина от кодеина и других алкалоидов (кроме героина).

6. Раствор йода в йодиде калия дает при наличии в остатке морфина характерный кристаллический осадок—сростки из прямоугольных пластинок красно-оранжевого цвета. Реакция протекает лучше в присутствии HCl . Чувствительность реакции 0,03 мг. Осадки другой структуры дают атропин, бруцин, гидрастинин, кофеин, пилокарпин, скополамин, стрихнин, тропакочаин, физостигмин, хинин и некоторые другие вещества.

7. Фармакологическое испытание на морфин должно производиться фармакологом.

8. Вследствие наличия спиртового гидроксила морфин обладает восстанавливающей способностью, что иногда используется в аналитической, но не в химико-токсикологической практике.

Некоторые заменители морфина

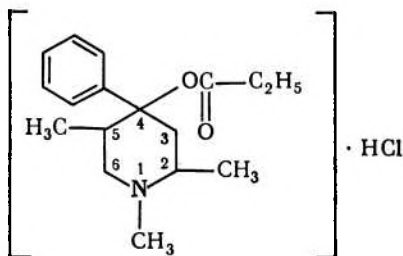
Промедол

На протяжении ряда лет химики упорно искали такие вещества, которые, обладая анальгезирующими свойствами морфина, были бы свободны от побочных эффектов, вызываемых этим алкалоидом.

За последние десятилетия таких веществ синтезировано свыше 100, но не все они имеют практическое применение.

¹ Во избежание разложения раствор хлорида окисного железа должен готовиться из сухого нерасплавшегося препарата.

Из веществ, вошедших в медицинскую практику, токсикологическое значение приобрел промедол.



1,2,5-триметил-4-пропионилокси-
4-фенилпиперидина гидрохлорид

Белый кристаллический порошок горького вкуса, растворимый в воде, спирте и хлороформе, нерастворим в эфире и бензоле. Температура плавления 107—108°.

Применяется как болеутоляющее средство при болях различного происхождения. Оказывает специфическое действие на кору больших полушарий головного мозга, понижая ее возбудимость. По характеру болеутоляющего действия промедол близок к морфину, но переносится лучше. Обладает спазмолитическим действием. Токсичнее морфина, но значительно активнее его.

Для изолирования промедола применяют экстрагирование подкисленным спиртом или подкисленной водой. Из водных растворов после обычно применяемой обработки основные количества промедола извлекаются хлороформом из щелочных и частично из кислых растворов. Границей обнаружения промедола при извлечении спиртом является 0,15 мг в 100 г биологического материала, а подкисленной водой — 0,5 мг при использовании как реакций окрашивания, так и микрокристаллической.

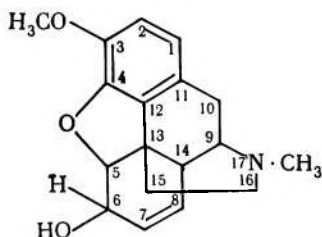
Качественное обнаружение. 1. Промедол образует аморфные осадки с общеалкалоидными реактивами: танином и раствором йода в йодиде калия — при разведении 1 : 1000, фосфорно-вольфрамовой и кремнефосфорновольфрамовой кислотами — при разведении 1 : 3000, растворами пикриновой кислоты, йодида кадмия в йодиде калия и йодида ртути в йодиде калия — при разведениях 1 : 10 000, с фосфорно-молибденовой кислотой — при разведении 1 : 30 000, а с раствором йодида висмута в йодиде калия — при разведении 1 : 60 000.

2. С раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте дает пурпурно-красное окрашивание (А. П. Ходасевич, Р. М. Терникова). Чувствительность реакции 10 мкг при разведении 1 : 3000.

Обнаружение промедола этой реакцией в загнившем биологическом материале затруднено вследствие обугливания экстрактивных веществ. Ю. А. Хомовым и Н. В. Кокшаровой для очистки и предварительной идентификации выделенного при химико-

токсикологическом анализе промедола рекомендована хроматография в тонком нейтральном слое силикагеля КСК. Система растворителей хлороформ — ацетон — 25% раствор аммиака 16:8:1. Пробег фронта растворителя 10 см. Время хроматографирования 40—50 минут. Проявление раствором BiI_3 в KI . Чувствительность обнаружения: 3 мкг вещества в пятне; $R_f=0,65—0,67$. Элюент метанол — 25% раствор аммиака 10:1. Для качественного обнаружения промедола в биологическом материале Ю. А. Хомов и Н. В. Кокшарова предложили использовать микрокристаллическую реакцию получения ализарината промедола¹, для чего остаток после удаления органического растворителя обрабатывают 1—2 каплями 0,1 н. раствора HCl и смешивают на предметном стекле с одной каплей 0,2% водного раствора ализарина красного. Через 5—10 минут, а при незначительных концентрациях через $1\frac{1}{2}$ —2 часа (при хранении во влажной камере) появляются сростки из игольчатых и узкопластинчатых кристаллов. Кристаллооптические константы: погасание прямое: $N_g=1,606$, $N_p=1,525$, $N_g-N_p=0,081$. Знак удлинения отрицательный.

Кодеин



Токсикологическое значение кодеина определяется широким применением его препаратов в медицинской практике и возможностью развития привыкания.

Кодеин-основание представляет собой кристаллическое вещество, растворимое в холодной (1:550) и горячей (1:17) воде, легко в спирте (1:2,5), эфире, хлороформе (1:0,5) и разведенных кислотах. Почти не растворяется в растворах едких щелочей. Водные растворы кодеина обладают щелочной реакцией на лакмус. Температура плавления $154—157^\circ$.

Кодеин в опиоиде содержится в пределах 0,2—1,5%.

Изолирование кодеина из биологического материала происходит легче, чем морфина. В отличие от морфина кодеин экстрагируется органическим растворителем из водных растворов, под-

¹ Реакция ранее описана В. А. Попковым для исследования фармацевтических препаратов.

щелоченных едким натром, что используется для отличия и отделения морфина и кодеина друг от друга.

Качественное обнаружение. 1. С общеалкалоидными реактивами кодеин дает аморфные, реже, кристаллические осадки (см. табл. 9).

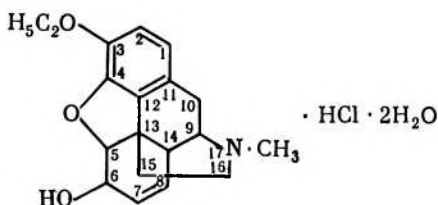
2. С раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте образует сине-фиолетовое окрашивание. Чувствительность реакции 0,05 мкг кодеина.

3. С раствором молибдата натрия или молибдата аммония в концентрированной серной кислоте появляется грязно-зеленое окрашивание, переходящее при стоянии в синее. Чувствительность реакции 0,05 мкг в пробе по Драгендорфу и 0,1 мкг по Кларку.

4. Со свежеприготовленным нейтральным раствором хлорида окисного железа кодеин в отличие от морфина окрашивания не дает — отсутствие свободного фенольного гидроксила.

Дионин

(этилморфина гидрохлорид)

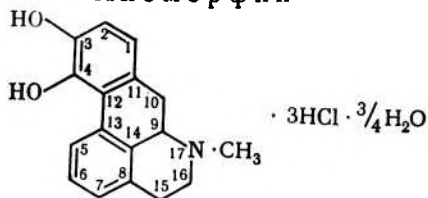


В природе этилморфин не встречается. Является синтетическим препаратом. Хлористоводородная соль этилморфина, применяющаяся в медицинской практике, кристаллизуется с двумя молекулами воды.

Этилморфин плавится при температуре 93° , кристаллизуется в виде блестящих призм, хорошо растворимых в спирте, эфире и хлороформе. В воде растворяется в соотношении 1:280. Из водных растворов при трехкратном экстрагировании хлороформом извлекается до 99% этилморфина (Б. И. Швыдкий, Л. Г. Галета).

Качественное обнаружение. Качественные реакции обнаружения дионина сходны с реакциями доказательства кодеина. Некоторым отличием может служить его отношение к раствору формальдегида в концентрированной серной кислоте—появляется зеленое окрашивание, переходящее в синее и затем в сине-фиолетовое.

Апоморфин



В природе апоморфин в свободном виде не встречается, является продуктом окисления морфина. Относится к двухатомным фенолам.

Медицинский препарат апоморфина представляет собой белый кристаллический порошок, растворимый в воде и спирте в соотношении 1 : 50, почти нерастворим в эфире и хлороформе.

Характерной особенностью апоморфина является его способность к окислению, особенно в щелочном растворе. Продукты окисления апоморфина окрашены от пурпурно-красного до зеленовато-черного цвета.

Окраска хлороформного извлечения в зеленый или грязно-зеленый цвет в процессе изолирования алкалоидов при химикотоксикологических исследованиях является обычно основанием для исследования на наличие апоморфина. Исследования могут производиться также и при специальных запросах судебно-следственных органов.

Качественное обнаружение. 1. Остаток по испарении хлороформного извлечения растворяют в воде, слабо подщелачивают карбонатом натрия и осторожно (по каплям) прибавляют спиртовой раствор йода (йодную настойку) — появляется зеленое окрашивание. При взбалтывании жидкости с эфиром последний окрашивается в пурпурно-красный цвет, а водная фаза сохраняет зеленую окраску.

2. Молибденовая кислота в присутствии концентрированной серной кислоты дает с апоморфином грязно-зеленое окрашивание. Этой реакцией обнаруживается до 0,1 мкг вещества в пробе (Кларк). Апоморфин, подвергнутый действию воздуха, может иметь слабо-фиолетовую окраску.

3. Раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте образует фиолетовое окрашивание, быстро переходящее в грязно-зеленое. Окрашивание можно наблюдать еще при содержании 0,1 мкг вещества в пробе.

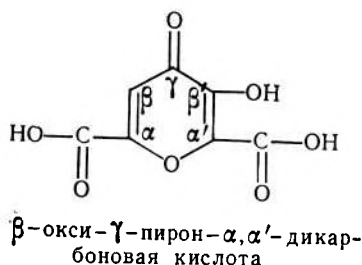
4. Раствор хлорида окисного железа дает сначала розово-красное окрашивание, которое быстро переходит в фиолетовое, а затем в черное.

Химическое доказательство отравления опиум

При обнаружении морфина может возникнуть вопрос, не является ли источником отравления опий. Опиум содержит в среднем около 10% морфина.

Обнаружение опия при наличии морфина сводится главным образом к обнаружению меконовой кислоты, с которой он связан в растении, и наркотина, сопровождающего морфин в опиине в значительных количествах. Меконовая кислота в организме довольно быстро разлагается, в связи с чем обнаружение ее не всегда возможно, особенно при поступлении сравнительно небольших количеств опия.

Меконовая кислота



Качественное обнаружение меконовой кислоты. Для специального исследования на меконовую кислоту исследуемый материал или остаток по испарении хлороформного извлечения из кислого раствора настаивают со спиртом, подкисленным соляной кислотой. Вытяжку фильтруют и выпаривают досуха.

Остаток обрабатывают водой, фильтруют и фильтрат повторно взбалтывают в делительной воронке с бензолом для удаления посторонних веществ, затем водную жидкость кипятят с избытком MgO для перевода меконовой кислоты в ее магниевую соль и горячий раствор фильтруют. К слабо подкисленному разведенной соляной кислотой фильтрату прибавляют раствор хлорида окисного железа — появляется буровато-красное или кроваво-красное окрашивание.

Окрашивание не исчезает при нагревании (отличие от ацетата железа), а также при действии золотохлористоводородной кислоты [отличие от роданида железа $\text{Fe}(\text{SCN})_3$]. Имеются указания, что меконовую кислоту можно обнаружить этим способом при наличии 0,05 г опия.

Такое доказательство меконовой кислоты возможно не столько в частях трупа, сколько в рвотных массах, остатках пищи, различных препаратах, в которые может входить опиин, и в моче. Для обнаружения опия в препаратах производят водное извлечение, в котором меконовую кислоту обнаруживают по реакции с хлоридом окисного железа, а морфин — по описанному выше методу.

Токсикологическое значение морфина, его гомологов и производных. Метаболизм. Как морфин, так и большинство его про-

изводных являются ядами центральной нервной системы, которые даже в небольших количествах действуют избирательно на кору головного мозга и центр дыхания. При малых количествах морфина и других препаратов опия происходит паралич центров коры головного мозга, воспринимающих болевую чувствительность, наступает спокойный, глубокий сон, чем обусловлено старое название «морфий» — в честь бога сна Морфея. Лишь позднее морфий стали называть морфином по аналогии с другими алкалоидами.

Характерным проявлением действия морфина на кору головного мозга является состояние эйфории, что может привести к болезненному пристрастию к этому веществу — морфинизму, крайне тяжелому заболеванию.

Морфинизм (опиомания) имеет судебное и судебно-медицинское значение, так как морфинисты способны на любое преступление, чтобы достать морфин. Количество алкалоида, переносимого ими, превышает несколько смертельных доз и может достигать до 3—4 г в сутки.

Чувствительность различных животных к морфину неодинакова. Хорошо известна закономерность: чем выше организована центральная нервная система, тем чувствительнее реагирует она на морфин.

Симптомы острого отравления морфином наступают обычно быстро, иногда уже через несколько минут, реже после 1—2 часов.

Первые симптомы отравления морфином выражаются в головокружении, затемнении сознания, сонливости, которая переходит в неудержимое стремление спать, после чего наступает потеря чувствительности, сознания, развивается коллапс. Если больному в состоянии тяжелого коллапса не была оказана помощь, то дыхание становится очень слабым и смерть при острых отравлениях наступает от паралича дыхания.

Смертельная доза морфина при приеме внутрь составляет от 0,1 до 0,5 г. Смерть может наступить и при приеме 0,06 г. Иногда человек переносит большие дозы. Очень чувствительны к морфину и препаратам опия дети. У грудного возраста детей уже одна капля опийной настойки может вызвать опасное для жизни отравление. Гадамер указывает, что при использовании отвара незрелых головок мака («чай сна», или «сок сна») нередко происходили отравления со смертельным исходом.

Кодеин и дионин благодаря введению метильной и этильной групп вместо водорода фенольного гидроксила, а также папаверина и наркотин значительно менее токсичны, чем морфин. Они обладают слабым наркотическим действием, в связи с чем являются более слабыми болеутоляющими средствами, но зато сильнее, чем морфин, парализуют средний отдел головного мозга. Токсические дозы кодеина могут привести к судорогам вследствие действия на спинной мозг. Кодеин и дионин применяются в

качестве средств, успокаивающих кашель, а дионин, кроме того, используется в глазной практике.

Апоморфин в отличие от морфина не обладает анальгетическим действием. Он оказывает сильное возбуждающее действие на центральную нервную систему и особенно на рвотный центр, расположенный в продолговатом мозгу. Это свойство используется при назначениях апоморфина в качестве рвотного и отхаркивающего, а также при лечении от алкоголизма. Большие дозы апоморфина вызывают состояние возбуждения, сильного беспокойства и могут закончиться параличом головного и продолговатого мозга.

Острое отравление апоморфином сопровождается потерей сознания, чувством удушья, рвотой. В тяжелых случаях наблюдается коллапс. Смерть наступает от паралича модулярных центров. Максимальная доза 0,01 г, однако и 0,008 г иногда могут вызвать тяжелое отравление.

Судьба морфина, а тем более его гомологов и производных в организме человека изучена недостаточно. Известно, что при острых отравлениях морфином, введенным внутривенно, он очень быстро исчезает из крови, а концентрация его в организме прогрессивно снижается. Значительная часть морфина выделяется слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, другая часть (до 30%) поступает в печень, где подвергается превращению в неядовитые соединения (глюкурониды) за счет фенольного и спиртового гидроксильных групп, в почки, легкие, желудок. В головной и спинной мозг морфин поступает в виде оксидиморфина¹. Он прочно связывается с липоидами, вызывая сильное функциональное расстройство клеток головного мозга, а затем разрушается.

Патологоанатомическая картина при отравлениях морфином (отравления другими производными этой группы сравнительно редки) нехарактерна. При отравлениях опиумом иногда обнаруживаются остатки опиума в желудке и ощущается специфический запах. Иногда наблюдаются кровь в сердце в виде сгустков, отек мозга и легких, гиперемия мозга, переполнение мочевого пузыря.

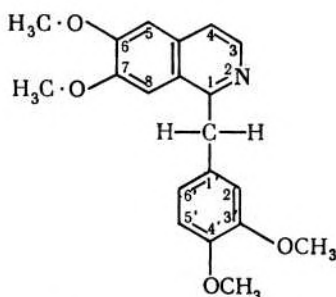
Учитывая распределение морфина в организме при отравлениях, химико-токсикологическому исследованию следует подвергать желудок и кишечник с содержимым, печень, селезенку, почки, легкие, кровь, мочу, а также головной и спинной мозг.

¹ Оксидиморфин (оксиморфин, псевдоморфин, дегидроморфин, формин) был выделен из опиума Пеллетье еще в 1835 г. Он легко образуется из морфина при действии на него окислителей [KMnO_4 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, HNO_3 и др.]. Однако при действии восстановителей оксидиморфин обратно в морфин не превращается. Оксидиморфин — бесцветный, микрокристаллический порошок, плавится при температуре 327° с разложением, труднорастворим в обычных органических растворителях, легче в анилине, пиридине, бензиловом спирте.

Б. Алкалоиды, содержащие ядро бензилизохинолина

Вторая группа алкалоидов опия, производные бензилизохинолина, имеет меньшее химико-токсикологическое значение и малочисленна. В настоящее время химико-токсикологический интерес представляет только наркотин. Вследствие большого распространения в медицинской практике приобретает токсикологическое и химико-токсикологическое значение папаверин.

Папаверин



3',4',6,7-тетраметокси-1-бензилизохинолин

Папаверин содержится в опиум в количестве 0,4—1,5%. Является слабым третичным основанием (константа диссоциации $K=8,15 \cdot 10^{-9}$). Представляет собой бесцветные ромбические призмы или иглы. Температура плавления 145—147°. Нерастворим в воде и щелочах. Трудно растворяется в спирте, легко в хлороформе. Большинство солей папаверина трудно растворяется в воде, но растворимо в спирте. Щелочи (NaOH , NH_4OH , Na_2CO_3 и NaHCO_3) осаждают папаверин из его растворов.

Хлоридрат папаверина применяется в медицине в качестве антиспазмического средства.

Как слабое основание папаверин извлекается хлороформом из щелочных и кислых растворов.

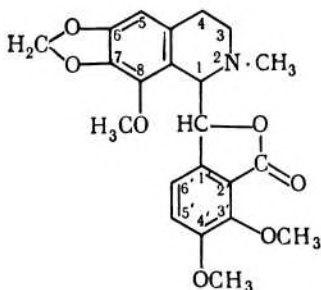
Качественное обнаружение. 1. С большинством общеалкалоидных реактивов папаверин образует осадки.

2. Из реакций окрашивания наиболее характерны следующие: а) с раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте — образуется пурпурно-красное окрашивание; б) с фосфоромолибденовой кислотой — пурпурно-красное окрашивание; в) от действия водного раствора йода папаверин окрашивается в красный цвет. Реакцией можно обнаружить до 0,1 мг папаверина.

Метаболизм. Папаверин в организме человека и животных деметилируется в положении 4', давая 6,7-диметокси-1-(4'-гидрокси-3'-метокси)-бензилизохинолин. Последний из организма че-

ловека выводится в связанном приблизительно на 99% виде с глюкуроновой кислотой.

Наркотин



Наркотин представляет собой кристаллическое вещество. Температура плавления 176°. Не растворяется в воде и легко растворяется в спирте, эфире, хлороформе, бензоле, ацетоне и этилацетате. Используется как исходное вещество для синтеза котарнина, стиптицина и гидрастинина. Является слабым третичным основанием (константа диссоциации $K = 1,5 \cdot 10^{-8}$), а потому экстрагируется как из щелочных, так и из кислых растворов.

Наркотин входит в состав алкалоидов опия в количестве 2—12%, обладает более слабым, чем морфин, действием на организм.

Химико-токсикологическое значение наркотин имеет при доказательстве наличия опия.

Качественное обнаружение. 1. Концентрированная серная кислота растворяет наркотин с желтым окрашиванием, быстро переходящим в желто-красное, а через несколько дней в вишнево-красное.

2. С концентрированной серной кислотой, содержащей следы азотной кислоты, наблюдается красное окрашивание.

3. Концентрированная серная кислота, содержащая молибденовую кислоту, вначале дает нехарактерное синевато-зеленое окрашивание, но при избытке молибдата аммония или натрия окрашивание переходит, особенно после умеренного нагревания, в вишнево-красное.

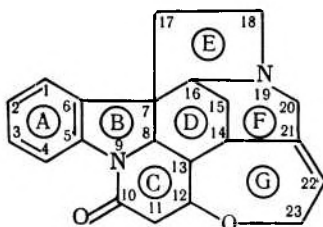
4. Концентрированная серная кислота, содержащая формальдегид, дает фиолетовое окрашивание, быстро переходящее в зеленое и желтое.

Первая реакция наиболее характерна для наркотина, но и она при наличии посторонних веществ не является достаточно доказательной. Для нахождения наркотина имеет значение предварительное отделение морфина при помощи растворения его в избытке едкого натра. Отделение основано на фенольном характере морфина. Для этого остаток после извлечения хлороформом из щелочного раствора обрабатывают небольшим количеством разведенной соляной кислоты, подщелачивают едким натром и по-

вторно извлекают небольшими порциями хлороформа. Хлороформную вытяжку фильтруют, хлороформ выпаривают и производят реакции на наркотин.

Алкалоиды, производные индола (бензопиррола)

Стрихнин



Стрихнин — главный алкалоид довольно многочисленных видов чилибухи, семейство Loganiaceae. Растения рода *Strychnos* встречаются на островах Зондского архипелага, Филиппинских островах и издавна известны своей ядовитостью.

Стрихнин выделен впервые Пеллетье и Кавенту в 1818 г. из семян *Strychnos Nux Vomica* L (рвотные орешки). В семенах *Strychnos Nux Vomica* и бобах Игнатия (*Strychnos Ignatii* Berg), содержится 2—3% стрихнина и бруцина. Из растений видов *Strychnos* выделен и ряд других алкалоидов, не имеющих токсикологического значения.

Изучением структуры стрихнина занимались ученые разных стран. Формула строения предложена в 1950 г. и подтверждена синтезом, осуществленным в 1954 г. Вудвардом.

Стрихнин-основание представляет собой кристаллическое вещество. Температура плавления 268—290° (зависит от скорости нагревания). Основание алкалоида плохо растворимо в воде (1 : 6000 при 25°) и эфире (1 : 5500 при 25°), легко растворяется в 90% спирте (1 : 110 при 25° и 1 : 28 при 60°), бензоле и очень хорошо в хлороформе (1 : 6 при 25°). Водные растворы стрихнина имеют щелочную реакцию по лакмусу и обладают горьким вкусом даже при разведении 1 : 700 000. Стрихнин образует соли с одним эквивалентом кислоты за счет третичного азота.

Фармакопейным препаратом является нитрат стрихнина — бесцветные блестящие иглы, растворимые в воде в соотношении 1 : 42, в спирте 1 : 120 и хлороформе 1 : 156 (при 25°).

Для изолирования стрихнина из биологического материала при химико-токсикологических исследованиях применяют извлечение подкисленным спиртом или подкисленной водой. Лучшее экстрагирование стрихнина и бруцина из водных растворов хлороформом достигается при pH 9,0—12,0, при этом извлекается 92—94% алкалоида.

Делались попытки применить для изолирования стрихнина из биологического материала электродиализ (Р. Фабр, С. Х. Бабиц, И. В. Соколова, Н. И. Вестфаль).

Преимущества электродиализа перед общими методами изолирования стрихнина заключаются в большей степени очистки выделенного алкалоида, сокращении расхода растворителя и рабочего времени.

Качественное обнаружение. 1. Как основание стрихнин образует аморфные или кристаллические осадки со многими общеалкалоидными реактивами (см. табл. 9).

2. Одной из наиболее характерных реакций является реакция стрихнина с бихроматом калия в концентрированной серной кислоте. Часть остатка по испарении хлороформа из щелочного извлечения смешивают при помощи стеклянной палочки в фарфоровой чашечке с каплей концентрированной серной кислоты (во избежание обугливания удобно брать смесь серной кислоты и воды в соотношении 5:1) и вносят небольшой кристаллик бихромата калия. При осторожном передвижении кристалла палочкой или при покачивании чашечки появляется окрашивание в виде характерных струек синего цвета, относительно быстро переходящих в фиолетовые, красные и затем исчезающие. Чувствительность реакции 1 мкг.

Другие окислители — двуокись марганца, перманганат калия, окись церия, феррицианид калия, перекись свинца — дают такой же эффект в результате окисления стрихнина. Отрицательное влияние на результаты реакции оказывают морфин, бруцин, антифебрин, азотная кислота, большие количества хинина.

3. Серная кислота, содержащая ванадиевую кислоту, образует со стрихнином сине-фиолетовое окрашивание, которое переходит затем в пурпурное и красное. Антифебрин дает аналогичные результаты за счет окисления. Для отличия антифебрина от стрихнина могут служить реакции перевода первого в анилин. Отрицательное влияние оказывает и большой избыток азотной кислоты, чем можно объяснить имевшие место в химико-токсикологическом анализе случаи, когда при взаимодействии сравнительно больших количеств нитрата стрихнина с бихроматом калия в присутствии серной кислоты специфического сине-фиолетового окрашивания не наблюдалось.

4. Концентрированная серная кислота, содержащая азотную, концентрированная серная и молибденовая кислоты и концентрированная серная кислота, содержащая формальдегид, окрашиваний со стрихнином не дают.

5. Как органическое вещество, содержащее бензольное кольцо, стрихнин способен нитроваться. При выпаривании с азотной кислотой остатка, содержащего стрихнин, образуется нитропроизводное. При действии аммиака на сухой остаток после выпаривания кислоты наблюдается оранжевое, а от действия спирто-

вого раствора едкого кали — красно-фиолетовое окрашивание (см. реакцию Витали — Морена на атропин).

Фармакологическое испытание. Часть остатка после удаления хлороформа из щелочного извлечения обрабатывают 1—2 мл 1% раствора соляной кислоты. Раствор осторожно выпаривают досуха на водяной бане при температуре 50—60°. Остаток растворяют в 1—2 мл воды — реакция раствора на лакмус при этом должна быть нейтральной. Двух по возможности одинаковых лягушек помещают на отдельные тарелки и закрывают большими воронками. Через воронку на спинку одной из лягушек (другая лягушка служит контролем) наносят из пипетки каплями испытуемый раствор, рассчитывая нанесение капель так, чтобы последующая попадала на кожу лягушки тогда, когда первая капля уже всосалась.

Через некоторое время наблюдается усиление рефлексов при прикосновении к лягушке каким-либо предметом. Затем начинаются тетанические судороги, сначала от прикосновения к лапкам, затем при сотрясении тарелки, ударе по ней и т. д. Наконец, лягушка вытягивается и при раздражении, а затем без внешнего раздражения производит характерные движения. В состоянии столбняка лягушка погибает в характерной позе (рис. 13).

Явные признаки отравления лягушки наступают при наличии 0,01—0,02 мг стрихнина (на 10 г живого веса) и через 1—3 часа она погибает. Для определения малых количеств стрихнина более чувствительными являются белые мыши. Отравление мыши наступает от 1 мкг стрихнина.

Фармакологический опыт в сочетании с результатами химического исследования позволяет сделать заключение об обнаружении стрихнина в биологических объектах исследования. Имеются указания, что аналогичное окрашивание с бихроматом калия и серной кислотой могут дать продукты белкового распада. В то же время эти продукты не всасываются кожей лягушки и не дают фармакологического эффекта, свойственного стрихнину.

Качественно-количественным методом определения стрихнина, изолированного из биологического материала, может служить методика Малакена и Дениже, примененная для химико-токсикологического анализа Р. Фабром, В. Рот, Н. И. Вестфаль и Б. И. Швыдким.



Рис. 13. Лягушка под действием стрихнина.

Реакция основана на восстановлении стрихнина водородом в момент выделения. При последующем добавлении окислителя (нитрит натрия) получается красное окрашивание, подчиняющееся закону Бера. Бруцин в аналогичных условиях дает желто-зеленое окрашивание.

К 2—3 мл исследуемого раствора прибавляют равный объем соляной кислоты удельного веса 1,12 и около 0,3 г цинковой пыли. Смесь периодически перемешивают (встряхивают пробирку), а через 30 минут осторожно нагревают до кипения. Через 30—40 минут по охлаждении жидкости ее отделяют от непрореагировавшего цинка декантацией или процеживанием через маленький ватный тампон, смоченный водой. Пробирку с остатками цинка промывают 1—2 мл 10% соляной кислоты и промывную жидкость присоединяют к исследуемому раствору. Затем в последний вносят 5—7 капель 0,1% раствора нитрита натрия — розовое или красное окрашивание указывает на наличие стрихнина. Окрашенный раствор переносят в колориметрическую пробирку, объем доводят до метки дистиллированной водой и сравнивают со стандартной шкалой, приготовленной из раствора нитрата стрихнина с содержанием 0,02—0,05—0,1—0,15—0,2 мг стрихнина в 10 мл раствора. Стандартная шкала сохраняет окраску в течение 24 часов. При получении красно-оранжевой окраски, что указывает на количество стрихнина более 1 мг, окрашенный раствор разбавляют в мерной колбе соответствующим объемом воды и колориметрируют. Этим способом можно определить 0,003—0,02 мг стрихнина в пробе.

Описан метод определения стрихнина, основанный на реакции Витали — Морена.

Токсикологическое значение. В медицине широко применяется нитрат стрихнина. Использование нитрата стрихнина для уничтожения хищников приводило к случайным отравлениям, например, в результате смешивания стрихнина с порошками от головной боли и т. п. В местах произрастания растений рода *Strichnos* части его издавна использовались для уничтожения крупных хищников. Встречались случаи отравления семенами *Strychnos Nux vomica* L.¹

Известны случаи применения стрихнина в качестве орудия убийства.

Стрихнин относится к числу сильных ядов, действующих на нервную систему. Смертельной дозой его считают 0,05—0,1—0,12—0,2 г. Дети в первые дни после рождения малочувствительны к этому алкалоиду. Стрихнин быстро всасывается слизистыми оболочками и медленно выделяется из организма, обла-

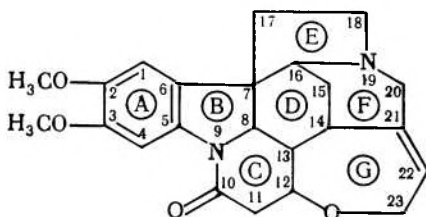
¹ Такой случай отравления семенами чилибухи под названием «кушала» был предметом химико-токсикологического исследования много лет назад. «Кушала» давалась знахаркой женщине в качестве родовспомогательного средства, что и привело к смерти. Объектами судебно-химического исследования явились внутренние органы трупа женщины и семена чилибухи.

дает свойством кумулироваться. Действует стрихнин главным образом на спинной и продолговатый мозг, повышает рефлекторную возбудимость спинномозговых центров, что клинически выражается в приступах тетанических судорог, следующих друг за другом через небольшие промежутки времени, сознание сохраняется. Смерть наступает при явлениях асфиксии.

При отравлениях применяют производные барбитуровой кислоты, хлоралгидрат, эфир, производят промывание желудка раствором перманганата калия, что необходимо учитывать при проведении исследования.

Патологоанатомическая картина при отравлениях стрихнином нехарактерна. Отмечаются явления асфиксии с мелкими кровоизлияниями во внутренние органы. В органах трупа стрихнин довольно хорошо сохраняется. Данные различных авторов и наш опыт позволяют полагать, что этот алкалоид можно обнаружить в трупе даже через несколько лет (до 6 лет).

Бруцин



Молекула бруцина представляет собой ту же семичленную систему, что и молекула стрихнина. Атомы водорода в положении 2 и 3 замещены двумя метоксильными группами.

Бруцин — кристаллическое вещество. Из разбавленного спирта кристаллизуется с 4 молекулами воды. Трудно растворяется даже в горячей воде (1:150), легко в спирте, хлороформе, почти нерастворим в эфире. Температура плавления гидратной формы 105°, безводного основания 78°.

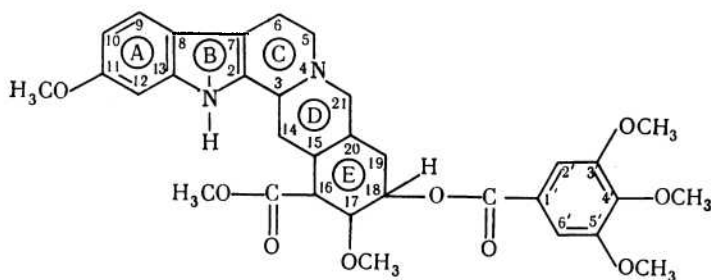
Качественное обнаружение. 1. С концентрированной азотной кислотой бруцин дает кроваво-красное окрашивание, переходящее в красно-желтое, а затем в желтое. При смешивании красного или желтого раствора бруцина в азотной кислоте (при ее малом количестве) с раствором двуххлористого олова или сульфида аммония появляется фиолетовое окрашивание. Реакцией с азотной кислотой можно обнаружить до 14 мкг алкалоида в пробе.

2. Серная кислота в присутствии азотной кислоты дает красное окрашивание, переходящее в желтое. Реакцией обнаруживается до 20 мкг алкалоида в пробе.

3. Фосфорно-молибденовая кислота образует красное окрашивание, переходящее в желтое.

Токсикологическое значение. Бруцин сопровождается стрихнин в растении, что может иметь значение при отравлениях семенами чилибухи. При микроскопическом исследовании семян чилибухи характерны разрез семени и волоски.

Резерпин



11,17-диметокси-16-карбметокси-18-(3',4',5'-триметоксибензоил)-оксиаллоохимбан

Резерпин — главный алкалоид раувольфии змеиной (*Rauwolfia serpentina* Benth), семейство Аросупасеae. Корни раувольфии содержат около 1,83% алкалоидов, из них 0,11% приходится на долю резерпина. В других видах раувольфии также содержатся алкалоиды, но резерпин обнаружен лишь в немногих из них.

Наличие алкалоидов в раувольфии змеиной установлено еще в 1890 г. Энергичное изучение раувольфии началось в 30-х годах XX столетия, из нее выделено уже свыше 20 алкалоидов. Резерпин выделен Мюллером с сотрудниками в 1952 г., в 1954 г. предложена его структурная формула, а в 1956 г. Вудвард и сотрудники подтвердили ее синтезом.

Резерпин — дважды сложный эфир и при щелочном гидролизе распадается на метиловый спирт, резерпиновую (11,17-диметокси-18-оксиэпиаллоохимбан-16-карбоновую) и триметоксibenзойную кислоты.

В СССР ведутся работы по изысканию резерпинсодержащего сырья и получению синтетических аналогов резерпина. Метод получения резерпина разработан во Всесоюзном Научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте имени С. Орджоникидзе.

Резерпин — белый или желтоватый кристаллический порошок, без запаха и почти без вкуса. Труднорастворим в воде и петролейном эфире, в этиловом спирте растворяется в соотношении 1:2000, в метиловом спирте 1:400, в хлороформе 1:6. Растворяется в уксусной кислоте. Температура плавления 261—265° (с разложением). С минеральными (HCl, HNO₃, H₂SO₄, HClO₄) и некоторыми органическими (щавелевая, пикриновая) кислотами резерпин дает легко гидролизующиеся соли. Под влиянием света, воздуха и окислителей легко разлагается.

Изолирование из биологического материала производится подкисленной водой. Изолирование подкисленным спиртом при малых количествах алкалоида (2 мг в 100 г биологического материала) не дает удовлетворительных результатов. При специальных заданиях произвести исследование на наличие

резерпина для подкисления рекомендуется применять 10% уксусную кислоту, а изолирование проводить в течение 24 часов в защищенном от света месте. Экстрагирование проводится хлороформом при pH 4,0 и 8,5 (резерпин и метаболиты), а очистка — с помощью электрофореза на бумаге (Л. В. Песахович). В среднем удается изолировать около 20% алкалоида (при содержании 0,2 мг в 100 г биологического материала).

Качественное обнаружение. 1. Общеалкалоидные осадительные реактивы дают с резерпином аморфные осадки. Особенно чувствительным реактивом является фосфорно-молибденовая кислота; чувствительность реакции 0,6 мкг при предельном разбавлении 1 : 3200; растворы I_2/KY ; CdI_2/KY ; HgI_2/KY и BiI_3/KY имеют чувствительность 2,5 мкг при предельном разбавлении 1 : 8000 и фосфорно-вольфрамовая кислота — 5 мкг при разбавлении 1 : 4000.

2. Реакции окрашивания нехарактерны. Наиболее характерное фиолетовое окрашивание дает с резерпином раствор ванилина в присутствии соляной и серной кислот. Реакцией можно обнаружить 0,6 мкг вещества в анализируемом объекте.

3. Характерным свойством резерпина является его способность давать желто-зеленую флюоресценцию, которая наблюдается в свежеприготовленных растворах при разведении 1 : 1 000 000.

4. С растворами роданида аммония, хлорида окисной ртути в присутствии хлорида натрия и тетрароданомеркуриата аммония резерпин дает характерные кристаллические осадки. Реакции довольно специфичны и позволяют обнаруживать резерпин при разведениях 1 : 200 000, 1 : 200 000 и 1 : 20 000 соответственно (данные относятся к водным растворам алкалоида).

Количественное определение резерпина и продуктов его распада производится флюорометрическим методом после выделения и очистки алкалоида с помощью электрофореза на бумаге. Химико-токсикологическое обнаружение резерпина возможно только в свежем трупном материале.

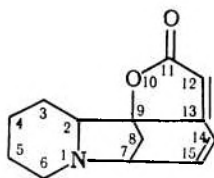
Токсикологическое значение и метаболизм. Резерпин и различные его препараты имеют широкое применение в медицине.

Резерпин токсичен. Он относится к нейролептическим веществам с выраженным «антипсихотическим» седативным действием. Резерпин обладает способностью кумулироваться в организме. При его приемах со стороны центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта могут возникать разнообразные симптомы.

Неправильное применение препаратов, содержащих резерпин, и передозировки его неоднократно служили причиной отравлений, в ряде случаев с летальным исходом. Как на симптомы отравления резерпином и его препаратами указывают на глубокий длительный сон, адинамию, сонливость, суженные зрачки, одутловатость лица, гиперемию кожи, тошноту, рвоту, нарушение психики и т. п.

Патологоанатомическая картина при отравлении резерпином нехарактерна. Одним из метаболитов резерпина (в моче и каловых массах) является продукт его О-деметилования — метилрезерпат.

Секуринин



Секуринин¹ обнаружен в 1950 г. советскими учеными А. И. Шретером и В. Н. Чайкой в секуринеге полукустарниковой (*Securinega sufruticosa*) сем. Euphorbiaceae. Выделен В. И. Муравьевой и А. И. Баньковским в 1953 г. Ими же установлена эмпирическая формула. Структура секуринина установлена Saito, Nasano и др., а в 1965 г. подтверждена синтезом.

Секуринин-основание — кристаллы лимонно-желтого цвета. Температура плавления 139—142°. Хорошо растворим в этиловом спирте и хлороформе, трудно растворим в холодной воде. Как третичный амин секуринин с минеральными и органическими кислотами дает хорошо кристаллизующиеся соли. Фармакопейным препаратом является нитрат секуринина, представляющий собой белый или белый с кремовым или розовым оттенком кристаллический порошок горького вкуса, без запаха. Температура плавления 200—205°. Хорошо растворим в воде и трудно растворим в спирте [α]_D, не ниже —300° (в спирте).

Водные растворы нестойки. Высшая разовая доза 0,005 г, подкожно 0,003 г.

Для изолирования секуринина при общем химико-токсикологическом анализе рекомендовано извлечение водой, подкисленной щавелевой кислотой до pH 2,5 с последующим экстрагированием хлороформом при pH 7,5—8,5 (К. П. Лапина) и водой, подкисленной серной кислотой (В. В. Михно).

В целях очистки, отделения и предварительной идентификации использована хроматография в закрепленном тонком слое силикагеля КСК восходящим методом. Система хлороформ — ацетон 1 : 1. R_f секуринина ~ 0,7—0,75. Проявление: а) флюоресценция в УФ — на влажной хроматографической пластинке секуринин флюоресцирует желто-коричневым цветом; б) опрыскивание раствором йода в йодиде калия — коричневые пятна на желтом фоне.

¹ Акад. А. П. Орехов относит секуринин к производным пиридина. Мы рассматриваем его в этом параграфе в связи с тем, что секуринин является заменителем стрихнина.



Рис. 14. Продукт взаимодействия секурина с раствором йода в йодиде калия.

Флюоресценцией в УФ обнаруживается 0,1 мкг секурина в пробе, опрыскиванием раствором йода в йодиде калия—0,05 мкг в пробе.

Кроме флюоресценции в УФ рекомендованы микрокристаллические реакции с растворами йода в йодиде калия (реактив Бушарда), с железойодидным и меднойодидным (реактивы Стефана I и II) комплексами (рис. 14—16). Чувствительность реакций соответственно 0,4 мкг при разведении 1 : 1 165 000, 0,3 мкг при разведении 1 : 220 000 и 0,1 мкг при разведении 1 : 660 000.

Другие алкалоиды, представляющие токсикологический интерес (кониин, ареколин, атропин, гоматропин, скополамин, кокаин, хинин, морфин, кодеин, апоморфин, наркотин, папаверин, сальсолин, сальсолидин, стрихнин, бруцин, платифиллин, саррацин, сенецифиллин и кофеин), либо не дают с этими реактивами кристаллических осадков, либо кристаллы имеют другой вид.

Микрокристаллическими реакциями обнаруживается 1 мг секурина в 100 г объекта исследования.

Как химическое соединение, содержащее лактонное кольцо, секуринин дает гидроксамовую пробу. Чувствительность 0,1 мг в 1 мл. Реакция неспецифична.

Для количественного определения секурина разработан метод спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, дающий возможность определять в органах трупа 46,5—50% секурина

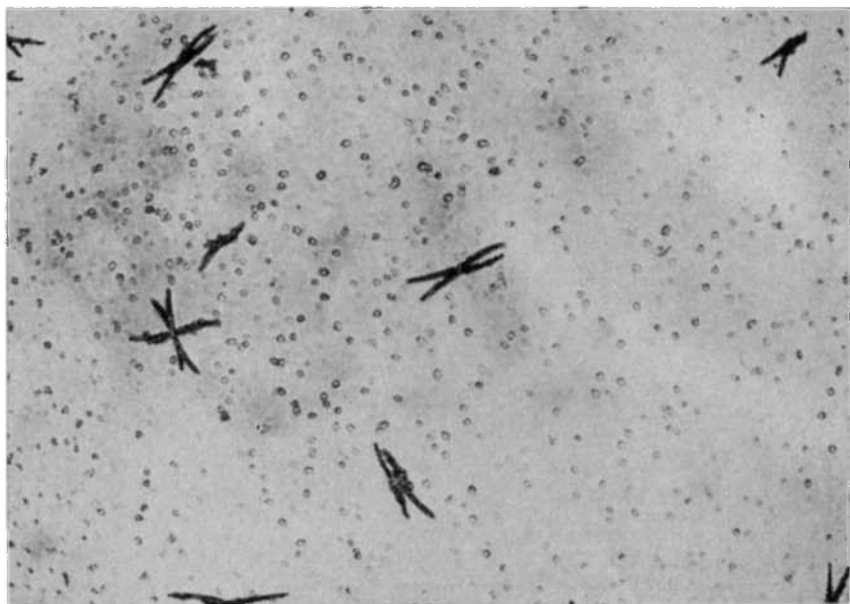


Рис. 15. Продукт взаимодействия секуринина с железойодидным реактивом.



Рис. 16. Продукт взаимодействия секуринина с меднойодидным реактивом.

(СФ-4, $\lambda_{\max}$ 256 нм, кювета с толщиной слоя 1 см, подчинение закону светопоглощения 0,5—30 мкг в мл, удельный показатель поглощения 630).

Токсикологическое значение. Секуринин применяется в медицине как заменитель стрихнина при лечении парезов и параличей, при сердечно-сосудистой недостаточности и гипотонии, при недостаточной функции коры надпочечников, как общетонизирующее средство и при других болезнях. Обладает в 10 раз меньшей, чем стрихнин, токсичностью. Описаны случаи отравления секуринином.

При отравлениях отмечаются напряжение затылочных, лицевых, дыхательных и других групп мышц, затруднение дыхания и глотания, судороги, преимущественно спинномозгового происхождения. Смерть наступает от паралича центральной нервной системы.

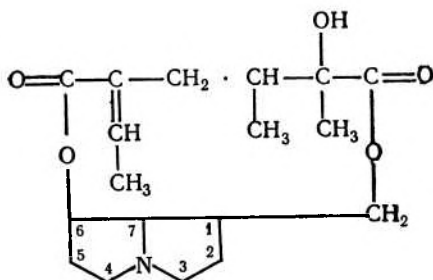
Секуринин довольно долго (~ 200 — 220 дней при комнатной температуре) сохраняется в биологическом материале животного происхождения (К. П. Лапина).

Объектами химико-токсикологического анализа являются желудок и кишечник (тонкий и толстый) с содержимым, печень, почки и моча.

В организме секуринин, по всей вероятности, подвергается превращениям, но метаболизм его еще не изучен.

Алкалоиды, производные 1-метилпирролизидина

Платифиллин

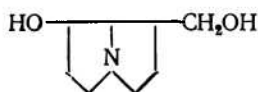


Платифиллин является одним из алкалоидов крестовников сем. Compositae. Выделен А. П. Ореховым и Р. А. Коноваловой в 1935 г. из корней и надземных частей крестовника широколистного (*Senecio platyphyllus* D)¹, произрастающего в Закавказье. Позднее платифиллин выделили Ричардсон и Уоррен из *S. hydrophyllus* (крестовник водолубивый) и Вааль и Тидт из *S. adnatus* DC (крестовник аднатус).

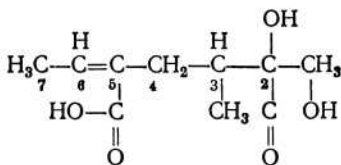
¹ В настоящее время этот вид крестовника называется *Senecio rhombifolium* — крестовник ромболистный (Флора СССР, т. XXVI, с. 739).

Платифиллин — белый кристаллический порошок горького вкуса. Легко растворим в спирте, хлороформе, эфире. Температура плавления 190—195° с разложением, $[\alpha]_D = -38^\circ$ (в воде).

Платифиллин — циклический диэфир и при гидролизе (например, при нагревании со спиртовым раствором едкой щелочи) распадается на аминокспирт платинецин и сенециониновую (2-окси-3-метилгептен-5-дикарбоновую-2,5) кислоту¹.



Платинецин



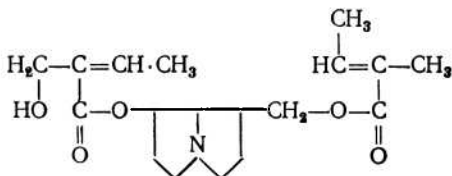
Сенециониновая кислота

Качественное обнаружение. 1. Реакция образования хлораурата или бромаурата платифиллина — сростки светло-коричневых игольчатых кристаллов в виде снопов и пучков. Чувствительность реакции 4 мкг при предельной концентрации 1 : 2500.

2. Реакция образования рейнеката платифиллина с 1% раствором соли Рейнеке — игольчатые кристаллы, собранные в сфероиды. Чувствительность реакции 2,7 мкг при предельном разбавлении 1 : 7430. Для исследования биологического материала первую реакцию применили В. Т. Позднякова и Э. И. Егорова, а вторую — Э. И. Егорова.

При экстрагировании платифиллина органическими растворителями из водных растворов максимальные количества его экстрагируются хлороформом, бензолом и дихлорэтаном при pH 9—12,0; экстракция хлороформом начинается при pH 4,0, а бензолом и эфиром — при pH выше 5,0².

¹ В последние годы приобретает значение в качестве лекарства и другой алкалоид из растений рода *Senecio* — саррацин, имеющий строение:



При гидролизе саррацина распадается на аминокспирт платинецин и две кислоты — саррациновую и ангеликовую.

² Максимальные количества саррацина, по данным Э. И. Егоровой, экстрагируются хлороформом при pH 9,0—12,0 (92—94%). Меньшие количества этого алкалоида экстрагируют при pH 8,0—10,0 дихлорэтаном (88—89%), бензолом (85—88%) и эфиром (59—60%).

Количественное определение. При химико-токсикологическом исследовании биологического материала количественное определение платифиллина основано на перевождении выделенного алкалоида в тропеолинат платифиллина фиолетово-красного цвета и колориметрировании образовавшегося окрашенного соединения.

Расчет содержания платифиллина производится по калибровочной кривой, построенной по гидротартрату платифиллина, отвечающего требованиям ГФХ¹.

Токсикологическое значение. Платифиллин получил признание ценного лекарственного вещества. В медицинской практике применяют гидротартрат платифиллина.

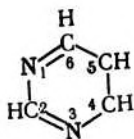
По своему действию на периферические холинореактивные системы организма платифиллин близок к атропину. Применяется как холинолитическое и спазмолитическое средство при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости, оказывает действие при спазмах кровеносных сосудов (при гипертонии, стенокардии, спазмах сосудов головного мозга). Применяется в глазной практике.

Растения рода *Senecio* неоднократно приводили к отравлениям скота в случаях, когда пастбища были засорены этим растением. Общим симптомом отравления является некроз печени.

С 1949—1950 гг. платифиллин применяется в практике свиноводческих хозяйств.

Считают, что он как нейротропный препарат задерживает половое формирование у молодых и тормозит половую активность у взрослых особей.

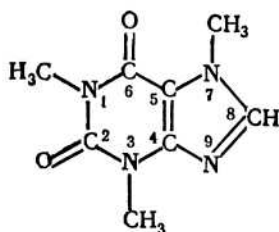
Алкалоиды, производные пириимидина



Пириимидиновое кольцо, конденсированное с имидазольным, входит в состав ряда пуриновых алкалоидов: кофеина, теofilлина, теобромина, являющихся ценными и широко распространенными медицинскими препаратами. Они имеют ограниченное химико-токсикологическое значение, хотя возможность отравления ими не исключается.

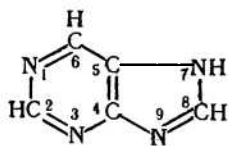
¹ Таким же методом определяется и саррацин (Э. И. Егорова).

Кофеин

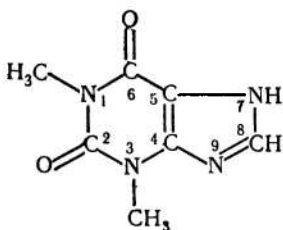


1,3,7-триметилксантин, или
1,3,7-триметил-2,6-диокси-
пурин

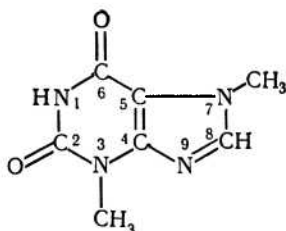
В СССР кофеин получают из отходов чайного листа, в котором он содержится в количестве до 3%. Кофеин представляет собой бесцветные, шелковистые игольчатые кристаллы, слабосладкого вкуса. Температура плавления 234—237°. Растворяется в воде 1:80 (при 15°) и 1:2 (в кипящей), в спирте — в соотношении 1:50 и в хлороформе 1:9. При температуре 180° кофеин возгоняется.



Пурин



Теofilлин, или 1,3-ди-
метил-2,6-диокси-
пурин



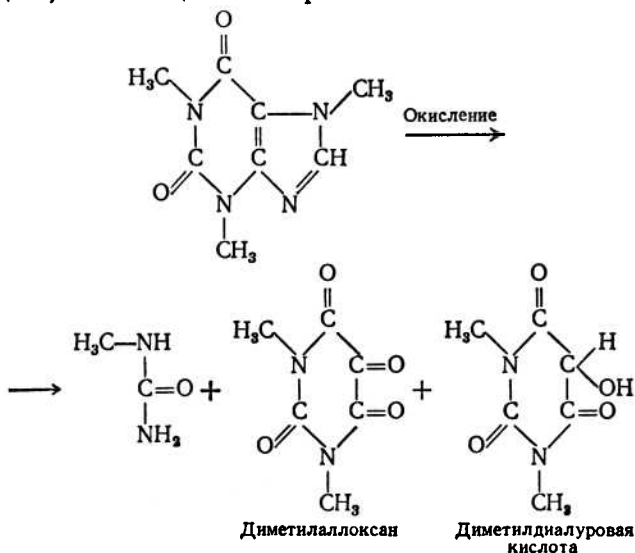
Теобромин, или 3,7-
диметил-2,6-диокси-
пурин

Кофеин изолируется из биологического материала по общему ходу химико-токсикологического анализа как подкисленным спиртом, так и подкисленной водой, а затем извлекается хлороформом из кислого раствора (константа диссоциации $K=4,1 \cdot 10^{-14}$). Еще легче извлекается хлороформом из растворов, подщелоченных аммиаком, если он не был предварительно извлечен из кислых растворов. Максимум экстракции хлороформом наблюдается при pH 4,0—7,0.

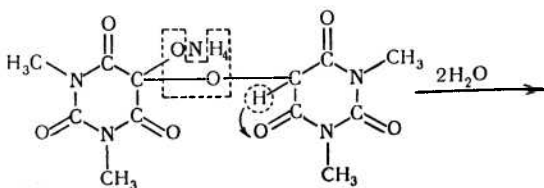
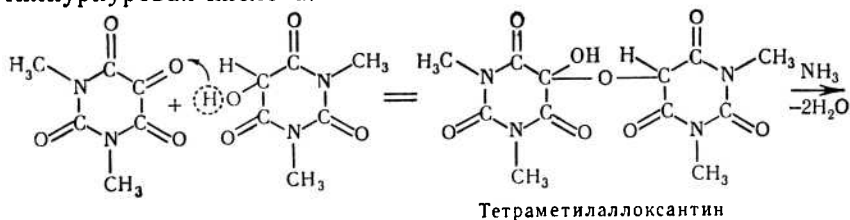
Остатки по удалении органического растворителя имеют вид характерных концентрических сrostков из игольчатых кристаллов, что часто является наводящим указанием для исследования на наличие кофеина.

Качественное обнаружение. 1. С фосфорно-молибденовой и фосфорно-вольфрамовой кислотами, раствором йодида висмута в йодиде калия кофеин дает осадки, которые хорошо растворяются в избытке реактива; с другими общеалкалоидными реактивами образует довольно прочные аморфные осадки.

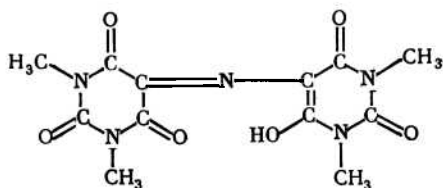
2. Наиболее характерной реакцией обнаружения кофеина является образование мурексида. Часть остатка по испарении хлороформного извлечения обрабатывают хлорной¹, бромной водой, азотной кислотой, или хлором в момент выделения. Раствор выпаривают в фарфоровой чашечке на водяной бане досуха; получается красный или красно-бурый остаток, который от следов аммиака (поднесение капли водного раствора аммиака) принимает пурпурно-фиолетовое окрашивание. Реакцией удастся обнаружить до 0,05 мг вещества в пробе.



При взаимодействии диметилаллоксана и диметилдиалуровой кислоты образуется тетраметилаллоксантин, затем тетраметилпурпуровая кислота.

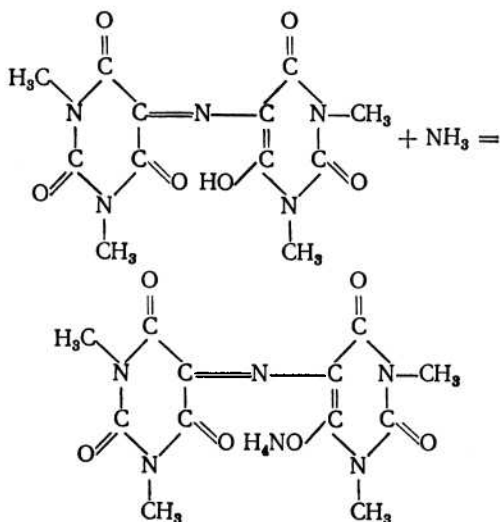


¹ Готовится насыщением воды хлором.



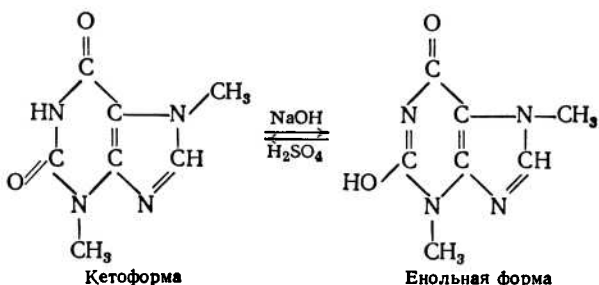
Тетраметилпурпуровая кислота

Под влиянием NH_3 тетраметилпурпуровая кислота образует аммониевую соль (мурексид):



Мурексидную реакцию дают мочева кислота и другие производные пурина, а также теобромин.

В отличие от кофеина теобромин не извлекается органическим растворителем из растворов, подщелоченных едкими щелочами, что обусловлено возможностью существования теобромин в двух формах — енольной и кетонной:



Кетоформа

Енольная форма

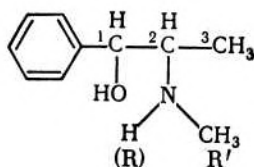
Кроме того, теобромин отличается от кофеина растворимостью в CCl_4 .

Количественное определение может быть произведено весовым или колориметрическим методами.

Токсикологическое значение. Кофеин может вызывать отравление, иногда даже со смертельным исходом. Действие кофеина на организм многосторонне. Избирательно он действует на центральную нервную систему и в первую очередь на кору головного мозга. Работами школы И. П. Павлова доказано, что кофеин усиливает процесс возбуждения коры головного мозга. Из организма кофеин выводится быстро. Кумулятивными свойствами не обладает. Патологоанатомические изменения при отравлениях не наблюдаются. В практике химико-токсикологического анализа с кофеином приходится чаще встречаться не как с ядом, а как с широко распространенным лекарственным препаратом.

Ациклические алкалоиды

Эфедрин — один из алкалоидов различных видов эфедры (*Ephedra* L.), сем. *Ephedraceae*. Выделен впервые в 1887 г. Нагаи. Формула эфедрина предложена Миллером. Строение эфедрина установили Лейте в 1932 г. и Фрейнбергам и Николай в 1934 г.



Эфедрин и псевдоэфедрин являются 1-гидрокси-2-метиламино-1-фенилпропаном, у норэфедрина и норпсевдоэфедрина $R=H$ и $R'=H$, а у метилэфедрина и метилпсевдоэфедрина $R=CH_3$ и $R'=CH_3$.

Природный 1-эфедрин — бесцветные кристаллы. Температура плавления $39-40^\circ$ (в гидратной форме) и $73-74^\circ$ (в безводной). Температура кипения 255° . Удельное вращение $[\alpha]_D = -6,8^\circ$ (в спиртовом растворе). Синтетический d-эфедрин по своим свойствам не отличается от природного, за исключением $[\alpha]_D = +6,5^\circ$.

Являясь основанием, эфедрин дает соли с кислотами.

Изолирование и экстракция эфедрина из объектов биологического происхождения¹.

Основным объектом химико-токсикологического исследования является моча. Экстракция эфедрина из мочи производится непосредственно эфиром или хлороформом, что несколько хуже. Оптимальными условиями являются: рН—12,0 (создается введением в объект раствора едкого натра), количество объекта 5 мл, насыщение водной фазы сульфатом натрия (имеет особенно большое значение при количествах мочи 20—50 мл) и трехкратная экстракция порциями растворителя по 20 мл. При объеме

¹ Исследование описано по данным Шаева А. И.

мочи 5 мл и описанных оптимальных условиях экстрагируется до 94% эфедрина.

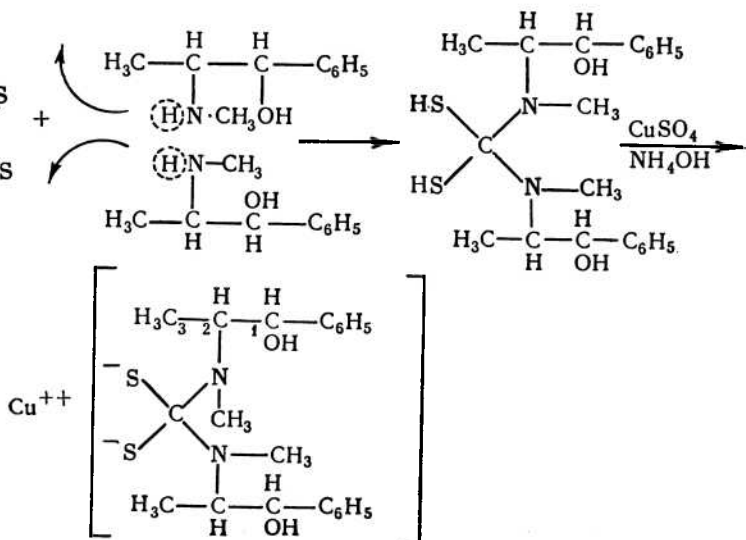
Из внутренних органов трупа изолирование возможно как подкисленным спиртом, так и водой, подкисленной щавелевой кислотой, с последующей экстракцией эфедрина хлороформом из щелочного раствора.

В целях очистки и предварительной идентификации эфедрина при химико-токсикологическом анализе были использованы хроматография в тонком фиксированном слое силикагеля КСК (А. И. Шаев) и хроматография на бумаге.

Обнаружение эфедрина. 1. Почти все рекомендованные реакции окрашивания малочувствительны (1—10 мг вещества в пробе), а многие неспецифичны, в результате чего они не получили применения в химико-токсикологическом анализе.

2. Микрокристаллические реакции: а) с реактивом Драгендорфа в модификации А. С. Тищенко (состав реактива: 1,5 г $\text{NaBiO}_3 + 7,5$ г $\text{KI} + 100$ мл 2% H_2SO_4) образуются кристаллы в виде пластинок неправильной формы и их сростки. Чувствительность 0,5 мкг при предельном разбавлении 1:16 000—1:50 000; б) с 0,5% раствором KBiI_4 в присутствии раствора KI получают пластинки неправильной формы. Чувствительность 1,56 мкг при предельном разбавлении 1:16 000; в) с раствором KBiI_4 (реактив Драгендорфа) — пучки из тонких игольчатых кристаллов. Все реакции специфичны и применимы для исследования мочи и трупного материала.

Количественное определение эфедрина производится спектрофотометрическим или фотоэлектроколориметрическим методом на основе реакции взаимодействия с сероуглеродом и аммиачным раствором сульфата меди.



Ди (1-фенил-гидрооксиизопропилметиламино) -дитиокарбамид меди желто-коричневого цвета, соль нерастворимая в воде, но хорошо растворимая в органических растворителях, например бензоле.

При исследовании мочи 5 мл ее подщелачивают 0,5% раствором NaOH до pH 12,0 и 3 раза извлекают порциями эфира (20 мл). Объединенные эфирные извлечения фильтруют и эфир удаляют при комнатной температуре. Остаток обрабатывают 5 мл дистиллированной воды, переносят в колориметрическую пробирку, насыщают кристаллическим Na_2SO_4 и смешивают с 1 мл аммиачного раствора сульфата меди и 3 мл 5% раствора сероуглерода в бензоле. Через час бензольный слой, окрашенный в желтый цвет, отделяют и оптическую плотность измеряют относительно 5% раствора CS_2 в бензоле на спектрофотометре СФ 4А при $\lambda=440$ нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Содержание эфедрина устанавливают по калибровочному графику. Определяется 95% эфедрина, содержащегося в моче.

Фотоэлектроколориметрическое определение производят на ФЭК-М, кювета 5—10 мм, светофильтр № 3, $\lambda=410\text{—}500$ нм, эталон сравнения — контроль реактивов. По чувствительности этот метод не отличается от спектрофотометрического.

Токсикологическое значение и метаболизм. Эфедрин относится к числу симпатомиметиков. Применяется при бронхиальной астме, для снижения кровяного давления, в глазной практике. Назначают внутрь (желудочным соком не разлагается). Сильным токсическим действием эфедрин не обладает. Отмечают три стороны токсического проявления действия эфедрина: возникновение «лекарственной болезни», выражающейся в контактных дерматитах и скарлатиноподобной сыпи, острое и хроническое отравление. Острое отравление (1—5 мг/кг) сказывается в повышении артериального давления, учащении пульса, увеличении диуреза, сильном головокружении, треморе конечностей, сердцебиении и других симптомах, как правило, исчезающих через несколько часов после прекращения приема эфедрина.

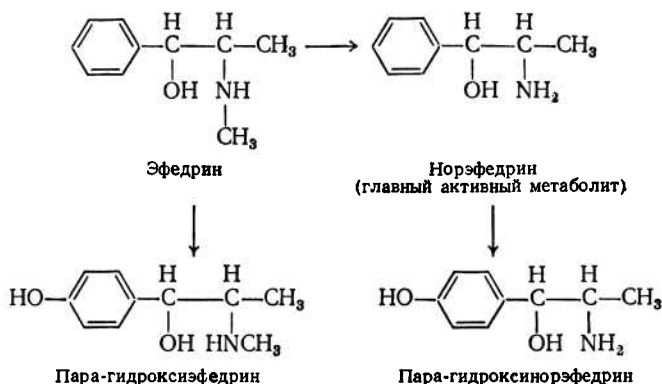
Смертельных случаев отравлений эфедрином не описано.

При хроническом отравлении (систематический прием сверхтерапевтических доз) наступает расстройство функций сердечно-сосудистой системы с явлениями систолической гипертензии, нарушением сна, появлением тремора, гипергидроза. Артериальное давление повышается до 150/90 и 170/100 мм рт. ст. и стабилизируется, несмотря на введение сосудорасширяющих средств. Прекращение приема эфедрина приводит к постепенному исчезновению описанных симптомов.

В литературе имеется сообщение о привыкании к эфедрину: женщина 30 лет принимала по поводу сосудистой гипотонии эфедрин по 1 таблетке в день в течение месяца. Развилось привыкание, и в последующие 2 недели она довела прием до 60 таблеток в сутки. Побочный эффект при этом проявлялся на-

рушением психики, слуховыми и обонятельными галлюцинациями.

Из организма эфедрин и его метаболиты выводятся мочой. Метаболизм протекает по схеме:



Имеется мнение и о том, что в организме человека (как и у большинства животных) главным путем метаболизма эфедрина является именно его деметилирование.

В виде неизмененного эфедрина в течение 36—48—60 часов выводится до 80—70% эфедрина от введенной дозы.

Во внутренних органах трупа эфедрин довольно долго противостоит гниению (до 3—3,5 месяца).

Алкалоиды, строение которых не установлено

Алкалоиды из растений рода *Aconitum*

Растения рода *Aconitum* широко распространены по всему земному шару. В СССР их насчитывается свыше 50 видов. Из многочисленных видов рода *Aconitum*, сем. Ranunculaceae, изучены немногие. В судебно-медицинском отношении имеют значение некоторые виды растения, произрастающего в Киргизской и Казахской ССР. Это прежде всего *Aconitum soongoricum* — аконит джунгарский или тянь-шанский и *Aconitum karakolicum* Рапс — аконит каракольский, корневища которых состоят из горизонтальных цепочек конусовидных клубней (см. рис. 5). Морфологически оба вида очень близки между собой. На наличие алкалоидов в листьях *Aconitum* впервые указал Пешье в 1820 г., Гейгер и Гессе выделили аконитин из частей растения в 1838 г., а Морзон — в 1839 г., Планта в 1850 г. предложил для аморфного аконитина химическую формулу. Дюкеснель в 1871 г. выделил кристаллический аконитин, а Райт получил его бромгидрат и показал, что аконитин является основанием — аконином, эсте-

рифицированным бензойной кислотой. В 1891 г. Дунстану удалось доказать в аконитине наличие бензоилаконина и уксусной кислоты.

В 1929 г. японский химик Майима и сотрудники показали, что японские виды аконита, как и европейские, содержат в своем составе смесь трех кристаллических алкалоидов, названных аконитином, мезаконитином и гипаконитином, близких по своему химическому составу. Они содержатся в продрожном аконитине.

Аконитин $C_{19}H_{19}(N \cdot C_2H_5)(OH)_3(OCH_3)_4(OCOCH_3)(OCOC_6H_5)$.

Мезаконитин $C_{19}H_{19}(N \cdot CH_3)(OH)_3(OCH_3)_4(OCOCH_3)(OCOC_6H_5)$.

Гипаконитин $C_{19}H_{20}(N \cdot CH_3)(OH)_2(OCH_3)_4(OCOCH_3)(OCOC_6H_5)$.

В разных видах растения рода *Aconitum* эти три алкалоида находятся в различных соотношениях и представляют главное действующее вещество различных видов европейских и японских аконитов, изученных лучше других. В состав аконитинов входит аконин, строение которого не расшифровано; он связан в различных видах растения с различными кислотами: уксусной, бензойной, орто-бензойной, анисовой, вератровой, янтарной, антралиновой. В 1959 г. предложена формула строения аконитина.

В противоположность очень ядовитым аконитинам некоторые виды *Aconitum* содержат неядовитые атизины (алкамины). Примерами могут служить алкалоиды, выделенные из *Aconitum heterophyllum* (Гималаи) и *Aconitum talassicum* (Киргизская ССР) советскими учеными А. П. Ореховым и Р. А. Коноваловой в 1940 г. При гидролизе неядовитых алкалоидов не образуется бензойной и уксусной кислот.

Химико-токсикологическое доказательство отравления аконитином или аконитом сводится к следующему:

1) фармакогностическому исследованию остатков клубней в случае присылки их в качестве вещественного доказательства; 2) химическому исследованию клубней, а также различных настоек и отваров из них; 3) исследование трупного материала.

Фармакогностическое исследование клубней аконита нередко приводит к нахождению чрезвычайно характерных каменистых клеток. Химико-токсикологическое исследование клубней, настоек и некоторых других предметов может привести к доказательству аконитина.

Качественное обнаружение. Качественное обнаружение основано на получении характерных микрокристаллов перманганата аконитина. Для этого алкалоид повторно извлекают органическим растворителем (например, хлороформом), остаток по удалении его растворяют в 1—2 каплях 1% раствора серной кислоты и на предметном стекле смешивают с одной каплей 1% свежеприготовленного раствора перманганата калия. Через 10—20 минут под микроскопом видны характерные кристаллические сростки в виде сфероидов из призм красно-фиолетового цвета (рис. 17). Чувствительность реакции 0,02—0,04 мг аконитина в пробе.

Кристаллы перманганата аконитина резко отличаются по своей форме от кристаллов перманганата кокаина, скополамина, тропокаина, гидрастина.

При наличии значительного остатка после удаления органического растворителя нужно попытаться прокипятить его с раство-

ром едкого натра, подкислить серной кислотой и повторно извлечь эфиром. Остаток по удалении эфира может содержать бензойную кислоту, которая способна давать возгон, имеющий определенную температуру плавления.

Токсикологическое значение. Токсикологическое значение имеет главным образом не аконитин, который почти недоступен ши-

роким слоям населения, а части растения, содержащие его. Отравления частями растения происходят, как правило, в местах произрастания ядовитых видов этого рода. Действующее вещество этих растений — аконитин — относится к числу сильнейших ядов. Смерть наступает от действия уже 0,003—0,004 г алкалоида и 2—4 г клубней растения. Алкалоид быстро всасывается слизистой оболочкой желудка и в организме быстро разлагается, вследствие чего обнаружение его в биологическом материале связано с большими трудностями;

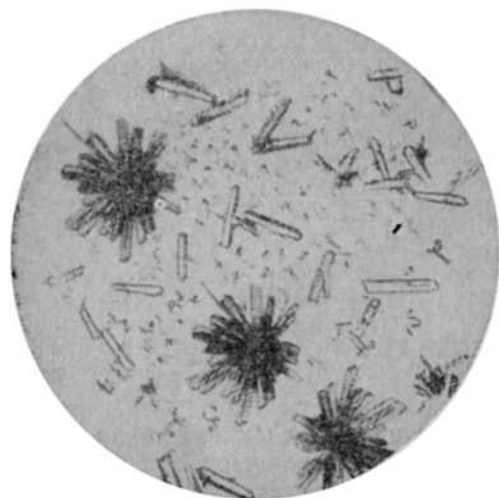


Рис. 17. Кристаллы перманганата аконитина.

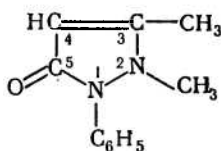
направление частей растения и настоек может оказать существенную помощь в доказательстве отравления аконитом. Патологоанатомическая картина нехарактерна.

Некоторые синтетические лекарственные вещества основного характера

Среди отравлений химическими веществами значительное место занимают различные лекарственные препараты. Количество этих препаратов увеличивается из года в год. Многие из лекарств в результате их неправильного использования, небрежного хранения, передозировок и т. п. приобретают токсикологическое значение.

Таковы производные салициловой кислоты, фенацетин, барбитураты, ноксирон, промедол, этилморфин, дикаин, новокан и некоторые другие. Отравления вызывали антипирин и амидопирин (производные пиразола), некоторые производные фенотиазина (аминазин, дипразин) и пиридинкарбоновых кислот (изониазид, фтивазид) и др.

Антипирин

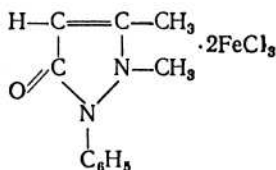


1-фенил-2,3-диметил-
пиразолон-5

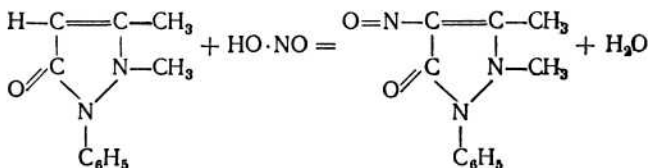
Антипирин — бесцветное кристаллическое вещество слабогорького вкуса, без запаха, хорошо растворяется в воде, спирте и хлороформе, хуже в эфире. Температура плавления 110—113°.

Изолирование антипирина производится слабо подкисленным спиртом или подкисленной водой. Некоторая часть антипирина наряду с алкалоидами затем экстрагируется из кислого раствора, но главная часть экстрагируется хлороформом из щелочной жидкости.

Качественное обнаружение. 1. Хлорид окисного железа дает с остатком из щелочного хлороформного извлечения кроваво-красное окрашивание, обусловленное образованием комплекса феррипирина:



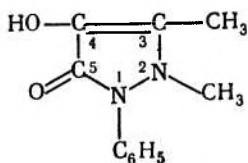
2. Раствор антипирина, подкисленный разведенной серной кислотой, при добавлении нескольких капель раствора нитрита натрия принимает зеленое окрашивание¹, а при больших количествах выпадает зеленый осадок нитрозоантипирина:



Токсикологическое значение и метаболизм. Отравления антипирином наблюдаются в связи с широким его применением в качестве лекарства. При повышенной чувствительности могут возникать смертельные отравления при приеме лечебных доз препарата.

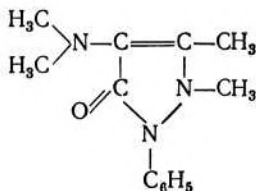
¹ Зеленое окрашивание дает и азотная кислота, хранившаяся на свету и содержащая окислы азота.

Антипирин, как и другие производные пиразола, в организме при любом пути введения быстро всасывается, и следы их обнаруживаются в моче уже через 10—20 минут после введения. Выделяется антипирин медленно и главным образом с мочой. В неизмененном виде выделяется ~50%. Основной метаболит антипирина 4-гидроксиантипирин:



Он быстро на 95% связывается с глюкуроновой кислотой и в плазме крови не обнаруживается.

А м и д о п и р и н



4-диметиламиноантипирин или 1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламино-пиразолон-5.

Белый кристаллический порошок, слабгорького вкуса, без запаха. Температура плавления 107—109°. Растворяется в 30 частях холодной воды с образованием раствора щелочной реакции. Хорошо растворяется в спирте, эфире, хлороформе.

Изолирование амидопирин производится так же, как и антипирина.

Качественное обнаружение. 1. Хлорид окисного железа вызывает появление фиолетового окрашивания, исчезающего от избытка реактива вследствие окисления.

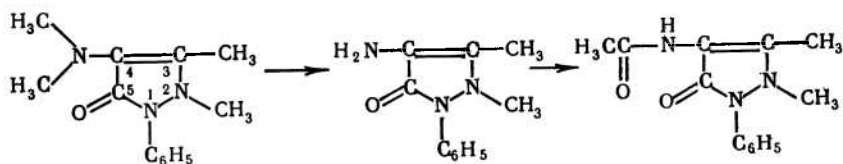
2. Нитрит натрия при подкислении разведенной серной кислотой дает фиолетовое окрашивание, исчезающее от избытка реактива вследствие окисления.

3. При нагревании с нитратом серебра появляется фиолетовое окрашивание, а затем может наблюдаться выпадение серого осадка металлического серебра.

Токсикологическое значение и метаболизм. Интоксикация главным образом связана с еще более широким, чем антипирин, применением амидопирин в медицине. Отравления возникают при неправильном его употреблении без назначения врача. Нередко наблюдались случайные отравления амидопирином детей,

обусловленные небрежным хранением лекарственных препаратов в местах, доступных детям.

В организме человека амидопирин быстро (на 10—30% в час) подвергается биотрансформации. Только ~3% амидопирина выделяется неизмененным. Главным метаболитом является ацетильное производное 4-аминоантипирина.

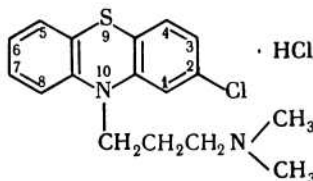
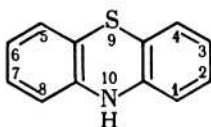


Хотя механизм процесса и не выяснен, но образуется небольшое количество 4-гидроксиантипирина.

Аминазин и дипразин

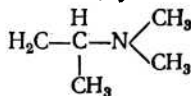
Эти соединения относятся к производным фенотиазина.

Аминазин



Гидрохлорид-2-хлор-10-(диметиламинопропил)-фенотиазина¹

Дипразин может рассматриваться как фенотиазин, у которого в положении 10 водород замещен радикалом



Применяется в виде хлористоводородной соли.

Изолирование аминазина, дипразина и их метаболитов Е. М. Саломатин рекомендует производить спиртом, подкисленным до pH 2,0—3,0 10% раствором щавелевой кислоты, с последующей экстракцией основания аминазина эфиром при pH 13,0 и реэкстракцией вещества в 0,5 н. раствор серной кислоты.

Качественное обнаружение. 1. С растворами йодида висмута в йодиде калия и фосфорно-молибденовой кислоты получаются аморфные осадки.

2. С концентрированной серной кислотой возникает устойчивое пурпурно-красное окрашивание.

При отрицательном результате двух первых реакций можно сделать заключение о необнаружении аминазина.

3. С формалинсерной кислотой аминазин дает пурпурно-красное окрашивание, усиливающееся при стоянии.

4. С концентрированной азотной кислотой возникает быстро исчезающее пурпурно-красное окрашивание.

5. С 5% раствором золотохлористоводородной кислоты (после 3—4-кратной обработки остатка основания аминазина 0,1 н. раствором HCl) выделяется темно-красный аморфный осадок, переходящий через 20—50 минут в характерный кристаллический. Кристаллы в виде палочек и сростков из них, напоминающих снопы и сфероиды. Кристаллы оптически активны, погасание косое, угол погасания 20—30°, удлинение кристаллов положительное.

Количественное определение аминазина и его метаболитов.

1. Фотоколориметрическое определение основано на реакции с концентрированной серной кислотой. Фотометрирование проводят при $\lambda=508$ нм в кювете 5,105; эталон сравнения — контроль реактивов. Расчет содержания аминазина и его метаболитов производится по калибровочному графику.

2. Спектрофотометрическое обнаружение. Ультрафиолетовый спектр снимается в диапазоне длин волн 220—400 нм на СФ-4, СФ-4А и др. при концентрации 10 мкг/мл в пересчете на основание.

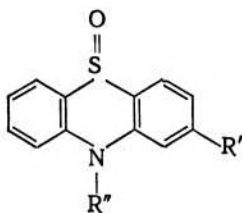
Максимумы абсорбции неизмененного аминазина при $\lambda=254$ —255 нм (макс.) и $\lambda=300$ —305 нм (мин). Неизмененный аминазин обычно обнаруживается в желудке и желудочно-кишечном тракте и их содержимом. Основной метаболит — сульфоксид — имеет максимумы абсорбции при длинах волн 238—240, 273; 298 и 340 нм. Химико-токсикологическим анализом по описанной методике обнаруживается 53—60% аминазина, добавленного к органам. Граница обнаружения 0,2 мг, граница определения 0,5 мг аминазина в 100 г органов.

Токсикологическое значение и метаболизм. Препараты фено-тиазинового ряда, так же как и другие психотропные средства, кроме терапевтического эффекта, проявляют побочное и токсическое действие. Введение их в организм в дозах, превышающих терапевтические (медицинские ошибки, бытовые и суицидальные отравления), нередко приводит к летальным исходам. Описано большое количество отравлений этими соединениями, нередко в сочетании с другими лекарственными препаратами (барбитуратами, производными изоникотиновой кислоты, имизином, антибиотиками, инсулином и др.).

Производные фенотиазина обладают кумулятивными свойствами и длительно выводятся из организма. Терапевтическая доза 50 мг выводится в течение 14—20 дней. Смертельные случаи могут наблюдаться при приемах обычных терапевтических доз.

Клиника течения отравлений производными фенотиазина во многом зависит от возраста, пола, дозы принятого лекарства и не является характерной и специфичной. Нехарактерна также и патологоанатомическая картина. Химическое исследование крови и мочи больных, а также внутренних органов и биологических жидкостей погибших могут оказать существенную помощь в диагностике отравления.

Биотрансформация производных фенотиазина идет по основным типам метаболизма; сульфоокисление, деметилирование, образование N-оксида, гидроксирование и т. д. Главным метаболитом, общим для всех производных фенотиазина, является сульфоксид:



Он дает те же реакции, что и аминазин, но отличается от последнего своими спектральными характеристиками.

Объектами исследования на аминазин являются желудок и кишечник с содержимым, печень, легкие, почки, кровь и моча.

В трупном материале аминазин сохраняется (при температуре $-2^{\circ}+13^{\circ}$) до 3 месяцев. Консервирование этиловым спиртом пролонгирует сохраняемость аминазина в трупном материале.

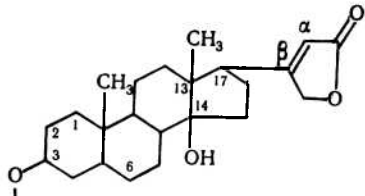
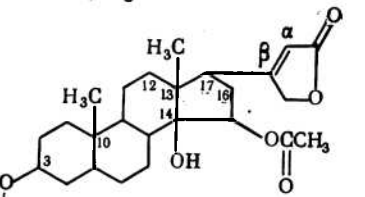
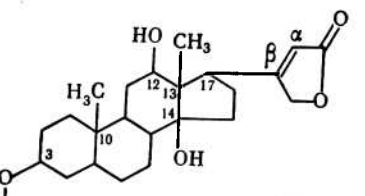
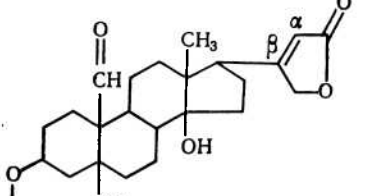
ГЛИКОЗИДЫ

Гликозиды — органические вещества, в основном растительного происхождения. Молекулы их состоят из остатка сахара (моносахариды, трисахариды и т. д.) и остатка другого органического вещества, не относящегося к сахарам. Сахарная часть гликозида называется гликоном, а несахарная — агликоном, или генином. Оба остатка связаны друг с другом через полуацетальный гидроксил сахарной части, т. е. гликозиды являются эфирами полуацетальных форм сахаров.

Многие гликозиды обладают нейтральным характером, почти все хорошо растворяются в воде, спирте, но плохо в эфире.

Многочисленную группу сердечных гликозидов составляют вещества, способные в малых дозах оказывать специфическое и сильно возбуждающее действие на сердечную мышцу. По хими-

Токсикологически важные сердечные гликозиды

Название и формула	Происхождение
Дигитоксин  (дигитоксоза)₃	Гликозид наперстянки пурпуровой (<i>Digitalis purpurea</i>) сем. Scrophulariaceae
 Олеандрин (нериолин)	Гликозид олеандра (<i>Nerium oleander</i>) сем. Аросупасеae
 Ланатозид С Строфантин К	Один из первичных гликозидов наперстянки шерстистой (<i>Digitalis lanata</i>) сем. Scrophulariaceae
 Цимароза-β-глюкоза-глюкоза К-строфантин-β К-строфантозид	Активный сердечный гликозид семян строфанта гладкого — <i>Strophanthus gratus</i> и строфанта Комбе — <i>Strophanthus Kombe</i> сем. Аросупасеae. В зависимости от растения, из семян которого получают гликозид, различают строфантин К и строфантин G. Второй более активен. В СССР применяется в основном строфантин К. Строфантин G используется как стандарт при биологической оценке семян и препаратов строфанта и может содержаться в настояках, изготовлен-

Название и формула	Происхождение
	ных из импортного сырья. Строфантин К представляет смесь сердечных гликозидов и содержит в основном К-строфантин-β, К-строфантозид. В последнее время К-строфантин-β выделен из некоторых видов отечественных кендыря и горичвета.

ческому строению сердечных гликозидов их относят к циклопентанпергидрофенантроновым или к стероидным гликозидам.

Химико-токсикологическое исследование на наличие сердечных гликозидов характеризуется рядом принципиальных особенностей, обуславливающих трудности решения сложной проблемы обнаружения и определения гликозидов.

Решение вопросов о доказательстве отравлений сердечными гликозидами стало возможным только благодаря современному уровню развития аналитической химии.

Наибольший токсикологический интерес из сердечных гликозидов представляют дигитоксин, олеандрин, ланатозид С и строфантин—гликозиды, содержащие в своей структуре в положении 17 ненасыщенный пятичленный лактонный заместитель (бутенолидный цикл) (табл. 11).

Химико-токсикологический анализ на наличие сердечных гликозидов производится только по специальным требованиям и с учетом материалов дела¹.

Изолирование гликозидов из биологического материала производится 70% этиловым спиртом без подкисления, так как подкисление повышает количество сопутствующих веществ в экстракте, усложняет работу и ухудшает результаты анализа.

Для очистки изолированных гликозидов используются способы осаждения, экстракции, промывания экстракта щелочью, хроматографическое разделение в фиксированном в тонком слое силикагеля КСК и на бумаге. Сочетание нескольких приемов обеспечивает достаточную степень очистки извлечений для последующего обнаружения и определения гликозидов.

Для качественного обнаружения гликозидов непосредственно на хроматограмме применяются общие реакции окрашивания, обусловленные наличием в молекуле α-, β-ненасыщенного пятичленного лактонного кольца.

1. Реакция с серной кислотой, содержащей следы железа².

¹ Описано по работам Л. М. Власенко.

² Приготовление реактива: 100 мл конц. H_2SO_4 с 0,1 г окиси железа кипятят 10 мин. По охлаждении надосадочную жидкость сливают и используют в качестве реактива.

2. Реакция с 3,5-динитробензойной кислотой.
3. Реакция с 2,4-динитродифенилсульфоном.
4. Реакция с метадинитробензолом.

Все реакции обладают высокой чувствительностью и обнаруживают физиологически активную часть молекулы. Кроме того, реакции 2 и 3 в хроматографическом варианте и в сочетании с рекомендованными Л. М. Власенко способами изолирования и очистки являются специфичными для трупного материала.

Количественное определение на все сердечные гликозиды с бутенолидным циклом проводится фотоэлектроколориметрическим методом на основе реакции с 2,4-динитродифенилсульфоном.

Разработанные Л. М. Власенко частные методы химико-токсикологического исследования гликозидов позволяют определять в среднем 76,6% ланатозида С, 58,6% олеандрина, 54,4% дигитоксина, 47,4% строфантина G и 46,9% строфантина K при содержании 1 мг гликозида в 100 г печени.

Токсикологическое значение и метаболизм. Токсикологическое значение сердечных гликозидов обусловлено их высокой токсичностью, сравнительно небольшой шириной терапевтического действия, широким использованием в лечебной практике, иногда неправильным применением их (олеандрин, ланатозид) и хранением в домашних условиях (изоланид) и т. п.

Долгое время считалось, что сердечные гликозиды быстро и полностью разлагаются в организме. За последние десятилетия биохимическими исследованиями показано, что большие количества сердечных гликозидов циркулируют и даже выводятся из организма в неизмененном виде. При этом чем больше гидрофилен сердечный гликозид, тем меньше он подвержен изменениям в организме и тем большее количество его циркулирует и выводится из организма в неизмененном виде. Так, 93% строфантина G обнаруживается в желчи, частично и в моче крыс в неизмененном виде. Ланатозиды A и C поступают в желчь в неизмененном виде в пределах 70—80% от дозы. Дигитоксин же (липофильное соединение) обнаруживается в желчи в количестве 10%, из которых лишь 6% составляет нативный гликозид.

Биотрансформация в основном липофильных соединений идет по следующим путям: а) гидролиз с постепенным отщеплением сахарных остатков, б) эпимеризация генина (переход ОН при углероде в положении 3 из β - в α -положение) с потерей его фармакологических свойств: в) конъюгирование генинов с серной и глюкуроновой кислотами и г) гидроксилирование по углероду в положении 12; так, одним из продуктов превращения дигитоксина является дигоксин.

В процессе биотрансформации совершенно не затрагивается целостность бутенолидного цикла, что и учтено при разработке химических методов исследования на гликозиды.

Основными объектами химико-токсикологического исследования являются печень с желчным пузырем, кровь, верхний отдел

кишечника с содержимым, почка, а при пероральном введении и желудок с содержимым.

Сохраняемость. Сердечные гликозиды относительно плохо сохраняются в трупном материале. Исследованиями Л. М. Власенко показано, что через месяц после введения в органы строфантина обнаруживается всего $\frac{1}{3}$ от введенной дозы, а олеандрин через этот срок уже не определяется количественно. Консервирование органов 96° спиртом пролонгирует сохраняемость гликозидов. Через год хранения затравленного материала, залитого 96° спиртом, Л. М. Власенко обнаруживала и определяла строфантины К и Г примерно в тех же количествах, а олеандрин и ланатозид С в количествах примерно на $\frac{1}{4}$ меньших, чем при исследовании незагнившего трупного материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазов Б. В. Практическое руководство по хроматографии. М., 1968.
2. Ахрем А. А., Кузнецова А. И. Тонкослойная хроматография. Изд. Наука, 1964.
3. G. Hans. Boit Ergebnisse der Alkaloid. Chemie bis 1960. Acad. Verlag. Berlin, 1961.
4. Булатов М. И., Калинин И. П. Практическое руководство по фотоколориметрическим и спектрофотометрическим методам анализа. Изд. Химия. М., 1968.
5. Генри Г. А. Химия растительных алкалоидов. Госхимиздат, 1956.
6. Золотов Ю. А. Экстракция внутрикомплексных соединений. Наука, 1968.
7. Зинакова Е. Д. Химико-токсикологическое исследование глутетимида (ноксирона). Автореферат канд. дисс. М., 1972.
8. Коренман И. М. О биологических методах в химическом анализе. Труды по химии и химической технологии. г. Горький, 1962, № 2; 437—444 (обзор).
9. Колытгоф И. М. Применение цветных индикаторов. Л., 1929.
10. Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия. Изд. Медицина. М., 1968.
11. Метелева Е. В. Исследование бензонала в химико-токсикологическом отношении. Автореферат канд. дисс. М., 1970.
12. Методическое письмо главного судебно-медицинского эксперта Минздрава СССР
а) по изолированию, обнаружению и определению резерпина при судебно-химическом исследовании биологического материала. М., 1964.
б) по определению аминазина при химико-токсикологическом исследовании биологического материала. М., 1970.
в) по определению производных барбатуровой кислоты при химико-токсикологических исследованиях. М. 1974.
13. Моррисон Дж., Фрейзер Г. Экстракция в аналитической химии. Ленинград, ГНТИ, 1960.
14. Шталь Э. Хроматография в тонком слое. Пер. с нем. Изд. Мир. М., 1965.
15. Орехов А. П. Химия алкалоидов. Изд. АН СССР. М., 1955.
16. Преображенский Н. А., Генкин Э. И. Химия органических лекарственных веществ. Госхимиздат, 1953.
17. Хомов Ю. А. К химико-токсикологическому исследованию гетероциклических азотсодержащих соединений (промедол, пахикарпин). Автореферат канд. диссертации. М., 1973.

Глава III

ГРУППА ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ, ЭКСТРАГИРУЕМЫХ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ. ПЕСТИЦИДЫ

§ 1. ОБЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПЕСТИЦИДАХ И ЗНАЧЕНИИ ИХ ДЛЯ НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Название «пестициды» происходит от двух латинских слов «pestis» — зараза и «cido» — убиваю. Под пестицидами, или ядохимикатами, принято понимать химические вещества, применяемые в народном хозяйстве в целях борьбы с различного рода вредителями сельскохозяйственных культур и продуктов, а также в целях повышения урожайности сельскохозяйственных культур.

Установлено, что вред сельскохозяйственному производству и продуктам питания от различного рода вредных насекомых, растений, фитопатогенных грибов и т. п. так велик, что за их счет ежегодно теряется не менее $\frac{1}{3}$ урожая (зерна).

Вредители и возбудители заболеваний растений — это насекомые, клещи, моллюски, нематоды (круглые черви), фитопатогенные грибы, бактерии, вирусы, растительные организмы и т. д.

Большой вред сельскому хозяйству причиняют грызуны.

Громадный ущерб наносят человеку вредные насекомые и клещи — переносчики заразных болезней (малярия, энцефалит, сыпной и возвратный тифы, сонная и слоновая болезнь и др.).

Отсюда понятно огромное значение для сельского хозяйства, промышленности и здравоохранения борьбы с вредными организмами.

Химия дала народному хозяйству много сильных средств против вредных для сельского хозяйства и сельскохозяйственной продукции насекомых, бактерий, грибов и др. Все эти средства и объединяются под общим названием «пестициды», или, реже, «ядохимикаты».

§ 2. КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕСТИЦИДОВ

В зависимости от использования (назначения) все пестициды делят на несколько групп: инсектициды, акарициды, нематоды, фунгициды, бактерициды, вирициды, гербициды, зооциды и т. д.

Каждая группа имеет более мелкие подгруппы. Так, из группы зооцидов выделяют родентициды, т. е. химические вещества, способствующие уничтожению грызунов.

К пестицидам относят и химические средства стимулирования и торможения роста растений, различные дефолианты и десиканты, способствующие более быстрой и более эффективной уборке урожая, средства отпугивания и привлечения насекомых (репелленты, аттрактанты) и многие другие.

Особенно большое значение имеют для народного хозяйства гербициды, инсектициды и фунгициды. Эти группы химических средств являются наиболее крупными по номенклатуре. Эффективность борьбы с вредителями сельского хозяйства при помощи химических средств привела к быстрому развитию этой отрасли химической промышленности. Из года в год растет производство отдельных видов пестицидов, изменяется и совершенствуется их ассортимент.

По характеру проникновения пестицидов в организмы насекомых, сорных растений и вредных животных пестициды также делятся на ряд групп. Так, например, средства борьбы с вредными насекомыми (инсектициды) делят на: 1) контактные, убивающие насекомых при контакте с любой частью тела; 2) кишечные, проникающие в организм (насекомого) через желудочно-кишечный тракт; 3) системные — способные передвигаться по сосудистой системе растений, делать растения на какой-то срок ядовитыми и через «пищу» убивать насекомых и 4) фумиганты — пестициды, проникающие в тело насекомого через органы дыхания. Так как большинство пестицидов проникает в тело насекомого несколькими путями, препарат относят к той или иной группе по основному его действию.

Средства борьбы с сорными растениями делят на: 1) гербициды сплошного действия, т. е. действующие на все растения, и 2) гербициды избирательного действия (селективные) — опасные для одних видов растений и относительно безопасные для других. По внешнему проявлению токсического действия их делят на: 1) гербициды контактного действия, 2) системного действия и 3) действующие на корневую систему растений или на прорастающие семена.

По химической природе все пестициды можно разделить на 2 большие группы: 1) неорганические и 2) органические.

На заре применения химических веществ для защиты растений (20-е годы XIX столетия) в число пестицидов входили главным

образом вещества неорганической природы, такие, как хлорид двухвалентной ртути, трехокись мышьяка, так называемая швейнфуртская зелень, соли меди, соли фтористо- и кремнефтористоводородной кислот, сера, серная кислота и ее производные, соли хлорноватой кислоты и многие другие. Крупными недостатками почти всех неорганических пестицидов являются высокая дозировка, отсутствие избирательности действия, стойкость во внешней среде (природе) и потенциальная опасность отравления ими человека и полезных насекомых и животных. Поэтому, начиная с 40—50-х годов текущего столетия, пестициды неорганической природы начинают постепенно вытесняться высокоактивными органическими соединениями (ДДТ, гексахлоран, тиофос и др.).

§ 3. ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕСТИЦИДОВ

Ассортимент пестицидов (в основном органических) достигает в настоящее время 100 000 наименований веществ, синтезированных и приготовленных на основе более 900 различных химических соединений.

В СССР применяется более ста соединений.

Токсикологическое значение пестицидов обусловлено тем, что они являются, как правило, биологически активными веществами и могут действовать неблагоприятно не только на вредных насекомых, сорные растения и т. п., но оказывают вредное действие и на полезных насекомых, культурные растения, домашних животных, человека. Побочный эффект широкого использования пестицидов сказывается и в загрязнении внешней среды, и в участии их в создании «токсической» ситуации.

В зависимости от токсичности все пестициды в СССР делятся на 4 группы:

I — высокотоксичные пестициды. LD_{50} составляет до 50 мг/кг живого веса животного;

II — токсичные сильнодействующие пестициды. LD_{50} составляет 50—200 мг/кг;

III — средней токсичности. LD_{50} составляет 200—1000 мг/кг;

IV — малотоксичные. LD_{50} выше 1000 мг/кг.

Эта классификация носит условный характер. При оценке токсичности того или иного вещества, в том числе и пестицида, необходимо, кроме дозы вещества, учитывать его физико-химические свойства, например способность вещества растворяться в жирах, летучесть и др. физико-химические свойства веществ. С токсичностью тесно связана персистентность (продолжительность сохранения во внешней среде) вещества, его кумулятивные свойства, способность выделяться организмом (например, ДДТ с молоком), метаболизм.

Причинами острых отравлений пестицидами являются небрежное хранение и транспортировка их с нарушением инструкций, неправильное разбрасывание химических средств борьбы с грызунами, несоблюдение сроков обработки пестицидами и т. п.

Со специфическими особенностями химизации сельского (народного) хозяйства связано возникновение хронических интоксикаций некоторыми пестицидами.

В целях предупреждения отравлений пестицидами врачами-гигиенистами при участии врачей-токсикологов, химиков и других специалистов разрабатываются инструкции по применению, хранению и транспортировке пестицидов; устанавливаются допустимые нормы содержания пестицидов в различных пищевых продуктах; регламентируются сроки обработки пестицидами сельскохозяйственных культур. В профилактике отравлений пестицидами большое значение приобретает разработка методов химико-токсикологического анализа различного рода пищевых продуктов, различных других биологических материалов (моча, кровь и др.) для обнаружения и определения в них пестицидов, определения остаточных количеств пестицидов.

§ 4. ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ НА ПЕСТИЦИДЫ

Химии пестицидов посвящена громадная литература. Немалое количество работ относится к анализу различных объектов исследования на наличие пестицидов. В то же время работ, посвященных химико-токсикологическому анализу на пестициды таких сложных объектов, как внутренние органы трупа человека, кровь, моча и т. п., сравнительно немного. Так, химико-токсикологический анализ на пестициды неорганической природы (см. главы IV, V, VI учебника) особых трудностей для химика-аналитика, знакомого с основами токсикологической химии, не представляет. При исследовании на пестициды органической природы возникают различные трудности. В частности, встают вопросы о выборе метода изолирования и очистки, способа качественного обнаружения и количественного определения разнообразных пестицидов.

Изолирование пестицидов из биологических материалов наиболее часто осуществляется экстракцией различными органическими растворителями: пентан, н-гексан, гептан, петролейный эфир, эфир, хлороформ, четыреххлористый углерод и др. Единого универсального метода изолирования пестицидов для различных объектов, так же как и общей схемы очистки полученных экстрактов, в настоящее время не существует.

Предложены общие схемы изолирования и очистки хлорорганических пестицидов при исследовании пищевых продуктов и при определении фосфорорганических пестицидов в биологиче-

ских объектах, но они не получили широкого применения в химико-токсикологическом анализе.

Практически рекомендуются методы изолирования пестицидов для каждого объекта исследования (воздух, пищевые продукты растительного происхождения, почва, кровь, моча, мясо, сливочное масло и т. д. и т. п.) и пестицида.

Методы очистки пестицидов, выделенных из биологических объектов, также чрезвычайно разнообразны. Имеет место очистка перегонкой с водяным паром, экстракцией, кристаллизацией, окислением — восстановлением и т. п. В настоящее время все шире и шире применяются в целях очистки и разделения хроматографические методы, в частности хроматография в тонких слоях и газовая хроматография.

Качественный анализ и количественное определение пестицидов не всегда проводятся по нативному веществу. В большинстве случаев органическое вещество, обладающее пестицидными свойствами, подвергается превращениям в другие, более простые вещества, которые и обнаруживаются или определяются химико-токсикологическим анализом.

Для определения пестицидов по нативному соединению наиболее широкое применение получили хроматографические и биохимические методы анализа.

В учебнике в соответствии с утвержденной программой приводятся краткие сведения лишь о некоторых, наиболее важных в токсикологическом отношении органических пестицидах.

Количество пестицидов органической природы очень велико. Особенно большое токсикологическое значение в настоящее время приобрели пестициды, относящиеся к галогенопроизводным, фенолам, производным карбаминовой кислоты, простым и сложным эфирам фосфорной кислоты, элементоорганическим соединениям.

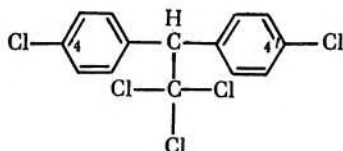
§ 5. ПЕСТИЦИДЫ ИЗ ГРУППЫ ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫХ

Наибольшее практическое и токсикологическое значение имеют пестициды, относящиеся к группе ДДТ, группе гексахлорциклогексана и группе хлориндана.

ГРУППА ДДТ

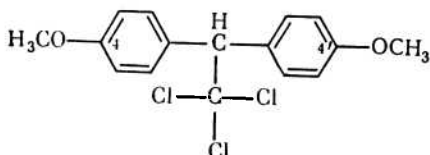
ДДТ и его аналоги

Д Д Т



4,4'-дихлордифенилтрихлорметилметан — один из наиболее широко применявшихся инсектицидов. ЛД₅₀ для животных (мыши, крысы, кролики, морские свинки) составляет ~250—400 мг/кг. Из аналогов ДДТ приобрели значение следующие:

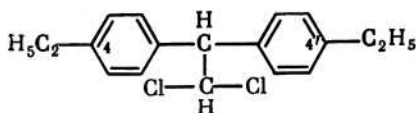
Метоксиклор



4,4'-диметоксидифенилтрихлорметилметан.

Препарат менее токсичный, чем ДДТ, для животных и человека (ЛД₅₀ ~ 6000 мг/кг). Используется для борьбы с насекомыми в местах содержания крупного рогатого скота. Применение препарата ограничено из-за малой его токсичности по отношению к некоторым насекомым и более высокой, чем ДДТ, стоимости.

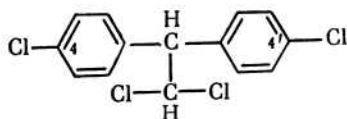
Пертан



4,4'-диэтилдифенилдихлорметилметан.

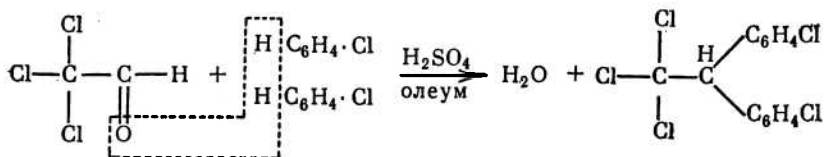
Является селективным инсектицидом для борьбы с вредителями определенных культур (салат, шпинат и др.) и с мухами в животноводстве (ЛД₅₀ ~ 6600 мг/кг).

Д Д Д



Дихлордифенилдихлорметилметан
ЛД₅₀ для крыс 3400 мг/кг.

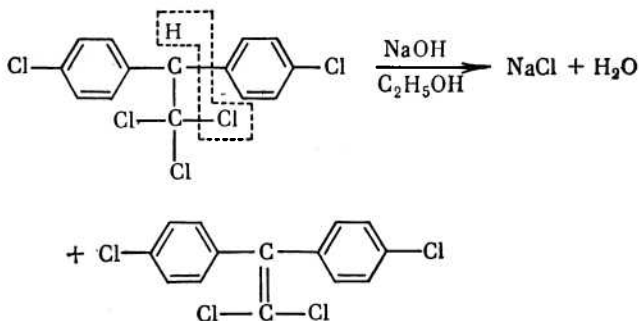
ДДТ получают при взаимодействии хлорала и хлорбензола в присутствии катализатора концентрированной серной кислоты (олеум):



ДДТ — белое кристаллическое вещество без вкуса и запаха. Температура плавления 108,5—109°. Почти нерастворим в воде, кислотах и щелочах, хорошо растворим во многих органических растворителях и жире. В техническом препарате содержится 75—76% 4,4'-изомера и 24—25% других изомеров. Инсектицидные свойства присущи только 4,4'-изомеру.

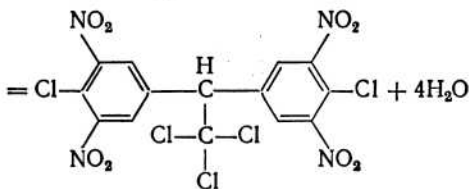
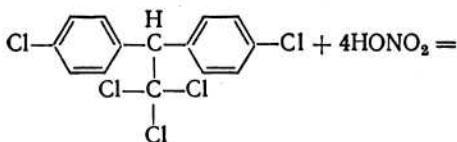
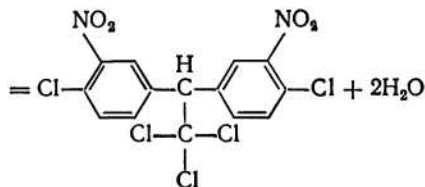
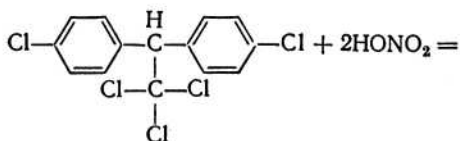
Для изолирования ДДТ из внутренних органов трупа и выделений человека рекомендован эфир как вещество, хорошо растворяющее ДДТ и не растворяющее неорганические галогидные соединения, всегда присутствующие в объектах судебно-химического исследования. Хроматография на бумаге и в тонком слое рекомендуется для очистки извлечений, обнаружения и количественного определения ДДТ. Все более широкое применение при анализах мочи, тканей животных и других объектов на ДДТ и его метаболиты приобретает газовая хроматография. Для экстракции при исследовании пищевых продуктов применяют бензол, четыреххлористый углерод, горячий спирт. Продукт экстрагирования отфильтровывают, органический растворитель удаляют выпариванием, а остаток подвергают качественному и количественному анализу.

Качественное обнаружение ДДТ. 1. Отщепление молекулы HCl при нагревании остатка с 0,5 н. спиртовым раствором едкого кали или едкого натра;



2. Нитрование в присутствии концентрированной серной кислоты и сухого нитрата натрия при температуре 125—130° с последующим обнаружением полинитропроизводного реакцией

с метилатом натрия — сине-фиолетовое окрашивание. Чувствительность реакции (определенная на чистом ДДТ) 0,5 мг вещества в пробе.



Количественное определение ДДТ основано на параллельном отщеплении как одного атома хлора при нагревании остатка по извлечении органическим растворителем со спиртовым раствором щелочи, так и 5 атомов хлора при нагревании остатка со спиртом и металлическим натрием (100:1) в течение 30—60 минут. Соотношение отщепленного двумя методами хлора приближается к 1:5.

При исследовании пищевых продуктов применяют колориметрическое определение, основанное на переведении (после соответствующей очистки) ДДТ в полинитропроизводное и реакции последнего с этилатом натрия (метод Шехтера и Галлера). Полученное сине-фиолетовое окрашивание колориметруют.

Токсикологическое значение ДДТ определялось в первую очередь широким применением его в качестве контактного инсектицида против разнообразных насекомых.

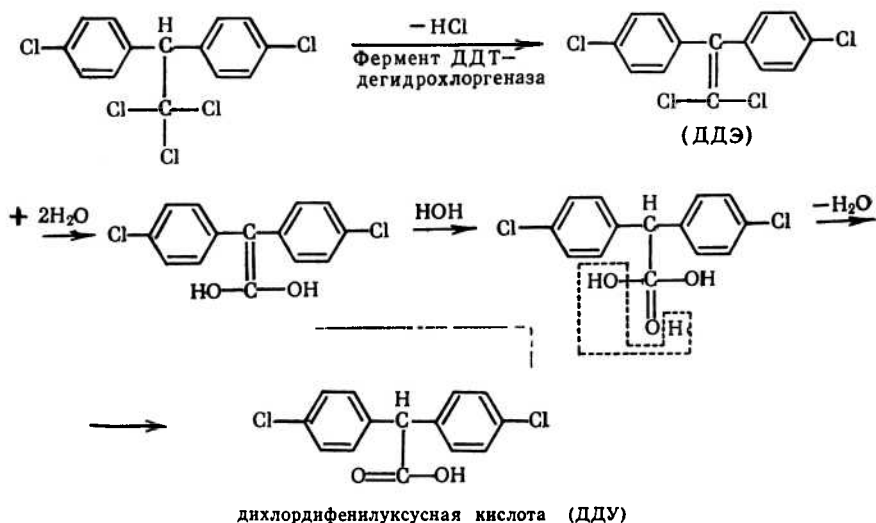
Введенный внутрь ДДТ, особенно в виде раствора в масле, ядовит для всех теплокровных животных и человека. Является ядом центральной нервной системы. Вызывает патологические изменения в печени и почках животных. Тяжелые поражения наблюдаются в легких и трахее при введении препарата через

органы дыхания. Смертельная доза ДДТ для человека не установлена.

Препарат, введенный в организм в масляных растворах, быстро всасывается и адсорбируется всеми органами, особенно костным мозгом, почками, мышцей языка, прямой кишкой, жировой тканью. Обладает кумулятивным действием. Задерживается в органах до 20 дней.

Из организма животных выделяется медленно и в основном через желудочно-кишечный тракт, а также молочными железами и почками. Конечный продукт превращения ДДТ в организме — дихлордифенилуксусная кислота (ДДУ), нетоксична для животных.

Механизм образования ДДУ можно представить следующим образом:

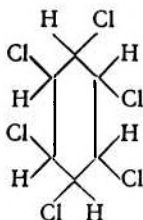


ДДУ медленно выводится почками. Накопилось много данных об уровне ДДТ и других хлорорганических пестицидов в жировой ткани американцев, венгров (взрослых и новорожденных), поляков и т. д., в организме диких животных (Франции), о выделении ДДТ с молоком женщин, не имевших с ним профессионального контакта, и др.

Способность ДДТ кумулироваться, особенно в жировой ткани животных и человека, давать высокую остаточную токсичность, долго сохраняться в природе (персистентность) явились причиной прекращения производства ДДТ. Исходя из учета больших масштабов применения ДДТ и способности его накапливаться в пищевых продуктах, в СССР в настоящее время не допускается наличия ДДТ в молоке, масле, зерне, мясе и других продуктах питания.

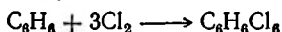
ГРУППА ГЕКСАХЛОРЦИКЛОГЕКСАНА

Гексахлорциклогексан



Гексахлорциклогексан (ГХЦГ) — один из наиболее важных современных инсектицидов. По масштабам применения уступает разве только ДДТ.

Гексахлорциклогексан (гексахлоран) получают при фитохимическом хлорировании бензола:



Реакция носит цепной характер.

Технический продукт представляет собой довольно сложную смесь изомеров гексахлорциклогексана с некоторой примесью гепта- и октахлорциклогексана и других соединений. Все изомеры гексахлорана — кристаллические вещества с различной температурой плавления и неодинаковой растворимостью в органических растворителях. Лучшими растворителями для изомеров гексахлорана являются бензол, толуол, ксилолы, метиловый и этиловый спирты, хлороформ, хлористый этилен, ацетон и эфир. Все изомеры гексахлорана устойчивы по отношению к концентрированным серной, азотной и соляной кислотам и окислителям.

Наибольшую ценность представляет γ -изомер — линдан, содержащий 99—100% γ -изомера ГХЦГ. Используется главным образом для борьбы с вредителями растений.

Гамма-изомер — кристаллический продукт. Температура плавления 112,8°. Нерастворим в воде и хорошо растворим в органических растворителях. Запах (особенно при хранении) неприятный — напоминающий запах плесени.

ГХЦГ используется как контактный и кишечный инсектицид и как фумигант. Входит в состав протравителей (для семян) комплексного действия: меркуран — смесь γ ГХЦГ и этилмеркурхлорида; гексагамма — смесь γ ГХЦГ и гексахлорбензола; фентиурам — смесь γ ГХЦГ, тетраметилтиурамдисульфида (тиурама) и трихлорфенолята меди и др.

ГХЦГ, кроме инсектицидных свойств, обладает способностью стимулировать рост растений.

ЛД₅₀ ГХЦГ для крыс *per os* составляет 400 мг/кг; ЛД₅₀ γ -изомера 200 мг/кг.

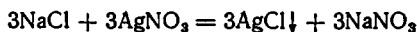
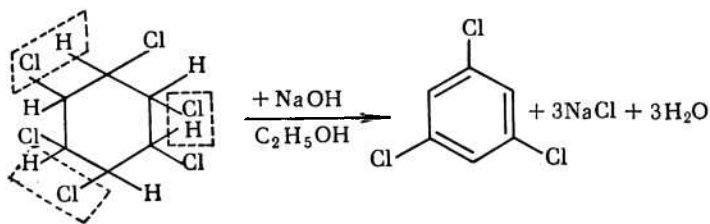
Изолирование гексахлорана¹. Тщательно измельченный исследуемый материал смешивают в колбе емкостью 750—1000 мл с дистиллированной водой до образования кашицеобразной массы, подкисляют до кислой реакции по лакмусу водным раствором щавелевой кислоты и подвергают дистилляции с водяным паром. Дистиллят собирают в количестве 300 мл. Как правило, он содержит твердые частицы белого цвета, на внутренней поверхности паровыводящей трубки и холодильника обычно откладываются частицы ГХЦГ.

По окончании дистилляции с водяным паром паровыводящую трубку и внутреннюю поверхность холодильника промывают эфиром. Эфирный раствор смешивают с дистиллятом. Дистилляцией с водяным паром удается изолировать гексахлоран при содержании его 25 мг и более в объекте исследования (Рубцов А. Ф.).

Качественное обнаружение. Дистиллят повторно извлекают эфиром, эфирные извлечения соединяют вместе и промывают водой. Эфирный раствор отделяют посредством делительной воронки и фильтруют через двойной сухой фильтр. Эфир испаряют при комнатной температуре до объема нескольких миллилитров и производят следующие реакции.

1. Часть раствора нагревают с водным или спиртовым раствором едкой щелочи в течение часа на кипящей водяной бане в колбе, снабженной обратным холодильником.

К жидкости по окончании нагревания (если для реакции применялся спиртовой раствор щелочи, то спирт удаляют почти полностью нагреванием на водяной бане) прибавляют избыток азотной кислоты в разведении 1 : 1 до кислой реакции по лакмусу и 10% раствор нитрата серебра. Выделение белого творожистого осадка (или белой мути), растворимого в избытке раствора аммиака и вновь выделяющегося при добавлении избытка азотной кислоты, является показателем наличия хлорид-иона.



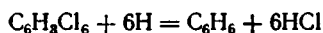
Параллельно ставят контрольный опыт (с теми же реактивами, взятыми в тех же количествах). Чувствительность реакции 0,04 мг.

¹ По данным А. Ф. Рубцова, в присутствии ацетона отгоняется до 85% гексахлорана, но при этом перегоняется и ДДТ.

2. Вторую часть (равную по объему первой) эфирного извлечения помещают в колбу и смешивают с несколькими миллилитрами этилового спирта. Колбу закрывают пробкой, снабженной обратным холодильником, нагревают на кипящей водяной бане. В колбу через холодильник периодически вносят металлический натрий. Нагревание и прибавление металлического натрия производят в течение (не менее) 30 минут. По окончании нагревания основное количество спирта удаляют на водяной бане. Остаток растворяют в нескольких миллилитрах дистиллированной воды и прибавляют избыток (по лакмусу) азотной кислоты в разведении 1:1 и 10% раствор нитрата серебра — выделяется осадок белого цвета.

Объем осадка хлорида серебра при этом должен быть приблизительно в 2 раза больше объема осадка, полученного при проведении реакции отщепления хлора с раствором едкой щелочи. Соотношение этилового спирта и металлического натрия должно быть 1:1.

Уравнение реакции отщепления хлора;



3. Фильтрат после отделения осадка хлорида серебра (см. реакцию 1) осторожно концентрируют, смешивают с 2 мл концентрированной серной кислоты и 0,1 г нитрата натрия и нагревают при температуре 125—130° в течение 10 минут. Продукт нитрования извлекают эфиром. Остаток по испарении эфира исследуют реакцией со спиртовым раствором щелочи в присутствии ацетона. Красно-фиолетовая или розовая окраска указывает на наличие продуктов нитрования. Реакцией удастся обнаруживать 3—4 мг вещества в пробе. Вместо ацетона иногда для этой же цели рекомендуется метилэтилкетон в присутствии едкого кали — фиолетовое окрашивание.

Совокупность положительных результатов трех реакций позволяет сделать заключение о наличии гексахлорана в исследуемом объекте.

Количественное определение. Количество гексахлорана определяют аргентометрическим способом (индикатор — железо-аммонийные квасцы) по количеству хлорид-иона, образовавшегося при нагревании гексахлорана на кипящей водяной бане в течение 2 часов с 0,3 н. раствором едкого натра.

$$\text{Грамм-эквивалент гексахлорана} = \frac{M}{3}.$$

При исследовании порошка ГХЦГ или его дутов целесообразно производить отщепление органически связанного хлора двумя способами в количественной модификации: при нагревании с раствором едкого натра и при нагревании с металлическим натрием в присутствии этилового спирта. Теоретически при на-

гревании с металлическим натрием в присутствии этилового спирта должны отщепляться все 6 атомов хлора, и соотношение отщепленного хлора должно составлять 1:2. Практически полного отщепления 6 атомов хлора не достигается и, по данным А. Ф. Рубцова, это соотношение составляет 1:1,8—1:1,9.

Колориметрическое и спектрофотометрическое определение ГХЦГ в биологическом материале основано на отщеплении 6 атомов хлора, дальнейшем переведении полученного бензола в мета-динитробензол, который в сильно щелочной среде дает с метилэтилкетонам красно-фиолетовое окрашивание. Последнее колориметрируется или спектрофотометрируется.

Для определения ГХЦГ в крови, моче и каловых массах описана другая методика. Она основана на экстракции пестицида из объекта исследования органическим растворителем (эфир, бензол), хроматографическом отделении от мешающих определению примесей, восстановлении (после удаления растворителя) ГХЦГ цинком в уксуснокислой среде до бензола, нитровании последнего и определении полинитропроизводных по характерной окраске со щелочью в эфирно-спиртовом растворе. Обнаруживается 0,01 мг в пробе.

Токсикологическое значение. Токсикологическое значение ГХЦГ определяется широким применением его как инсектицида против большого количества разнообразных насекомых — вредителей сельского хозяйства, бытовых вредителей и переносчиков болезней, а также против сорных растений. ГХЦГ токсичен при приемах внутрь как для теплокровных животных, так и для человека. Особенно ядовиты масляные растворы гексахлорана. Из изомеров гексахлорана особенно токсичны α - и γ -изомеры.

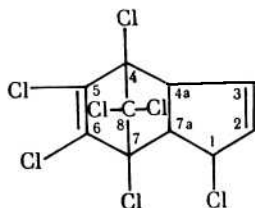
Признаки отравления у животных (в эксперименте): возбужденное состояние, учащенное дыхание, затем угнетение, неkoordinированные движения, парез задних конечностей, в некоторых случаях судороги и отдельные подергивания. Смерть происходит от остановки дыхания.

Различные животные проявляют разную чувствительность. Кошки и лошади особенно чувствительны к ГХЦГ. Общетоксическое действие у людей проявляется головной болью, головокружением, общей слабостью, тошнотой. В тяжелых случаях наступают обмороки, утрачиваются двигательная и чувствительная функции нервной системы. Индивидуальная чувствительность к препарату различна у разных людей. Описаны случаи отравлений как производственного, так и бытового характера со смертельным исходом. Смерть наступает, вероятно, в результате поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем. При вскрытии характерных признаков не наблюдается. Отмечаются отеки слизистой оболочки пищевода, желудка, кишечника, полнокровие оболочек мозга, почек, печени, сердца, селезенки и других органов. Смертельная доза гексахлорана для человека не установлена. При повторных введениях отмечается кумуля-

ция. Из организма гексахлоран выделяется медленно. Судьба его в организме животных в достаточной степени еще не изучена.

ГРУППА ПОЛИХЛОРЦИКЛОДИЕНОВ

Наибольшее значение из этой группы пестицидов приобрел гептахлор (ГПХ).



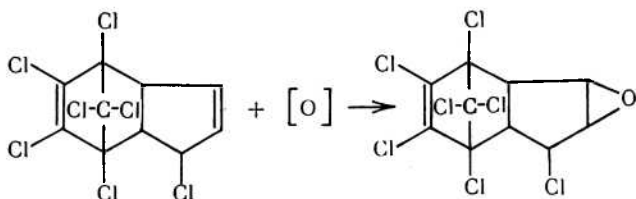
Гептахлор

Белое кристаллическое вещество. Температура плавления 95—96°. Нерастворим в воде, хорошо растворим в органических растворителях (четырёххлористый углерод, ксилолы). Применяется как контактный и кишечный инсектицид и как стимулятор роста растений. ЛД₅₀ для крыс per os 90 мг/кг.

Изолирование гептахлора из продуктов питания растительного происхождения основано на экстракции пестицида из измельченного объекта исследования органическим растворителем с дальнейшей очисткой экстракта с помощью активированного угля марки АГ-2.

Качественное обнаружение основано на образовании фиолетово-сиреневого пятна на фильтровальной бумаге, обработанной реактивом Давидова—Радомского (смесь диэтанолamina и 2 н. раствора едкого кали в метаноле в соотношении 1:1). Метод считают специфичным для гептахлора. Чувствительность 0,008 мг в 100 г объекта.

Токсикологическое значение и метаболизм обусловлены довольно широким его применением, сравнительно высокой токсичностью, способностью долго сохраняться в окружающей среде и кумулироваться. В почве, микроорганизмах и печени животных гептахлор переходит в эпокись гептахлора, более токсичную для организмов, чем ГПХ:



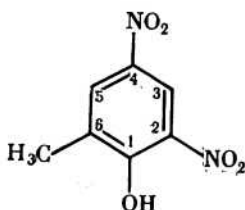
Эпокись ГПХ

В СССР не допускается наличие остаточных количеств ГПХ в продуктах питания и фураже.

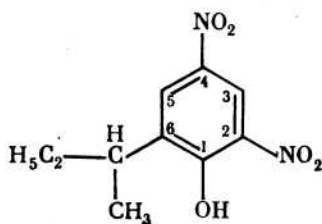
§ 6. ПЕСТИЦИДЫ ИЗ КЛАССА ФЕНОЛОВ

Фенолы обладают широким диапазоном физиологического действия и являются инсектицидами, фунгицидами, бактерицидами и гербицидами.

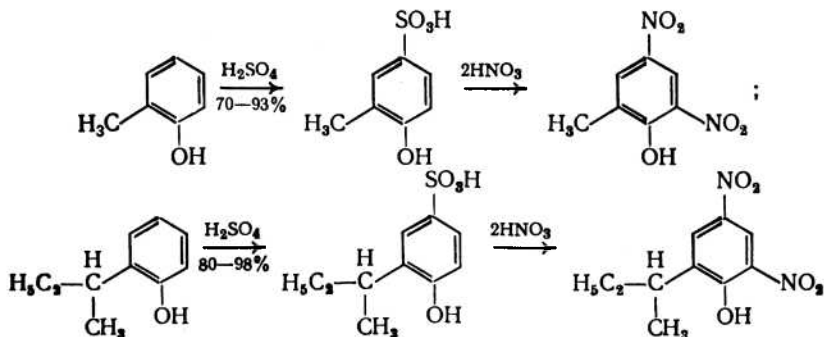
Пестицидная активность фенолов возрастает при введении в ароматический радикал различных заместителей. Из нитропроизводных фенолов максимальной инсектицидной активностью обладают динитрофенолы и особенно алкилдинитрофенолы. Из многочисленных динитропроизводных фенолов, применяемых с 1933 г., практическое значение приобрели лишь немногие. К ним относятся 2,4-динитроортокрезол — ДИНОК (ДНОК, селинон).



или (2,4-динитро-6-метилфенол) и 2,4-динитро-6-вторичный бутил-фенол) (диносеб).



Синтез 2,4-динитроортокрезола и 2,4-динитро-6-вторичного бутилфенола осуществляется по схемам:



По физическим свойствам оба препарата — желтые кристаллические вещества. Температура плавления $86,4^{\circ}$ и $38-39^{\circ}$ соответственно. Препараты сравнительно мало растворимы в воде, лучше в спиртах, бензоле, ацетоне и других растворителях. За счет наличия фенольного гидроксила ДИНОК и диносеб взаимодействуют со щелочами, аммиаком и органическими основаниями.

ЛД₅₀ динитроортокрезола при введении per os для животных составляет 10—50 мг/кг.

Изолирование динитрофенольных производных при химико-токсикологическом анализе внутренних органов трупа, крови, мочи возможно как подщелоченной (лучше карбонатом натрия), так и подкисленной водой (исследования К. Г. Янкова). При этом подщелоченной водой удается изолировать 93,87% 2,4-динитроортокрезола и 96,28% 2,4-динитро-6-вторичного бутилфенола. Подкисленной водой изолируется соответственно 88,34% и 89,41% динитрофенолов, а подкисленным спиртом 59,6% и 62,18%. Использование метилэтилкетона позволяет изолировать 68,8% динитроортокрезола. Для изолирования динитропроизводных фенолов из крови, мочи, каловых масс, внутренних органов трупа предложены экстракционные методы извлечения метилэтилкетонотом. Для очистки выделенных динитропроизводных фенола рекомендована экстракция эфиром из растворов, подкисленных HCl до pH 2,0 (по универсальному индикатору), с последующей реэкстракцией в 1% раствор едкого натра и хроматография в тонком слое силикагеля (для очистки и для разделения). Адсорбент — силикагель «Вулказил» (ФРГ), система: петролейный эфир — этиловый эфир — ледяная уксусная кислота в соотношении 90 : 10 : 1. Время пробега 15—20 минут, R_f динитроортокрезола 0,74; R_f динитро-2-вторичного бутилфенола 0,89. Проявление в камере, насыщенной парами аммиака. Метчик — 0,001% раствор соответствующего динитрофенола в эфире.

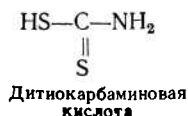
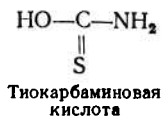
Качественное обнаружение. 1. Реакция с раствором едкой щелочи — желтое окрашивание. Обнаруживается 0,5 мкг вещества при разведении 1 : 10 000 000.

2. Реакция образования индофенола и другие реакции, характерные для фенола (см. стр. 111).

Количественное определение проводится спектрофотометрическим методом. Максимум светопоглощения наблюдается при длине волны 370 нм кювета 1 см. Подчинение закону Бера в пределах концентраций 0,5—30 мкг в 1 мл.

Токсикологическое значение динитропроизводных фенолов обусловлено высокой токсичностью по отношению не только к насекомым, бактериям, сорным растениям, но и к теплокровным животным. В организме животных динитропроизводные фенолов ведут себя как фенолы, выводятся мочой в виде парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами.

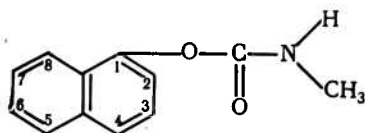
§ 7. ПЕСТИЦИДЫ — ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ



Физиологическая роль некоторых эфиров карбаминовых кислот была выявлена еще в 1929 г. Практическое применение карбаминатов в качестве избирательных гербицидов по отношению к однодольным растениям началось после войны. Производные карбаминовых кислот являются корневыми гербицидами.

Севин

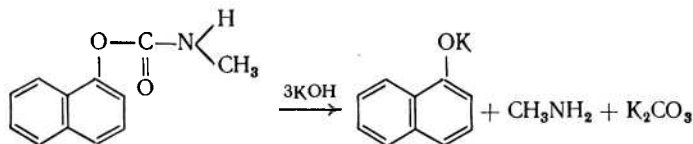
Синтезировано большое количество эфиров карбаминовых кислот, но практическое применение приобрели лишь немногие из них. Самое широкое применение нашел севин (1-нафтил-N-метилкарбаминат, α -нафтил-N-метилкарбаминат).



он же нафтилкарбаминат, карбарил.

Получается севин из α -нафтола и метилкарбаминовой кислоты.

Севин — белое кристаллическое вещество. Температура плавления 142° . Плохо растворим в воде, лучше растворяется в органических растворителях. При комнатной температуре устойчив по отношению к воде, свету, кислороду воздуха. В щелочной среде быстро подвергается гидролизу:



Аналогичная реакция происходит при кипячении севина с кислотами.

Севин обладает широким диапазоном действия на насекомых. ЛД₅₀ для крыс 560 мг/кг.

Изолирование севина и основного продукта его омыления α -нафтола при химико-токсиколо-

гическом анализе внутренних органов трупа производится повторной экстракцией бензолом. Бензол затем удаляется, остаток растворяется в 10—15 мл этанола¹.

Качественное обнаружение проводится с помощью микрокристаллических реакций².

1. Реакция перекристаллизации. Из спиртового или хлороформного раствора севин кристаллизуется в виде характерных кристаллов и сростков (кресты и дендриды). Открываемый минимум 5 мкг.

2. С 1% раствором пикриновой кислоты севин образует темно-желтые сростки кристаллов в виде снопов и пучков. Открываемый минимум 5 мкг.

3. С 2% раствором хлорной ртути севин образует бесцветные кристаллы в виде вытянутых шестиугольников и призм. Открываемый минимум 10 мкг.

Реакции окрашивания

Реакции основаны на предварительном гидролизе севина до α -нафтола и последующем его обнаружении.

1. Реакция с купробромидом натрия. 0,5—1 мл спиртового раствора смешивают с 0,4 мл 0,5 н. раствора NaOH, выдерживают при температуре 55—60° в течение 10 минут, прибавляют 0,5 н. раствор HCl до pH 5,0—6,0 и 1 мл свежеприготовленного реактива (0,1 г $\text{CuCl}_2 + 4,0$ г NaBr в 10 мл H_2O). При нагревании смеси до температуры 60° появляются красно-фиолетовое или сине-фиолетовое окрашивание, переходящее при энергичном встряхивании с хлороформом в слой органического растворителя. Чувствительность 1 мкг/мл.

2. Реакция с 4-аминоантипирином. К 0,5—1 мл спиртового раствора прибавляют 0,5 мл аммиачного буферного раствора (10 г NH_4Cl в 50 мл 25% раствора NH_4OH), нагревают 15 минут при температуре 55—60°. Затем прибавляют 3 капли 0,5% раствора 4-аминоантипирина и 6 капель 10% раствора феррицианида калия — появляется оранжево-красное окрашивание, переходящее в хлороформ при встряхивании. Чувствительность 0,5 мкг/мл.

3. Реакция с 0,5% раствором NaNO_2 в разбавленной серной кислоте — желтое окрашивание, переходящее в оранжевое при добавлении NaOH до щелочной реакции. Чувствительность 5 мкг/мл.

¹ В случае значительного коричневого цвета остатка проводят очистку 25 мл смеси 20% раствора NH_4OH , концентрированной фосфорной кислоты и ацетона в соотношении 3:2:5. Ацетон удаляется, а оставшаяся жидкость извлекается хлороформом. Хлороформ испаряется, остаток растворяют в этаноле и исследуют.

² Описано по исследованиям А. И. Седова.

4. Реакция с 1% свежеприготовленным раствором FeCl_3 — розовое окрашивание. Чувствительность 10 мкг в пробе.

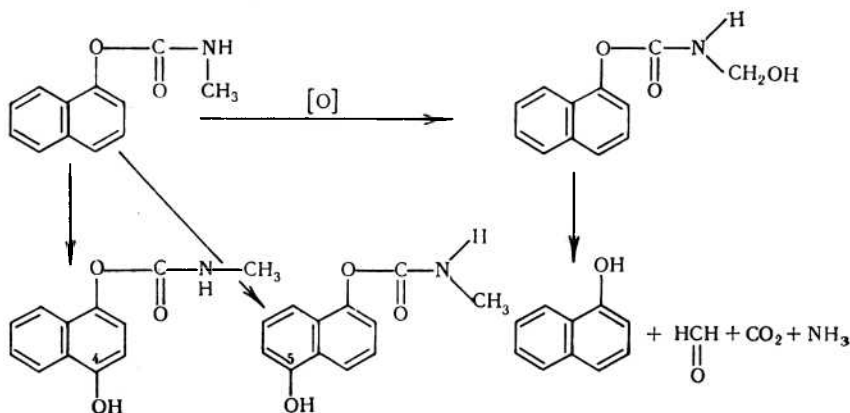
Количественное определение севина¹ основано на реакции взаимодействия продукта его щелочного гидролиза α -нафтола с купробромидом натрия. Оптическая плотность хлороформного извлечения, окрашенного в красно-фиолетовый или сине-фиолетовый цвет, измеряется на ФЭК-М, в кювете 1 см при λ 420 нм (синий светофильтр). Раствор сравнения — хлороформ. Калибровочный график строится по α -нафтолу. Подчиняемость закону Бера наблюдается в пределах 5—350 мкг. Для перерасчета на севин полученный результат умножают на 1,39.

Для разделения севина и α -нафтола применяется хроматография на закрепленном слое окиси алюминия в системе хлороформ—бензол—ацетон (7:2:1) при длине пробега растворителя 10 см). Проявители: вначале раствор купробромиды натрия — фиолетовые пятна α -нафтола (R_f 0,45), затем щелочной раствор диазотированной сульфаниловой кислоты — красные пятна севина (R_f 0,8). Элюируются метанолом.

В элюатах проводится определение севина и α -нафтола по реакции с купробромидом натрия.

По данным А. И. Седова, методика изолирования, обнаружения и определения севина и основного его метаболита α -нафтола при исследовании внутренних органов трупа позволяет обнаруживать до 50 мкг севина и α -нафтола и определить их количественно при содержании до 100 мкг в 100 г объекта.

Токсикологическое значение и метаболизм. Севин относится к числу химических соединений, ингибирующих холинэстеразу. В животном организме он подвергается различным превращениям. Основные метаболиты севина — это продукты его окисления и гидролиза, что видно из следующей схемы:

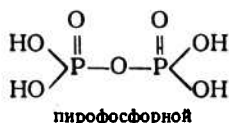
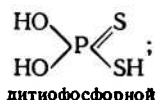
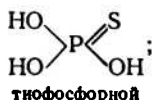
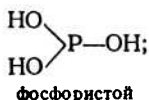
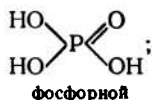


¹ Седов А. М. Судмед. эксперт. 1973, № 1, с. 41—44.

§ 8. ФОСФОРСОДЕРЖАЩИЕ ПЕСТИЦИДЫ

ПЕСТИЦИДЫ ИЗ КЛАССА ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Фосфорорганические пестициды (ФОС) представляют собой эфиры различных кислот:



ФОС — наиболее важный класс современных пестицидов. Впервые ФОС были синтезированы Тенаром в 1846 г., но практическое значение приобрели значительно позднее. Начало систематическому исследованию ФОС было положено блестящими работами акад. А. Е. Арбузова, открывшего в 1905 г. новый способ получения алкилфосфиновых кислот, получивший название перегруппировки Арбузова.

Широкое применение ФОС в народном хозяйстве обусловлено высокой инсектицидной и акарицидной активностью, широким спектром действия на вредителей растений, небольшой персистентностью и разложением с образованием продуктов, не токсичных для человека и животных, системным действием ряда ФОС, малым расходом на единицу обрабатываемой площади, относительно быстрым метаболизмом в организме позвоночных и отсутствием способности кумулироваться и др.

Ценные свойства ФОС привели к тому, что применение их неуклонно растет во всех странах мира. Наблюдается тенденция вытеснения фосфорорганическими соединениями хлорорганических препаратов.

В сельском хозяйстве используется более 80 препаратов из класса фосфорорганических соединений. Среди ФОС встречаются инсектициды, фунгициды, гербициды, акарициды, нематоциды, дефолианты и др.

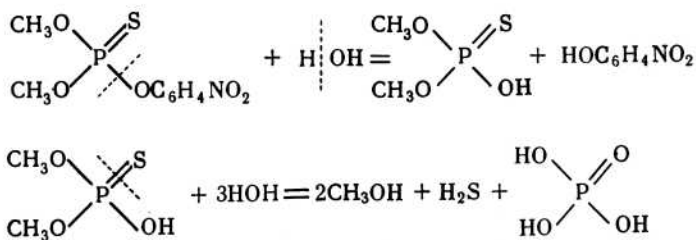
ФОС применяются в борьбе с вредителями хлопчатника, зерновых, овощных и декоративных культур, фруктовых деревьев, лесных насаждений.

Используются они также для борьбы с мухами, комарами, паразитами домашних животных и птиц. Находят применение в ряде технологических процессов и в медицине для лечения различных заболеваний.

Краткие сведения о химическом строении отдельных ФОС, применяемых в СССР, физических и химических свойствах их и токсичности представлены в табл. 12¹.

Химико-токсикологический анализ различных объектов, главным образом растительного происхождения, основан на экстракции ФОС органическим растворителем, разрушении молекулы фосфорорганического соединения, качественном обнаружении и количественном определении продуктов разложения ФОС.

Так, метафос (и тиофос) при гидролизе дает фосфорную кислоту и паранитрофенол:



Фосфорную кислоту, один из продуктов разрушения ФОС, рекомендуют определять в виде фосфорно-молибденовой кислоты.

Для обнаружения паранитрофенола — второго продукта разложения ФОС — переводят его в пикриновую кислоту или восстанавливают в парааминофенол. Исследования ФОС в химико-токсикологическом отношении с применением новейших физико-химических методов (хроматография, оптические методы анализа) в СССР ведутся в Научно-исследовательском институте судебной медицины (Н. А. Горбачева), в Ташкентском фармацевтическом институте (Л. Т. Икрамов и др.), в Республиканском бюро судебно-медицинской экспертизы Узб. ССР (Р. В. Мишина), в Донецком областном бюро судебно-медицинской экспертизы и других учреждениях.

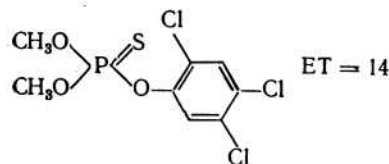
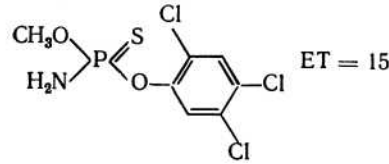
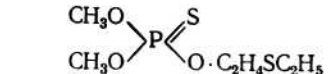
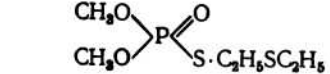
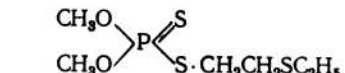
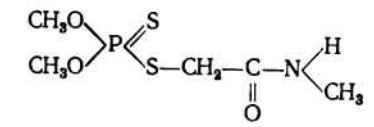
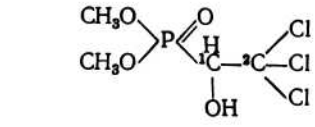
Токсикологическое значение. Многие ФОС ядовиты для теплокровных животных и человека, а потому представляют токсикологический интерес.

Широкое применение ФОС неоднократно приводило к отравлениям животных и людей. Острое отравление ФОС животных

¹ Перечень токсикологически важных фосфорорганических соединений подлежащих судебно-химическому исследованию в лабораториях бюро судебно-медицинской экспертизы приведен в приложении к приказу по Министерству здравоохранения СССР № 1021 от 25/XII 1973 г. Он включает, кроме приведенных в учебнике, метилэтилтиофос, метилнитрофос, трихлорметафос 3, фталофос, фозалон, бутифос.

Фосфорорганические соединения, применяемые в СССР в сельском хозяйстве

Название препарата и химическая формула	Физические и химические свойства	Применение	Токсичность для теплокровных животных ¹
О,О-диэтил-0,4-нитрофенилтиофосфат $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \\ \diagup \\ \text{P}=\text{S} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array} \text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ Тиофос, НИУИФ-100, Е-605, паратион	Бесцветная маслянистая жидкость. Т. кип. 175—162° (технического продукта 115—117°). Плохо растворяется в воде, хорошо — в некоторых органических растворителях (CCl₄, бензин, C₂H₅ОН) На свету разлагается. Под действием ультрафиолетовых лучей переходит в кислородный аналог — параоксон. Водой медленно гидролизуетс	Применяется для борьбы с насекомыми как яд контактно-кишечного действия. Обладает слабым системным действием	3,0—12,0
О,О-Диметил-0,4-нитрофенилтиофосфат $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \\ \diagup \\ \text{P}=\text{S} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3\text{O} \end{array} \text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ Метафос, метилтиофос, метилпаратион	Кристаллическое вещество. Т. плавл. 36—37,5°, технический продукт — маслообразная жидкость со специфическим неприятным запахом. Плохо растворима в воде, хорошо — в органических растворителях. В щелочной среде препарат менее устойчив, чем тиофос, и легче гидролизуетс	Применение аналогично тиофосу. Несколько уступает ему в инсектицидных свойствах	В 3—5 раз менее токсичен, чем тиофос

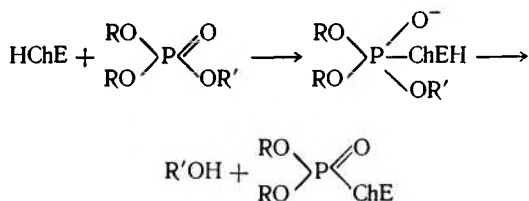
Название препарата и химическая формула	Физические и химические свойства	Применение	Токсичность для теплокровных животных ¹
О,О-Диметил-2,4,5-трихлорфенилтиофосфат  ET = 14 О-метил-О-(2,4,5-трихлорфенил)-амидотиофосфат  ET = 15 Трихлорметафосы О,О-Диметил-2-этилмеркаптоэтилтиофосфат   Метилмеркаптофос (тионовый и тиоловый изомеры) О,О-Диметил-2-этилмеркаптоэтилдитиофосфат  М-81, нитратрон, экатин О,О-Диметил-S-метилкарбамидометилдитиофосфат  Фосфамид, рогор, диметоат О,О-Диметил-1-окси-2,2,2-трихлорэтилфосфонат  Хлорофос, диптерекс, дилокс, негувон, трихлорфон и др.	Кристаллические вещества. Т. плавл. 38° и 61° соответственно Бесцветные жидкости с неприятным запахом. Т. кип. тионового изомера 90°, а тиолового — 102°. Растворимость в воде тионового изомера 0,01%, тиолового — 0,33%. Оба препарата хорошо растворяются в органических растворителях. В присутствии щелочей гидролизуются Бесцветная жидкость. Т. кип. 91—92°; технический препарат — коричневая жидкость с неприятным запахом. Плохо растворяется в воде, хорошо — в органических растворителях Кристаллическое вещество со специфическим неприятным запахом. Т. плавлен. 49—51°. В воде растворяется 2,5%. Медленно гидролизуетс водой и быстрее щелочью Кристаллическое вещество без запаха. Т. плавл. 82—83°. В воде при температуре 20° растворяется 16%. Хорошо растворяется в органических растворителях. Под действием щелочей дехлорируется	Испытаны как опытные инсектициды Контактный и внутрирастительный инсектицид в борьбе с сосущими вредителями Внутрирастительный инсектицид То же Широко используется в борьбе с различными вредителями	От 1000 до 4000 и 710 соответственно 75, причем токсичность тионового изомера 180—200, тиолового 34—50 320—540 135 450—1100 для кроликов; 500 для собак, 400—850 для крыс, 730 для мышей

Название препарата и химическая формула	Физические и химические свойства	Применение	Токсичность для теплокровных животных ¹
О,О-Диметил-1,2-дикарбэтоксиди-тиофосфат $ \begin{array}{c} \text{CH}_3\text{O} \diagup \text{P} \begin{array}{l} \text{=S} \\ \text{=S} \end{array} \text{CH} \begin{array}{l} \text{---C---} \\ \text{---C---} \end{array} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{O} \end{array} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_3\text{O} \diagdown \text{P} \quad \quad \quad \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{H}_2\text{C} \quad \quad \quad \text{C} \quad \quad \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \quad \text{OC}_2\text{H}_5 \end{array} $ Карбофос, малатион	В чистом виде желтоватая жидкость со слабым неприятным запахом. Т. кип. 156—157°. Практически нерастворим в воде, но смешивается со всеми обычными органическими растворителями. Устойчив в нейтральной и слабокислой среде. Быстро разрушается в присутствии щелочей	Инсектицид комплексного действия	620—1600
Октаметилтетрамид пирофосфорной кислоты $ \begin{array}{c} \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \\ \parallel \quad \quad \parallel \\ (\text{CH}_3)_2\text{N} \diagup \text{P} \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \diagdown \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ (\text{CH}_3)_2\text{N} \diagdown \text{P} \quad \quad \quad \diagup \text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $ Пирофосфамид	Бесцветная жидкость вязкой консистенции. Т. кип. 142°. Хорошо смешивается с водой и большинством органических растворителей. Устойчив в водных, щелочных и слабокислых растворах	Особенно широко применяется за границей для борьбы с различными сосущими насекомыми и растительноядными клещами	10—22

¹ Приводится ЛД₅₀ для крыс при пероральном введении в миллиграммах на 1 кг живого веса.

(в эксперименте) выражается в проявлении беспокойства, мышечных подергиваниях, затруднении дыхания, судорогах, усилении перистальтики кишечника, саливации, спазме мочевого пузыря. Токсическое действие ФОС проявляется при различных способах его введения. Отравления людей возникают в основном в производственных условиях при нарушении техники безопасности. Для всех ФОС характерно свойство угнетать холинэстеразу, что используется при диагностике отравлений ими. При химико-токсикологическом анализе реакция имеет ориентирующее значение.

Схема взаимодействия холинэстеразы с ФОС:



Со временем (иногда через несколько суток) фосфолированная эстераза гидролизуется водой, и холинэстеразная активность восстанавливается.

Угнетение холинэстеразы не является специфичным для ФОС. Аналогичным свойством обладают и другие химические вещества (севин, некоторые лекарственные препараты, например эзерин, и др.).

Патоморфологические изменения, вызываемые ФОС, недостаточно характерны, поэтому большое значение в диагностике отравлений приобретает химико-токсикологическое исследование.

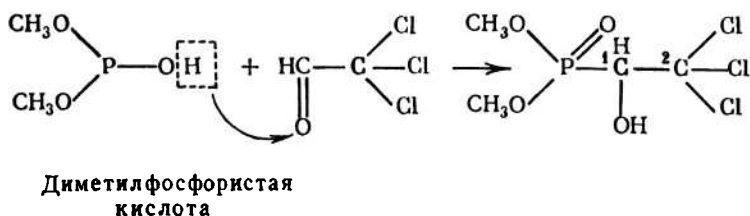
В организме человека и животных ФОС подвергаются биотрансформации, давая те или иные метаболиты, причем характер метаболитов иногда зависит от вида животного.

С помощью радиоактивного фосфора (P^{32}) установлено, что тиофос и метафос при введении их в кровь быстро разрушаются — через 1—2 минуты 30—40% P^{32} , содержащегося в крови экспериментально отравленных кроликов, относится к продуктам гидролиза препарата, растворимым в воде. Часть P^{32} оказывалась при этом связанной с белками крови и органов. Некоторое количество ФОС подвергается в организме ферментативному расщеплению. Выводятся ФОС из организма главным образом почками.

Применительно к химико-токсикологическому исследованию внутренних органов трупа человека довольно подробно из числа ФОС изучен хлорофос, неоднократно бывший предметом химико-токсикологического анализа.

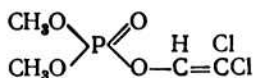
Хлорофос и дихлорофос

Хлорофос был впервые синтезирован в 1952 г. Отечественный препарат синтезирован в 1954 г. Н. Н. Мельниковым. Схема синтеза хлорофоса:



Хлорофос — бесцветные кристаллы. Температура плавления 82—83°, растворим в воде, хорошо растворим в органических растворителях.

Дихлорофос



О,О-Диметил-0(2,2-дихлорвинил)фосфат, или ДДВФ, является одним из первых метаболитов хлорофоса. В 1965 г. синтезирован в СССР и приобрел самостоятельное значение как пестицид. ДДВФ — бесцветная жидкость, хорошо растворима в органических растворителях и незначительно растворима (1%) в воде. Температура кипения 35—120°. Летучесть при 10°—56,5 мг/м³, при 40°—800 мг/м³.

ЛД₅₀ для мышей при введении per os составляет 50—330 мг/кг, для крыс 50—80 мг/кг, для кроликов — 50 мг/кг.

Изолирование хлорофоса, дихлорофоса и дихлорацетальдегида (дихлорацетальдегид является метаболитом хлорофоса) при химико-токсикологических исследованиях органов трупа (желудок с содержимым, тонкий кишечник с содержимым, печень, почки) производится эфиром, подкисленным до pH 2,0—3,0 раствором серной кислоты. Экстракцию проводят три раза при комнатной температуре, беря каждый раз по 100 мл эфира при исследовании 100 г органов. Эфирные извлечения объединяют, смешивают с 20 мл воды, подкисленной до pH 2,0—3,0 раствором серной кислоты, а эфир отгоняют при комнатной температуре. Водный остаток фильтруют, промывают подкисленной водой и 4 раза экстрагируют равным объемом хлороформа. Объединенные хлороформные вытяжки подвергают исследованию.

При химико-токсикологическом исследовании промывных вод желудка, мочи, крови, содержимого желудка и тонкого кишечника производится прямая экстракция хлороформом из объектов, подкисленных раствором серной кислоты до pH 2,0—3,0.

Качественное обнаружение. 1. Часть ($1/_{10}$) хлороформной вытяжки по удалении хлороформа при комнатной температуре и растворении остатка в 1 мл этилового спирта исследуют реакцией с раствором о-толидина в ацетоне в присутствии перекиси водорода — при наличии хлорофоса и дихлорофоса заметно оранжевое окрашивание.

Открываемый минимум 10 мкг хлорофоса и 3 мкг ДДВФ в 1 мл.

Реакция является групповой для фосфорорганических соединений. В основу ее положена способность ФОС под влиянием перекиси водорода давать перекисные соединения, окисляющие ароматический амин (о-толидин, бензидин, о-дианизидин) с образованием желтого или оранжево-красного окрашивания.

2. Часть хлороформной вытяжки по удалении хлороформа при комнатной температуре растворяют в 0,5—1 мл этилового спирта и исследуют реакцией с ацетоном в присутствии спиртового раствора едкого натра. Через 10—15 минут в присутствии хлороформа, дихлорофоса и дихлорацетальдегида появляется розовое (до малинового) переходящее затем в оранжевое окрашивание. Открываемый минимум 30 мкг хлорофоса и 6 мкг ДДВФ в 1 мл. Реакция обусловлена комплексобразованием при взаимодействии дихлорацетальдегида с ацетоном.

3. Часть хлороформной вытяжки обрабатывают по удалении хлороформа 2—3 мл дистиллированной воды, добавляют раствор едкого натра, а через 10 минут 0,1% раствор 2,4-динитрофенилгидразина в 4 н. растворе HCl и 1 час нагревают на водяной бане при температуре 40°. По охлаждении к жидкости добавляют 0,6 мл 4 н. раствора NaOH и этиловый спирт. В присутствии хлорофоса, ДДВФ и дихлорацетальдегида появляется синее или сине-фиолетовое окрашивание. Открываемый минимум 6,7 мкг. Сущность реакции заключается в том, что дихлорацетальдегид при описанных условиях образует гидразон, который в спиртовом растворе окрашен в фиолетовый цвет.

При отрицательном результате описанных реакций можно делать вывод о необнаружении хлорофоса, ДДВФ и дихлорацетальдегида.

При положительных результатах реакций дополнительно проводят хроматографирование в тонком слое силикагеля с последующим обнаружением на хроматограмме хлорофоса, ДДВФ и дихлорацетальдегида реакциями: 1) с резорцином в 10% растворе NaOH — красное окрашивание, переходящее в оранжевое и желтое. Открываемый минимум для хлорофоса 40 мкг, для ДДВФ — 20 мкг в 1 мл; 2) с 2,4-динитрофенилгидразином в 12%

HCl; 3) с 0,5% раствором о-толидина в ацетоне, 2% NaOH и 10% H₂O₂. Величина Rf исследуемых растворов сравнивают с величиной Rf «метчика» (5% раствор хлорофоса).

Количественное определение хлорофоса, дихлорофоса и дихлорацетальдегида основано на реакции с 2,4-динитрофенилгидразином. При этом в случае качественного обнаружения одного из перечисленных веществ определение производится непосредственно в хлороформном экстракте, при обнаружении нескольких веществ исследуют элюаты после хроматографического разделения и выделения. Фотометрирование ведется в кюветах 3,5 и 20 мм при длине волны 530 нм (зеленый светофильтр). Расчет производится по калибровочному графику. Описанная методика исследования на хлорофос, дихлорофос и дихлорацетальдегид позволяет обнаруживать в 100 г органов трупа 0,1—0,15 мг этих трех веществ, а определять 0,3—0,5 мг.

Токсикологическое значение хлорофоса и ДДВФ и метаболизм. Хлорофос и ДДВФ токсичны для человека и теплокровных животных. Токсичность этих препаратов и широкое их применение приводили к смертельным отравлениям. Клиника отравлений, патологоанатомические и гистологические изменения во внутренних органах трупа малохарактерны.

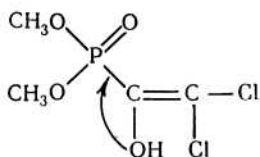
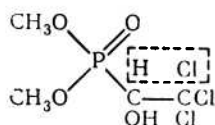
Хлорофос и ДДВФ обладают способностью угнетать холинэстеразу, что приводит к накоплению в организме ядовитого ацетилхолина.

У животных при остром отравлении хлорофосом наблюдаются слюнотечение, слезотечение, миоз, бронхоспазм, понос, частое мочеиспускание, нарушение координации движений, тремор скелетной мускулатуры, судороги, вначале повышение, а затем понижение кровяного давления. Симптомы интоксикации обнаруживаются уже через 10—15 минут, что свидетельствует о быстром поступлении хлорофоса в кровь. При выздоровлении симптомы отравления, исчезая, наблюдаются еще в течение нескольких часов.

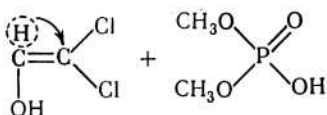
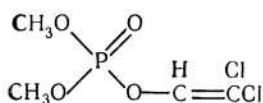
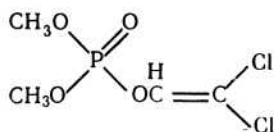
Описаны случаи смертельного отравления людей. При этом через 20—30 минут после приема хлорофоса наблюдались миоз, слюнотечение, бледность, цианоз, непроизвольное отделение мочи и кала, клонические и тонические судороги, помрачение сознания, понижение артериального давления, явления бронхоспазма, сухой кашель, хрипы в легких, клочущее дыхание и др. Летальный исход в большинстве случаев наблюдается в течение первых суток; но описаны случаи смерти на 4-е и 6-е сутки.

В живом организме хлорофос и ДДВФ подвергаются метаболизму, в основе которого лежат процессы дегидрохлорирования, дегидрирования и образования соединений с глюкуроновой кислотой.

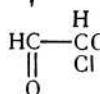
Так, от молекулы хлорофоса прежде всего отщепляется одна молекула HCl и образуется ДДВФ:



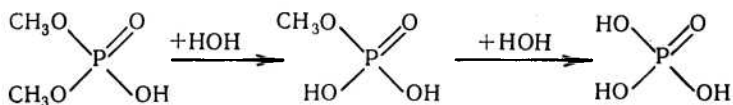
Перегруппировка атомов



Дихлорвиниловый
алкоголь



Дихлорацетальдегид



Затем протекают и другие, более глубокие процессы.

Продуктами метаболизма хлорофоса и ДДВФ являются трихлорэтилглюкуронид и дихлорэтилглюкуронид, CH_3OH , HCN , HSCN .

При введении внутрь хлорофос быстро всасывается и уже через 5 минут обнаруживается в крови.

Хлорофос и продукты его распада выводятся с мочой, калом и выдыхаемым воздухом; при этом через 12 часов после введения в основном выделяются продукты распада. В неизменном виде хлорофос был обнаружен в мясе, крови, молоке, моче и жире животных.

Время нахождения хлорофоса и продуктов его распада в живом организме не превышает 32 (кровь) — 48 (моча) часов.

ДДВФ в организме быстро гидролизруется тканевыми ферментами. В сердце, жире, мозге, желудке и тонком кишечнике он еще обнаруживается через 20 часов после введения в желудок.

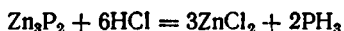
В органах трупа при заведомом отравлении хлорофосом А. Ф. Фартушному удавалось обнаружить хлорофос и продукты его распада даже по истечении 3 месяцев.

Фосфид цинка

Фосфид цинка Zn_3P_2 нашел применение в качестве средства дератизации и употребляется в виде паст, таблеток, а также пищевых продуктов, зерна, содержащих Zn_3P_2 .

Фосфид цинка — темно-серый порошок; содержит 18—24% фосфора и 70—80% цинка, нерастворим в воде и спирте, слабо растворяется в щелочах и маслах, очень хорошо растворим (с разложением) в кислотах.

При действии соляной кислоты желудочного сока фосфид цинка разрушается с образованием фосфористого водорода, который и обуславливает в основном токсичность этого препарата:



Картина отравления фосфидом цинка типична для отравления фосфористым водородом. Фосфид цинка избирательно действует на грызунов. Смертельной дозой для крысы считают 15—30 мг/кг, для мыши 3—5 мг/кг.

Смертельная доза фосфида цинка для человека не установлена. В литературе описаны случаи отравления домашних животных, связанные с небрежным хранением пищевых продуктов, протравленных фосфидом цинка, встречаются указания на отравление этим препаратом людей.

Для химико-токсикологического исследования на фосфид цинка лучшими объектами являются желудок с содержимым и кишечник, в которых фосфид цинка может сохраниться частично в неразложившемся состоянии. Доказательство наличия фосфида цинка в пищевых продуктах, фураже, внутренних органах трупов птиц, животных или человека, сводится к обнаружению фосфористого водорода и цинка.

Тщательно измельченный объект исследования помещают в колбу, смешивают до густоты кашицы с дистиллированной водой, подкисляют избытком 10% серной кислоты и во избежание потерь летучего фосфористого водорода тотчас перегоняют. Приемниками служат последовательно соединенные 4—5 колб. Первая колба содержит 25—30 мл, а последующие — по 5—10 мл насыщенной бромной воды¹. Перегонку производят медленно, с таким расчетом, чтобы в процессе пропускания пара газообразные вещества, вытесняемые в начале перегонки из прибора, проходили через поглотительную жидкость со скоростью 3—5 пузырьков в секунду. Внешним признаком взаимодействия фосфористого водорода с бромной водой является образование над слоем окислителя тяжелого белого «тумана», который быстро

¹ Вместо бромной воды можно пользоваться спиртовым раствором йода (А. А. Васильева).

оседает¹. Бромная вода при этом частично обесцвечивается. Полного обесцвечивания допускать нельзя. Отсутствие над жидкостью белых газообразных продуктов в течение 3—5 минут указывает на полноту отгонки фосфористого водорода (или других летучих газообразных веществ). Перегонку после прекращения выделения белого «тумана» продолжают до тех пор, пока объем жидкости в первом приемнике не достигнет 50 мл. Дистилляты из всех приемников сливают вместе и выпаривают до суха на водяной бане. Сухой остаток растворяют в 2—5 мл воды и исследуют на наличие фосфорной кислоты (стр. 116).

Соединения цинка изолируют, обнаруживают и определяют по описанному ниже способу (стр. 339).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимханов О. А. Изолирование, обнаружение и определение бутафоса и фосфамида при судебно-химических исследованиях. Автореферат канд. дисс., Ташкент, 1968.
2. Кисенко М. А., Лебедева Т. А., Юркова З. Ф. Химический анализ микроколичеств ядохимикатов. Изд. Медицина, М., 1972.
3. Лобов В. П., Ефимов Г. А. Пестициды, ГИТЛ СССР, Киев, 1963.
4. Мельников Н. Н. Химия пестицидов. Изд. Химия, М., 1968.
5. Мирхайтов Тургинбай. Изолирование, обнаружение и определение фозалона и фталофоса при судебно-химических исследованиях. Автореферат канд. дисс. Львов, 1973.
6. Методы анализа пестицидов. Перевод с англ. С. В. Макаровой, К. Ф. Новиковой, Г. С. Швиндермана под ред. Мельникова. Изд. Химия, 1967.
7. Методы определения пестицидов в пищевых продуктах. Библиотека санитарного врача. Изд. Медицина, 1965.
8. Методическое письмо Главного судебно-медицинского эксперта об изолировании, обнаружении и определении хлорофоса, дихлорофоса и дихлор-ацетальдегида при судебно-химическом исследовании биологического материала. М., 1969.
9. Седов А. Н. а) Изолирование, обнаружение и определение севина и его метаболита α -нафтола в биологическом материале. б) Распределение севина в органах и сохраняемость его в трупе. в) Определение севина и α -нафтола в трунном материале методом тонкослойной хроматографии. Суд. мед. эксперт., 1970, № 1, 41—44, 1971, № 3, 43—46 и 1973, № 1, 41—44.
10. Ташпулатов А. Ю. Изолирование, обнаружение и определение метилмеркаптофоса и сайфоса при судебно-химических исследованиях. Автореферат канд. дисс. Львов, 1971.
11. Трондина Г. А. Диагностика отравлений кур метилнитрофосом (химико-аналитическое и биологическое исследование). Автореферат канд. дисс. М., 1973.
12. Филов В. А. Определение ядохимикатов в биологических субстратах. Изд. Наука, М.—Л., 1964.
13. Шашиурин А. А., Кример М. З. Физико-химические свойства органических ядохимикатов и регуляторов роста. Справочник изд. Наука, М., 1966.
14. Шевченко М. Г., Шорина Е. Г. Вопросы гигиены питания при использовании пестицидов в сельском хозяйстве. Медицина, 1965.
15. Шрадер Г. Новые фосфорорганические инсектициды. М., Мир, 1965.
16. Янков К. Г. Автореферат канд. дисс. «Нитрофенолы в химико-токсикологическом отношении». 1968.

¹ Образование белого «тумана» возможно также при перегонке гнилостного материала, не содержащего фосфористого водорода.

Глава IV

ГРУППА ВЕЩЕСТВ, ИЗОЛИРУЕМЫХ ПОСЛЕ МИНЕРАЛИЗАЦИИ (РАЗРУШЕНИЯ) ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

§ 1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ИЗОЛИРОВАНИЯ СОЕДИНЕНИЙ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Эта группа веществ включает соединения так называемых ядовитых металлов, а также мышьяка и сурьмы. Из элементов V, IV, III и II аналитических групп токсикологическое значение имеют мышьяк, сурьма, олово, ртуть, висмут, медь, кадмий, свинец, серебро, цинк, хром, марганец, таллий, никель, кобальт и барий.

Встречаются запросы о химико-токсикологическом анализе биологических объектов на некоторые редкие элементы: бериллий, ванадий, молибден, вольфрам, селен, теллур и др.

Обнаружение и определение «металлических ядов» при химико-токсикологических исследованиях неизбежно связано с разрушением (минерализацией) исследуемых объектов: внутренние органы трупа, пищевые продукты и т. п.

Необходимость минерализации вызывается тем, что соли тяжелых металлов и мышьяка обладают способностью вступать в соединение с белками растительного или животного происхождения и образовывать с ними сложные и довольно прочные продукты типа альбуминатов. Соединения металлов в них находятся в связанном состоянии и не могут быть обнаружены или определены без предварительной минерализации биологического материала.

Минерализация представляет собой окисление (сжигание) органического вещества, составляющего объект исследования, и предпринимается для освобождения искомым неорганических соединений из их комплексов с белками. Окисление часто не проходит до полного сжигания органического вещества, т. е. до образования угольного ангидрида, воды и других простых веществ, но в результате минерализации сложные соединения металлов с белком разрушаются, образуя более простые и менее прочные комплексы, способные при дальнейшем химическом ис-

следовании разлагаться. Таким образом создаются условия для обнаружения искомых элементов с помощью качественных реакций и для количественного определения.

Наиболее широко распространенные методы минерализации можно разделить на две большие группы: минерализация путем простого сжигания, или «сухое озоление», и минерализация окислением различными реагентами в присутствии кислот, или «мокрое озоление» («мокрая минерализация», «влажная минерализация»).

Из большого количества разнообразных методов «мокрого озоления» практическое значение приобрела минерализация с помощью различных окислителей в присутствии серной кислоты и особенно разрушение смесью серной и азотной кислот. Приоритет в теоретическом обосновании минерализации биологического материала, прежде чем будет возможно произвести его анализ на мышьяк и соли тяжелых металлов, принадлежит А. П. Нелюбину, который не только обосновал теоретически необходимость разрушения, но и предложил для разрушения биологического материала производить нагревание его с «чистой» азотной кислотой до получения бесцветной жидкости.

Минерализация одной азотной кислотой в настоящее время применяется редко, но азотная кислота как окислитель широко используется при разрушении биологического материала.

В 1902 г. для количественного определения фосфора в объектах растительного и животного происхождения Мейлер предложил при разрушении азотной и серной кислотами применять KHSO_4 в качестве катализатора. Несколько позднее этот метод был рекомендован для изолирования из биологического материала ионов мышьяка, ртути, свинца и бария.

В 1908 г. П. К. Равданикис, используя окисляющие и водоотнимающие свойства серной и азотной кислот, детально изучил метод Мейлера, установил соотношение кислот (1:4) на 100 г биологического материала, показал нецелесообразность введения KHSO_4 и применил метод к химико-токсикологическому исследованию. В модификации Равданикиса метод Мейлера в химико-токсикологическую практику внедрялся медленно. Причиной этого было довольно длительное удаление окислов азота из жидкостей, полученных после разрушения органических веществ. В 1952 г. были разработаны методы ускоренного удаления остатков окислителя из жидкостей, полученных после разрушения биологического материала. Затем рядом советских экспертов-химиков в период 1951—1957 гг. несколько измененный метод минерализации с помощью серной и азотной кислот был изучен по отношению к мышьяку (Ф. В. Зайковский, А. Н. Крылова), сурьме (А. Н. Крылова), олову (А. Ф. Рубцов), свинцу (А. Н. Крылова), кадмию (Т. М. Моисеева), серебру (А. Н. Крылова), ртути (Ф. В. Зайковский, А. А. Васильева, М. Д. Швайко-

ва, Н. А. Павловская, А. Н. Крылова), висмуту (А. Н. Крылова), цинку (Г. И. Кудымов, Н. А. Горбачева), марганцу (М. М. Мустафаев, А. Н. Крылова), хрому (А. Ф. Рубцов, А. Н. Крылова), никелю (Л. М. Провоторова), кобальту (Л. Т. Икрамов), таллию (Е. С. Смирнов, Т. Д. Тулинова), барии (А. Н. Крылова) и прочно вошел в практику судебно-химических отделений судебно-медицинских лабораторий СССР. Отечественные авторы, изучая метод разрушения серной и азотной кислотами, впервые дали количественную характеристику по отношению к различным элементам.

За рубежом широко используется метод минерализации смесью серной, азотной и хлорной кислот. В настоящее время он находит применение и в лабораториях нашей страны.

На протяжении более ста лет в химико-токсикологическом анализе широкое применение имел метод разрушения хлором в момент выделения — метод Фрезениуса и Бабо (1844).

Из-за большого количества недостатков (длительность разрушения, отсутствие полноты минерализации, низкая чувствительность по отношению к соединениям металлов и др.) к настоящему времени этот метод полностью потерял свое значение и в практике химико-токсикологического анализа не применяется.

ПОДГОТОВКА ОБЪЕКТА К МИНЕРАЛИЗАЦИИ

Объект исследования, например часть желудка, печени, почки и т. п., какой-либо пищевой продукт, отдельно измельчают и подвергают исследованию. Раздельное исследование отдельных органов необходимо производить для получения объективных результатов анализа и для правильной судебно-медицинской оценки данных химико-токсикологического определения «металлических» ядов (см. приказ Министерства здравоохранения СССР № 166). Жидкие объекты (например, мочу) измеряют.

Если объект консервирован винным спиртом, его слабо подщелачивают карбонатом натрия (для разложения летучих хлоридов, мышьяка, ртути и пр.), помещают в фарфоровую чашку и спирт отгоняют на водяной бане при температуре не выше 50°.

Количество объекта, которое берут для разрушения, зависит от общего веса объекта исследования, обстоятельств дела и других факторов. Если известно, что умерший жил после отравления сравнительно долгое время, в течение которого происходило выделение принятого вещества, или когда имеются указания на малую дозу принятого вещества, необходимо брать возможно большее количество объекта. Когда такие указания отсутствуют, то для исследования берут в большинстве случаев 100 г органов.

При малых количествах объектов приходится употреблять для минерализации также остатки после дистилляции с водяным паром, избыток воды из которых удаляют осторожным выпариванием на водяной бане. При значительных количествах объектов, подлежащих разрушению (например, 400—500 г внутренних органов трупа, 50—100 г хлеба или муки), целесообразно, а иногда даже необходимо разделить навеску на 2—3 порции или больше и разрушить каждую из них отдельно, а затем объединить минерализаты.

Параллельно с проведением разрушения органических веществ для контроля реактивов иногда возникает необходимость в постановке слепого опыта.

МЕТОДЫ МИНЕРАЛИЗАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ИМЕЮЩИЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Все применяемые в практике химико-токсикологического анализа методы минерализации можно разделить на общие и частные. К общим методам обычно относится минерализация с помощью кислот. Методы сухой минерализации применяются в настоящее время главным образом в качестве частных способов.

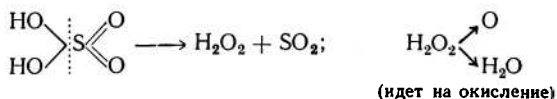
К числу частных методов минерализации относится так называемый деструктивный метод минерализации — метод частичной минерализации, широко применяемый и в настоящее время единственно приемлемый при химико-токсикологическом анализе на наличие соединений ртути.

Минерализация серной и азотной кислотами

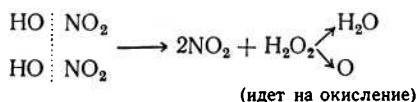
В настоящее время этот метод «мокрого» разрушения является в наших лабораториях основным. Метод пригоден для анализа объектов исследования на наличие подавляющего большинства катионов, имеющих токсикологическое значение, и может рассматриваться как общий метод минерализации.

Роль серной и азотной кислот в условиях минерализации заключается в окислении органических веществ, составляющих объект исследования. В начале минерализации серная кислота обладает низким окислительным потенциалом, но как водоотнимающее вещество способствует повышению температуры кипения реакционной смеси и тем самым повышает окислительное действие азотной кислоты — более сильного окислителя, входящего в окислительную систему. Кроме того, серная кислота деформирует молекулы окисляемых веществ. На последующих стадиях минерализации при повышении концентрации серной кислоты до 67—70% и температуре смеси выше 110° серная кислота принимает уже непосредственное участие в окислении органиче-

ских веществ. Механизм окисления серной кислотой может быть представлен следующими реакциями:



Чистая азотная кислота, свободная от окислов азота, инертна до тех пор, пока под влиянием индуцирующих веществ не начнется ее разложение до азотистой кислоты, являющейся катализатором окисления. С появлением азотистой кислоты начинается автокаталитический процесс, причем в роли катализаторов окисления начинают принимать участие и окислы азота. Реакцию можно представить следующим образом:



Процесс минерализации органических веществ с участием серной и азотной кислот неизбежно сопровождается побочными реакциями. Так, серная кислота, особенно при низких температурах и высоких концентрациях (близких к 100%), сульфировает органические вещества, а азотная кислота, особенно в присутствии серной, нитрует их. Реакции сульфирования обратимы, а продукты сульфирования могут гидролизаться. Продукты нитрования прочны и трудно поддаются воздействию окислителей, но количество их удается снизить разбавлением азотной кислоты.

Техника минерализации. Подготовленный для минерализации объект исследования помещают в колбу Кьельдаля емкостью 500—800 мл и заливают смесью равных объемов дистиллированной воды, концентрированных серной и азотной кислот (75 мл смеси вводят для обработки 100 г биологического материала). Колбу закрепляют в штативе в вертикальном положении так, чтобы дно ее находилось на расстоянии 1—2 см от асбестовой сетки. Над колбой укрепляют делительную воронку с азотной кислотой (1:1). Когда прибор подготовлен, начинают осторожно нагревать колбу.

В процессе разрушения органических веществ обычно наблюдается две стадии. Прежде всего происходит разрушение форменных элементов — деструкция. Эта стадия непродолжительная, всего 15—30—40 минут. В процессе деструкции нагревание не должно быть сильным, иначе возможно обильное пенообразование (при объекте, богатом жиром) и выбрасывание части исследуемого материала из колбы, а также потеря ртути вместе с выделяющимися окислами азота. По окончании деструкции получается прозрачная жидкость, окрашенная в желтый или бурый цвет. Затем колбу с объектом исследования опускают на асбестовую сетку и усиливают нагревание, хотя и здесь, на ста-

дии глубокого жидкофазного окисления органических веществ, необходимо избегать обугливания объекта исследования, особенно жира, во избежание потерь соединений ртути и мышьяка.

Стадия разрушения жира протекает при постоянном добавлении (по каплям) азотной кислоты. Нет необходимости допускать большой избыток азотной кислоты, поэтому ее добавляют с таким расчетом, чтобы бурные пары окислов азота, образующиеся в колбе в процессе минерализации, не выходили из колбы и не поступали в воздух лаборатории. Стадия разрушения жира длится 3—4 часа, а при более слабом нагревании и объектах исследования, содержащих много жира, 6—8 часов. Причину длительного разрушения жира, по-видимому, нужно искать в летучести жиров и жирных кислот, их составляющих. Части жира или жирные кислоты возгоняются, конденсируются в менее нагретых частях колбы, затем постепенно стекают в колбу, где медленно разрушаются под влиянием кислот.

Разрушение серной и азотной кислотами считают законченным при таком состоянии минерализата, когда бесцветная жидкость при нагревании ее без добавления азотной кислоты до стадии обильного выделения белых паров серной кислоты не темнеет. После разрушения и охлаждения минерализат обычно бесцветен или окрашен в слегка желтый цвет и прозрачен. В присутствии окрашенных ионов (Cu^{2+} , Cr^{3+}) минерализат может быть окрашен, а при наличии Pb^{2+} , Ba^{2+} , Ca^{+} (после разбавления водой) содержать осадок.

Достоинства и недостатки метода минерализации серной и азотной кислотами. Метод обладает рядом преимуществ перед другими методами минерализации. Необходимо отметить следующее: 1) сравнительно быстрое достижение полноты разрушения органических веществ; 2) полнота разрушения органических веществ сказывается на большей чувствительности метода по отношению к ряду катионов по сравнению с некоторыми другими методами минерализации; 3) довольно малые объемы получаемого минерализата.

К числу недостатков метода до сих пор относят значительные потери Hg^{2+} за счет летучести ее соединений. Поэтому при специальных заданиях проведения исследования на соединения ртути, а также при дробном методе анализа применяют в большинстве случаев специальную методику исследования — деструктивный метод (см. стр. 342).

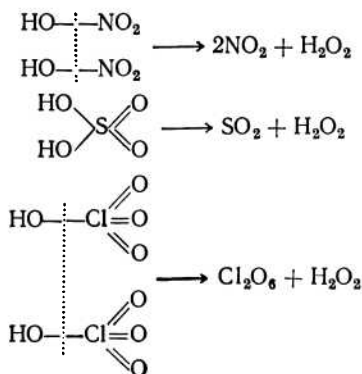
Минерализация серной, азотной и хлорной кислотами

Метод минерализации серной, азотной и хлорной кислотами впервые был предложен в 1932 г. французским химиком Кааном для токсикологического исследования биологического материала на наличие соединений мышьяка и тяжелых металлов. В настоящее время этот метод широко применяется за рубежом на-

ряду с методом минерализации серной и азотной кислотами; имеются попытки использовать его при исследовании биологического материала и в нашей стране. Метод перспективный, но изучен для химико-токсикологических целей еще не вполне достаточно.

Окислительное действие хлорной кислоты, являющееся функцией ее концентрации и температуры, проявляется главным образом в конце процесса минерализации благодаря способности хлорной кислоты при температуре 203° развивать окислительные потенциалы до 2 v и разрушать наиболее резистентные к окислению компоненты биологического материала.

В основе метода лежат следующие реакции:



Техника окисления серной, азотной и хлорной кислотами. Тщательно измельченный биологический материал помещают в колбу Кьельдаля емкостью 500 мл или в колбу для сжигания аппарата Бетге. Аппарат Бетге представляет собой замкнутую систему и позволяет улавливать летучие продукты окисления. К исследуемому материалу прибавляют через воронку по 25 мл концентрированной азотной и серной кислот и 35 мл 37% или 42% раствора хлорной кислоты. Окисление органических веществ ведут при постепенном усилении нагревания, добавляя при обугливании минерализата концентрированную азотную кислоту. Вскоре обугливание усиливается и над поверхностью минерализата появляются пары хлорного ангидрида. Нагревание либо прекращают, либо сильно ослабляют и продолжают окисление, добавляя по каплям 35—45% раствор азотной кислоты. Как только минерализат станет прозрачным, проверяют полноту окисления органических веществ, для чего к капле слегка охлажденного и разбавленного дистиллированной водой минерализата прибавляют 25% раствор аммиака. Если окисление прошло до конца, раствор должен окраситься в слабо желтый, но не в оранжевый цвет (реакция на наиболее трудно окисляемые аминокислоты: фенилаланин, тирозин и триптофан). При наличии в минерализате хрома критерием конца минерали-

зации может служить изменение окраски из зеленой в желтую за счет окисления Cr^{3+} в Cr^{VI} .

Достоинства и недостатки метода минерализации серной, азотной и хлорной кислотами. 1. Полнота окисления органических веществ (достигает 99%). 2. Окисление большинства поливалентных ионов до высшей валентности. 3. Сокращение в $2\frac{1}{2}$ —3 раза затраты времени по сравнению с методом минерализации серной и азотной кислотами. 4. Небольшой расход окислителей. 5. Небольшие объемы минерализатов.

Основным недостатком метода минерализации серной, азотной и хлорной кислотами, так же как и метода минерализации серной и азотной кислотами, является потеря больших количеств ртути. Потери удается несколько сократить, проводя окисление в аппарате Бетге. При специальных заданиях проведения исследования на наличие ртути целесообразно использовать особые методы (см. стр. 342).

Минерализация сплавлением с карбонатом и нитратом натрия

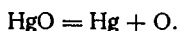
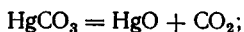
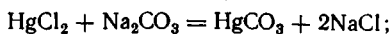
В качестве самостоятельного метода минерализации применяется редко, так как требует соблюдения ряда условий — малого количества объекта исследования, отсутствия Hg^{2+} и др.

Метод удобен лишь при специальных исследованиях, например на наличие мышьяка, серебра и др., и при малых количествах объекта исследования (пильюли, органические красители, органические препараты мышьяка, остатки мочи, волосы, ногти и т. п.).

Техника разрушения. Исследуемый объект в количестве 1—2 г растирают в фарфоровой чашке со смесью 2 частей карбоната и одной части нитрата натрия, смачивают водой и высушивают на водяной бане. В тигель емкостью 30—50 мл помещают 5—6 г сухого нитрата натрия и, осторожно нагревая, расплавляют его, после чего пламя уменьшают, поддерживая при этом содержимое тигля в жидком состоянии; при помощи фарфорового шпателя или ложечки вносят малыми порциями подготовленный объект. Добавление объекта производят с таким расчетом, чтобы в тигле не вспыхивало сильное пламя и вещество при этом не удалялось в виде пыли с избытком выделяющихся газов. Следующую порцию объекта вносят лишь тогда, когда сгорела предыдущая (исчезла черная окраска сплава от присутствия угля). По сжигании всего объекта фарфоровую чашку несколько раз обрабатывают сухим карбонатом натрия и содержимое ее вносят в тигель. Затем тигель охлаждают, а содержимое его обрабатывают кипящей водой.

Водный раствор обрабатывают в зависимости от поставленных задач соответствующим способом.

Применение метода сплавления с карбонатом и нитратом натрия возможно только при исключении исследования на соединения ртути, так как ртуть в процессе сплавления восстанавливается до металла и полностью улетучивается:



Минерализация простым сжиганием

Вторым частным методом, имеющим ограниченное применение при исследовании на наличие солей меди, марганца, фтористых и кремнефтористоводородных кислот, йодидов, является метод простого сжигания. В литературе имеются сведения о возможности применения сухого озоления к исследованиям на наличие Bi^{3+} , Zn^{2+} и др.

Техника минерализации. Подготовленный к минерализации объект исследования (например, растительные консервы или части органов) при специальных заданиях исследовать их на марганец высушивают, обугливают в фарфоровой чашке при осторожном нагревании на песчаной бане или на асбестовой тарелке.

Когда объем остатка уменьшится, остаток обуглится или даже превратится в пепел, его смачивают концентрированным раствором нитрата аммония или концентрированной азотной кислотой, высушивают на водяной бане, помещают в большой фарфоровый тигель и осторожно нагревают на слабом пламени, держа вначале дно тигля высоко над пламенем, не допуская вспышки угля и добиваясь медленного истлевания объекта. Если полученная зола имеет черный или серый цвет от оставшегося угля, ее снова смачивают раствором нитрата аммония, высушивают на водяной бане и прокаливают.

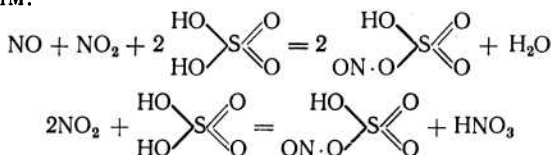
Золу обрабатывают при нагревании азотной или соляной кислотой и фильтруют (для исследования на Cu^{2+} или Mn^{2+}). Полученный раствор выпаривают досуха на водяной бане, остаток растворяют в небольшом количестве воды и исследуют в первом случае (после обработки азотной кислотой) на медь, во втором (после обработки соляной кислотой) на марганец. При исследовании на фториды, кремнефториды, йодиды с золой поступают, как описано на стр. 363 и 373.

МЕТОДЫ УДАЛЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЕЙ ИЗ МИНЕРАЛИЗАТА — ДЕНИТРАЦИЯ

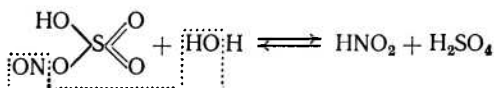
Независимо от того, каким методом проводилась минерализация биологического материала, жидкость, полученная после минерализации (минерализат), в большинстве случаев содержит то или иное количество окислителей, мешающих даль-

нейшему проведению исследования. Дальнейший ход химико-токсикологического анализа требует обязательного удаления окислителя из минерализата¹.

Жидкость, полученная после минерализации с помощью серной и азотной кислот, как правило, содержит окислы азота. Если каплю минерализата смешать с раствором дифениламина в серной кислоте (реакцию лучше проводить на белой фарфоровой поверхности)², почти всегда образуется синее окрашивание, указывающее на наличие окислителя (в данном случае окислов азота) в минерализате. Источником окислов азота в минерализате является нитрозилсерная кислота, образующаяся при взаимодействии окислов азота с концентрированной серной кислотой (концентрация выше 73%) и устойчивая к термическим воздействиям.



Под влиянием воды нитрозилсерная кислота способна к гидролизу с образованием H_2SO_4 и HNO_2 ³.



Реакция гидролиза обратима и состояние равновесия определяется уравнением:

$$K_c = \frac{[\text{HSNO}_3] \cdot [\text{H}_2\text{O}]}{[\text{H}_2\text{SO}_4] \cdot [\text{HNO}_2]}$$

С повышением температуры степень гидролиза нитрозилсерной кислоты увеличивается.

Из уравнения гидролиза нитрозилсерной кислоты следует, что

¹ Методическое письмо главного судебно-медицинского эксперта Министерства здравоохранения СССР по ускоренному удалению остатков азотной и азотистой кислот из жидкостей, полученных после разрушения органических веществ, при судебно-химических исследованиях. М., 1952.

² Растворяют 0,5 г дифениламина в смеси, состоящей из 100 частей судебно-химически чистой концентрированной серной кислоты и 20 частей дистиллированной воды.

³ Нитрозилсерная кислота в чистом виде представляет собой бесцветные кристаллические пластинки с температурой плавления 73°. На влажном воздухе она разлагается с выделением N_2O_3 . С небольшим количеством воды образует ярко-синюю жидкость, цвет которой присущ, по-видимому, азотистой кислоте. Нитрозилсерная кислота растворяется в концентрированной серной кислоте, причем растворы эти очень стойки при нагревании. Под влиянием воды она подвергается гидролизу, при этом в 100% серной кислоте степень ее гидролиза равна нулю; с понижением концентрации серной кислоты степень гидролиза повышается и в 57,5% серной кислоте составляет 100%.

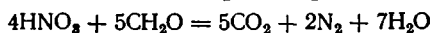
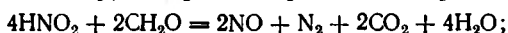
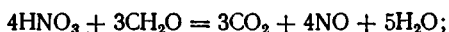
если в процессе гидролиза удалить азотистую кислоту, реакция денитрации пойдет в одном направлении — слева направо. Это свойство было использовано для денитрации технической и отработанной серной кислоты в сернокислотной промышленности (В. С. Ефимов, Э. Ю. Ливергант, М. Е. Неймарк, И. П. Осипов, К. М. Малин и др.), денитрации минерализатов консервов (В. В. Тихомиров и Ф. П. Шалайкин) и денитрации минерализатов в химико-токсикологическом анализе (Ф. В. Зайковский).

В химико-токсикологическом анализе в качестве химических веществ, способствующих денитрации, применяются формальдегид, мочеви́на и сульфит натрия. Денитрация с помощью этих веществ основана на гидролизе нитрозилсерной кислоты и восстановлении азотистой кислоты до легко удаляемых окиси азота NO и элементарного азота N₂. Чаще всего денитрацию проводят формальдегидом (формалином).

Денитрация минерализата формальдегидом

К минерализату добавляют 10—15 мл дистиллированной воды. В нагретую до температуры 110—130° жидкость осторожно, по каплям, избегая избытка, вносят формалин. Наблюдается бурное выделение пузырьков газа (NO и N₂), часто окрашенного в оранжевый цвет вследствие окисления NO кислородом воздуха в NO₂.

Удобство применения формальдегида заключается в том, что он как энергичный восстановитель взаимодействует и с азотистой кислотой, получающейся при гидролизе нитрозилсерной кислоты, и с азотной кислотой, часто содержащейся в минерализате в избытке:



На денитрацию расходуется от нескольких капель до нескольких миллилитров формалина и реакция заканчивается через 1—2 минуты. Остатки непрореагировавшего формалина удаляются нагреванием жидкости в течение 5—10 минут. Окончание денитрации определяют по отсутствию синего окрашивания с раствором дифениламина в серной кислоте.

§ 2. МЕТОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА

Минерализат, полученный обработкой биологического материала серной и азотной кислотами, или серной, азотной и хлорной кислотами, представляет собой в большинстве случаев бес-

цветную, прозрачную и довольно тяжелую жидкость. Иногда минерализат бывает окрашен в желтоватый (недоразрушенные органические вещества), зеленоватый (при наличии, например, Cr^{3+}) или голубоватый (за счет Cu^{2+}) цвет. Нередко минерализат содержит белый (или грязно-зеленый) осадок или взвесь [за счет содержания PbSO_4 , BaSO_4 , CaSO_4 с соосадившимися с ними ионами кальция, железа (III), алюминия, хрома (III), цинка, меди и др.].

При наличии осадка его подвергают исследованию (свинец, барий, хром).

Минерализат после отделения осадка подвергается дальше качественному и количественному анализу.

СЕРОВОДОРОДНЫЙ МЕТОД АНАЛИЗА

Классический систематический метод качественного анализа требует применения сероводорода для разделения элементов на аналитические группы, а потому часто называется сероводородным методом анализа.

Этот метод впервые описал Rose в 1829 г., усовершенствовал его Бергман (1836), затем Фрезениус (1842).

В основу классического сероводородного метода положено разделение наиболее часто встречающихся соединений металлов на 5 аналитических групп в зависимости от осаждения катионов тем или иным общим реактивом. При этом для I группы катионов (K^+ , Na^+ , NH_4^+), общего реактива нет. Большинство солей этих металлов растворимы. Катионы II группы (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+}) осаждаются в отличие от соединений I аналитической группы в виде карбонатов и фосфатов и не осаждаются в отличие от катионов III, IV и V групп в виде сульфидов.

Общим реактивом для катионов III аналитической группы (Mn^{2+} , Cr^{3+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Ti^{3+}) является сульфид аммония или сероводород в щелочной (NH_4OH) среде, а для IV группы (Cu^{2+} , Cd^{2+} , Ag^+ , Bi^{3+} , Hg^{2+} , Pb^{2+}) и V группы (As^{3+} , Sb^{3+} , Sn^{2+}) — сероводород в кислой среде. При этом сульфиды V аналитической группы в отличие от сульфидов IV аналитической группы растворяются в полисульфиде аммония.

После разделения катионов на группы проводится дальше разделение катионов и качественное обнаружение их уже внутри определенной аналитической группы.

Сероводородный метод анализа чрезвычайно длителен, связан с производством большого количества операций, обладает целым рядом недостатков. Применительно к химико-токсикологическому анализу он достаточно подробно описан. В настоящее время в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий бюро судебно-медицинской экспертизы сероводородный метод довольно энергично вытесняется дробным методом анализа, разработанным в Научно-исследовательском институте

судебной медицины Министерства здравоохранения СССР А. Н. Крыловой.

Основными недостатками сероводородного метода с позиций токсикологической химии являются: 1) несовершенство осаждения и разделения катионов; 2) длительность анализа; 3) ядовитость газообразного сероводорода и 4) невозможность совместить качественный анализ с количественным при исследовании одной навески объекта. Как правило, после качественного анализа необходимо подвергать исследованию новую порцию объекта для количественного определения обнаруженного элемента.

Несовершенство осаждения и разделения сероводородом связано прежде всего с различной степенью растворимости сульфидов металлов. Произведения растворимости сульфидов варьируют в очень широких пределах (табл. 13).

Таблица 13

Произведения растворимости сульфидов некоторых
токсикологически важных металлов

As_2S_3 — $4 \cdot 10^{-29}$	FeS — $3,8 \cdot 10^{-20}$
Sb_2S_3 — $2,9 \cdot 10^{-59}$	MnS — $1,1 \cdot 10^{-15}$ (розовая)
SnS — $1 \cdot 10^{-27}$	MnS — $6,2 \cdot 10^{-22}$ (зеленая)
HgS — $4 \cdot 10^{-53}$	ZnS — $1,4 \cdot 10^{-27}$
CuS — $3,2 \cdot 10^{-38}$	NiS — $1,4 \cdot 10^{-24}$
Cu_2S — $2,6 \cdot 10^{-49}$	CoS — $3,1 \cdot 10^{-23}$
Ag_2S — $5,9 \cdot 10^{-52}$	
CdS — $1,2 \cdot 10^{-28}$	
PbS — $6,8 \cdot 10^{-29}$	
Bi_2S_3 — $7,1 \cdot 10^{-61}$	

Примечание. Данные взяты из монографии П. Я. Яковлева и Г. П. Разумнова. Тиаоацетамид — заместитель сероводорода. Металлургиздат, 1963, 12.

Произведения растворимости сульфидов катионов колеблются не только при переходе от одного катиона к другому, они не всегда стабильны даже для одного и того же катиона. Например, произведение растворимости MnS телесного цвета $1 \cdot 10^{-15}$, а MnS зеленого цвета $6,2 \cdot 10^{-22}$. Первая модификация получается при насыщении раствора соли Mn^{2+} на холоду, вторая — при нагревании.

Произведения растворимости сульфидов колеблются и в зависимости от условий их образования: pH среды, температуры раствора, скорости и продолжительности насыщения раствора газообразным сероводородом и других факторов.

Вместе с изменением произведения растворимости того или иного сульфида в зависимости от условий его осаждения неред-

ко изменяются и свойства самого сульфида, что приводит к нарушению системы разделения сульфидов и большим потерям различных элементов. Так, например ZnS способен соосаждаться с HgS и тем больше, чем больше стоит осадок после насыщения. Если от момента осаждения ZnS до фильтрации прошло 10—60 минут, с Hg может соосаждаться до 89—94% сульфида цинка.

Отмечена легкая окисляемость сульфидов, их коллоидная природа, способность к образованию промежуточных соединений (например, $\text{PbS} \cdot \text{PbCl}_2$; $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{HgS}$ и др.), к полимеризации, адсорбции, сопряженному осаждению (CdHgS_2 ; ZnCuS_2 ; SnHgS_2 и др.) и пептизации, что приводит к попаданию катионов в другие группы. Например, медь при сероводородном методе анализа может быть обнаружена и в IV и в V группе; хром, марганец и цинк в значительной степени теряются за счет соосаждения с другими катионами. Чувствительность сероводородного метода поэтому невысока. Установлено, например, что примеси 0,1—0,2% Cu^{2+} или 0,2—0,5% Co^{2+} при производстве анализа в металлургической промышленности сероводородным методом выявить не удастся, а потери металлов при химико-токсикологическом анализе в случаях применения сероводородного метода для Mn^{2+} составляют 64% (А. А. Васильева), Zn^{2+} —68% (Л. Т. Икрамов), свинца—42% (А. Н. Крылова), сурьмы 11—56% (А. Н. Крылова), олова 24—67% (А. Ф. Рубцов), хрома 30—70% (А. Ф. Рубцов).

Малые количества таких элементов, как ртуть (М. Д. Швайкова и А. А. Васильева), марганец (М. М. Мустафаев), цинк (Г. И. Кудымов), кадмий (Т. М. Моисеева) теряются полностью.

Сероводородный метод длителен и связан с необходимостью производства очень большого количества операций. Только насыщение сероводородом минерализата при химико-токсикологическом анализе требует около 48 часов.

Проф. Н. А. Тананаев, рассматривая систематический ход качественного анализа отмечал: «с точки зрения темпов проведения анализа, систематический ход исследования является образцом патриархальной неповоротливости. Здесь только и делают, что нейтрализуют, нагревают, пропускают сероводород, разбавляют, вновь пропускают сероводород, осаждают, промывают, растворяют и т. д. и т. п.».

Заметным недостатком сероводородного метода анализа является высокая токсичность газообразного сероводорода. Ядовитое действие H_2S обнаруживается уже при содержании его в воздухе в количестве 0,006 мг/л. При больших концентрациях его в воздухе (1 мг/л и выше) создается возможность мгновенного смертельного отравления им — «апоплектическая» форма отравления.

Недостатки сероводородного метода анализа привели химиков, в том числе и химиков, работающих в области токсикологии-

ческой химии, к необходимости разработки бессероводородных методов анализа и частных методов анализа, которые в большинстве случаев не были однако удовлетворительной заменой сероводородному методу.

Так, бессероводородные методы, основанные на замене газообразного сероводорода, сероводородом, образующимся в кислой реакционной смеси из $(\text{NH}_4)_2\text{S}$; $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_3$, $\text{CH}_3\text{C}\cdot\text{SNH}_2$; $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{CO}$ (дитиокарбаминам аммония); CH_3CSNH_2 (тиоацетамид) и других химических соединений, сохраняли почти все недостатки сероводородного метода, так как принцип выделения и разделения катионов с помощью сероводорода сохранялся.

Бессероводородные методы, основанные на разделении элементов путем осаждения в виде гидроокисей, хлоридов, сульфатов и других соединений, так же, как и сероводородный метод, были длительны, связаны с большим количеством операций и малочувствительны.

Частные методы анализа требуют разработки для каждого элемента специфических условий анализа и новой навески биологического материала для проведения исследования на каждое из соединений.

ДРОБНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА В АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

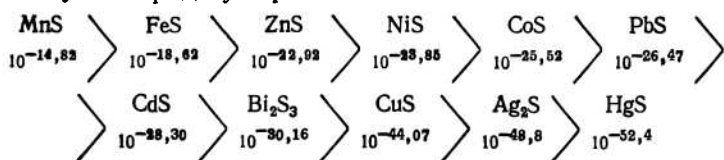
В 30-х годах XX столетия среди бессероводородных методов появилось новое направление — дробные методы анализа. Одним из создателей дробных методов анализа в аналитической химии был советский ученый проф. Николай Александрович Тананаев.

Дробный метод анализа (метод дробных реакций) является своеобразным развитием капельного метода, разработанного в 1920 г. Н. А. Тананаевым и независимо от него Ф. Файгелем. Если капельный анализ производится на бумаге или фарфоровых пластинках, то дробный анализ — в пробирках, но с небольшими объемами растворов.

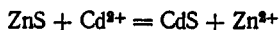
Дробный метод анализа предусматривает обнаружение того или иного иона в присутствии всех других ионов без их предварительного разделения на группы и особенно удобен в случаях с «лимитированными заданиями», т. е. в таких, когда задача химика-аналитика ограничена заданием произвести исследование лишь на определенное число (2—3—4) элементов.

В основу дробного метода анализа Н. А. Тананаев положил «правило рядов», согласно которому «выделение ионов из раствора в осадок» производится действием другого аналогичного по составу осадка, но обладающего большей величиной произведения

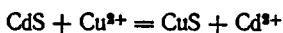
растворимости». Примером правила рядов Н. А. Тананаева может служить ряд сульфидов.



Он показывает порядок вытеснения осадком сульфида иона из соответствующей соли в раствор. Например:



или



Позднее другие авторы применили правило рядов к солям металлов с органическими кислотами и к их комплексам. На основе этих рядов были созданы специфические методы с применением диэтилдитиокарбаминатов свинца и натрия, дитизона и других реактивов, что способствовало углубленной разработке дробного метода анализа.

А. Х. Баталин в целях повышения специфичности реакций, их селективности и создания новых дробных реакций использовал учение о маскировке ионов (учение о подавлении ионов). С этой целью он использовал комплексообразование, изменение рН среды, валентности и т. п.

Дробный метод анализа обладает целым рядом преимуществ перед сероводородным методом: сокращение сроков производства анализа и количества операций, повышение чувствительности анализа, изъятие неприятного по запаху и ядовитого по свойствам сероводорода.

В заводских лабораториях, где ставится вопрос об обнаружении малых количеств примесей в различных материалах, дробный метод к настоящему времени вытеснил классический сероводородный метод анализа.

Работы по изучению дробных методов анализа ведутся и за рубежом.

ДРОБНЫЙ МЕТОД АНАЛИЗА В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Создателем дробного метода анализа для целей химико-токсикологического исследования является А. Н. Крылова. В учебнике дробный метод описан на основании ее исследований.

Прямое перенесение дробного метода анализа, разработанного Н. А. Тананаевым для металлургических лабораторий, в токсикологическую химию не представлялось возможным в связи с особенностями химико-токсикологического анализа. К ним относятся: 1) необходимость исследования относительно большого

количества биологического материала на сравнительно ничтожные количества (порядка мкг—мг) вещества, выделенного в чрезвычайно жестких условиях (концентрированные кислоты и высокая температура); 2) потребность в проведении исследования на довольно большую группу катионов (12—14); 3) специфический характер объектов химико-токсикологического анализа — например, внутренние органы трупа человека, которые могут содержать все химические элементы, известные в настоящее время, в том числе и те из них, вопрос об обнаружении которых ставится перед экспертом-химиком.

Кроме того, отравления соединениями металлов, как правило, не бывают комбинированными, а чаще всего ставится вопрос об исключении отравлений этими веществами.

Учитывая специфические особенности химико-токсикологического анализа, особенно высокие требования к его результатам, и опыт разработки дробных методов анализа, к методам были предъявлены следующие требования:

1) высокая специфичность, доказательность и надежность; 2) высокая чувствительность; 3) возможность сочетания высокой чувствительности реакций с обнаружением лишь введенных, но не естественно содержащихся элементов; 4) возможность сочетания качественного анализа с количественным определением при исследовании одной навески объекта (одного минерализата).

При этом методы количественного анализа должны быть пригодны для определения элементов в достаточно широком диапазоне и быть охарактеризованными по отношению к исследованию биологического материала; 5) простота метода, доступность реактивов; 6) минимальная затрата времени на анализ.

Дробный метод анализа на «металлические яды» А. Н. Крылова рассматривает как сумму отдельных наиболее характерных и наиболее чувствительных реакций обнаружения соединений металлов и мышьяка, имеющих токсикологическое значение (см. схему на стр. 349). А. Н. Крылова считает, что создание систематического метода, основанного на использовании какого-либо одного принципа или реактива для всех катионов хотя и удобно, но и практически, и теоретически едва ли осуществимо, особенно в применении к химико-токсикологическому анализу.

Дробный метод разработан на 13 наиболее важных в токсикологическом отношении элементов. Исследование дробными реакциями предусматривает изолирование их минерализацией серной и азотной кислотами из 100 г органа¹. Со временем круг элементов, включенных в схему дробного анализа, безусловно, будет расширяться за счет ряда веществ, приобретающих токсич-

¹ Минерализат, по исследованиям А. Н. Крыловой, представляет собой 200 мл 4 н. раствора (~19%) серной кислоты, содержащего 160 мг Fe (II) и Fe (III), 14 мг Zn^{2+} , 8 мг Cd^{2+} , 1 мг Cu^{2+} десятые и сотые доли миллиграмма Mn, Hg, Sn, As, Ag, Cr, Ni и Co, значительные количества щелочных элементов и кальция.

кологическое значение (таллий, селен, некоторые редкие элементы). Дробный метод анализа на важнейшие в токсикологическом отношении элементы обязательно сочетается с частным методом обнаружения и определения иона ртути после деструкции. Это обусловлено тем, что соединения ртути в процессе минерализации (особенно на стадии глубокого жидкофазного разрушения) вследствие летучести теряются на 98—99%. Деструкция обеспечивает обнаружение и определение этого элемента с минимальными потерями. Исследованию раздельно подвергаются 20 г печени и 20 г почек.

В качестве дробных реакций избраны наиболее чувствительные и специфичные. Предпочтение отдано жидкофазным реакциям (в осадки выделяются лишь Ba^{2+} и Pb^{2+} в силу условий минерализации биологического материала и Ag^+), что позволяет исключить процессы фильтрования, промывания, упаривания и приводит не только к ускорению производства анализа, но и к повышению его чувствительности.

Доказательность и надежность дробных реакций достигается применением, как правило, не одной, а по меньшей мере двух реакций — основной (специфичной) и дополнительной (подтверждающей).

Абсолютно специфичных реакций в аналитической химии почти не существует, поэтому А. Н. Крылова разработала определенные приемы для устранения мешающего влияния посторонних элементов: маскирование ионов (например, широко распространенного в органах иона железа) введением комплексообразователей, реакции окисления — восстановления (марганец, хром, мышьяк), строгим соблюдением определенных значений рН среды, применением малых объемов минерализата (марганец, хром, мышьяк, цинк), разбавлением минерализата до предела чувствительности реакции во избежание обнаружения естественно содержащихся элементов и использованием правила ряда среди диэтилдитиокарбаминатов и дитизонатов.

В сочетании с этими приемами широко использована селективная экстракция с последующей реэкстракцией различными органическими реактивами после переведения катиона в то или иное соединение (дитизонат для ионов Ag , Sn , Pb ; диэтилдитиокарбаминат для ионов Cu , Sn , Cd , Bi и т. п.) или в комплексе, например, с красителем (сурьма). Выделенный ион затем реэкстрагируется в водный слой и обнаруживается соответствующими качественными реакциями.

Среди качественных реакций большое место отведено микрокристаллическим реакциям как наиболее чувствительным, а при соблюдении определенных условий и специфичным и доказательным.

Дробный анализ на катионы можно производить в любой последовательности. Однако необходимо учитывать ограниченную специфичность отдельных реакций.

Так, например, чувствительность реакций на хром и марганец снижается при большом количестве хлоридов, поэтому исследование на Mn^{2+} и Cr^{3+} предшествует анализу на Ag^+ , для выделения которого производится осаждение в виде $AgCl$ раствором HCl . Реакции перекристаллизации $BaSO_4$ мешает $PbSO_4$. Поэтому целесообразно сначала провести исследование на Pb^{2+} и, если результат качественного анализа будет положительным, ион свинца отделяют, а затем производят исследование на Ba^{2+} .

Обнаружению сурьмы реакцией образования ее сульфида мешает Cu^{2+} (оранжевая окраска Sb_2S_3 или Sb_2S_5 будет маскироваться черной окраской CuS), поэтому сначала проводят исследование на Cu^{2+} , а затем Sb^{2+} .

Исследованию минерализата на As^{3+} должно предшествовать исследование на Sb^{3+} . Sb^{3+} способна, так же как и As^{3+} , давать летучий SbH_3 , что может мешать обнаружению AsH_3 .

На проведение качественного анализа дробным методом расходуется около $1/2$ части минерализата (приблизительно 100 мл), что соответствует навеске 50 г органа. Вторая половина минерализата используется для количественного определения обнаруженного элемента. Количественное определение имеет особое значение, так как дробный метод анализа чувствителен. Его чувствительность лежит на границе с естественным содержанием большинства токсикологически важных элементов.

По данным А. О. Войнара, количества отдельных элементов в органах человека колеблются в следующих пределах (табл. 14).

Таблица 14
Содержание некоторых элементов
в печени человека (на 100 г сырого
органа)

Элемент	Количество, в мг
Fe	95—163
Zn	5,4—14,5
Cd	0,21—0,42
Cu	0,71—1,0
Mn	0,17—0,20
As	0,01
Ag	0,005
Cr	0,001—0,010
Hg	0,002—5,62
Pb	0,130

По данным А. О. Войнара, не доказано в органах человека естественно содержащейся сурьмы; цифровые данные о барии и висмуте отсутствуют. А. Н. Крылова дробным методом в печени и почках трупа человека определила следующие количества меди, кадмия, цинка, марганца и ртути (табл. 15).

Содержание некоторых элементов в органах человека, мг/100 г органа

	Печень	Почка	Головной мозг	Матка
Cu	0,56—1,12	0,24—0,4	0,31—0,94	—
Cd	0,64—6,78	1,32—8,48	—	—
Zn	2,9—6,7	1,8—6,2	—	—
Mn	0,13—0,4	0,06—0,28	—	0,04—0,16
Hg	0,01—	0,038—	—	—

Примечание. Знак минус означает, что данный элемент дробным методом не обнаруживается.

Дробным методом не обнаруживаются барий, свинец, хром, серебро, сурьма, висмут, кадмий, мышьяк как естественно содержащиеся элементы. На границе с естественным содержанием обнаруживаются марганец, медь и ртуть (табл. 18).

В основу методов количественного определения элементов положены те же реакции, методики и приемы, что и для качественного обнаружения.

Исходя из факта широкого варьирования элементов в органах человека и специфических особенностей химико-токсикологического анализа на каждый из 13 элементов, разработано не менее двух методов количественного определения, позволяющих определять элемент в довольно широких пределах. Предпочтение отдано фотоэлектроколориметрическим и комплексонометрическим методам. Сочетанием этих методов с экстракционным выделением катиона из минерализата, использованием комплексообразования посторонних ионов и другими приемами, положенными в основу дробного метода, разработаны специфичные дробные методы определения «металлических» ядов.

Дробный метод быстрее и чувствительнее сероводородного метода (см. табл. 18).

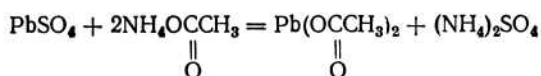
§ 3. ДРОБНОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КАТИОНОВ

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСАДКА ПОСЛЕ МИНЕРАЛИЗАЦИИ СЕРНОЙ И АЗОТНОЙ КИСЛОТАМИ (BaSO_4 , PbSO_4)

Свинец

После минерализации органов серной и азотной кислотами свинец и барий будут находиться в осадке в виде BaSO_4 и PbSO_4 . Оптимальными условиями для количественного осажде-

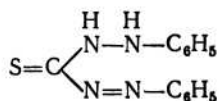
ния Ba^{2+} и Pb^{2+} являются: концентрация H_2SO_4 в минерализате $\sim 20\%$ H_2SO_4 , отсутствие окислов азота (частичное растворение $PbSO_4$ и в значительно меньшей степени $BaSO_4$ в азотной кислоте), время осаждения (~ 24 часа). Вследствие соосаждения в осадке могут также находиться Ca^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} и др. При соосаждении Cr^{3+} осадок окрашен в грязно-зеленый цвет. Во избежание потерь Cr^{3+} осадок окрашен в грязно-зеленый осадок обрабатывают при нагревании раствором персульфата аммония в 1% растворе серной кислоты. Нерастворившийся осадок подвергают анализу на Ba^{2+} и Pb^{2+} , а фильтрат оставляют для количественного определения хрома. В целях разделения Ba^{2+} и Pb^{2+} (наличие Pb^{2+} мешает обнаружению Ba^{2+}) осадок непосредственно на фильтре тщательно обрабатывают 0,5—10 мл (в зависимости от величины осадка) горячего раствора ацетата аммония¹, добиваясь полноты растворения $PbSO_4$;



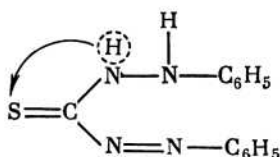
Качественное обнаружение

Фильтрат исследуют на свинец:

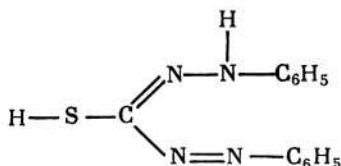
а) реакцией с дитизоном (H_2Dz)



Дитизон (дифенилтиокарбазон) нашел широкое применение в неорганическом анализе. В зависимости от pH среды в растворах дитизон может существовать в двух формах:



Кетонная форма
(в кислой и нейтральной среде)



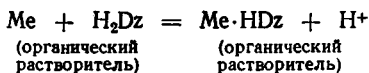
Энольная форма
(в щелочной среде)

¹ Насыщенный раствор ацетата аммония разбавляют равным объемом воды и на каждый литр раствора прибавляют 30 мл ледяной уксусной кислоты.

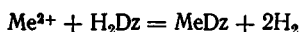
В энольной форме реактив мало растворим в органических растворителях (хлороформ, четыреххлористый углерод). В кетонной форме он довольно хорошо растворяется в них, образуя окрашенные в интенсивно зеленый цвет растворы. В щелочных растворах дает анион HDz^- , окрашенный в оранжевый цвет.

Со многими катионами металлов [Mn, Cr, Co, Ni, Zn, Fe(III), Tl, Cu, Cd, Ag, Pb, Bi, Hg] дитизон дает внутрикомплексные соли (дитизонаты), обычно растворимые в неполярных органических растворителях (CHCl_3 , CCl_4). Многие из внутрикомплексных соединений ярко окрашены.

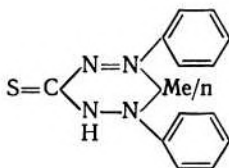
Различают первичные дитизонаты:



и вторичные дитизонаты:



Первичные дитизонаты образуются со всеми катионами [AgHDz , $\text{Cu}(\text{HDz})_2$, $\text{Hg}(\text{HDz})_2$ и т. п.]. Вторичные дитизонаты образуются лишь с немногими металлами (HgDz , Ag_2Dz , CuDz и др.). Фишер, введший дитизон в аналитическую практику (1957), приписывает им следующую структуру:



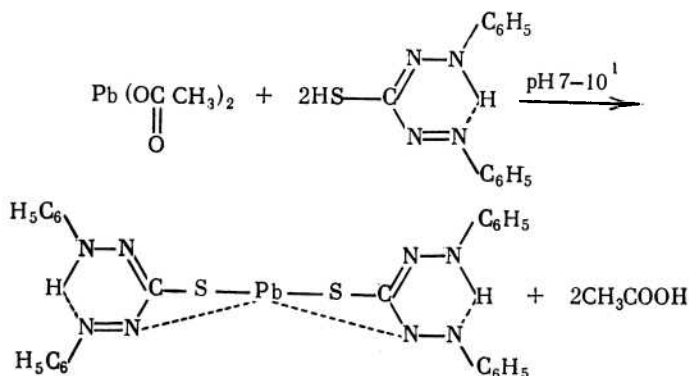
Там, где металл может давать и первичный, и вторичный дитизонат, все зависит от реакции pH среды: в кислой среде образуется первичный дитизонат, в щелочной и при недостатке реагента — вторичный дитизонат.

И образование, и экстракция дитизонатов зависят в первую очередь от pH среды.

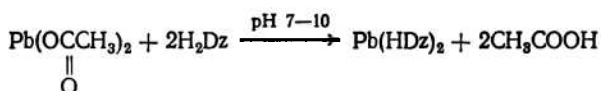
Для обнаружения свинца раствор, полученный обработкой осадка PbSO_4 и BaSO_4 ацетатом аммония, встряхивают с раствором дитизона в хлороформе (CCl_4): при наличии Pb^{2+} наблюдается (при pH 7,0—10,0)¹ появление пурпурно-красного окра-

¹ Применяют 0,01% раствор дитизона в хлороформе (или CCl_4). Дитизон (и его растворы) под влиянием кислорода воздуха и окислителей переходит в дифенилтиокарбадиазон $-\text{S}=\text{C} \begin{matrix} \nearrow \text{N}=\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{N}=\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ не активный с металлами и окрашивающий слой CHCl_3 в коричневый цвет.

шивания слоя органического растворителя



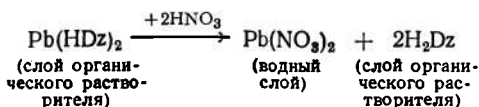
или в общем виде



Реакция обладает высокой чувствительностью — 0,05 мкг Pb^{2+} в 1 мл. Граница обнаружения Pb^{2+} этой реакцией в органических средах 0,02 мг.

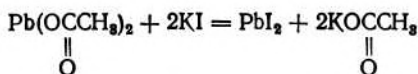
В описанных условиях химико-токсикологического анализа реакция почти абсолютно специфична, так как получению $\text{Pb}(\text{HDz})_2$ предшествует перевод Pb^{2+} в PbSO_4 , т. е. отделение Pb^{2+} от большинства других элементов. С PbSO_4 могут соосаждаться главным образом Fe^{3+} и Cr^{3+} . При этом Fe^{3+} имеет малое сродство к дитизону, а Cr^{3+} с дитизоном образует неокрашенные соединения.

Одним из преимуществ реакции является возможность сочетать с ее помощью качественный анализ на Pb^{2+} с количественным определением. При этом при наличии пурпурно-красной окраски хлороформного слоя сначала производится количественное определение (см. стр. 302). Затем после измерения плотности окраски $\text{Pb}(\text{HDz})_2$ на фотоэлектроколориметре дитизонат свинца для дальнейших качественных реакций энергично встряхивают в течение 60 секунд с 0,5—2 мл (в зависимости от объема и интенсивности окраски экстракта) 1 н. раствора HNO_3 (или HCl):



В зависимости от объема водного слоя раствор исследуют далее микрокристаллическими или макрохимическими реакциями.

I. При малом объеме водного слоя (0,5 мл) весь объем делят на 2 части, осторожно упаривают и производят реакции: а) получают двойную соль йодида цезия и свинца — CsPbI_3 . Подкисляют $1/2$ часть остатка 30% уксусной кислоты и смешивают с несколькими кристаллами йодида калия:



(таблички)

$\text{PbI}_2 + \text{KI} = \text{KPbI}_3$ — длинные бесцветные иглы

$\text{KPbI}_3 + \text{KI} = \text{K}_2\text{PbI}_4$ — растворимая соль

В раствор вносят 1—2 кристалла хлорида цезия — через некоторое время выпадает зеленовато-желтый осадок йодида цезия и свинца. При рассматривании под микроскопом можно наблюдать игольчатые кристаллы, часто собранные в пучки и сфероиды.

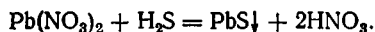
Оптимальные условия: 30% раствор уксусной кислоты, отсутствие минеральных кислот, небольшое количество CsCl и избыток KI .

Чувствительность реакции 0,01 мкг. Реакция позволяет обнаружить (граница обнаружения) 0,015 мг Pb^{2+} в 100 г объекта исследования;

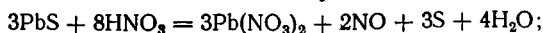
б) образование гексанитрита калия, меди и свинца $\text{K}_2\text{CuPb}(\text{NO}_2)_6$. Вторую часть остатка смешивают с 1—2 каплями насыщенного раствора ацетата меди и осторожно выпаривают досуха. Остаток растворяют в 2—3 каплях 30% раствора уксусной кислоты и добавляют несколько кристаллов нитрита калия. При наличии Pb^{2+} через 5—10 минут по всему полю зрения появляются кристаллы $\text{K}_2\text{CuPb}(\text{NO}_2)_6$ в виде черных или коричневых (при малых количествах Pb^{2+}) кубов. Оптимальные условия: 30% раствор CH_3COOH , отсутствие минеральных кислот, избыток нитрита калия. Чувствительность реакции 0,03 мкг. Границей обнаружения Pb^{2+} в биологическом материале является 0,015 мг в 100 г органа.

II. При большом объеме водного слоя (2 мл и более) его нейтрализуют до pH 5,0 по универсальной индикаторной бумаге, делят на 4 части и исследуют реакциями:

а) образования PbS :



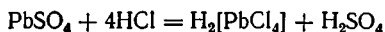
Осадок не растворяется в разбавленных серной и соляной кислотах, но растворяется в разбавленной азотной кислоте с выделением окислов азота и элементарной серы:



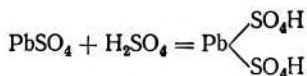
б) образование PbSO_4 :



Сульфат свинца мало растворим в воде (1 : 22 800 при 15°); в разбавленной серной кислоте растворимость его еще меньше; в спирте он практически нерастворим; значительно растворяется в азотной кислоте, еще лучше — в соляной кислоте, особенно при нагревании:

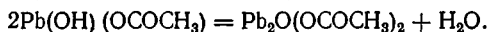
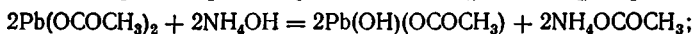
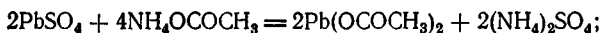


Осадок сульфата свинца растворяется в концентрированной серной кислоте с образованием кислой соли:



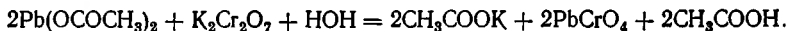
При добавлении воды вновь выпадает осадок сульфата свинца.

Осадок сульфата свинца растворяется в растворах едкого натра, едкого кали, ацетата и тартрата аммония (отличие от сульфата бария и сульфата стронция):



При растворении в тартрате аммония образуется $\text{Pb}_2\text{O}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)_2$.

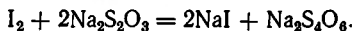
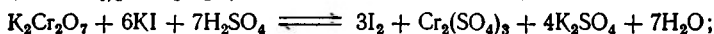
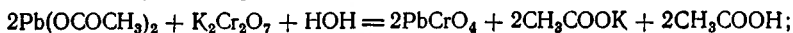
в) образования PbCrO_4 ; нерастворим в уксусной кислоте, но растворим в минеральных кислотах и едких щелочах:



г) четвертую часть исследуют микрохимическими реакциями получения CsPbI_3 и $\text{K}_2\text{CuPb}(\text{NO}_2)_6$.

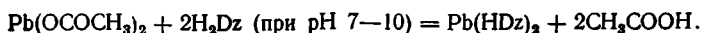
Количественное определение Pb^{2+} после выделения его в виде сульфата свинца возможно несколькими методами:

а) бихроматно-йодометрическим по избытку бихромата, не вошедшего в реакцию с Pb^{2+} . В основу определения положены следующие реакции:



Бихроматно-йодометрический метод определения дает хорошие результаты (93% со средней относительной ошибкой 1,4%) при содержании от 2 до 100 мг свинца в 100 г органа. При количествах свинца меньше 2 мг (граница определения) метод является ненадежным. Например, при наличии 1 мг Pb^{2+} в 100 г органа определяется в среднем всего 37%;

б) экстракционно-фотометрический по дитизонату свинца. В основу метода положена приведенная выше чувствительная и довольно специфичная реакция:



Полученный дитизонат экстрагируют хлороформом при pH выше 7,0 до полноты экстракции Pb^{2+} . Извлечения объединяют, промывают раствором KSCN в присутствии NH_4OH , отстаивают, измеряют объем, а затем определяют плотность окраски хлороформного экстракта на ФЭК при длине волны 520 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Раствором сравнения служит хлороформ. Закон Бера соблюдается в пределах 0,0001—0,005 мг/мл.

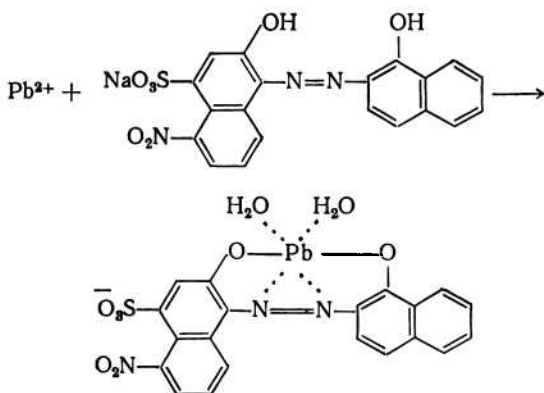
Расчет содержания свинца ведется по калибровочному графику. Метод позволяет определять 95% при содержании от 1 мг Pb^{2+} и более в 100 г органа человека со средней относительной ошибкой 7,4%, и 55% от 0,02 мг Pb^{2+} со средней относительной ошибкой 22,7%;

в) комплексонометрическим, являющимся общим для многих двухвалентных и некоторых трехвалентных катионов.

Принцип комплексонометрического титрования сводится к следующему: к исследуемому раствору, содержащему определенный катион, прибавляют при строго определенном значении pH небольшое количество соответствующего индикатора — образуется хорошо растворимое в воде окрашенное комплексное соединение индикатора с катионом. При титровании трилоном Б (комплексон III) — динатриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты — комплекс катиона с индикатором разрушается, так как трилон Б образует более прочный комплекс с определяемым катионом. В эквивалентной точке выделяется свободный индикатор, окрашивая раствор в цвет, присущий индикатору при данном значении pH среды.

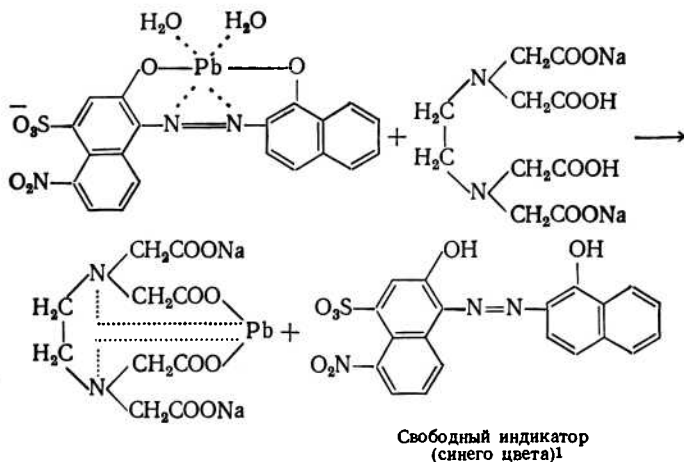
Большинство катионов определяется в щелочной среде, для чего в титруемый раствор вводят аммиачный буфер (смесь аммиака и хлорида аммония).

В основе определения Pb^{2+} (или другого двухвалентного катиона) лежат следующие реакции:



Комплекс виннокрасного цвета (pH 10)

При титровании раствором трилона Б этот комплекс разрушается, давая другой более прочный комплекс:



А. Н. Крылова для определения Pb^{2+} рекомендует обратное титрование трилона Б (применяется для определения катионов, вступающих в реакцию с раствором NH_4OH). Сущность методики заключается в следующем: исследуемый раствор разбавляют водой до 100—150 мл и смешивают с избытком 0,01 н. раствора трилона Б. 10 мл аммиачно-хлоридного буфера² и 0,1—0,2 г сухого эриохрома черного Т (смесь с $NaCl$ 1 : 200). Избыток трилона Б оттитровывают 0,01 н. раствором $ZnCl_2$ до перехода сине-голубого окрашивания в красно-фиолетовое. Определяется 96% со средней относительной ошибкой 6,2% при 1 мг Pb^{2+} в 100 г органа; 97% со средней относительной ошибкой 27% при 10 мг. Граница определения 0,5 мг Pb^{2+} в 100 г органа.

Токсикологическое значение. Токсикологическое значение свинца определяется ядовитыми свойствами металлического свинца, его солей и некоторых производных, широким и разнообразным применением их в промышленности и быту.

Особенно опасными в отношении отравлений свинцом являются добыча свинцовых руд, выплавка свинца, производство аккумуляторов, свинцовых красок [свинцовые белила $2PbCO_3 \cdot Pb(OH)_2$ и сурик Pb_3O_4], применение которых в СССР ограничивается только окраской судов и мостов, лужение, пайка, применение свинцовой глазури $PbSiO_3$ и т. д. При недостаточной охране труда возможны промышленные отравления.

¹ Хромоген черный специальный ЕТ = 00 (или эриохром черный Т), в кислых растворах (рН 6,0) имеет винно-красную окраску, при рН 7,0—11,0 — синюю.

² Содержит 54 г хлорида аммония и 350 мл 25% раствора аммиака в 1 л буферного раствора рН 10,0.

Источниками бытовых отравлений являлось в ряде случаев недоброкачественно луженая, эмалированная, фарфорово-фаянсовая и глиняная посуда, покрытая глазурью.

Описаны случаи отравления свинцом через питьевую воду (свинцовые трубы), нюхательный табак, завернутый в свинцовую бумагу, после огнестрельного ранения и т. п. Известны также случаи отравлений свинцовыми солями и тетраэтилсвинцом.

Свинец является протоплазматическим ядом, вызывающим изменения главным образом в нервной ткани, крови и сосудах. Ядовитость соединений свинца в значительной степени связана с растворимостью их и в желудочном соке, и в других жидкостях организма. Хроническое отравление свинцом дает характерную клиническую картину. Смертельная доза различных соединений свинца неодинакова. Дети особенно чувствительны к нему. Свинец не относится к числу биологических элементов, но обычно присутствует в воде и пище, откуда поступает в организм. Человек, не занятый работой со свинцом, поглощает в сутки, как указывает Н. В. Лазарев, 0,05—2 г свинца (в среднем 0,3 мг). Соединения свинца способны кумулироваться в костной ткани, печени, почках. Около 10% его всасывается организмом, остальное количество выделяется с калом. Свинец откладывается в печени и в трубчатых, несколько меньше — в плоских костях. В остальных органах откладывается в незначительном количестве. Отсюда возможность обнаружения свинца во внутренних органах трупов людей, умерших от других причин, и необходимость количественного определения его при положительных результатах качественного анализа.

Естественное содержание свинца (по данным А. О. Войнара, в миллиграммах на 100 г органа) в печени 0,130; в почке 0,027; в трубчатых костях 1,88; в желудке и кишечнике 0,022 и 0,023 соответственно.

Патологоанатомическая картина в острых случаях общая для соединений тяжелых металлов.

Тетраэтилсвинец

Особое место среди соединений свинца занимает тетраэтилсвинец (ТЭС). ТЭС — $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4$ — элементарорганическое соединение, получившее большое применение в качестве антидетонатора. Добавление ТЭС к горючему резко снижает износ двигателей внутреннего сгорания.

ТЭС впервые синтезирован в 1852 г.; его антидетонационные свойства открыты в 1921 г. В СССР ТЭС как антидетонатор применяется с 1930 г.

ТЭС — прозрачная бесцветная жидкость с неприятным, раздражающим запахом (в ничтожно малых концентрациях имеет приятный фруктовый запах). Он почти нерастворим в воде, легко растворяется в керосине, бензине, хлороформе, ароматиче-

ских углеводородах, ацетоне, эфире, спирте, очень легко растворяется в жирах, маслах и липоидах. Температура кипения 195—200° (с разложением). Упругость паров его значительно ниже упругости паров воды, но он перегоняется с водяным паром и особенно хорошо в присутствии некоторых летучих углеводородов.

Зажженный на воздухе ТЭС горит длинным пламенем и дает желтовато-белый дым, состоящий из мельчайших частичек окиси свинца. Дым вызывает отравления. В растворах бензина, бензола и керосина происходит разложение тетраэтилсвинца с образованием желтых кристаллов окиси свинца и белых кристаллов — производных триэтилсвинца $Pb(C_2H_5)_3.X^1$.

ТЭС разлагается также под действием солнечных, ультрафиолетовых и рентгеновых лучей. По отношению к температурным воздействиям малоустойчив. При температуре 135° начинает заметно разлагаться, при дальнейшем повышении температуры разложение происходит весьма бурно, а при температуре 400° — со взрывом, сопровождающимся образованием черного дыма, содержащего мельчайшие частицы свинца и окиси свинца.

Под действием кислот на холоду или при нагревании, а галогенов — уже на холоду ТЭС разлагается с образованием триэтил- и диэтилпроизводных свинца и затем неорганических солей свинца.

ТЭС в виде так называемой этиловой или свинцовой жидкости (содержит более 50% ТЭС) прибавляют к бензину или керосину. Такой бензин или керосин называется **э т и л и р о в а н н ы м**. Для отличия от неэтилированного бензина или керосина этилированные часто окрашиваются в оранжевый, красный или синий цвет путем добавления к ним различных красителей.

ТЭС, этиловая жидкость и бензин, содержащие ТЭС, ядовиты и неоднократно приводили к отравлениям. В качестве вещественных доказательств в судебно-медицинские лаборатории направлялись этиловая жидкость, этилированный бензин, одежда, пищевые продукты, внутренние органы трупов людей и животных и др.

Изолирование тетраэтилсвинца производится различными методами в зависимости от характера объекта.

а) При исследовании внутренних органов трупа изолирование производят дистилляцией с водяным паром. Дистиллят в количестве 50—100 мл собирают в приемник, содержащий 30 мл насыщенного спиртового раствора йода; приемник соединяют с ловителем, содержащим также насыщенный спиртовой раствор йода.

После отгонки содержимое ловителя и дистиллят объединяют, покрывают часовым стеклом и оставляют на 30 минут при

¹ X — условное обозначение кислотного остатка.

комнатной температуре, затем упаривают досуха в фарфоровой чашке на водяной бане. Остаток обрабатывают азотной кислотой (1 : 2) и вновь упаривают на водяной бане. Кристаллический остаток растворяют в небольшом количестве дистиллированной воды и подвергают качественному и количественному исследованию на ион свинца по описанному выше методу. Для целей химико-токсикологического анализа метод разработан А. Н. Крыловой.

Исследование на ТЭС следует производить немедленно по получении объекта. Положительный результат получается при содержании 0,3 мг ТЭС в 100 г исследуемого объекта.

В случае отрицательного результата при исследовании на ТЭС необходимо произвести анализ на продукты разложения тетраэтилсвинца — нелетучие соединения свинца, для чего содержимое колбы после отгонки ТЭС помещают в большую фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане. Остаток подвергают минерализации серной и азотной кислотами и исследуют, как описано выше. Положительный результат наблюдают еще при наличии 0,3 мг неорганического свинца в 100 г трупного материала.

б) Изолирование из растительных объектов. При исследовании продуктов животного происхождения (мясо, котлеты и т. п.) ТЭС изолируют по описанному выше способу. Если продукты представляют собой муку, крупу, хлеб и другие вещества растительного происхождения, изолирование ТЭС предпочтительнее производить извлечением органическим растворителем. При этом 50—100 г объекта заливают, например, хлороформом и оставляют при комнатной температуре на 2 часа в колбе с притертой пробкой. Хлороформную вытяжку отфильтровывают в стакан, на дно которого помещено около 1 г сухого кристаллического йода. Периодически содержимое стакана перемешивают вращательным движением с целью ускорения растворения йода. Объект на фильтре промывают 1—2 раза хлороформом, а промывную жидкость собирают в тот же стакан. Через 15—30 минут содержимое стакана переносят в фарфоровую чашку и выпаривают досуха на водяной бане. Сухой остаток разрушают серной и азотной кислотами, удаляют окислы азота и исследуют на Pb^{2+} .

При исследовании одежды на наличие ТЭС ее подвергают извлечению органическим растворителем с дальнейшим переводением ТЭС в неорганические соединения свинца, обнаружением и количественным определением его.

в) Изолирование из бензинов. Все способы изолирования ТЭС из бензина сводятся к разрушению молекулы тетраэтилсвинца и обнаружению и определению Pb^{2+} . В качестве примера приведем один из способов. Смешивают 20 мл исследуемого бензина с 20 мл 4% спиртового раствора йода. Через некоторое время водную фазу выливают в фарфоровую чашку и выпаривают досуха на водяной бане. Остаток обрабатывают азотной кислотой (1 : 2) и вновь упаривают на водяной бане. Кристаллический остаток растворяют в небольшом количестве дистиллированной воды и подвергают качественному и количественному исследованию на ион свинца по описанному выше методу.

ривают на водяной бане досуха. Полученный остаток исследуют на Rb^{2+} .

Качественное обнаружение и количественное определение. После разрушения молекулы ТЭС обнаружение и определение Rb^{2+} не представляет никаких особенностей. Пригодны все описанные выше реакции и методы.

Йодометрически удается определить до 1 мг ТЭС в исследуемой навеске (А. Н. Крылова).

Токсикологическое значение. В качестве антидетонатора в двигателях внутреннего сгорания ТЭС имеет широкое применение. Он входит в состав этиловой жидкости в количестве 50—55%.

ТЭС является ядом, действующим на все отделы нервной системы, способен кумулироваться. Действие ТЭС на центральную нервную систему проявляется головной болью, головокружением, тревожным и беспокойным сном, сопровождающимся устрашающими сновидениями, бессонницей и др. В тяжелых случаях отравления ТЭС наблюдались нарушения психических функций с галлюцинациями, бредом, частичной или полной потерей сознания и т. п. Алкоголь усиливает действие ТЭС. Особенно чувствительны к ТЭС дети. Скрытый период действия ТЭС для детей короче.

Отравления могут наступать при вдыхании паров, ошибочных приемов внутрь, при проникновении ТЭС через неповрежденную кожу.

Смертельная доза ТЭС для человека не установлена. Также не установлена и предельно допустимая концентрация его в воздухе, которая, безусловно, очень мала. Отравления ТЭС в настоящее время в СССР редки. Этому способствовала широкая разъяснительная работа и ряд других мероприятий.

При вскрытии трупов людей, умерших от острого отравления этиловой жидкостью, характерных признаков не отмечается. Иногда ощущается своеобразный ароматический запах. Диагностика отравления основывается на результатах химико-токсикологического анализа, данных клинической картины, гистологического и других видов исследований. В форме органического соединения ТЭС обнаруживается в центральной нервной системе, а в виде неорганических соединений — главным образом в печени и почках. В трупе ТЭС частично разлагается, образуя нелетучие соединения. Однако часть его сохраняется в виде целой молекулы довольно продолжительное время (А. Н. Крылова).

Барий

Качественное обнаружение. 1. Реакция перекристаллизации $BaSO_4$ из концентрированной серной кислоты. Небольшое количество осадка помещают при помощи платиновой иглы на пред-

метное стекло в 1—2 капли концентрированной серной кислоты и нагревают. При последующем охлаждении наблюдаются характерные кристаллы сульфата бария в виде мелких крестов и прямоугольных пластинок.

Оптимальными условиями получения хороших кристаллов являются небольшое количество серной кислоты, нагревание до появления белых паров SO_2 , наблюдение в течение 2 часов.

Чувствительность реакции 0,05 мкг в пробе. Граница обнаружения 0,015 мг в 100 г органа при минерализации серной и азотной кислотами (А. Н. Крылова) и 0,012 мг в 100 г органа при минерализации серной, азотной и хлорной кислотами (В. Д. Яблочкин).

2. Реакция восстановления BaSO_4 в BaS . Часть осадка нагревают на платиновой проволоке в восстановительной части пламени (нижняя треть) спиртовки или газовой горелки. Платиновую иглу с сульфидом бария время от времени погружают на несколько секунд в 1—2 капли 10% раствора соляной кислоты, помещенной на предметное стекло, и снова вносят в пламя горелки. Операцию повторяют 2—3 раза. Пламя горелки окрашивается в зеленый цвет. К солянокислому раствору на предметном стекле добавляют 1—2 кристалла йодата калия — образуется характерный кристаллический осадок $\text{Ba}(\text{IO}_3)_2$.

Оптимальные условия: внесение платиновой проволоки с осадком BaSO_4 в восстановительное пламя; для микрокристаллической реакции 10% раствор HCl , небольшое количество сухого KIO_3 и наблюдение в течение 2 часов. Чувствительность реакции 0,03 мкг. Граница обнаружения Ba^{2+} в 100 г органа 0,5 мг.

Обнаружению бария мешает только ион стронция.

Количественное определение. Весовой метод определения Ba^{2+} в виде BaSO_4 . Метод проверен по отношению к химико-токсикологическому анализу.

Весовое определение по сульфату непосредственно из биологического материала после разрушения серной и азотной кислотами дает завышенные (до 144%) результаты. Они обусловлены явлениями соосаждения, главным образом с Ca^{2+} и Fe^{3+} (содержащимися в органах человека в значительных количествах), особенно в условиях формирования осадка сульфата бария при высокой температуре (минерализация биоматериала).

Для получения более точных результатов определения Ba^{2+} рекомендуется следующая методика. Новую навеску тщательно измельченного биологического материала (100 г) подвергают минерализации смесью серной и азотной или серной, азотной и хлорной кислот. Выпавший осадок сульфата бария на следующий день отфильтровывают, промывают и переосаждают из аммиачного раствора трилона Б, для чего сульфат бария растворяют при нагревании в аммиачном 0,05 н. растворе трилона Б. Горячий раствор отфильтровывают, фильтр промывают горячей

водой. Фильтрат вместе с промывными водами нейтрализуют серной кислотой по метилроту и к нему при нагревании добавляют 5 мл 20% раствора сульфата аммония. Через сутки выпавший сульфат бария озолжают вместе с фильтром во взвешенном тигле, высушивают до постоянного веса и взвешивают. При 10 мг Ba^{2+} в 100 г органа определяется в среднем 99% со средней относительной ошибкой 3%. Граница определения 5 мг в 100 г органа.

2. Объемным методом. Для объемного определения Ba^{2+} применяется обратное комплексометрическое титрование избытка трилона Б раствором хлорида цинка в присутствии 20—30 мл этанола при индикаторе эриохроме черном Т (см. свинец). Метод позволяет определять в среднем 96% Ba^{2+} при содержании 10 мг в 100 г органа со средней относительной ошибкой 3,5%; при количествах 1 мг определяется 92% со средней относительной ошибкой 8,7%. Барий определяется в пределах 0,5—100 мг. Граница определения 0,5 мг.

Токсикологическое значение. Соединения бария применяются для получения препаратов бария, в керамическом и стекольном производстве ($BaCO_3$), в текстильной и резиновой промышленности, в сельском хозяйстве ($BaCl_2$) для борьбы с вредителями растений; селенит бария ($BaSeO_3$) и карбонат бария применяют для дератизации. Некоторые препараты бария, например хлорид бария, гидрат окиси бария, имеют применение в аналитических лабораториях. Сульфат бария является медицинским препаратом.

В истории отравлений барием различают два периода: первый — до введения сульфата бария в качестве контрастного вещества при рентгенологическом исследовании желудочно-кишечного канала, второй — после введения сульфата бария в рентгеноскопию. В первом периоде отравления соединениями бария были редкими. Причиной их было применение карбоната бария в смеси с мукой для отравления крыс или хлорида бария для аппетита белья. С момента внедрения сульфата бария в медицинскую практику отравления солями бария стали встречаться чаще. Причиной этих интоксикаций, как правило, является не сульфат бария, нерастворимый в воде и в жидкостях организма, а растворимые соли его, содержащиеся в сульфате бария в виде примесей, или ошибочное применение растворимых солей бария вместо сульфата бария¹. Известны случаи отравления карбона-

¹ В 1 л воды может раствориться 2,5 мг сульфата бария. Однако А. О. Войнар (Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека, 1953) указывает, что радиографическим и спектрографическим исследованием органов крыс, которым через рот вводили Ba^{140} , показана заметная всасываемость сульфата бария.

В судебно-химическом отделении Государственного научно-исследовательского института судебной медицины зарегистрирован случай отравления лошади порошком под названием «гипосульфит». Порошок применялся при ле-

том бария, находящимся в сульфате бария в виде примесей². Такие отравления объясняются тем, что для рентгеноскопии используют большие (до 100 г и более) количества сульфата бария, который по способу своего получения может содержать карбонат бария, переходящий в организме под влиянием соляной кислоты желудочного сока в растворимый хлорид бария. Токсической дозой карбоната бария считают 0,2—0,5 г, смертельной 0,8—0,9 г (Н. В. Лазарев). Смерть наступает от паралича сердца.

Патологоанатомическая картина неспецифична: наблюдают гиперемия и кровоизлияния в слизистой оболочке желудка, кишечника, серозных покровах и в легких, жировое перерождение печени. Химико-токсикологическое исследование оказывает серьезную помощь в диагностике отравлений. Выделение бария происходит главным образом через желудочно-кишечный тракт. Ba^{2+} в незначительных количествах содержится во всех органах и тканях живых существ в качестве естественной составной части организма (А. О. Войнар).

ИССЛЕДОВАНИЕ МИНЕРАЛИЗАТА ПОСЛЕ ОТДЕЛЕНИЯ ОСАДКА ($BaSO_4$, $PbSO_4$)

Минерализат после отделения осадка подвергается качественному и количественному анализу на соединения Mn^{2+} , Cr^{3+} , Ag^+ , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Sb^{3+} , Bi^{3+} , Zn^{2+} , As^{3+} .

Исследования обычно начинают с Mn^{2+} и Cr^{3+} , так как определенное мешающее влияние оказывает Cl^- . В основу обнаружения и определения этих катионов положены реакции окисления—восстановления.

Марганец

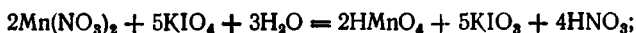
Качественное обнаружение. Характерной и специфичной является реакция окисления Mn^{2+} до MnO_4^- . Лучшими окислителями являются KIO_4 и $(NH_4)_2S_2O_8$.

1 мл минерализата разбавляют в 5 раз дистиллированной водой для создания оптимальных условий кислотности среды, добавляют 1 мл насыщенного раствора NaH_2PO_4 для маскирова-

чении чесотки и при исследовании было установлено в одной пробе его содержание 47% хлорида бария и 1% гипосульфита натрия; в другой пробе — 56% хлорида бария и 41% гипосульфита натрия, отчасти подвергшихся обмену на разложению.

² Описан случай отпуска из склада BaS вместо $BaSO_4$. Заведующий отделом заказов склада выписал: «Barium sulf», химический отдел склада вместо «Barium sulfuricum» отпустил в оригинальной упаковке «Barium sulfid». Последний был применен для рентгеноскопии и привел к смертельному отравлению больного. Вестник фармации, 1924, № 1—2, с. 22. Аналогичный случай отравления BaS описан в 1972 г. в ж. Antiseptic 69, № 9, с. 675—677.

ния железа, 0,2 г сухой соли периодата калия (натрия) или 0,5 г персульфата аммония (натрия) и нагревают на кипящей водяной бане 20 мин в случае окисления Mn^{2+} периодатом калия и до полного разложения избытка $(NH_4)_2S_2O_8$ (прекращение выделения пузырьков газа), во втором случае — при наличии Mn^{2+} в минерализате возникает розовая или красно-фиолетовая окраска. Вторая реакция проводится в присутствии катализатора — 1 капля 10% раствора $AgNO_3$.



Появление слабо розовой окраски при окислении только периодатом ориентирует химика на наличие в пробе естественно содержащегося Mn^{2+} . Получение окрашивания в обоих случаях указывает на обнаружение Mn^{2+} в количествах, превышающих естественное содержание, и служит основанием для количественного определения Mn^{2+} .

Оптимальные условия: 1 мл минерализата; 0,1—1 н. серная кислота; 0,2 г KIO_4 или 0,5 г $(NH_4)_2S_2O_8$ устранение мешающего влияния Fe^{3+} , Sb^{3+} введением NaH_2PO_4 ; следы катализатора при проведении реакции с $(NH_4)_2S_2O_8$.

Чувствительность обеих реакций 0,01 мкг в мл. Граница обнаружения марганца в органах трупа человека 0,02 мг при окислении периодатом калия и 0,1 мг при окислении персульфатом аммония.

Реакции не мешают естественно содержащиеся количества хлоридов; до 1 мг Cu^{2+} , до 0,3 мг Cr^{3+} , Ni^{2+} и Co^{2+} .

Количественное определение. Реакция окисления Mn^{2+} периодатом калия является качественно-количественной. Окраска MnO_4^- устойчива длительное время.

Окраску перманганат-иона, полученную при качественном обнаружении марганца окислением периодатом калия или натрия, используют для измерения ее оптической плотности.

Для этого в зависимости от интенсивности окраски окисленный раствор разбавляют водой до 10 мл и более.

Плотность окраски раствора, не содержащего осадка, измеряют на фотоэлектроколориметре ФЭК Н-57 при $\lambda = 525$ нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Раствором сравнения служит слепой опыт, в котором минерализат заменен 20% серной кислотой.

Калибровочный график строят по точным и проверенным растворам перманганата калия. Раствором сравнения служит вода. Растворы перманганат-иона подчиняются закону Бера при концентрации марганца от 0,0001 до 0,03 мг/мл.

Количества марганца от 1 до 10 мг в 10 г органов определяются в пределах 98—100%, средняя относительная ошибка составляет от 1,4 до 4,4%.

Марганец определяется в пределах 0,02—20 мг. Граница определения 0,1 мг.

Токсикологическое значение. В последние годы соединения марганца приобретают все большее значение в различных областях промышленности: металлургической, стекольной при изготовлении глазури и эмали, химической, ситцепечатании и др. Применяют также некоторые соединения марганца (KMnO_4) в медицине и в санитарии.

Соединения марганца являются сильными протоплазматическими ядами, особенно действуют на центральную нервную систему, вызывая в ней тяжелые органические изменения, поражают также почки, органы кровообращения, легкие.

Марганец получил известность главным образом как профессиональный яд. При действии на организм через органы дыхания соединения марганца приводят к тяжелым поражениям центральной нервной системы, а также действуют на почки, органы кровообращения и легкие. Предельно допустимой концентрацией марганца и его соединений в воздухе является 0,0003 мг/л в пересчете на марганец (Н. В. Лазарев).

Острые отравления соединениями марганца нередко приводят к смерти. Причиной смерти были отравления и перманганатом калия, примененным при криминальном аборте.

Смертельная доза перманганата калия для человека точно не установлена. По данным А. О. Войнара, при приеме внутрь она составляет 15—20 г.

При вскрытии трупов лиц, погибших в результате отравления перманганатом калия, характерными считаются ожог слизистой оболочки, напоминающий отравление едкими веществами, дегенеративные изменения паренхиматозных органов, главным образом сердца, печени, почек (О. И. Глазова).

При полосканиях, спринцеваниях концентрированными растворами перманганата калия наблюдается отек слизистых оболочек с последующими воспалительными явлениями, приводящими иногда к общему отравлению организма. Независимо от способа введения марганец выводится из организма через желудочно-кишечный тракт и с мочой. Основным органом, задерживающим марганец, является печень.

Марганец относится к числу широко распространенных элементов, играющих в организме животных определенную биологическую роль. Этим обстоятельством объясняется обязательное обнаружение марганца при судебно-химическом анализе внутренних органов трупа человека. Этим же диктуется необходимость количественного определения при положительных результатах качественного обнаружения его в биологическом материале.

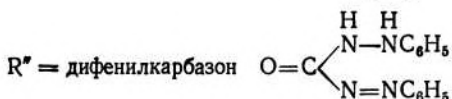
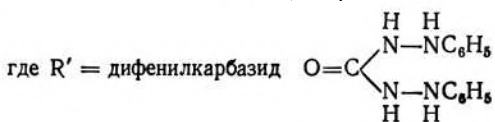
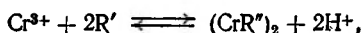
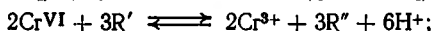
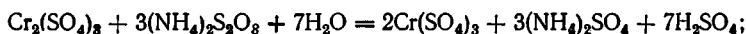
Общее содержание Mn^{2+} в организме человека доходит до 0,05%; в экскрементах его содержится 1,8 мг и в печени 0,17—0,2 мг на 100 г свежего материала (А. О. Войнар). А. Н. Крыло-

ва дробным методом определяла в 100 г печени 0,13—0,40 мг естественно содержащегося Mn^{2+} , в почке и матке 0,06—0,28 и 0,04—0,16 мг.

Хром

Качественное обнаружение. Основано на окислении Cr^{3+} персульфатом аммония до Cr^{VI} и обнаружении последнего реакциями с дифенилкарбазидом и образования надхромата хрома (надхромовых кислот).

а) В пробирку помещают 1 мл минерализата, добавляют 4 мл воды, 1 каплю 10% раствора нитрата серебра, 0,5 г персульфата аммония и нагревают в кипящей водяной бане в течение 20 минут. Добавляют 1 мл насыщенного раствора однозамещенного фосфата натрия, раствор едкого кали по каплям до pH $1,7 \pm 0,2$ и 1 мл 0,25% раствора дифенилкарбазида. В присутствии хрома раствор окрашивается от светло-розового до интенсивного красно-фиолетового цвета.



Реакция специфична для Cr^{VI} . Окислители ($KMnO_4$, $K_2S_2O_8$, H_2O_2) существенного влияния на реакцию не оказывают. Реакция высокочувствительна.

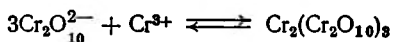
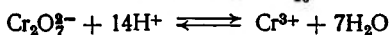
Оптимальные условия: 1 мл минерализата; pH $1,7 \pm 0,2$, температура 25—35°, устранение мешающего влияния Fe^{3+} и Sb^{3+} .

Чувствительность реакции 0,2 мкг/мл. Граница обнаружения Cr^{3+} 0,1 мг в 100 г органа.

б) В пробирку помещают 5 мл минерализата, добавляют по каплям 30% раствор едкого кали или едкого натра до pH 7,0, затем прибавляют еще 1 мл минерализата, каплю 10% раствора нитрата серебра, 0,5 г персульфата аммония и нагревают в кипящей водяной бане в течение 20 минут. Пробирку помещают на 10—15 минут в баню со льдом. К охлажденной жидкости (10° и ниже) добавляют 1 мл насыщенного раствора однозамещенного фосфата натрия, устанавливают pH $1,7 \pm 0,2$, прибавляют уксусно-этиловый эфир (слой эфира должен быть в пределах 0,5—0,6 см), 2—3 капли 25—28% раствора перекиси водорода и содержимое пробирки тотчас энергично встряхивают.

В присутствии хрома слой уксусноэтилового эфира (диэтилового эфира) окрашивается от голубого до интенсивно-синего цвета.

По данным R_c Ray, реакция протекает следующим образом:



т. е. одновременно идут 2 процесса: окисление и восстановление. Эта реакция абсолютно специфична для хрома и наглядна. Недостатком реакции является ее сравнительно низкая чувствительность — 2 мкг в 1 мл. Граница обнаружения в органах 0,2 мг в 100 г органа.

Оптимальные условия: 6 мл минерализата, pH $1,7 \pm 0,2$, концентрация перекиси водорода 0,02 М; температура $+10^\circ$, органический растворитель — этилацетат; устранение мешающего влияния Fe^{3+} и Sb^{3+} .

Количественное определение. В основу количественного определения хрома положена реакция с дифенилкарбазидом. Плотность окраски измеряется на фотоэлектроколориметре при длине волны 546 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 2 см либо визуально путем сравнения со стандартной шкалой. Подчинение закону Бера в пределах 0,001—1 мкг/мл. Расчет производится по калибровочному графику.

Результаты определения при наличии грязно-зеленого осадка после минерализации суммируются: определение Cr^{3+} в осадке и в минерализате. Хром определяется в пределах 0,1 мг — 20 мг; при 10 мг Cr^{3+} в 100 г органа определяется 90%, со средней относительной ошибкой 4,1%, а при 1 мг — 101% со средней относительной ошибкой 14,2%.

Граница определения 0,1 мг.

Токсикологическое значение. Соли хрома широко применяются в различных областях народного хозяйства. Некоторые соединения хрома используются в сельском хозяйстве. В медицине соединения хрома из-за их высокой токсичности в настоящее время не используются.

Наиболее ядовиты хроматы и бихроматы, последние токсичнее хроматов. Соли шестивалентного хрома обладают способностью действовать раздражающе и прижигающе на кожу и слизистые оболочки, вызывая изъязвления. Типичным признаком является прободение хрящевой части носовой перегородки. В последнее время установлено, что хром обладает канцерогенным действием.

При приемах внутрь наблюдаются ожоги слизистой оболочки рта, пищевода, желудка, припухание, отечность, окрашивание в желтый цвет слизистой полости рта, рвота, иногда кровавая, желтыми или зелеными массами. В литературе имеются разногласия данные о смертельной дозе солей хромовой кислоты: 0,2—0,5—1 г и даже 8 г (Гадамер).

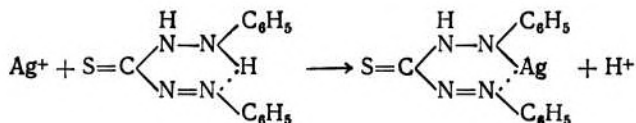
При вскрытии трупов отмечаются явления отравления едкими веществами и желтое окрашивание слизистых оболочек. При острых отравлениях хром накапливается в печени, почках, эндокринных железах.

Хром относится к числу элементов, постоянно обнаруживаемых в организме животных и человека. Описанной выше методикой хром, естественно содержащийся в органах трупа человека, при химико-токсикологическом анализе не обнаруживается.

Серебро

Ион серебра мешает обнаружению и определению почти всех токсикологически важных элементов, за исключением Mn^{2+} и Cr^{3+} . Для качественного анализа дробными реакциями Ag^+ должен быть обязательно удален. Этим и обусловлено место иона серебра в схеме дробного анализа.

Качественное обнаружение. В качестве ориентирующей реакции на Ag^+ А. Н. Крылова рекомендует реакцию образования дитизоната серебра

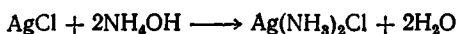


К 5 мл минерализата добавляют 5 мл хлороформа и по каплям 0,01% раствор дитизона в хлороформе. При встряхивании в случае наличия серебра появляется золотисто-желтое окрашивание. Если хлороформный слой остался зеленым, водный слой отделяют, а хлороформный промывают 0,1% раствором аммиака для удаления избытка дитизона. В присутствии серебра появляется золотисто-желтая окраска. При встряхивании хлороформного слоя с 5 мл 0,5 н. раствора HCl при наличии Ag^+ золотисто-желтая окраска переходит в зеленую (комплекс разрушается $Ag^+ + Cl^- = AgCl \downarrow$) и выделяется хлорид серебра. Чувствительность 0,04 мкг Ag^+ в 1 мл. Оптимальные условия: избыток дитизоната и кислая среда.

Граница обнаружения — 0,02 мг в 200 мг минерализата. Проведению реакции мешают Hg , Pd , Au . Палладий и золото не встречаются в практике химико-токсикологического анализа. Ртуть с дитизоном дает окрашенный в оранжево-желтый цвет комплекс $Hg(HDz)_2$. В отличие от $AgHDz$ этот комплекс не разрушается 0,5 н. раствором HCl .

При положительном результате этой чувствительной реакции необходимо Ag^+ отделить от всего минерализата в виде $AgCl$. К 90 мл всего минерализата добавляют 0,05—0,5 г хлорида натрия. Жидкость нагревают до кипения. Осадок после его выпадения (иногда на другой день) отделяют, промывают водой и в за-

висимости от его величины обрабатывают 0,5—4 мл (по каплям) 25% раствора NH_4OH .



Осадок исследуют на Ag^+ поверочными реакциями, а фильтрат по отделении осадка AgCl оставляют для дальнейшего анализа на другие катионы.

Поверочные (дополнительные) реакции на Ag^+ .

I. Микрореакции производят, если для растворения осадка AgCl потребовалось меньше 2 мл 25% раствора NH_4OH .

а) Реакция перекристаллизации $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}$. Полученный раствор $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}$ оставляют на предметном стекле в покое — по удалении избытка аммиака под микроскопом можно наблюдать характерные мелкие бесцветные кристаллы и сростки из тетраэдров и треугольников. Обнаруживается 0,05 мкг Ag^+ в пробе.

б) Смешивают 2—3 капли исследуемого раствора с насыщенными растворами тиомочевины и пикриновой кислоты — при наличии серебра появляются кристаллы в виде желтых игл и розеток.

Чувствительность реакции 0,03 мкг.

в) 2—3 капли аммиачного раствора $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}$ упаривают (на воздухе) на предметном стекле до полного удаления NH_3 . С противоположных концов исследуемой капли подводят капли растворов HAuCl_4 и RbCl (в концентрированной HCl). Медленно (~2 часа) образуются темно-красного цвета призматические кристаллы и сростки из них. Чувствительность реакции 0,1 мкг.

г) На фильтровальную бумагу, на которую нанесена капля раствора FeSO_4 , помещают 2—3 капли аммиачного раствора AgCl — в центре полученного пятна возникает черная окраска (Ag^0), а по краям — красно-оранжевое кольцо Fe^{3+} . Чувствительность реакции 0,01 мкг.

Граница обнаружения серебра в 100 г органа микрореакциями составляет 0,05 мг.

II. Макрореакции применяют в случае, если на растворение осадка AgCl израсходовано больше 2 мл 25% раствора NH_4OH :

а) образование AgCl , почти нерастворимого в воде и азотной кислоте и растворяющегося в избытке аммиака. Чувствительность 1,5 мг в пробе;

б) получение AgI . Чувствительность 1,5 мг в пробе.

Граница обнаружения Ag^+ макрореакциями ≥ 2 мг Ag^+ .

Количественное определение: а) объемным методом — титрованием роданидом аммония в присутствии железоаммонийных квасцов. Определяется при 10 мг Ag^+ в навеске 96% (со средней относительной ошибкой 2,6%), при 2 мг — 128% (со средней относительной ошибкой 10,6%).

Граница определения 2 мг.

б) Фотоэлектроколориметрическим методом по одноцветной окраске AgHDz . Максимум поглощения при $\lambda = 462$ нм; кювета

с толщиной поглощающего слоя 1 см. Серебро в органе определяется в широком интервале концентраций. При содержании 0,05—0,1 мг определяется 78% со средней относительной ошибкой 14% и 3,7% соответственно; при содержании 1—10 мг Ag^+ —97—94% со средней относительной ошибкой 1,7% и 2,2% соответственно.

Токсикологическое значение имеет лишь нитрат серебра. Он оказывает прижигающее и вяжущее действие на кожу и слизистые оболочки. При длительной работе как с металлическим серебром, так и с его солями может возникать аргирия (отложение металлического серебра в тканях), проявляющаяся в серо-зеленой до аспидно-серой окраске кожи и слизистых оболочек.

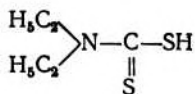
Отравления соединениями серебра большей частью являются случайными, но известны также случаи покушения на самоубийство с помощью нитрата серебра. Проф. А. В. Степанов в руководстве по судебной химии указывает, что предметом судебно-химического исследования неоднократно являлись краски для волос, содержавшие серебро. Соединения серебра при этом способны отчасти восстанавливаться в металлическое серебро, а также, частично разлагая содержащие серу вещества волос, переходить в черный сульфид серебра и обуславливать окраску волос. В качестве окрашивающих растворов применялись раствор нитрата серебра или аммиачный раствор хлорида серебра. Второй жидкостью, ускоряющей окраску, обычно являлся раствор сульфида натрия или аммония.

Серебро довольно широко распространено как в низших, так и в высших животных организмах. По А. О. Войнару, в органах человека обнаруживают в пересчете на 100 г свежих тканей в крови — следы, в мозгу — 0,03 мг, в печени — 0,005 мг, в легких — 0,004 мг, в костях — 0,01 мг серебра.

Естественно содержащееся в органах человека серебро не обнаруживается дробным методом анализа.

Медь

Дробное обнаружение и определение меди основано на избирательном ее экстрагировании из минерализата хлороформом в виде диэтилдитиокарбамината меди.



Диэтилдитиокарбаминат¹, или, как его часто называют, диэтил-дитиокарбамат, — соль диэтилдитиокарбаминовой кислоты, неустойчивой в водных растворах. Натриевая соль диэтилдитио-

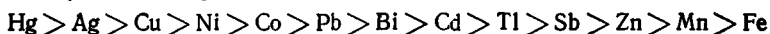
¹ Остаток диэтилдитиокарбаминовой кислоты условно обозначается сокращенно ДДТК.

карбаминовой кислоты устойчива и широко используется в аналитической химии как реактив. Со многими (порядка 20) металлами ДДТК натрия образует бесцветные, реже окрашенные комплексы, почти нерастворимые в воде. Так, например, ДДТК сурьмы, кадмия, олова окрашены в желтый цвет, кобальта и хрома — в зеленый, меди в темный, почти коричневый цвет.

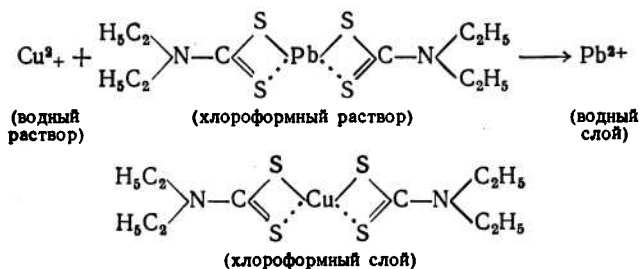
Замечено, что труднорастворимые диэтилдитиокарбаминаты образуются с теми металлами, которые реагируют с сероводородом, давая мало растворимые сульфиды, и примерно при тех же условиях.

ДДТК различных металлов способны при определенных значениях pH среды экстрагироваться сложными эфирами, спиртами, CCl_4 и другими растворителями (ацетон, пиридин).

Применение ДДТК натрия основано на правиле «рядов» Н. А. Тананаева. Для ДДТК ряд Тананаева при pH 5 выглядит следующим образом:



В соответствии с правилом рядов Н. А. Тананаева каждый предшествующий металл, находящийся в водном растворе, вытесняет последующий из его карбамината, растворенного в хлороформе. Наглядным примером может служить медь:



При pH 3,0, вытесняя ион свинца из бесцветного раствора его ДДТК в хлороформе, образует ДДТК меди, окрашенный в слое органического растворителя от желтого до коричневого цвета.

$(\text{ДДТК})_2\text{Pb}^1$ является специфичным реактивом на медь, так как (см. ряд ДДТК), кроме Cu^{2+} , вытеснить Pb^{2+} из его ДДТК могли бы только Hg^{2+} , Ag^+ , Ni^{2+} и Co^{2+} . Однако Co^{2+} и Ni^{2+} не вытесняют Pb^{2+} из его ДДТК (ряд ДДТК не является пока идеальным). ДДТК серебра и ртути бесцветны в слое органического растворителя. И лишь Cu^{2+} в этих условиях дает $(\text{ДДТК})_2\text{Cu}$, окрашенный в слое органического растворителя. Реакция высокочувствительна — 0,5 мкг/мл.

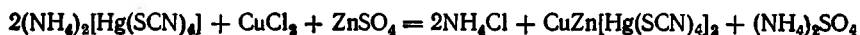
¹ Приготовление хлороформного раствора $(\text{ДДТК})_2\text{Pb}$: 0,5 г $\text{Pb}(\text{OCOCH}_3)_2$ растворяют в $\text{H}_2\text{O} + 25$ мл 10% раствора KNO_3 и 0,5 г растворенного в воде $(\text{ДДТК})\text{Na}$. Белый осадок $(\text{ДДТК})_2\text{Pb}$ экстрагируют хлороформом. Водный слой отбрасывают. Хлороформный слой фильтруют и разбавляют CHCl_3 до 250 мл.

При малых количествах Cu^{2+} окрашенный раствор ее ДДТК может быть использован непосредственно для количественного фотоэлектроколориметрического определения.

Для качественного обнаружения в условиях химико-токсикологического анализа медь из ее ДДТК реэкстрагируют и вытесняют в водный слой с помощью ртути на основе правила рядов Тананаева, где и обнаруживают медь соответствующими реакциями.

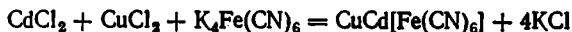
Метод качественного обнаружения меди: 10 мл минерализата осторожно, по каплям, нейтрализуют аммиаком до pH 3,0 по 2,4-динитрофенолу (до желтого окрашивания исследуемого раствора) и после охлаждения энергично встряхивают с 5 мл раствора (ДДТК) $_2\text{Pb}$ — хлороформный слой окрашивается от желтого до темно-коричневого цвета за счет введенной или естественно содержащейся меди. Хлороформный экстракт промывают в течение ~60 секунд 6 н. раствором HCl [для разложения избытка (ДДТК) $_2\text{Pb}$], затем дистиллированной водой и снова встряхивают с 1% раствором HgCl_2 , добавляя ее дробно (по каплям) в количестве до 0,5 мл и более (в зависимости от окраски хлороформного слоя, т. е. от количества меди) до обесцвечивания хлороформного экстракта. Добавляют 0,5—1 мл воды, энергично встряхивают, водный слой отделяют, делят на 3 равные части и производят следующие реакции:

1) к водному раствору добавляют 0,2 г сульфата цинка и несколько капель раствора тетрароданомеркуриата аммония — в присутствии меди осадок окрашивается в розовато-лиловый цвет:



Реакция специфична для меди и очень чувствительна — 0,1 мкг/мл;

2) к водному раствору добавляют 10 капель 20% раствора хлорида кадмия и 1—2 капли 5% раствора ферроцианида калия — в присутствии меди осадок окрашивается в лиловый цвет:

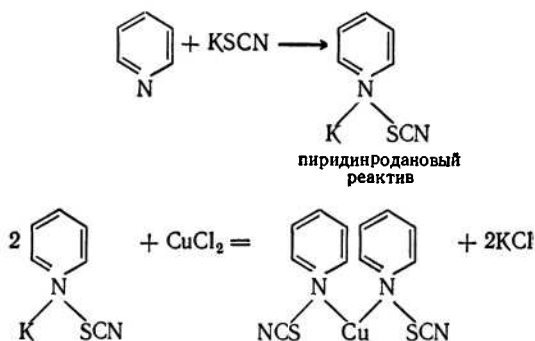


При проведении реакции нужно избегать избытка кислоты, приводящей к разложению $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$. Чувствительность реакции 0,1 мкг/мл;

3) к водному раствору добавляют по каплям 1—2 мл пиридин-роданового реактива¹ до получения осадка или мути и 1 мл хло-

¹ Приготовление реактива: смешивают равные объемы 50% водного раствора пиридина с 20% раствором NH_4SCN .

роформа — в присутствии меди хлороформ окрашивается в изумрудно-зеленый цвет:



Оптимальные условия проведения реакции: нейтральная среда, отсутствие избытка реактива, малый объем хлороформа. Чувствительность реакции 1 мкг/мл.

Чувствительность дробного метода обнаружения меди на водных растворах составляет 0,02 мг меди в экстрагируемом объеме (предельная концентрация меди 0,01 мг/мл) при условии проведения трех описанных реакций.

По отношению к биологическому материалу методика может быть применена при условии ограничения исследуемого объема минерализата до $\frac{1}{20}$ части, т. е. до 10 мл от 200 мл общего объема минерализата, полученного разрушением 100 г органов. В пересчете на навеску органов исследуемый объем должен соответствовать не более 5 г ткани органа. Медь, содержащаяся в естественном состоянии в организме человека в норме, при этом не обнаруживается.

Граница обнаружения Cu^{2+} при использовании 3 реакций 0,4 мг.

При условии выделения Cu^{2+} из минерализата в виде $(\text{ДДТК})_2\text{Cu}$ обнаружению меди в органах трупа не мешает ни один элемент.

Количественное определение. Исходя из широкого варьирования количеств меди в органах трупа человека (от миллиграмма до нескольких десятков миллиграмм), А. Н. Крыловой предложено 2 метода определения меди при химико-токсикологических исследованиях.

а) Объемный метод. Комплексометрическое определение Cu^{2+} после выделения ее экстракцией в виде $(\text{ДДТК})_2\text{Cu}$ с последующей реэкстракцией в водный слой. В качестве индикатора при титровании трилоном Б используется мурексид; pH 7,0—8,0. Определяется при 10 мг Cu^{2+} в 100 г органа 98% со средней относительной ошибкой 2,2%, при 1 мг — 96% со средней относительной ошибкой 6,5%.

Граница определения 0,5 мг.

б) Фотоэлектроколориметрическое определение по измерению плотности окраски $(\text{ДДТК})_2\text{Cu}$ при $\lambda=435$ нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Подчинение закону Бера 0,2—10 мкг/мл Cu^{2+} . Определяется при 10 мг Cu^{2+} в 100 г органа 98%, при 0,1 мг — 72% со средней относительной ошибкой соответственно 4,1% и 15,3%. Cu^{2+} определяется в пределах 0,1—1 мг. Граница определения 0,1 мг.

Токсикологическое значение. Медь и ее соли широко применяются в промышленности. Для получения красок и в ситцепечатании используются CuO , CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ (малахит), $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (ацетат меди основной — ярь-медянка). Сульфат меди CuSO_4 применяется, кроме того, в гальванопластике, для пропитки дерева, в производстве чернил; ряд соединений меди используется в сельском хозяйстве в качестве инсектофунгицидов, например CuO , CuCl_2 , $\text{Cu}_2(\text{OCl})_2$, CuSO_4 , $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ (последнее соединение известно под названием препарата АБ). В медицине применяются сульфат меди $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и цитрат меди $\text{Cu}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$.

Токсикологическое значение соединений меди невелико. Смертельной дозой сульфата меди считают 10 г.

Отравления медью в большинстве случаев являются комбинированными (медью и свинцом, медью и цинком и т. п.). При химико-токсикологических исследованиях имеет значение одновременное нахождение в объекте исследования Cu^{2+} и AsO_4^{3-} , что указывает на возможность отравления швейнфуртской (парижской) зеленью — $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$, зеленью Шееле — $\text{Cu}_2\text{As}_2\text{O}_5$ и другими препаратами меди и мышьяка, применявшимися в сельском хозяйстве в качестве инсектофунгицидов. Объектами химико-токсикологического исследования могут оказываться рвотные массы и различные пищевые продукты, в которые медь попадает в результате приготовления пищи в плохо луженой посуде, варки в медном тазу с последующим оставлением в нем охлажденного варенья и т. п.

Широкое распространение меди в природе ведет к нахождению меди во многих растениях, например в семенах бобовых растений; медь находится и в печени, а также во внутренних органах трупов людей, особенно пожилых.

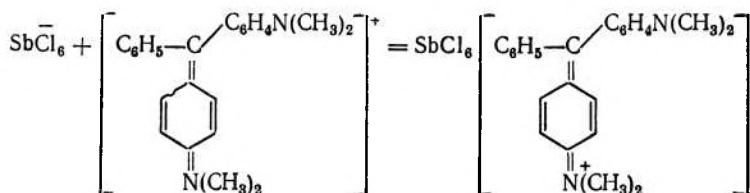
Все это указывает на особую необходимость в случае нахождения меди производить количественное определение, чтобы дать возможность судебно-медицинским экспертам и суду решить, является ли найденная медь естественной составной частью данного объекта, например зеленого горошка, внутренних органов трупа и т. д., или введена умышленно (для окраски консервов или других целей).

А. Н. Крылова определяла дробным методом медь в 100 г печени в пределах 0,56—1,12 мг; в почках 0,25—0,40 мг и в головном мозге 0,31—0,34 мг. Эти количества меди при судебно-меди-

цинской оценке результатов химико-токсикологического анализа должны рассматриваться как естественно содержащиеся количества.

Сурьма

Дробное обнаружение и определение сурьмы основано на специфичной и чувствительной реакции с малахитовым зеленым (или бриллиантовым зеленым):



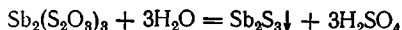
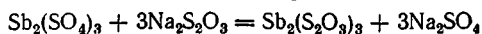
Ассоциат металлогалогенидного комплекса и красителя окрашен в голубой или синий цвет и хорошо экстрагируется толуолом, бензолом, изопропиловым эфиром (растворители, содержащие кислород или хлор, непригодны). 1 мл минерализата помещают в делительную воронку, добавляют 4 мл 40% раствора серной кислоты, 3 мл 5 н. раствора соляной кислоты (для перевода сурьмы в хлористоводородную соль), 2 капли 5% раствора нитрита натрия (для окисления Sb^{3+} до Sb^{5+}), 7 капель 0,5% раствора малахитового зеленого, 2 г безводного сульфата натрия (для лучшего высаливания комплекса) и 5 мл толуола. Смесь энергично встряхивают в течение 10—15 секунд — в присутствии сурьмы слой толуола окрашивается в зависимости от количества ее в синий или голубой цвет. После отделения водной жидкости слой толуола встряхивают не более 5 секунд с 3 мл 25% серной кислоты — окраска должна сохраниться. Кроме сурьмы, комплексы с малахитовым зеленым дают Fe(III) , Ti(III) и Au(III) .

Комплекс FeCl_4^- с малахитовым зеленым легко разрушается в 35—40% растворе серной кислоты. Комплекс сурьмы SbCl_6^- в этих условиях прочный.

Золото и таллий исключительно редко встречаются при химико-токсикологическом анализе внутренних органов трупа. С учетом относительной неспецифичности реакции на сурьму с малахитовым зеленым рекомендована подтверждающая реакция¹. 5 мл минерализата помещают в пробирку, добавляют 5 капель насыщенного раствора тиосульфата натрия, кипятят в те-

¹ Если при исследовании минерализата обнаружены большие количества меди (>2 мг в 100 г объекта), то последнюю удаляют экстракцией хлороформным раствором диэтилдитиокарбамината свинца, а водный слой после подкисления 1 мл 20% серной кислоты используют для реакции.

чение 1—2 минут — тотчас или через несколько минут в присутствии сурьмы выпадает осадок оранжевого цвета:



В этих условиях сульфиды железа и таллия растворимы, сульфид золота черного цвета.

Реакцией с малахитовым зеленым обнаруживается 0,05 мкг Sb^{3+} в 1 мл.

Граница обнаружения Sb^{3+} составляет 0,2 мг в 100 г органов.

Чувствительность реакции образования Sb_2S_3 —0,01 мг в исследуемом объеме. Граница обнаружения сурьмы в 100 г органа этой реакцией 0,4 мг. Естественно содержащиеся Sb, Fe и Au описанными реакциями при химико-токсикологических исследованиях не обнаруживаются.

Количественное определение сурьмы основано на фотоэлектроколориметрическом (или визуальном) определении по комплексу гексахлорсурьмината (SbCl_6)— с малахитовым или бриллиантовым зеленым, экстрагируемому толуолом. Фотометрирование производится при $\lambda=610$ нм. Раствором сравнения служит толуол. Закон Бера соблюдается в пределах 0,0001—0,02 мг/мл Sb^{3+} . Расчет производят по калибровочному графику (строится для концентрации 0,2—4 мкг/мл). В 100 г органа определяется 99% сурьмы при содержании 10 мг, 94% — при 1 мг и 63% при 0,1 мг ее со средней относительной ошибкой соответственно 2,9%, 7,4% и 16%.

Граница определения 0,1 мг.

Токсикологическое значение. В промышленности различные препараты сурьмы — $\text{SbO}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)\cdot\text{K}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$; Sb_2O_5 ; Sb_2S_3 ; Sb_2S_5 — применяются при изготовлении эмалированной посуды, гончарных изделий, стекла, текстильных и резиновых предметов, огнеупорных тканей, брезента и в других отраслях. Ряд препаратов сурьмы, как, например, тартрат антимоноккалия, пентасурьминистая сурьма, сурьмин, стибенил, неостибозан, соли сурьмина и др., используются в медицине.

Описаны случайные медицинские, пищевые, производственные и даже умышленные отравления препаратами сурьмы.

Клиническая картина отравления сурьмой сходна с клиникой отравления соединениями мышьяка. Смертельная доза тартрата антимоноккалия для человека при введении через рот составляет ~ 150 мг.

При патологоанатомическом исследовании трупа отмечаются гиперемия легких, расстройство кровообращения, кровоизлияния в легких и органах желудочно-кишечного тракта.

Опытами на животных установлено, что сурьма может накапливаться в почках и главным образом в печени. По данным А. О. Войнара, в органах человека и млекопитающих сурьма как естественно содержащийся элемент не обнаружена.

Мышьяк

Соединения мышьяка до настоящего времени не потеряли своего токсикологического значения.

Реакции обнаружения мышьяка в подавляющем большинстве основаны на восстановлении мышьяка до мышьяковистого водорода с дальнейшим обнаружением последнего соответствующим методом.

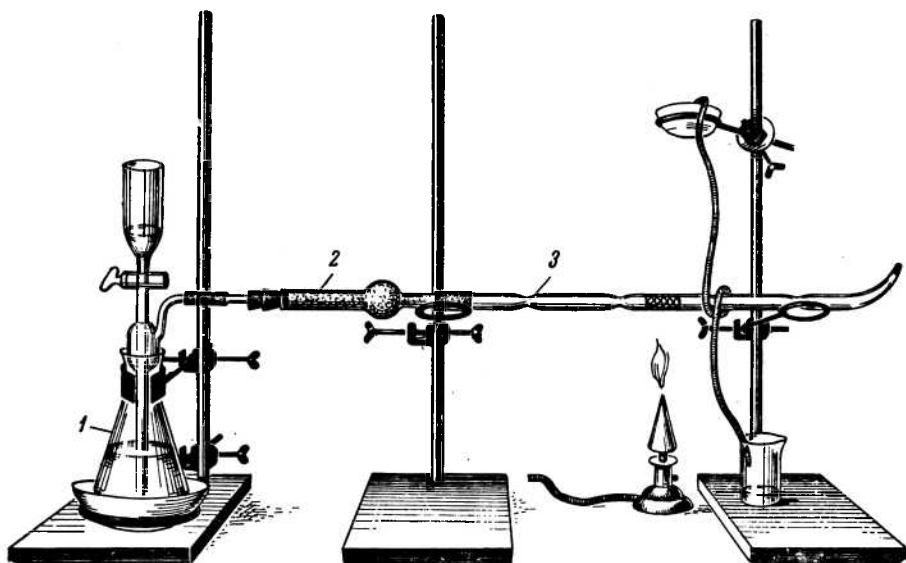
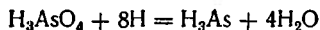


Рис. 18. Прибор Марша.

1 — колба для проведения реакции восстановления; 2 — трубка хлоркальциевая; 3 — трубка Марша.

Классическим методом обнаружения мышьяка при химикотоксикологическом анализе является известный метод Марша предложенный английским химиком Джеймсом Маршем в 1836 г.

В основу метода Марша положены следующие реакции:



Обнаружение мышьяка проводится в приборе Марша. Прибор Марша в современном варианте состоит из трех частей: конической колбы емкостью 150 мл, к горлу которой пришлифована капельная воронка и стеклянная трубка, согнутая под прямым углом; хлоркальциевой трубки с притертой пробкой; восстановительной трубки, обычно называемой трубкой Марша (рис. 18). Трубка изготавливается из тугоплавкого стекла и имеет в нескольких местах сужения, например до 1,5—2 мм, при внутрен-

нем диаметре трубки 4—5 мм, а конец ее согнут почти под прямым углом и оттянут.

Техника проведения реакции в аппарате Марша включает три операции.

А. Подготовка аппарата. В колбу с притертой пробкой помещают 10 г купрированного металлического цинка. Куприрование осуществляется погружением цинка на несколько секунд (до потемнения цинка) в 0,05% раствор сульфата меди с последующим промыванием дистиллированной водой. Куприрование необходимо потому, что чистый цинк плохо реагирует с серной кислотой¹.

В хлоркальциевую трубку помещают безводный гранулированный хлорид кальция.

Б. Проверка аппарата и реактивов на отсутствие мышьяка. Части прибора соединяют встык каучуковыми трубками, прибор закрепляют в штативе, как показано на рис. 18.

В воронку аппарата наливают 20 мл серной кислоты, разведенной по объему в отношении 1:10 или 1:8. Кислоту спускают в колбу небольшими количествами и никоим образом (это обстоятельство в дальнейшем имеет очень большое значение) не до конца, всегда рассчитывая, чтобы в воронке прибора осталось некоторое количество кислоты, а в реакционную колбу прибора не попал воздух. Прибор Марша, особенно в начале работы с ним, размещается вдали от огня во избежание взрыва. В течение первых 15—20 минут из аппарата вытесняется воздух. Чтобы убедиться в полноте вытеснения его из прибора, над вытянутым концом восстановительной трубки помещают узкую пробирку. Через несколько минут, когда воздух из нее будет вытеснен выходящими газообразными продуктами, пробирку закрывают пальцем, не переворачивая (водород легче воздуха), относят от прибора и зажигают. В случае, если воздух из прибора вытеснен, водород вспыхивает без взрыва.

После такой подготовки ведут испытание аппарата со всеми применяемыми реактивами в течение часа, для чего: а) зажигают водород у открытого конца восстановительной трубки; б) восстановительную трубку в широкой части ее нагревают до слабо красного каления. При недостаточном нагревании часть мышьяковистого водорода не успевает разложиться и теряется (обычно разложение мышьяковистого водорода происходит при температуре около 500°). Нагревание удобно вести горелкой Теклю со щелевидной насадкой; в) суженное место восстановительной трубки за нагреваемым широким участком ее обертывают шнурком из марли, один конец которого опущен в чашку

¹ Добавление таких катализаторов, как H_2PtCl_6 , CuSO_4 , во время получения мышьяковистого водорода понижает чувствительность реакции, а при больших количествах их может даже прекратиться образование AsH_3 .

с водой, а другой — в стакан для стекания жидкости. В процессе работы аппарата в случае ослабления тока водорода в колбу из делительной воронки добавляют небольшие порции кислоты.

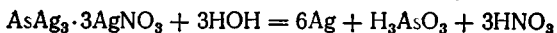
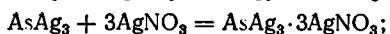
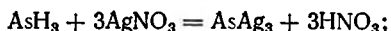
Через час проверяют охлаждаемую часть восстановительной трубки на отсутствие буровато-серого налета металлического мышьяка.

В. Исследование минерализата. При отрицательных результатах испытания аппарата и реактивов в течение часа переходят к исследованию минерализата. Смешивают $1/10$ часть минерализата (после разрушения серной и азотной кислотами 100 г внутренних органов) с 1—2 мл 10% раствора SnCl_2 в серной кислоте (1 : 3) и жидкость переносят в воронку. Постепенно жидкость вводят в колбу (при отрицательных результатах реакцию проводят в течение часа).

В процессе исследования в аппарате Марша проделывают ряд реакций и наблюдений.

1. Отставив горелку от нагретой части трубки и охладив ее, наблюдают, не окрашено ли пламя у конца восстановительной трубки в синеватый цвет, характерный для мышьяковистого водорода; не ощущается ли запах чеснока, не появляются ли буровато-серые налеты при внесении холодных частей фарфоровой крышки или фарфоровой пластинки в пламя восстановительной трубки. Пластинки из необожженной глины для этих целей непригодны.

2. Восстановительную трубку осторожно повертывают на 180° и вытянутый конец опускают в колбу или пробирку, содержащую 2—5% раствор нитрата серебра, слабо подщелоченный аммиаком. Наблюдают, не появится ли почернения или потемнения раствора.



Образующаяся азотная кислота связывается аммиаком.

Горелку вновь подставляют под трубку Марша и продолжают исследование в течение часа. По истечении этого времени смотрят, подложив белую бумагу, не появилось ли серо-бурого налета с металлическим блеском в охлаждаемой части восстановительной трубки.

Если значительный черный налет металлического мышьяка образуется раньше, то качественное испытание в аппарате Марша не обязательно проводить в течение часа.

3. В случае получения плотного налета его подвергают дополнительному исследованию, для чего восстановительную трубку прибора отделяют и место налета осторожно нагревают на маленьком пламени горелки (лучше микрогорелки). Металлический мышьяк при этом окисляется кислородом воздуха до мышьяковистого ангидрида (As_2O_3).

Мышьяковистый ангидрид в виде белого налета осаждается на холодных частях восстановительной трубки, а мышьяковистый водород дает чесночный запах, который может ощущаться при этой операции.

4. При рассматривании налета под микроскопом при наличии мышьяка видны характерные кристаллы мышьяковистого ангидрида As_2O_3 в виде октаэдров (рис. 1). Переведение серо-бурого налета металлического мышьяка в белый кристаллический мышьяковистый ангидрид является одним из наиболее убедительных доказательств наличия мышьяка в исследуемом минерализате.

Восстановительная трубка с налетом мышьяковистого ангидрида, а также микрофотографии налета могут служить доказательством правильности выводов эксперта-химика об обнаружении мышьяка в объекте исследования.

5. В случаях, когда налет мышьяковистого ангидрида в трубке Марша не имеет ясно выраженного кристаллического строения, что бывает при количествах мышьяка менее 0,05 мг, или мышьяковое зеркало откладывается в таких незначительных количествах, что получить после возгонки хороший налет мышьяковистого ангидрида невозможно, поступают следующим образом: налет мышьяковистого ангидрида или металлического мышьяка растворяют в 2—3 каплях 50% раствора азотной кислоты и переносят на предметное стекло. Раствор осторожно упаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 1—2 каплях 10% раствора соляной кислоты, в раствор вносят 1—2 кристалла хлорида цезия (CsCl), а затем через некоторое время, если никакого осадка не появилось (отсутствие сурьмы), добавляют несколько кристаллов йодида калия — при наличии мышьяка выпадает ярко-красный осадок $\text{Cs}_2\text{AsI}_5 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, имеющий под микроскопом вид правильных шестилучевых звездочек и шестиугольников. Кристаллы $\text{Cs}_2\text{SbI}_5 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ по своему виду напоминают $\text{Cs}_2\text{AsI}_5 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$.

В присутствии свободной соляной кислоты мышьяк не дает кристаллического осадка с раствором хлорида цезия, в то время как сурьма образует характерный кристаллический осадок.

При действии пиридина на красный осадок $\text{Cs}_2\text{AsI}_5 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ последний растворяется, а по краям капли образуются зеленовато-желтые игольчатые кристаллы. При наличии сурьмы кристаллы $\text{Cs}_2\text{SbI}_5 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ теряют окраску, но сохраняют первоначальную форму.

Открываемый минимум для мышьяка — 0,01 мкг при предельном разведении 1 : 1 000 000. При исследовании в аппарате Марша этой реакцией открывается еще 1 мкг мышьяка¹.

¹ Чувствительность приводится для водных растворов соединений мышьяка.

Микрокристаллическая реакция образования $\text{Cs}_2\text{AsI}_5 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ позволяет не только обнаружить малые количества мышьяка, но и отличить его от сурьмы.

Чувствительность реакции на водных растворах составляет 0,1—0,075 мкг при нагревании восстановительной трубки аппарата Марша на газовой горелке.

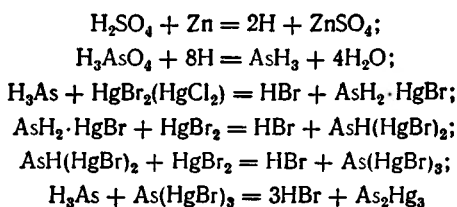
Граница обнаружения мышьяка в 100 г органа составляет 0,01 мг мышьяка.

При обнаружении мышьяка по Маршу необходимо соблюдать ряд условий: исследовать не более 20 мл минерализата, полная герметизация прибора, 4 н. раствор H_2SO_4 , полное вытеснение воздуха из прибора, тугоплавкая восстановительная трубка, температура разложения $\text{AsH}_3 > 350^\circ$, максимальное восстановление 60 минут.

Достоинства и недостатки обнаружения мышьяка по способу Марша. Способ Марша обладает рядом преимуществ перед другими методами обнаружения мышьяка. Главные из них: 1) возможность многократной проверки наличия или отсутствия мышьяка в исследуемой пробе; 2) наглядность и доказательность исследования. Благодаря этому способ Марша является единственно допустимым в качестве метода обнаружения мышьяка в практике судебно-химического анализа.

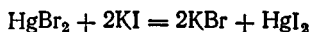
В то же время обнаружение мышьяка по методу Марша требует затраты значительного количества времени эксперта-химика.

Поэтому в качестве ориентирующей реакции, имеющей только отрицательное значение, в дробное обнаружение мышьяка введена реакция Зангер—Блека, в основе которой лежат следующие процессы:



Для обнаружения мышьяка в колбу, содержащую исследуемый раствор (или стандартный раствор мышьяка при количественном его определении), добавляют 10 мл 20% раствора серной кислоты, 5 мл воды, 1 мл 10% раствора SnCl_2 в концентрированной серной кислоте, затем вносят 2 г купированного мелко гранулированного цинка. Колбу закрывают насадкой, в которую вложена бумага, пропитанная бромидом (хлоридом) ртути, и вставлен тампон уксусно-свинцовой ваты. Через 60 минут реактивную бумагу снимают, отмечают ее окраску и проявляют пятно.

Оптимальное проявление достигается при соблюдении следующих условий; реактивную бумажку опускают в 3% раствор йодида калия до равномерного покраснения всей поверхности ее:



Затем пинцетом бумажку переносят в насыщенный раствор йодида калия до полного исчезновения красной окраски йодида ртути (1—2 секунды!):



В результате такой обработки с бумажки удаляется HgI_2 в виде растворимой K_2HgI_4 и остается темное (желтое до темно-коричневого) пятно As_2Hg_3 . Бумажку погружают на 20—30 секунд в дистиллированную воду. Хорошо промытую бумажку помещают на гладкую стеклянную пластинку, влагу удаляют осторожным прикосновением фильтровальной бумаги, а затем подсушивают на воздухе. Пятно для определения мышьяка сравнивают со стандартной шкалой.

Реакция Зангер—Блека неспецифична для мышьяка, что ограничивает значение ее в токсикологической химии, но высокочувствительна. Чувствительность реакции достигает (при соблюдении определенных условий) 0,1 мкг в исследуемом объеме.

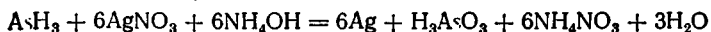
При отрицательном результате этой чувствительной реакции отпадает необходимость в проведении реакции Марша. При положительном результате подтверждение обнаружения мышьяка реакцией Марша является обязательным.

Реакция Зангер—Блека позволяет сочетать качественное обнаружение мышьяка (при его малых количествах) с количественным определением.

Качественному обнаружению мышьяка реакцией Зангер—Блека мешает сурьма в количествах ≥ 2 мг на 100 г органа.

Количественное определение мышьяка основано на восстановлении мышьяка в кислом растворе до мышьяковистого водорода и определении его: а) объемным методом или б) колориметрическим методом по Зангер—Блеку. Выбор метода определяется результатами обнаружения мышьяка.

а) Объемный метод — определение по избытку нитрата серебра, не вошедшего в реакцию с AsH_3 :



титрованием роданидом аммония в присутствии железоаммонийных квасцов.

Метод позволяет определять при содержании 10 мг мышьяка 92% и при 1 мг — 76% со средней относительной ошибкой 2,9% и 11% соответственно в 100 г органа.

Граница определения 1 мг.

б) Колориметрический метод основан на реакции Зангер—Блека (см. стр. 329). Определяется при содержании 1 мг мышья-

ка в органе 102⁰/₀; 0,5 мг — 96⁰/₀ и 0,1 мг — 99⁰/₀, со средней относительной ошибкой 5,8⁰/₀; 4,2⁰/₀ и 3⁰/₀ соответственно. Метод позволяет определить мышьяк в пределах 0,04—2 мг и более.

Граница определения 0,04 мг.

Токсикологическое значение. Соединения мышьяка на протяжении веков привлекали, да и сейчас продолжают привлекать внимание фармацевтов, токсикологов и экспертов-химиков. Проф. А. В. Степанов, характеризуя мышьяк как яд, отмечал, что судебная химия делала на нем свои первые шаги.

В руководствах по судебной (токсикологической) химии мышьяку всегда уделялось большое внимание. При разработке методов минерализации критерием для их оценки всегда являлось наиболее полное обнаружение и определение мышьяка (и ртути). В настоящее время, несмотря на появление большого количества веществ, представляющих токсикологический интерес, мышьяк и его соединения не утратили своего значения. Причиной этого является широкое применение различных препаратов мышьяка в народном хозяйстве и медицине и их токсичность.

Особенно велико в настоящее время значение следующих препаратов мышьяка: мышьяковистого ангидрида (As_2O_3), применяемого в качестве инсектицида и консерванта в сельском хозяйстве, в стекловарении для обесцвечивания стекла, в кожевенной промышленности, медицине и т. д.; арсенат натрия — смеси натриевых солей орто- и мета-мышьяковистых кислот (Na_3AsO_3 и NaAsO_2), применяемых в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов; арсенит кальция, кальциевой соли мета-мышьяковистой кислоты $\text{Ca}(\text{AsO}_2)_2$, используемой в борьбе с саранчой, малярийным комаром, полевыми мышами, сусликами и др.; употребляемый для тех же целей препарат Давыдова представляет собой смесь арсенита кальция с тальком; смесь кальциевых солей орто-мышьяковой кислоты [$\text{Ca}_3(\text{AsO}_4)_2$ и CaHAsO_4], применяемых в качестве инсектицида; парижской, или швейнфуртской, зелени [$\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$], которая иногда применяется в борьбе с вредителями сельскохозяйственных культур и личинками малярийного комара. Изумрудно-зеленая окраска содержимого желудков трупов животных, пищевых продуктов и других объектов исследования неоднократно являлась наводящим указанием для исследования их на наличие мышьяка и меди. Имеют токсикологическое значение и медицинские препараты мышьяка: Фаулеров раствор, арсенат натрия, миарсенол, новарсенол, осарсол и др.

Представляет токсикологический интерес и газообразный мышьяковистый водород, который может быть причиной как производственных, так и бытовых отравлений.

До Великой Октябрьской социалистической революции соединения мышьяка нередко являлись орудиями преступления, что было связано с их повсеместной известностью, доступностью для

широких слоев населения, отсутствием запаха, сладковатым вкусом таких препаратов, как, например, мышьяковистый ангидрид. Сходство картины отравления мышьяком с течением некоторых тяжелых хронических заболеваний, особенно когда небольшие дозы яда давались в течение длительного времени, приводило к тому, что отдельные преступления оставались нераскрытыми.

Социалистический строй создал предпосылки для полной ликвидации отравлений с целью убийства. Причинами отравлений соединениями мышьяка в настоящее время могут быть неосторожное, небрежное или халатное отношение к хранению и применению препаратов мышьяка в народном хозяйстве, отсутствие разъяснительной работы об ядовитых свойствах их среди лиц, соприкасающихся с соединениями мышьяка, недостаточно четко поставленная техника безопасности и другие упущения. Не исключена возможность и медицинских отравлений.

Соединения мышьяка обладают как местным, так и общим действием на организм. Введенный внутрь мышьяк связывается с SH-группами ферментов и нарушает процессы окислительного фосфорилирования. Местно действует прижигающе, вызывая воспаление и омертвление тканей. На некротизирующем действии мышьяка основано применение мышьяковистого ангидрида в зубоврачебной практике.

При введении токсических доз препаратов мышьяка внутрь наступает отравление. Различают две основные формы отравления; желудочно-кишечную и нервную. Чаще наблюдается смешанная форма. При первой форме отравления появляются металлический привкус во рту, жжение в зеве, жажда, сильные боли в животе, неукротимая рвота, тяжелый понос.

При нервной форме в период от нескольких дней до нескольких недель развивается типичный мышьяковый неврит с парестезией конечностей и языка, иногда довольно стойкими параличами.

Мышьяк выделяется с мочой и калом, слюной, желчью, молоком. Процесс ускоряется под влиянием димеркаптола. Через неповрежденную кожу мышьяк и его соли не всасываются.

Смертельная доза для неорганических препаратов мышьяка составляет 0,05—0,1 г. Однако иногда и большие дозы могут не привести к смерти. Отмечают как повышенную чувствительность к мышьяку, так и привыкание к нему. Мышьяк обладает способностью кумулироваться.

Если при остром отравлении он концентрируется в основном в желудочно-кишечном тракте и паренхиматозных органах, то при хроническом отравлении накапливается преимущественно в костях и ороговевших тканях (волосы, ногти, кожа).

Патологоанатомическая картина при быстро протекающих отравлениях нехарактерна. При медленно текущих отравлениях отмечают жировое перерождение печени, почек, сердечной мыш-

цы, местами кровоизлияния в серозных оболочках, жидкое (в виде рисового отвара) содержимое кишечника.

Мышьяк хорошо сохраняется в биологическом материале и может быть обнаружен в нем через несколько лет после смерти.

Большое значение придают количественному определению мышьяка в органах, так как он относится к числу чрезвычайно распространенных в природе элементов, содержится в почве, воде и т. п. При судебно-химических исследованиях эксгумированных трупов в лабораторию вместе с органами должны быть доставлены образцы земли, изъятый из шести участков с места захоронения (над гробом, под гробом, у боковых поверхностей и концов гроба), а также части одежды, украшения и доски гроба.

Содержание мышьяка в серной кислоте может привести к попаданию его в патоку и другие пищевые продукты. В животных и растительных продуктах, например в сырых плодах и овощах, мышьяк может содержаться в значительных количествах. Количество мышьяка, принимаемое человеком с пищей, в зависимости от состава ее колеблется и может достигать 1 мг в сутки. По данным Войнара, содержание мышьяка в органах человека колеблется в пределах 0,008—0,2 мг в 100 г сырого органа, а содержание мышьяка в коже и волосах может достигать 600 мг в 100 г.

В большинстве случаев результаты химико-токсикологического исследования помогают решить вопрос, в какой форме или каким путем попал мышьяк в объект исследования. Примерами этому может служить следующее:

а) совместное обнаружение в объекте исследования мышьяка и меди при отравлениях швейнфуртской зеленью;

б) одновременное нахождение мышьяка в органах эксгумированного трупа и в земле кладбища или нахождение мышьяка в органах трупа и ненахождение его в земле кладбища.

Для исследования на растворимые и, следовательно, способные проникнуть в труп соединения мышьяка из земли, находящейся вокруг гроба, 200—500 г земли последовательно извлекают водой, водным раствором аммиака и соляной кислотой. Вытяжки подвергают минерализации и исследуют на мышьяк.

в) Одновременное обнаружение мышьяка после минерализации, например мочи, и получение азокрасителя при наличии в ней органических препаратов мышьяка. Для второй реакции 10 мл мочи подкисляют соляной кислотой, охлаждают до 0°, добавляют осторожно 4—5 капель 0,5% раствора нитрита натрия и насливают 5 мл 1% раствора резорцина — красное кольцо на границе слоев указывает на наличие в исследуемом материале аминогруппы.

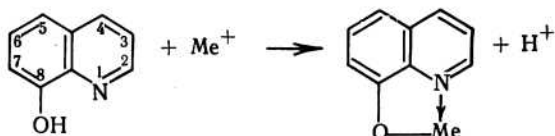
г) Обнаружение в объекте исследования крупинок мышьяковистого ангидрида. Крупинки мышьяковистого ангидрида трудно растворимы в воде, возгоняются, давая кристаллические возгоны (тетраэдры и октаэдры), а при нагревании с углем восста-

навливаются до металлического мышьяка. Растворы соляной кислоты дают и другие качественные реакции на ион мышьяка.

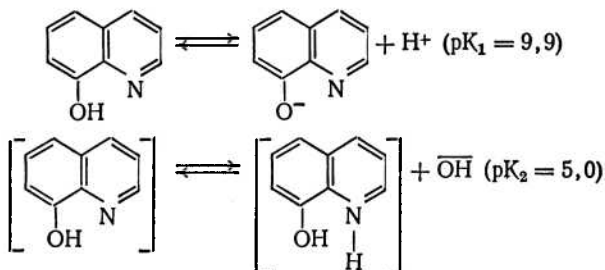
Висмут

В основу выделения висмута из минерализата при дробном методе анализа и его качественного обнаружения положена реакция Bi^{3+} с 8-оксихинолином (оксином).

8-Оксихинолин (оксин) дает малорастворимые соединения почти со всеми металлами:



8-Оксихинолин растворим в хлороформе, но мало растворим в воде (0,5 г/л при pH 7,0) и представляет собой амфотерное соединение, ионизирующее и как кислота и как основание.



Растворимость различных оксихинолятов зависит от pH среды. Некоторые выборочные данные представлены в табл. 16.

Таблица 16
pH осаждения оксихинолятов

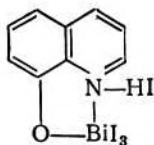
Металл	pH
Висмут	$\geq 6,5$
Железо	$\geq 4,1$
Медь	5,3—14,5
Ртуть (П)	4,8—7,4
Свинец	8,4—12,3
Серебро	6,1—11,6
Сурьма	$\sim 6,0$
Цинк	$\geq 4,5$

Примечание. Данные приведены из книги Шарло; Методы аналитической химии. Количественный анализ неорганических соединений. Изд. Химия. М.—Л., 1965.

Оксихиноляты большинства металлов малорастворимы в воде, но растворимы в CHCl_3 , CCl_4 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOSCH}_3$ и др.

При определенных значениях pH среды оксихиноляты металлов могут быть экстрагированы из их водных растворов органическим растворителем.

Для обнаружения Bi^{3+} к 10 мл минерализата добавляют 2 мл 30% раствора едкого натра, 0,5 г аскорбиновой кислоты (для исключения влияния окислителей), 0,5 мл 10% раствора калия-натрия тартрата (для маскирования меди) и 0,5—1 г йодида калия — в присутствии висмута наблюдается желтое окрашивание. При осторожном добавлении 1—2 мл 2% раствора оксихинолина в 5% растворе соляной кислоты на границе соприкосновения слоев наблюдается образование (через 1—10 минут в зависимости от количества висмута) оранжевого осадка или оранжевого окрашивания — образование комплекса (pH 4,8—10,5).



При извлечении его 2 мл смеси ацетона и амилацетата (1:1) слой органического растворителя окрашивается в светло-оранжевый (до ярко-малинового) цвет.

Реакция позволяет обнаруживать 0,005 мкг в исследуемом объеме.

Граница обнаружения Bi^{3+} 0,1 мг в 100 г органа.

Реакции мешают наличие сурьмы и мышьяка в количествах, превышающих 1 мг в реакционном объеме.

В качестве второй, также основной дробной реакции предложена реакция с тиомочевинной. К 5 мл минерализата добавляют 2 мл насыщенного раствора тиомочевины — лимонно-желтое окрашивание. Чувствительность реакции 0,005 мкг в мл. Граница обнаружения Bi^{3+} 0,1 мг в 100 г органа.

Реакции мешают сурьма и мышьяк в количествах более 1 мг в реакционном объеме. Недостаток реакции заключается в том, что при малых количествах Bi^{3+} (10—5 мкг) окраску комплекса наблюдать трудно.

Дополнительные (подтверждающие) реакции основаны на выделении висмута из минерализата либо в виде металла, либо в виде диэтилдитиокарбамината с дальнейшим обнаружением висмута микрохимическими реакциями.

К 10 мл минерализата добавляют порциями 0,1—0,2 г цинковой пыли. По окончании реакции выпавший осадок металлического висмута отделяют центрифугированием, промывают дистиллированной водой и растворяют в нескольких каплях концентрированной HNO_3 при нагревании. Полученный раствор

исследуют. а) Каплю раствора упаривают на предметном стекле досуха, добавляют каплю насыщенного раствора бруцина в разбавленной серной кислоте и кристаллик бромида калия — в присутствии висмута образуются сфероиды зеленоватого цвета, краснеющие (в отличие от кадмия) при добавлении йодида калия. б) Каплю раствора упаривают на предметном стекле досуха, остаток растворяют в капле 10% раствора соляной кислоты и вносят сначала кристаллик хлорида цезия, а затем кристаллик йодида калия — в присутствии висмута образуются многоугольники и шестилучевые звездочки оранжевого цвета. в) К оставшейся части раствора добавляют несколько капель насыщенного раствора тиомочевины — в присутствии висмута наблюдают желтое окрашивание.

Чувствительность реакций (а) и (б) 0,4 и 0,1 мкг/мл соответственно. Граница обнаружения 0,1 мг в 100 г органа. Реакции дают мышьяк и сурьма. Проведению реакции мешает медь.

Количественное определение основано на выделении висмута из минерализата экстракцией в виде $\text{Bi}(\text{ДДТК})_3$ в щелочной среде, реэкстракции в водный слой азотной кислоты и определении:

а) объемным методом — титрованием комплексоном III (трилоном) в присутствии тиомочевины (или пирокатехинового фиолетового). Определяется в среднем 98% при содержании 10 мг висмута в 100 г органа и 90% — при содержании 1 мг. Средняя относительная ошибка 1,5% и 12% соответственно.

Граница определения 1 мг.

б) Фотоколориметрическим методом по тиомочевинному комплексу висмута. Оптическая плотность измеряется при $\lambda=470$ нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см. Определяется 96% при содержании 1 мг и 97% при содержании 0,5 мг. Bi^{3+} в 100 г органа. Средняя относительная ошибка 5,5% и 6,7% соответственно. Граница определения 0,1 мг.

Токсикологическое значение. Металлический висмут применяется в промышленности для получения сплавов с низкой температурой плавления. Соли висмута применяются в фотографии, для изготовления косметических масел и медицинских препаратов $[\text{BiOCl}, \text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}, \text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{Bi}(\text{OH})_3]$, светящихся составов $[\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}]$, в производстве хрустального стекла Bi_2O_3 . Медицинскими препаратами висмута являются основной нитрат висмута и органические соединения висмута.

Ядовитыми свойствами обладают легко растворимые соединения висмута, применяемые в терапевтической практике в качестве противосифилитических или рвотных средств. Однако и трудно растворимые соли висмута под влиянием соляной, молочной и других органических кислот образуют легко растворимые комплексные соединения висмута, всасывающиеся в кишечнике. При введении в кровь комплексных солей наблюдались отравления висмутом.

Всосавшийся висмут долго задерживается в организме, преимущественно в печени, почках, селезенке, легких, в ткани мозга, и может быть обнаружен в них по прошествии длительных сроков после его введения. Выделение висмута происходит через почки, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и через потовые железы. Выделяясь потовыми железами, препараты висмута могут вызывать кожный зуд и быть причиной дерматитов.

В следах (цифровые данные в литературе отсутствуют) висмут обнаружен в органах людей как естественно содержащийся элемент.

Дробным методом естественно содержащийся висмут в печени трупа человека не определяется.

Кадмий

Дробное обнаружение и определение кадмия, так же как и меди и цинка, основано на экстракции его из минерализата хлороформом в виде диэтилдитиокарбамината (DDTK_2) Cd при pH 12, реэкстракции в водную фазу и подтверждении наличия Cd^{2+} (в водном растворе) химическими реакциями.

Влияние посторонних ионов (Fe^{3+} , Cu^{2+}) устраняется введением комплексобразователей.

Диэтилдитиокарбаминаты кадмия и цинка в отличие от диэтилдитиокарбаминатов других катионов нестойки и легко разрушаются даже 0,1 н. раствором кислоты.

Введение глицерина в реакционную смесь обеспечивает более полное выделение Cd^{2+} , а введение едкой щелочи — отделение Cd^{2+} от Zn^{2+} (образование сравнительно прочного цинката).

Качественное обнаружение. К 10 мл минерализата добавляют 2 мл раствора глицерина (1 : 10), 4 мл 10% раствора калия, натрия—тартрата и нейтрализуют в присутствии нильского голубого 10% раствором едкого кали (натра) до появления розовой окраски. Раствор переносят в делительную воронку, добавляют 2—3 мл 1% раствора ДДТК натрия¹ и 10 мл хлороформа. Смесь энергично встряхивают в течение 30 секунд. Водный слой отделяют от хлороформного, последний промывают дистиллированной водой и встряхивают с 3 мл 1 н. раствора соляной кислоты в течение 30 секунд. Солянокислый реэкстракт отделяют от хлороформа и исследуют реакциями. а) К 1 мл солянокислого раствора добавляют по каплям 10% раствор едкого кали или едкого натра до pH 5,0 (по универсальному индикатору) и 3—4 капли свежеприготовленного сульфида натрия — образуется муть или осадок желтого цвета. б) К 1 мл солянокислого раствора добавляют по каплям раствор едкого кали до pH 5,0 и 2—3 капли 5% раствора ферроцианида калия — выпадает осадок или муть белого цвета.

¹ ДДТК — Na в кислых растворах разлагается, поэтому при хранении его растворы слабо (до pH 9,0) подщелачивают.

Макрореакции позволяют обнаруживать кадмий при содержании 4 мг и более в 100 г органа. При отрицательном результате подобных реакций исследование на этом заканчивают и дают заключение о необнаружении кадмия.

При положительном результате реакций с оставшейся частью солянокислого реэкстракта дополнительно проводят микрокристаллические реакции. По 2—3 капли реэкстракта упаривают на предметных стеклах. Остатки исследуют реакциями: 1) На остаток наносят каплю насыщенного раствора бруцина в 1 н. растворе серной кислоты и каплю 5% раствора бромида калия — в присутствии кадмия образуются бесцветные призматические кристаллы в виде сфероидов; 2) На остаток наносят каплю 5% раствора бромида калия и каплю пиридина — выделяют бесцветные призматические кристаллы в виде сфероидов.

Микрореакциями можно обнаружить 0,2 мг кадмия в 100 г органа.

Количественное определение основано на выделении кадмия из минерализата при pH 12 в виде $(\text{DDTK})_2\text{Cd}$, реэкстракции с помощью 1 н. раствора HCl в водную фазу и комплексонометрическом определении Cd^{2+} в присутствии индикатора хромогена черного ET-00. При содержании 10 мг Cd^{2+} в 100 г печени определяется 96%, а в 100 г почек 97% Cd^{2+} со средней относительной ошибкой соответственно 2,8% и 4,9%.

Граница определения 1 мг.

Токсикологическое значение. Кадмий широко применяется в различных отраслях промышленности: для получения легкоплавких сплавов, изготовления электродов щелочных аккумуляторов, кадмирования, производства кадмиевых ламп, в фотографии, ювелирном деле. Кадмием заменяют олово для посуды или висмут в типографском шрифте и др.

Металлический кадмий при плавке и окись кадмия ядовиты. Кадмированная посуда может быть источником отравлений вследствие растворимости кадмия в кислых пищевых продуктах. Описаны случаи отравлений как производственного, так и бытового характера.

Соли кадмия, попавшие в желудочно-кишечный тракт, вызывают воспаление почек, жировое перерождение печени и сердца, кишечные кровотечения. Накапливается Cd^{2+} главным образом в печени и почках.

Смертельная доза солей кадмия, принятых через рот, для человека не установлена.

Предельно допустимая концентрация кадмия в воздухе составляет 0,0001—0,001 мг/м³. Количества аэрозоля окиси кадмия, равные 2500—2900 мг/м³, являются смертельными.

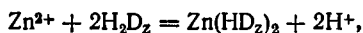
Из организма кадмий выводится очень медленно. Он постоянно встречается в растительных и животных организмах и является микроэлементом. В органах человека кадмий является естественно содержащимся элементом и постоянно обнаружива-

ется и определяется при химико-токсикологическом анализе внутренних органов трупа человека. Т. М. Моисеева определяла естественно содержащийся кадмий в почках (0,31—2,92 мг) и печени (0,21—0,42 мг) трупа человека даже при систематическом сероводородном методе анализа. Дробным методом определяется 0,64—6,68 мг Cd^{2+} в 100 г печени и 1,32—8,48 мг Cd^{2+} в 100 г почек человека. Эти количества Cd^{2+} необходимо учитывать при судебно-медицинской оценке результатов химико-токсикологического анализа как естественно содержащиеся.

Цинк

Дробное обнаружение и определение цинка основано на экстракции его хлороформом из минерализата в виде $(\text{ДДТК})_2\text{Zn}$ при pH 8,5, реэкстракции с помощью 1 н. раствора HCl в водную фазу и последующем обнаружении и определении цинка.

Исследованию на Zn^{2+} предшествует предварительная реакция на Zn^{2+} с раствором дитизона в CHCl_3 :

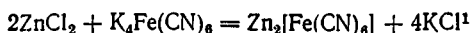


для чего к 0,5 мл минерализата прибавляют 0,5 мл тиомочевины или 2 капли насыщенного раствора тиосульфата натрия (для комплексования Cd^{2+}), устанавливают pH 4,5—5,0, добавляют 1 мл ацетатного буфера, 2 капли 0,01% раствора дитизона в хлороформе и 1 мл хлороформа. Смесь энергично встряхивают. В зависимости от количества цинка зеленый цвет хлороформного слоя переходит в розовый или красно-фиолетовый.

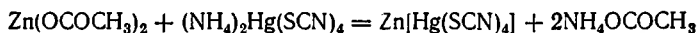
Реакция позволяет обнаруживать 5 мг и более цинка в 100 г органа. При отрицательном результате реакции образования дитизоната цинка (зеленое окрашивание хлороформа) исследование на этом заканчивают и дают заключение о необнаружении цинка.

При положительном результате реакции с дитизоном должны быть проведены дополнительные реакции после выделения Zn^{2+} в виде $(\text{ДДТК})_2\text{Zn}$. К 10 мл минерализата добавляют 4 мл раствора калия, натрия—тарtrate или 20% раствора лимонной кислоты (для маскирования железа), 1 мл насыщенного раствора тиомочевины (или тиосульфата натрия) для маскирования кадмия и меди и доводят pH раствора до 8,5 (сначала добавляют 10% раствор едкого кали до появления розовой окраски в присутствии нильского голубого, а затем серную кислоту до pH 8,5 по универсальной индикаторной бумаге). Смесь энергично встряхивают с 3 мл 1% раствора ДДТК натрия и 5 мл хлороформа. Хлороформное извлечение отделяют, промывают водой и встряхивают с 3 мл 1 н. раствора соляной кислоты. Солянокислый реэкстракт отделяют, делят на 3 части и производят реакции: а) к 1 мл реэкстракта добавляют раствор едкого кали до pH 5,0 (по универсальной индикаторной бумаге) и 3—4 капли 5%

раствора ферроцианида калия — выделяется осадок или муть белого цвета:



б) к 1 мл реэкстракта добавляют раствор едкого кали до pH 5,0 и 3—4 капли свежеприготовленного 5% раствора сульфида натрия — образуется осадок или муть белого цвета; в) на предметном стекле упаривают 3—4 капли солянокислого реэкстракта, остаток растворяют в капле 10% раствора уксусной кислоты и добавляют каплю раствора тетрароданомеркуриата аммония — в присутствии цинка образуются бесцветные дендриты или одиночные клинообразные кристаллы:



Граница обнаружения цинка после экстракции составляет 0,5 мг.

Количественное определение основано на том же принципе, что и определение Cd^{2+} , а именно: выделение из минерализата в виде $(\text{DDTK})_2\text{Zn}$ при pH 8,5, реэкстракция в водный слой и комплексонометрическое определение при индикаторе эриохроме черном Т. При содержании 20 мг Zn^{2+} в 100 г органа определяется 88% со средней относительной ошибкой 5,3%, а при содержании 10 мг — 90% со средней относительной ошибкой 6,1%.

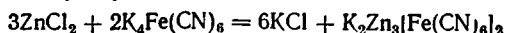
Граница определения 1 мг.

Токсикологическое значение. Различные соединения цинка широко применяются в промышленности, сельском хозяйстве, быту, медицине. Токсикологическое значение имеют главным образом растворимые соли цинка, например хлорид цинка, применяемый в качестве консерванта древесины и входящий в состав так называемой паяльной жидкости, а также фосфид цинка.

При хранении паяльной жидкости в домашних условиях в посуде из-под вина были случаи отравлений в результате ошибочного употребления ее вместо вина. Сульфат цинка используется в промышленности в качестве протравы при крашении тканей и в медицине в качестве прижигающего и дезинфицирующего средства. Фосфид цинка применяется в борьбе с грызунами и неоднократно был причиной отравления домашних птиц; отмечены случаи умышленного отравления этим препаратом людей. Известны также случаи «пищевых» отравлений солями цинка вследствие приготовления или хранения пищи, особенно кислой, в оцинкованной посуде.

Смертельных отравлений соединениями цинка (фосфид цинка является исключением) в литературе не описано. Благодаря быстро наступающей рвоте при приемах внутрь солей цинка смертельная доза сравнительно велика. По Коберту она составляет для хлорида цинка около 5 г.

¹ В кислых растворах реакция протекает иначе:



При остром отравлении солями цинка наблюдаются тошнота, упорная рвота, понос, судороги. Слизистые оболочки полости рта сморщены, белые. При хронических отравлениях среди рабочих, занятых выплавкой латуни, бронзы, разработкой цинковых руд, наблюдается вызываемая вдыханием цинка «цинковая», «латунная» или «литейная» лихорадка, выражающаяся в ряде признаков заболевания и в том числе в приступах озноба и повышении температуры до 37—40°.

Цинк, введенный в организм, накапливается в печени и поджелудочной железе. Соли цинка выводятся главным образом через желудочно-кишечный тракт, в меньшей степени — с мочой.

Цинк поступает в организм с пищей. Является широко распространенным элементом как в неживой природе, так и в растительных и животных организмах. В органах человека, по данным А. О. Войнара, наибольшие количества цинка содержатся (в пересчете на 100 г свежего материала) в печени (5,4—14,5 мг), почках (5,5 мг), волосах (16,3 мг) и костях 10,09 мг.

Дробным методом обнаруживается 2,73—6,71 мг естественно содержащегося Zn^{2+} в 100 г почек и 1,76—6,16 мг в 100 г печени, что необходимо учитывать при судебно-медицинской оценке результатов химико-токсикологического анализа.

Таллий

В отечественных лабораториях для исследования на таллий до последнего времени использовался сероводородный метод анализа (Е. С. Смирнов, 1949; С. М. Соколов, 1952). А. Н. Крыловой был разработан дробный метод.

Экстракция таллия в виде хлоридного комплекса с бриллиантовым (малахитовым) зеленым.

К 5 мл минерализата добавляют 0,2 мл концентрированной H_2SO_4 , 3 мл 5 н. раствора HCl , 2 капли 10% раствора $NaNO_2$. Через 15 минут вносят 0,5 мл насыщенного раствора бриллиантового зеленого, 3 мл толуола и 1 г безводного сульфата натрия. Смесь энергично встряхивают в течение примерно 15 секунд. При наличии таллия слой толуола окрашивается в голубой цвет.

Для исключения неспецифических явлений органический растворитель отделяют и 5 секунд промывают 5 мл 5 н. раствора серной кислоты — при наличии таллия голубая окраска сохраняется.

Для количественного определения измеряют плотность окраски при $\lambda=635-640$ нм. Подчинение закону Бера наблюдается в пределах 0,001—0,03 мг/мл.

При содержании 0,5—1—10 мг таллия в 100 г печени он определяется достаточно точно (относительная погрешность 4,1—8,6%), а при 0,1 мг — 121% (за счет ошибок определения).

Экстракции таллия в виде дитизоната. К 5 мл минерализата добавляют 10% раствор аммиака до появления

желтой или бурой окраски, а затем до pH 11,0—12,0 (по универсальному индикатору) и 1 мл избытка его. Затем добавляют 3 мл хлороформа и по каплям 0,1% раствор дитизона до тех пор, пока красная окраска хлороформного слоя приобретет при встряхивании фиолетово-зеленое окрашивание. Слой органического растворителя отделяют, промывают смесью 1% раствора KCN и 10% раствора NH_2OH (1:1) до исчезновения зеленого или фиолетового окрашивания. Промывание предусматривает устранение влияния Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} и Ni^{2+} , дитизонаты которых разрушаются от действия KCN, а также Fe^{3+} . Оптическую плотность окраски измеряют при $\lambda=505$ нм. Реакция образования дитизоната таллия в щелочной среде в описанных условиях является специфичной. Граница обнаружения и определения 0,1 мг таллия.

Токсикологическое значение. Соли таллия имеют довольно широкое применение в стекольной промышленности, в производстве электрических ламп, для приготовления отрав для грызунов, в качестве фунгицидов, в зоотехнике как средство, вызывающее искусственную линьку у животных. В медицине соединения таллия применяются при кожных заболеваниях для удаления волос.

Доступность солей таллия для населения приводит к отравлениям этими солями. Ядовиты все соединения таллия. Они являются сильными нервными и протоплазматическими ядами. По своему действию напоминают соединения мышьяка и свинца. При отравлении солями таллия типично выпадение волос (облысение). Из других явлений отравления характерны: расстройство функций желудочно-кишечного тракта, рвота, боли в суставах, воспаление почек и др. При острых отравлениях наблюдаются потеря сознания, тонические судороги, паралич.

Выделение таллия происходит через желудочно-кишечный тракт, почки. Почками таллий выделяется медленно, а кишечником — быстрее.

При судебно-медицинском исследовании трупа и гистологическом исследовании находят кровоизлияния и некроз слизистой оболочки пищеварительного канала, дистрофические и некротические изменения в почках, паренхиматозное перерождение печени и миокарда и другие признаки отравления.

Смертельная доза сульфата таллия, по данным литературы, 0,1—0,2 г, хотя и меньшие дозы могут вызвать явления отравления.

Естественного содержания таллия в органах человека не отмечено.

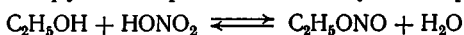
Ртуть

Для сокращения потерь ртути при химико-токсикологическом анализе биологического материала Н. А. Павловская впервые предложила производить осаждение ее непосредственно из мине-

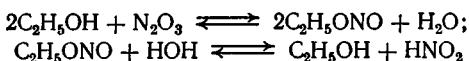
рализата в виде $\text{Cu}_2(\text{HgI}_4)$. Ею было показано, что наибольшие потери ртути наблюдаются на второй стадии минерализации, стадии глубокого жидкофазного окисления органических веществ. А. А. Васильева заменила полную минерализацию частичной (деструктивной) и также применила осаждение ртути в виде $\text{Cu}_2(\text{HgI}_4)$. А. Н. Крылова внесла ряд усовершенствований, позволивших получать более постоянные результаты определений. Процесс деструкции проводится в контролируемых условиях температурного режима; потери ртути при исследовании по методу Крыловой меньше, чем по методу Васильевой, они не превышают 10% при содержании 0,001—20 мг Hg^{2+} в 100 г объекта исследования, а результаты определений являются более стабильными. Учтено также влияние окислов азота и солей аммония на определение Hg^{2+} , а за счет увеличения объема и концентрации взвеси CuI достигается полнота осаждения ртути.

Методика дробного исследования на Hg^{2+} : 20 г средней пробы печени и почки, но не смеси их, помещают (раздельно) в конические колбы объемом 200—300 мл, заливают 5 мл воды, 1 мл этилового спирта и 10 мл концентрированной азотной кислоты. Затем добавляют по каплям 10 мл концентрированной серной кислоты так, чтобы постоянно поддерживалась реакция разложения азотной кислоты с выделением тепла, но окислы азота при этом не выделились из колбы.

В процессе деструкции протекают следующие реакции:



В процессе реакции образуется небольшое количество N_2O_3 , также вступающего в реакцию со спиртом:

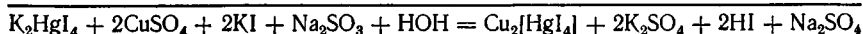
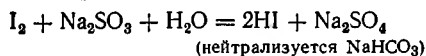
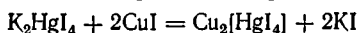
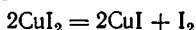
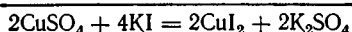
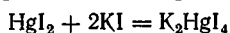
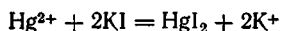


Этиловый спирт играет роль катализатора.

По окончании прибавления серной кислоты колбу оставляют при комнатной температуре на 15 минут до прекращения бурной реакции выделения окислов азота, а затем нагревают на водяной бане в течение 10—20 минут. Если при нагревании реакция протекает слишком бурно с выделением бурых паров окислов азота, то добавляют 30—50 мл горячей воды. Горячий деструктат смешивают с двойным объемом горячей воды и, не охлаждая, фильтруют через двойной увлажненный фильтр. Фильтр с остатками жира промывают не менее 3—4 раз горячей водой. Промывные воды и деструктат объединяют и после охлаждения разбавляют водой до определенного объема. Затем производят качественное обнаружение и количественное определение Hg^{2+} .

Методом, дающим возможность легко сочетать качественное обнаружение ртути в виде йодида с количественным определением Hg^{2+} , является колориметрический метод Полежаева, рекомендованный А. Ф. Рубцовым для судебно-химической практи-

ки. Метод является специфичным и чувствительным, позволяет определять 0,5 мкг Hg^{2+} . В основу метода положены следующие реакции:



Выделяющаяся при реакции серная кислота связывается бикарбонатом натрия.

К половине объема деструктата добавляют 5 мл 2,5 н. раствора сульфата натрия (для предотвращения разложения Cu_2I_2 окислителями), воды до 250 мл и 10 мл взвеси йодида меди¹. Если взвесь йодида меди окрасится в розовый или ярко-оранжевый цвет, то добавляют дополнительно еще 30 мл взвеси. Через 30 минут взвесь отфильтровывают через плотный бумажный фильтр и промывают 1% раствором сульфата натрия до полного отмывания желтой окраски и pH 5—6 последней фракции про-

Таблица 17

Зависимость окраски взвеси от количества ртути

Количество ртути, мг	Окраска взвеси йодида меди		Объем раство- ра йода для растворения ртути, мл
	10 мл	40 мл	
0,001—0,005	Бесцветная	Бесцветная	6
0,01—0,025	Светло-розовая	»	10
0,05—0,1	Розовая	Светло-розовая	20
0,2—0,5	Кирпично-красная	Розовая	50
0,5—1,0	»	Ярко-розовая	50
2,0	»	Кирпично-красная	100

¹ Взвесь йодида меди: 212 г йодида калия растворяют в небольшом объеме воды и смешивают с 800 мл 20% раствора сульфата меди. С образовавшегося осадка йодида меди жидкость сливают декантацией. Осадок промывают несколько раз большим количеством воды до светло-желтого цвета жидкости над осадком. Отмытый осадок йодида меди обрабатывают несколькими миллиметрами 2,5 н. раствора сульфата натрия до получения бесцветной взвеси. Добавляют насыщенный раствор сульфата натрия до коагуляции осадка. Жидкость сливают декантацией. Осадок переносят на фильтр и промывают водой до слабо положительной реакции промывных вод на сульфат-ион. Фильтр прокалывают и взвесь смыывают в мерный цилиндр. Объем доводят водой до 1 л. Взвесь хранят в банке темного стекла.

мывных вод. Промытый осадок обрабатывают на фильтре точным объемом 0,35% раствора йода в йодиде калия. Объем его зависит от окраски взвеси (ориентировочные данные представлены в табл. 17).

Колориметрическое определение ртути производится в 3 объемах полученного раствора. Исключение составляет случай, когда взвесь йодида меди обрабатывалась только 6 мл раствора йода, которые используются полностью для колориметрирования.

Объемы подбирают для колориметрирования с таким расчетом, чтобы содержание ртути было в пределах 2—4, 3—6, 6—10 мкг стандартной шкалы¹.

Объемы колориметрируемого раствора доводят до 6 мл 0,25% раствором йода в йодиде калия и добавляют по 4 мл раствора, состоящего из растворов сульфата меди, сульфата натрия и бикарбоната натрия². Заключение о количестве ртути дают по среднему значению из 3 определений. Количество найденной ртути выражают в миллиграммах в пересчете на 100 г органа.

В 100 г печени трупа человека ртуть определяется:

При содержании	10 мг —	88%	со средней относительной ошибкой	$\pm 5,1\%$.
»	»	5 » —	94%	» » » $\pm 4,8\%$;
»	»	1 » —	94%	» » » $\pm 2,1\%$;
»	»	0,1 » —	98%	» » » $\pm 4,1\%$;
»	»	0,01 » —	102%	» » » $\pm 12,7\%$:

Токсикологическое значение. Металлическая ртуть, а также ее соли имеют широкое и разнообразное применение: в производстве люминесцентных, кварцевых и радиоламп, при изготовлении контрольно-измерительных приборов, ртутных выпрямителей, ртутных насосов. Широко используется при электролитическом способе получения хлора, калибровании химической посуды, извлечении золота и серебра из руд и для многих других целей. Из солей ртути особенно широкое применение имеет сулема, несколько меньшее — нитрат ртути, сульфид ртути, каломель, амидохлорная ртуть, сулема, йодная ртуть, цианистая ртуть, оксидцианистая ртуть, желтая окись ртути, некоторые органические препараты ее, такие, как промерон, меркузал и др.

¹ Шкала готовится из стандартного раствора с содержанием 0,01 мг Hg^{2+} в 1 мл 0,25% раствора йода. Для этого 0,1353 г дважды перекристаллизованной HgCl_2 растворяют в 1 л 0,25% раствора йода. Полученный раствор разбавляют в 10 раз 0,25% раствором йода.

² Готовится перед употреблением. Растворы сульфата меди и сульфита натрия смешивают в соотношении 1:2. Если при этом раствор не становится прозрачным через 1—2 минуты, то по каплям добавляют насыщенный свежеприготовленный раствор сульфита натрия до получения прозрачного раствора, а затем добавляют 1,5 объема раствора по отношению к раствору CuSO_4 раствора бикарбоната натрия.

Широкое применение ртути и ее производных в промышленности и сельском хозяйстве делает возможным соприкосновение с ними довольно большого круга людей. Поэтому могут создаваться условия для отравления (профессиональные, медицинские, бытовые в связи с ошибочными приемами соединений ртути внутрь, при вдыхании паров ртути или ее препаратов, при передозировках и т. п.).

Характер и течение ртутных отравлений различны и зависят от способа введения ртути в организм. Пары ртути, попадая в организм через органы дыхания, поражают прежде всего центральную нервную систему, в первую очередь кору головного мозга. Специфическое действие ртути обусловлено связыванием белковых сульфгидрильных групп, что приводит к нарушению клеточного дыхания и преципитации белков. В случаях отравления солями ртути, принятыми *per os*, в основном поражаются желудочно-кишечный тракт и почки, а также печень и слюнные железы, т. е. органы, через которые ртуть выделяется. При отравлении солями ртути ощущаются металлический привкус во рту, жгучие боли в пищеводе и желудке, наблюдается рвота и кровавый понос. Смертельной дозой сулемы или других растворимых солей ртути при введении в желудок считают 0,2—0,3 г. При внутривенном введении эта доза примерно в 2 раза меньше.

Продолжительность течения ртутной интоксикации различна. Смерть обычно наступает через 5—10 суток и позже. Из организма ртуть выводится с мочой, калом, а также железами: слюнными, потовыми, молочными и др. Выделение ртути протекает медленно. Через 2 недели после введения часть введенного количества ртути еще остается в организме.

Летальность при отравлениях препаратами ртути высокая. При отравлениях хлоридом окисной ртути она составляет 60—84%. В качестве противоядий при отравлениях ртутными препаратами применяют унитиол (2,3-димеркаптопропан-сульфонат натрия), синтезированный в СССР в 1950 г., и венгерский препарат дикаптол.

Ртуть откладывается в печени, почках, меньше — в других органах и тканях. Она может быть обнаружена в человеческом организме и в норме.

При исследовании дробным методом печени и почек 71 трупа естественное содержание ртути в печени определялось в пределах 0—0,001 мг, а в почках — 0,04 мг в 100 г органа. Наибольшие количества естественно содержащейся ртути обнаруживаются в почках, несколько меньше — в печени и других органах. Как естественное содержание определялось 2,4 мкг в 200 мл мочи.

Диагноз отравления соединениями ртути затруднен. Острое отравление часто принимают за желудочно-кишечное расстройство. Самым достоверным способом является химическое обнару-

жение и определение Hg^{2+} в моче, рвотных массах, экскрементах, слюне.

Патологоанатомическая картина может дать наводящие указания лишь при типичных изменениях внутренних органов: от покраснения и набухания слизистых оболочек пищевода или желудка до некроза в виде белого или серого струпа, изменения в толстой кишке и нижних отделах тонких кишок от геморрагически-серозного воспаления до некрозов с образованием язв.

В случаях, когда отравление длилось от 5 до 14 дней, типичную картину сулемового нефроза представляют почки. Для заключения о смерти от ртутного отравления судебно-медицинскому эксперту и судебно-следственным органам существенную помощь оказывают данные химико-токсикологического анализа.

Органические препараты ртути

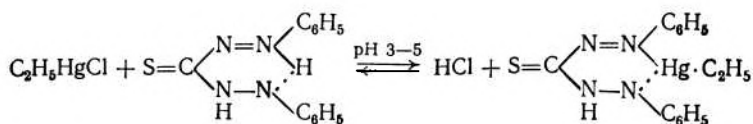
В последние годы широкое применение в народном хозяйстве приобрели органические соединения ртути, например этилмеркурхлорид, фенилмеркурацетат, фенилмеркуробромид и др., входящие в состав препаратов гранозан, церезан-75, агрозан, агронал и т. п.

В СССР используются разработанные на основе этилмеркурхлорида препараты гранозан, меркуран и меркургексан, а также некоторые импортные препараты.

Этилмеркурхлорид $\text{C}_2\text{H}_5\text{HgCl}$ представляет собой белый порошок с температурой плавления $192,3^\circ$ и специфическим запахом. В воде практически нерастворим, хорошо растворим в горячем спирте и 10% растворе едкого натра. Входит в состав гранозана в количестве 2—3% в смеси с тальком и 0,6—1,2% минерального масла.

Меркуран и меркургексан — это препараты, содержащие 2% этилмеркурхлорида и 12% γ -изомера гексахлорциклогексана (меркуран). Меркургексан содержит 0,8—1,2% этилмеркурхлорида, 15% ГХЦГ и 10—15% гексахлорбензола.

Изолирование ртутьорганических соединений из внутренних органов трупа, мочи, крови, объектов растительного происхождения (зерно) при химико-токсикологическом анализе основано на извлечении их 3—9 н. раствором соляной кислоты, экстракции хлороформом, качественном обнаружении и количественном (спектрофотометрическом) определении в виде этилмеркурдитионата.



Для очистки дитизоната этилмеркурхлорида от дитизонатов других металлов, избытка дитизона и продуктов его окисления Б. Н. Изотовым рекомендована адсорбционная хроматография на окиси алюминия и хроматография в тонком закрепленном слое силикагеля КСК. Этилмеркурдитизонат обнаруживается на хроматограмме в виде окрашенного в желтый цвет пятна с $R_f=0,56-0,62$ (в системе н-гептан-хлороформ-2:5) и $R_f=0,58-0,61$ (в системе н-гексан-ацетон 4:1). Чувствительность реакции 0,2—0,4 мкг в пробе.

В качестве подтверждающей реакции рекомендуется этилмеркурдитизонат разрушить на хроматографической пластинке парами брома и обнаруживать Hg^{2+} переводением ее в $Cu_2[HgI_4]$. Чувствительность реакции 1 мкг ЭМХ в пятне.

Для количественного определения этилмеркурдитизонат элюируют хлороформом, фильтруют, разводят чистым растворителем ($CHCl_3$ или CCl_4) до определенного объема и фотометрируют при $\lambda=472,5$ нм в случае растворения в $CHCl_3$ и $\lambda=475$ нм в случае CCl_4 в кюветах с толщиной поглощающего слоя 1 см.

Определяется до 0,5—0,8 мкг ЭМХ в 25 г печени, 0,3—0,5 мкг в 2 мл крови или в 25 мл мочи и 0,4—0,8 мкг в 25 г растительного объекта (зерно) с выходом до 50,34—63,8% при исследовании печени, до 66% — зерна, до 85% — крови и мочи.

Токсикологическое значение органических препаратов ртути обусловлено как широким применением ртутьорганических соединений, так и очень высокой токсичностью их.

Многие ртутьорганические соединения, в том числе этилмеркурхлорид и препараты на его основе, широко используются в сельском хозяйстве для предпосевной обработки (протравливания) семян зерновых и других культур. В результате протравливания убиваются споры болезнетворных грибов, вызывающие такие заболевания растений, как головня, антракоз, полиспороз и т. п., что способствует повышению урожайности.

Ртутьорганические препараты применяются для пропитки стройматериалов в целях консервирования, для предохранения альбуминовых и казеиновых клеев от плесневых грибов.

В медицине некоторые ртутьорганические соединения используются в качестве диуретиков, для стерилизации инструментов, при обработке поверхности ран, в качестве противораковых средств.

В химических лабораториях с их помощью получают органические производные других элементов, решают важные теоретические проблемы химии.

Широкое применение органических препаратов ртути, иногда недостаточно тщательно проведенная разъяснительная работа среди лиц, соприкасающихся с этими веществами, или несоблюдение правил хранения протравленного зерна и его транспортировки неоднократно служили причинами тяжелых отравлений людей, животных и домашней птицы.

По токсичности органические препараты ртути превосходят препараты неорганические. Симптомы отравления при действии органических препаратов ртути на организм не зависят от пути введения их и характеризуются острым поражением центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

Более высокая токсичность органических препаратов ртути объясняется тем обстоятельством, что органический радикал способствует проникновению их в липоиды мозга, что приводит к тяжелому поражению центральной нервной системы.

Клиническая картина отравлений органическими препаратами ртути не всегда характерна. Симптомы отравления часто затягиваются до 1—1½ месяцев и напоминают желудочно-кишечные заболевания, что иногда приводило к постановке неправильного диагноза (пищевое отравление, дизентерия, туберкулезный менингит, глистная интоксикация, брюшной тиф, вирусный грипп и др.), к неправильному лечению и невозможности принять своевременные меры по спасению жизни пострадавшего. Большую помощь в диагностике отравления оказывает своевременно сделанный анализ мочи больного.

Органические препараты ртути обладают кумулятивными свойствами, долго задерживаются в организме и особенно в ткани мозга, и медленно выводятся из него. Вопросам всасывания, распределения и выделения этилмеркурхлорида посвящен ряд работ. Опытами на курах и крысах было установлено, что ЭМХ хорошо всасывается из пищеварительного тракта, практически не разрушается, накапливается в печени и других жизненно важных органах, медленно и равномерно выделяется почками; с каловыми массами выделяются меньшие количества его, чем при введении неорганических препаратов ртути. Одним из путей выведения органических производных ртути являются волосы (шерсть).

Патологоанатомическая картина не всегда выявляет отравление препаратами ртути, иногда скорее напоминает отравление мышьяком, а потому судебно-медицинские эксперты для заключения о причинах смерти при подозрении на отравление ртутными препаратами обращаются к химико-токсикологическому исследованию.

Схема дробного химико-токсикологического анализа минерализата на «металлические» яды

I. Исследование на Hg^{2+} . 20 г печени и 20 г почек (раздельно) подвергают деструкции азотной и серной кислотами в присутствии этилового алкоголя. Hg^{2+} из деструктата осаждают в виде $\text{Cu}_2(\text{HgI}_4)$ (стр. 342).

II. Исследование на другие катионы, имеющие токсикологическое значение. 100 г печени или другого органа подвергают минерализации серной и азотной кислотами (стр. 281), удаляют окислы азота (стр. 286), разбавляют до

~180 мл. Если выделился осадок, его через 18 часов отфильтровывают и исследуют, как описано на стр. 297. Минерализат разбавляют до 200 мл и исследуют качественно и количественно.

III. Исследование осадка, полученного после минерализации. Он может содержать Pb^{2+} и Ba^{2+} (белого цвета) и Cr^{3+} (грязно-зеленого цвета). Осадок обрабатывают горячим раствором ацетата аммония.

Осадок ($BaSO_4$)	Фильтрат Pb ($OCOCH_3$) ₂
Исследуют, как описано на стр. 308 реакциями: а) перекристаллизации б) перевода $BaSO_4$ в BaS в) образования осадка $Ba(IO_3)_2$ В случае получения осадка грязно-зеленого цвета его используют для количественного определения хрома (стр. 315)	Проделяют реакцию получения дитизоната свинца — пурпурно-красное окрашивание (стр. 300) При положительном результате этой реакции получают и исследуют под микроскопом кристаллы а) $CSPbI_3$ (стр. 301) б) $K_2Cu Pb(NO_2)_6$ (стр. 301)

IV. Исследование фильтрата после отделения осадка сульфатов бария, свинца или кальция.

1. Часть минерализата (1 мл) исследуют на Mn^{2+} — розовое окрашивание при окислении Mn^{2+} до MnO_4^- (стр. 311). 2. Часть минерализата (1 мл) исследуют на Cr^{3+} реакцией с дифенилкарбазидом после окисления Cr^{3+} до Cr^{VI} (стр. 314). В случае положительного результата этой реакции проделяют с 6 мл минерализата реакцию получения надхромата хрома после окисления Cr^{3+} до Cr^{VI} (стр. 315). 3. С 5 мл минерализата производят реакцию получения дитизоната серебра (стр. 316). При положительном результате этой реакции из 90 мл минерализата осаждают $AgCl$ (стр. 316) и исследуют отдельно осадок и фильтрат. При отрицательном результате получения дитизоната серебра продолжают исследование частей минерализата на другие катионы.

Осадок $AgCl$	Фильтрат после отделения $AgCl$ или первоначальный минерализат при отрицательной реакции с дитизоном на Ag^+
Осадок растворяют в NH_4OH и исследуют реакциями: а) получения кристаллов $Ag(NH_3)_2Cl$ (стр. 317) б) с тиомочевинной и пикриновой кислотой (стр. 317) в) образованием тройной соли серебра, золота и рубидия (стр. 317)	4. Исследуют 10 мл минерализата на Cu^{2+}, для чего экстрагируют Cu^{2+} из минерализата в виде $Cu(ДДТК)_2$ (стр. 320) После реэкстракции Cu^{2+} в водную фазу проделяют реакции получения: а) тетрароданомеркуриата меди и кадмия, б) ферроцианида меди и кадмия и в) пиридинроданата меди (стр. 320) 5. 1 мл минерализата исследуют на Sb^{3+} реакцией с малахитовым зеленым (стр. 323): положительный результат подтверждают получением сульфида сурьмы (стр. 323)

6. Прodelьвают с 2 мл минерализата предварительную пробу Зангер-блека на мышьяк (стр. 329). При отрицательном результате этой реакции исследование на мышьяк прекращают, при положительном результате исследуют по способу Марша (стр. 325).

7. С двумя порциями минерализата (10 и 5 мл) прodelьвают реакции получения оксихинолята висмута и реакцию с тиомочевинной (стр. 335). Только в случае положительного результата этих реакций Bi^{3+} экстрагируют из минерализата в виде $\text{Bi}(\text{ДДТК})_3$ или восстанавливают до Bi^0 . После реэкстракции Bi^{3+} в HNO_3 или растворения металлического висмута в HNO_3 прodelьвают дополнительные реакции: а) с тиомочевинной (стр. 335), б) с бруцином в присутствии бромидка калия (стр. 336) и в) с хлоридом цезия в присутствии йодида калия.

8. 0,5 мл минерализата исследуют предварительной реакцией на Zn^{2+} с дитизоном (стр. 339). При отсутствии окрашивания слоя органического растворителя на этом исследование на Zn^{2+} заканчивают. При наличии окрашивания Zn^{2+} экстрагируют из 10 мл минерализата в виде $\text{Zn}(\text{ДДТК})_2$, реэкстрагируют (1 н. HCl) в водную фазу и наличие Zn^{2+} подтверждают реакциями: а) образования сульфида цинка, б) ферроцианида цинка и в) тетраэдроданомеркуриата цинка (стр. 339—340).

9. Из 10 мл минерализата экстрагируют Cd^{2+} в виде $\text{Cd}(\text{ДДТК})_2$, реэкстрагируют (1 н. HCl) в водную фазу и прodelьвают реакции получения: а) сульфида кадмия, б) ферроцианида кадмия, в) и г) микрокристаллов с бруцином и бромидом калия и микрокристаллов с пиридином и бромидом калия (стр. 338).

Основные преимущества дробного метода перед систематическим (сероводородным) методом анализа заключаются в следующем:

1. Дробный метод анализа позволяет произвести качественное и количественное исследование на наиболее важные в токсикологическом отношении катионы из одной навески органа (100 г); для качественного анализа дробным методом достаточно 46,5 мл минерализата; ~54 мл может быть израсходовано (в случае необходимости) для проведения подтверждающих реакций, а остальной минерализат используют для количественного определения обнаруженного вещества.

Качественный анализ и количественное определение элементов из одной навески объекта в случае использования сероводородного метода несовместимы.

2. Чувствительность обнаружения элементов дробным методом во много раз превышает чувствительность сероводородного метода (см. табл. 18).

3. Дробный метод анализа требует сравнительно небольшой затраты времени — от 4 до 6 часов на качественный анализ (минерализация не учитывается) и от 40 минут до 4 часов на количественное определение. Только на качественный анализ классическим сероводородным методом надо затратить около 30 часов (см. табл. 18).

В настоящее время дробный метод анализа нашел широкое применение во всех судебно-медицинских лабораториях бюро судебно-медицинской экспертизы органов здравоохранения СССР.

**Границы обнаружения катионов и время, затрачиваемое на анализ
дробным и сероводородным методом**

Катионы	Границы естественного содержания элементов, мг в 100 г		Граница обнаружения, мг в 100 г печени		Затрата времени на анализ		
	печень	почки	дробным методом	сероводородным методом	дробным методом	сероводородным методом	
Hg ²⁺	0—0,01	0—0,04	0,01	1,0—10,0	10 мин	9 часов	По данным А. И. Войнара «Биологическая роль микроэлементов в животных и человеке», 1962
Pb ²⁺	0,13*	0,027*	0,015	0,5	20 »	6 »	
Ba ²⁺	—	—	0,015	—	20 »	6 »	
Mn ²⁺	0,13—0,40	0,06—0,28	0,04	0,9—10,0	20 »	30 »	
Cr ³⁺	0,001—0,013*	0,028—0,029*	0,1	0,5—2,0	30 »	25 »	
Ag ⁺	0,005	—	0,05	—	10—100 »	12 »	
Cu ²⁺	0,56—1,12	0,26—0,40	0,40	—	20 »	20 »	
Sb ³⁺	—	—	0,20	1,0	10 »	20 »	
As ³⁺	0,01—0,07	0,01—0,08	0,01	0,01	10—40 »	12 »	
Bi ³⁺	—	—	0,1	—	10—30 »	20 »	
Zn ²⁺	2,73—6,71	1,76—6,16	5,0	1,0—2,0	10—30 »	30 »	
Cd ²⁺	0,64—6,68	1,32—8,48	4,0	2,0	20 »	12 »	
Всего . . .					4 часа	30 часов	

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабко А. К., Палий Л. А. О реакции хромата с дифенилкарбазоном. Журн. аналит. химии, 1950, т. 5, № 5, с. 272.
2. Войнар А. И. Биологическая роль микроэлементов в организме человека и животных. М., 1962.
3. Золотов Ю. А. Экстракция внутрикомплексных соединений. Изд. Наука, 1968.
4. Иванчев Г. Дитизон и его применение. Изд. Ин. лит. М., 1961.
5. Изотов Б. Н. Химико-токсикологическое исследование низших алкилртутных солей на примере этилртутихлорида. Автореферат канд. дисс., М., 1971.
6. Крылова А. Н. Применение трилона Б при определениях бария в биологическом материале. Аптечное дело, 1957, № 6, 28—32.
7. Крылова А. Н. К вопросу определения ртути при судебно-химическом анализе печени и почек человека. Суд.-мед. эксперт., 1965, № 1, 29—33.
8. Крылова А. Н. Определение свинца в биологическом материале дитизонатным методом. Суд.-мед. эксперт., 1968, № 4, 28—33.
9. Крылова А. Н. Определение бария в биологическом материале дробным методом. Фармация, 1969, № 4, 63—66.
10. Крылова А. Н. Основные положения определения металлических ядов дробным методом. Суд.-мед. эксперт., 1970, № 2, 33—40.
11. Крылова А. Н. Судебно-химическое обнаружение и определение таллия в биологическом материале дробным методом. Суд.-мед. эксперт., 1971, № 3, 38—42.
12. Крылова А. Н. Судебно-химическое обнаружение и определение малых количеств серебра в биологическом материале. Суд.-мед. эксперт., 1971, № 4, 40—45.
13. Крылова А. Н. Комплексонометрическое определение свинца в биологическом материале. Фармация, 1971, № 3, 51—54.
14. Крылова А. Н. Дробный метод обнаружения и определения металлических ядов. Автореферат дисс. на соискание уч. ст. доктора фарм. наук. М., 1970.
15. Лазарев Н. В. Вредные вещества в промышленности. Изд. Химия, 1971, т. I и II.
16. Марченко З. Фотометрическое определение элементов. Мир, М., 1971.
17. Методические письма главного судебно-медицинского эксперта Минздрава СССР, М.
 - а) о дробному обнаружению и определению мышьяка, 1956;
 - б) о дробном обнаружении и определении меди. М., 1963;
 - в) о дробном обнаружении и определении сурьмы в трупном материале, 1964;
 - г) о дробном определении хрома в трупном материале, М., 1966;
 - д) о дробном определении кадмия и цинка в трупном материале. М., 1967;
 - е) о дробном определении ртути в трупном материале. М., 1967.
18. Равданикис П. К. (к 100-летию со дня рождения). Фармация, 1970, № 4, 70—71.
19. Старн. Экстракция хелатов. Мир. 1966.
20. Тананаев Н. А. Правило рядов. Успехи химии, 1941, т. X, в. 5, 621—632.
21. Тананаев Н. А. Дробный анализ. Госхимиздат, 1950.
22. Шарло Г. Методы аналитической химии. Количественный анализ неорганических соединений. Изд. Химия, М.—Л., 1965.
23. Яковлев П. Я., Разумова Г. П. Тиоацетамид — заменитель сероводорода в анализе металлов. М., Metallurgizdat, 1963.

Глава V

ИЗОЛИРОВАНИЕ, ОБНАРУЖЕНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВ ПОСЛЕ ИХ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ДИАЛИЗОМ (ИЗВЛЕЧЕНИЕМ ВОДОЙ)

К группе веществ, изолируемых с помощью диализа (извлечение водой), относятся минеральные кислоты — серная, соляная, азотная; щелочи — едкий натр, едкое кали, водный раствор аммиака и щелочные соли, из которых в настоящее время имеют токсикологическое значение главным образом нитрит натрия (реже нитрит калия), нитраты натрия и аммония (реже нитрат калия), хлорат калия.

Исследование на эти вещества производится тогда, когда предварительные испытания дают для этого основания или материалы дела указывают на возможность отравления указанными веществами. В случае перехода едких щелочей в углекислые, а свободных минеральных кислот в соли их обнаружение невозможно, так как углекислые щелочи и соли минеральных кислот являются составными частями животных организмов.

Объектами исследования на наличие этой группы веществ являются содержимое желудка, рвотные массы, остатки пищи, части одежды и пр. При исследовании на соли к перечисленным объектам следует отнести также печень.

§ 1. ИЗОЛИРОВАНИЕ КИСЛОТ, ЩЕЛОЧЕЙ, СОЛЕЙ ЯДОВИТЫХ КИСЛОТ

Исследуемый объект смешивают с небольшим количеством дистиллированной воды до образования густой кашицы, способной фильтроваться и смесь через 1—2 часа фильтруют. Для быстроты фильтрования, что является весьма важным, удобно применять воронку с пористым дном и водоструйный насос. Для отделения белковых веществ смесь (даже до фильтрования) или фильтрат подвергают диализу.

Диализ производится 2—3 раза по 4—6 часов. Слитые вместе диализаты выпаривают на водяной бане до объема, равного 5—10 мл, и исследуют на наличие кислот, щелочей и солей. Перспективен для этих целей и электродиализ.

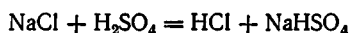
§ 2. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАЛИЗАТА

МИНЕРАЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ

Общие указания на возможность присутствия минеральных кислот химик получает при исследовании объекта или водной вытяжки из него реакциями на лакмус, конго, другие индикаторы, универсальную индикаторную бумагу.

Эти испытания и ведут к необходимости исследования на отдельные кислоты. Сущность исследования на кислоты заключается не в обнаружении аниона кислот (например, $\text{SO}_4^{2-}\text{Cl}^-$, NO_3^-), так как эти ионы являются нормальной составной частью организмов, а в нахождении их в связи с ионами водорода, т. е. в обнаружении свободных кислот, что может быть осуществлено лишь перегонкой их. Ввиду того что некоторые из кислот перегоняются при очень высокой температуре, часто применяют их восстановление в более летучие соединения. Так, серную кислоту переводят в сернистую, летучую в виде ангидрида SO_2 , азотную кислоту — в окислы азота.

При наличии свободной серной кислоты при простой перегонке вследствие постоянного присутствия хлоридов из объекта исследования перегоняется хлористый водород:



Поэтому исследование на наличие кислот необходимо начинать с серной кислоты.

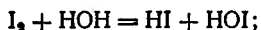
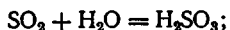
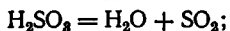
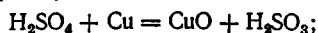
Серная кислота

Качественное обнаружение. 1. Характерным признаком концентрированной серной кислоты является ее способность обугливать углеводы.

2. Добавление к кислой жидкости раствора соли бария приводит к образованию обильного осадка сульфата бария, что указывает на наличие иона сульфата, но не доказывает присутствия свободной серной кислоты.

3. Для отгонки свободной кислоты жидкость помещают (рис. 19) в соответствующего размера колбу (1) и вносят в нее медные опилки. Колбу герметично соединяют изогнутой трубкой с холодильником (2), снабженным аллонжем (3), конец аллонжа опускают в приемник (4), в котором находится раствор йода в йодиде калия. Колбу нагревают на бане с минеральным маслом или на песчаной бане до температуры взаимодействия меди с кислотой. Если раствор йода быстро обесцвечивается, его добавляют дополнительно. Когда цвет раствора йода перестанет изменяться, приемник отделяют, жидкость подкисляют разведенной соляной кислотой и нагревают до удаления йода. При

последующем добавлении раствора хлорида бария выпадение осадка сульфата бария укажет на наличие серной кислоты:



Количественное определение. Аликвоту водного извлечения титруют 0,1 н. раствором едкого натра в присутствии метило-

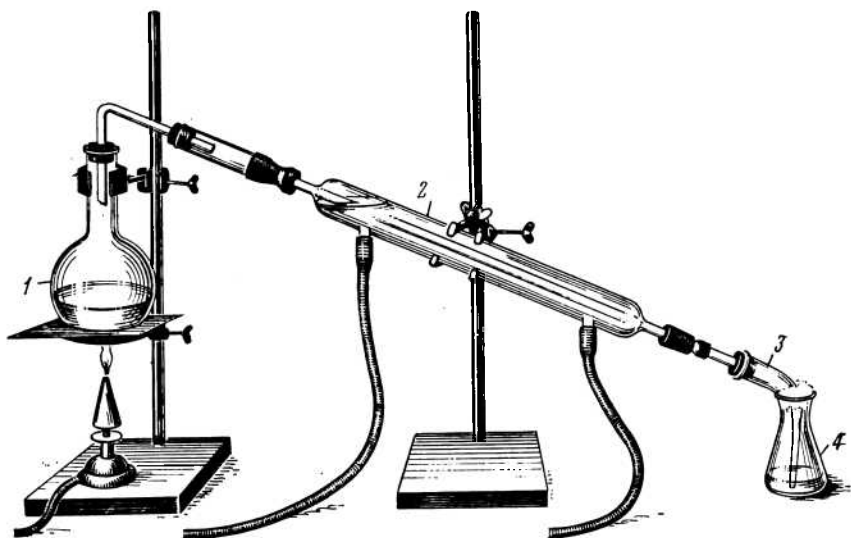


Рис. 19. Прибор для перегонки кислот.

1 — колба для перегонки; 2 — холодильник Либиха; 3 — аллонж; 4 — приемник дистиллята.

вого оранжевого. Затем в определенной части извлечения определяют количество сульфатов весовым способом. Найденные количества серной кислоты сопоставляют.

Результаты определения имеют только относительное значение.

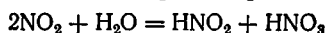
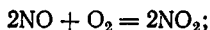
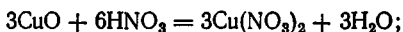
Азотная кислота

Качественное обнаружение азотной кислоты. 1. Свободная азотная кислота при достаточной концентрации фиксируется белками, окрашивая их в желтый цвет, переходящий от аммиака в оранжевый (ксантопротеиновая реакция). Часть исследуемой жидкости выпаривают с шерстяными нитками, при этом шерсть

(белковое вещество) окрашивается в желтый цвет, переходящий при добавлении раствора аммиака в оранжевый (свободная азотная кислота). Кроме азотной кислоты, шерсть окрашивает в желтый цвет и пикриновая кислота. Отличием последней служит окрашивание самой жидкости в желтый цвет, а также окрашивание шерсти при кипячении с разведенными растворами.

2. Каплю исследуемой жидкости смешивают с 2—3 каплями раствора дифениламина в концентрированной серной кислоте — появляется синее окрашивание. Такое же окрашивание дают соли азотной и азотистой кислот, а также другие окислители.

3. В колбу, соединенную с холодильником, конец которого опускают в колбу с водой, помещают исследуемую жидкость и медные опилки. Колбу нагревают на бане с минеральным маслом или на песчаной бане и жидкость выпаривают почти досуха. При достаточной концентрации азотной кислоты происходит восстановление ее медью в окись азота, которая с кислородом воздуха образует двуокись азота (оранжевые пары). Последняя, растворяясь в воде, дает азотную и азотистую кислоты, которые и обнаруживаются химическими реакциями:

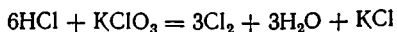


Соляная кислота

Качественное обнаружение. 1. Водное извлечение, или диализат, исследуют реакцией на Cl^- . Образование обильного осадка хлорида серебра указывает на необходимость проведения дальнейшего исследования на свободную соляную кислоту¹.

2. Часть водного извлечения помещают в колбу, соединенную с нисходящим холодильником и приемником. Колбу нагревают (лучше на песчаной бане). Вначале отгоняется вода; затем при повышении содержания хлористого водорода до 10% последний начинает перегоняться, поэтому жидкость должна быть выпарена по возможности вся.

Дистиллят исследуют на наличие хлористого водорода: а) реакцией с раствором нитрата серебра (обнаружение Cl^-); б) по выделению хлора при нагревании с хлоратом калия:



¹ Вследствие возможности образования соляной кислоты из хлоридов при наличии свободной серной кислоты сначала необходимо произвести исследование на серную кислоту, а затем на соляную.

Количественное определение¹. Определенную часть водного извлечения подвергают перегонке выпаривая содержимое колбы, как описано выше, досуха. В дистилляте определяют количество хлористого водорода титрованием по Фольгарду или весовым путем, взвешивая хлорид серебра. В случае присутствия в дистилляте сероводорода образовавшийся осадок отфильтровывают, растворяют на фильтре в 10% растворе аммиака, затем полученную жидкость подкисляют азотной кислотой, а выделившийся при этом хлорид серебра отфильтровывают и определяют количественно.

Токсикологическое значение. Минеральные кислоты очень широко применяются в различных областях промышленности и в быту. Они легко доступны широким слоям населения, которое знакомо с их свойствами. Отсюда возникает возможность как случайных, так и умышленных отравлений кислотами. Применение минеральных кислот в промышленности при недостаточной заботе о технике безопасности ведет к поступлению кислот в том или ином виде в воздух производственных предприятий и к отравлению ими.

Известны криминальные случаи обливания серной кислотой (реже другими кислотами), что приводит к химико-токсикологическому исследованию одежды, мебели и пятен на них. Наблюдались отравления, связанные с преступной небрежностью — хранением серной кислоты в стаканах, стоявших между рамами для поглощения влаги воздуха, в бутылках из-под вина, имевших винные этикетки.

Токсикологический интерес представляют азотная кислота, и ее соли — нитраты натрия, аммония и калия. В организме нитраты восстанавливаются в более ядовитые нитриты. Отравления нитратами могут иметь место в результате смешения их с другими солями. При широком распространении нитратов нахождение их может иметь значение лишь при больших количествах.

Смертельная доза при приеме внутрь серной кислоты — 5 г (Н. В. Попов), азотной кислоты — 8 г (О. И. Глазова), соляной кислоты — около 15 г (Н. В. Попов).

При острых отравлениях кислотами, принятыми внутрь, наблюдается жжение и сильная боль во рту, глотке, пищеводе, желудке, рвота, иногда с примесью крови. Рвотные массы могут иметь цвет кофе вследствие превращения гемоглобина в гематин и могут содержать пленки слизистой оболочки пищевода или желудка. Возможен ожог кожи лица. Слизистая оболочка рта, зева, глотки обычно ярко-красная, отечная, с сероватыми или жел-

¹ Количественное определение хлористого водорода важно, чтобы судить о том, имеется ли в данном случае (например, в рвотных массах) введенная кислота, а не соляная кислота желудочного сока (0,1—0,2%). Последняя обыкновенно в содержимом желудка трупа уже нейтрализована.

товатыми пленками омертвевшей ткани, местами кровоточит. Может развиться болевой шок. Смерть при отравлении кислотами может наступить в первые дни от шока или перфорации желудка, а позднее — от различных осложнений (сужение пищевода или желудка и последствия этого сужения).

Патологоанатомическая картина при отравлении минеральными кислотами сходна. Наиболее глубокие изменения вызывает серная кислота. На месте действия кислоты наблюдается воспаление, ожог или омертвение. Струп окрашен в бурый (при серной кислоте) или желтый (при азотной кислоте) цвет. Возникают рубцы, а также наблюдаются изменения в почках, печени, поджелудочной железе.

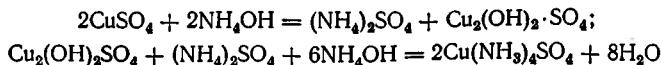
ЕДКИЕ ЩЕЛОЧИ

Для обнаружения едких щелочей (при щелочной реакции на лакмус) к вытяжке прибавляют несколько капель спиртового раствора фенолфталеина, а затем избыток хлорида бария: сохранение розовой окраски наблюдается в присутствии едких щелочей — NaOH , KOH , NH_4OH и $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Необходимо предварительно убедиться, что лабораторная посуда щелочноустойчива.

Аммиак

Качественное обнаружение. Посинение красной лакмусовой бумажки от паров вытяжки является основным испытанием. Извлечение помещают в колбу с пробкой, к нижней поверхности которой прикреплены три бумажки: 1 — красная лакмусовая; 2 — смоченная раствором сульфата меди¹; 3 — смоченная щелочным раствором ацетата свинца². Посинение 1 и 2 бумажек указывает на наличие аммиака. Почернение «свинцовой» бумажки указывает на наличие сероводорода и, следовательно, на процесс гниения; последнее делает уже невозможным открытие введенного в организм аммиака. Образование аммиака может происходить также при наличии едких щелочей (NaOH , KOH), выделяющих аммиак из его солей и белковых веществ.

¹ Берут разведенный раствор, имеющий лишь слабую окраску, которая от аммиака делается интенсивно синей:



² К раствору ацетата свинца прибавляют раствор едкого натра до растворения образующегося осадка. Жидкостью смачивают полоски фильтровальной бумаги и высушивают.

Токсикологическое значение. Водный раствор аммиака широко применяется в различных областях промышленности и в быту. Неоднократно имели место отравления при принятии раствора аммиака внутрь как в результате несчастного случая, так и с целью самоотравления. Обстоятельства дела в таких случаях обычно бывают настолько ясны не только для врача, но и для следственных органов, что необходимости в проведении химического исследования не возникает. Острые отравления аммиаком на производстве могут быть связаны с авариями аппаратуры, трубопроводов и т. п.; когда аммиак попадает в рабочее помещение.

Предельно допустимая концентрация аммиака в воздухе 0,02 мг/л.

Едкий натр (едкое кали)

О количестве едкой щелочи дает указание титрование определенной части водной вытяжки объекта по осаждению углекислых щелочей хлоридом бария. Для решения вопроса о катионе (Na^+ , K^+ или Ca^{2+}) сравнивают кристаллы выпавших осадков от пиросурьмянокислого калия, виннокаменной кислоты и оксалата аммония. Количественное определение в биологических объектах затруднено.

Токсикологическое значение щелочей. По частоте отравлений на первом месте стоит едкий натр (каустическая сода), имеющий широкое применение в технике и быту. Растворы едкого натра (щелок) неоднократно служили причиной отравлений. Отравления едким кали отмечаются редко. Негашенная и гашеная известь, несмотря на ее доступность, редко встречается в качестве ядов.

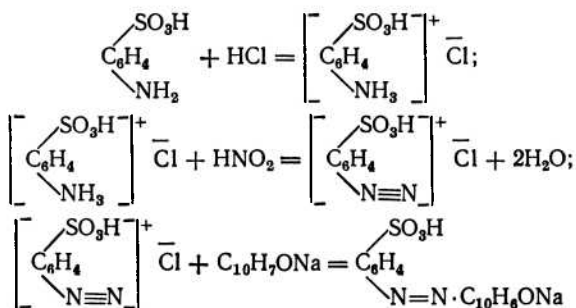
ЩЕЛОЧНЫЕ СОЛИ

Из щелочных солей наибольшее токсикологическое значение имеют соли азотистой кислоты (нитриты) и хлораты. Некоторое токсикологическое значение имеют соли щавелевой и борной (бура — $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) кислот. Водное извлечение подвергают исследованию на наличие солей обычно при соответствующих указаниях в материалах дела.

Нитриты

Качественное обнаружение. 1. Исследование водного извлечения. а) К части извлечения прибавляют растворы сульфаниловой кислоты, или пара-нитроанилина, соляной кислоты и взбалтывают. Спустя 10 минут жидкость подщелачивают едким натром и прибавляют свежеприготовленный щелочной рас-

твор β -нафтола — появляется оранжево-красное окрашивание или осадок:

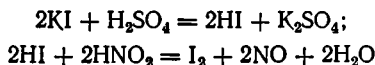


б) К части жидкости прибавляют реактив Грисса — появляется темно-красное, красное или розовое окрашивание с образованием осадка. Степень окраски позволяет приблизительно судить о количестве нитрита и в зависимости от этого подготовить к количественному определению стандартные растворы соответствующей концентрации.

Приготовление реактива Грисса: а) 0,5 г сульфаниловой кислоты растворяют в 150 мл разведенной уксусной кислоты; б) 0,1 г α -нафтиламина растворяют в 20 мл воды, раствор фильтруют и смешивают со 150 мл разведенной уксусной кислоты. Перед употреблением смешивают равные объемы растворов. При этом наблюдают, не произойдет ли порозовения раствора вследствие попадания следов азотистой кислоты из воздуха.

2. Перегонка водного извлечения. В колбочку, соединенную с нисходящим холодильником, конец которого опущен в разведенный раствор едкого натра, помещают вытяжку, подкисляют разведенной уксусной кислотой¹ и, пропуская из аппарата Киппа угольного ангидрида, отгоняют ангидрид азотистой кислоты.

Дистиллят исследуют реакциями 1а или 1б, и др., часть дистиллята подкисляют и прибавляют раствор йодида калия, подкисленного разведенной серной кислотой и смешанного с крахмальным клейстером², — при наличии азотистой кислоты тотчас наблюдается синее окрашивание:



Такой путь исследования является единственно возможным при анализе внутренних органов трупа, так как более чувствительный способ привел бы к обнаружению следов нитритов, рас-

¹ Применяют слабую кислоту, чтобы не выделить азотную кислоту из нитратов, так как азотная кислота может восстановиться в азотистую.

² Предварительно нужно убедиться, что сам йодид калия не вызывает при подкислении посинения крахмального клейстера вследствие содержания в соли йодноватой кислоты.

пространенных почти всюду: в слюне, частях растений, земле, а следовательно, и в пыли. Следы азотистой кислоты (окислов азота) всегда находятся и в воздухе лабораторий, поэтому необходимо соблюдать особую осторожность и наряду с основным исследованием ставить слепой опыт.

3. Исследование соли. 1. К соли прибавляют уксусную кислоту — выделяются окислы азота в виде оранжевых паров, раздражающих слизистые оболочки.

2. Проводят реакцию 1а или 1б (образование азокрасителя) и выделение йода.

3. Производят реакции на ионы Na^+ и K^+ . К раствору соли прибавляют раствор пиросурьмянокислого калия ($\text{K}_2\text{H}_2\text{Sb}_2\text{O}_7$) — появляется кристаллический осадок. К 1—2 мл 5—10% раствора соли (при ненахождении нитрита предыдущими реакциями) добавляют в избытке 30% раствор нитрита натрия и винную кислоту до ясно кислой реакции. При содержании K^+ жидкость образует муть или осадок.

Количественное определение. Определение небольших количеств азотистой кислоты удобно производить колориметрическим методом. Для приготовления стандартных растворов пользуются нитритом серебра. Для этого раствор нитрата серебра смешивают с раствором нитрита натрия, не содержащего хлоридов и карбонатов. Выделившийся кристаллический осадок отфильтровывают, промывают холодной водой, перекристаллизовывают из горячей воды, свободной от следов нитритов, и высушивают до постоянного веса в эксикаторе над хлоридом кальция в защищенном от света месте. Отвешивают 0,405 г нитрита серебра, растворяют в горячей воде, прибавляют 0,2—0,3 г хлорида натрия и объем доводят в мерной колбе емкостью 1 л до метки; 100 мл отстоявшегося раствора помещают в литровую колбу и снова разводят водой до объема 1 л; 1 мл раствора содержит 0,01 мг азотистого ангидрида (N_2O_3). Из этого раствора готовят стандартные растворы с различным содержанием N_2O_3 в объеме. Прибавляют определенные количества реактива Грисса (стр. 361). Окраску испытуемой жидкости сравнивают с окраской стандартных растворов.

Токсикологическое значение. Использование нитрита натрия для приготовления азокрасителей (диазотирование) делает его доступным, в связи с чем создается возможность отравлений. Такие отравления периодически имели место в связи с применением нитрита натрия вместо хлорида натрия в пищу.

Поступление азотистого ангидрида (N_2O_3) и других окислов азота, преимущественно двуокиси азота (NO_2), в воздух помещений некоторых производств может вызвать профессиональные отравления. При соприкосновении с водой (а следовательно, и с влажными слизистыми оболочками) двуокись азота переходит в азотную и азотистую кислоту. Действие окислов азота сводится к действию азотной и азотистой кислот.

Глава VI

НЕКОТОРЫЕ ЯДОВИТЫЕ ВЕЩЕСТВА, ТРЕБУЮЩИЕ ОСОБЫХ (ЧАСТНЫХ) МЕТОДОВ ИЗОЛИРОВАНИЯ

Группа веществ, требующих применения особых методов изолирования, немногочисленна.

ФТОРИСТЫЕ СОЛИ (ФТОРИДЫ)

Свободная фтористоводородная кислота как соединение, мало-доступное широким слоям населения, не имеет химико-токсикологического значения. Соли ее — NaF , NaHF_2 , CaF_2 являются предметом химико-токсикологического исследования.

Изолирование. Тщательно измельченные внутренние органы трупа, содержимое желудка, пищевые продукты и другие объекты в количестве 25 г подщелачивают избытком едкой извести¹, смачивают раствором нитрата аммония или концентрированной азотной кислоты, высушивают и прокаливают при температуре не выше 500° до полного сжигания.

Необходима постановка слепого опыта. Все реактивы в тех же количествах обрабатывают в той же чашке, в которой будет производиться выпаривание. По высушивании остаток прокаливают и исследуют на фтор.

Качественное обнаружение. 1. Часть остатка в платиновом (или свинцовом) тигле смачивают несколькими каплями воды и обливают небольшим количеством концентрированной серной кислоты, тигель быстро закрывают часовым стеклом, нижняя поверхность которого покрыта воском или парафином. Часть слоя воска или парафина предварительно удаляют, делая условную надпись при помощи острого иглы. Тигель оставляют на сутки, защитный слой воска или парафина удаляют и наблюдают травление стекла (рис. 20).

¹ При отсутствии химически чистой извести объект подщелачивают едким натром и сжигают. Полученную золу смешивают с раствором хлорида кальция, кипятят, охлаждают. Отфильтрованный осадок промывают дистиллированной водой до нейтральной реакции, сжигают осадок вместе с фильтром и золу исследуют на наличие фторидов.

Реакция обладает значительно большей чувствительностью, если ее проводить при нагревании; при этом стекло вместо воска или парафина покрывают лаком. Чувствительность реакции травления при нагревании в 2—3 раза больше, чем без нагревания.

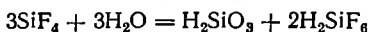
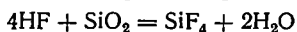
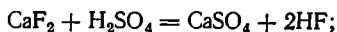


Рис. 20. Реакция травления стекла фтористым водородом.

Приготовление лака. К раствору в 15—20 мл эфира растертой в тонкий порошок 8 г канифоли медленно приливают около 80 мл коллодия. Покрытые лаком кусочки стекла сушат на воздухе, а затем в шкафу при температуре 120°.

2. Часть золы смешивают с SiO_2 (песком), помещают в пробирку и приливают концентрированную серную кислоту. В отверстие пробирки держат стеклянную палочку с каплей воды. В случае наличия фтористого водорода капля мутнеет вследствие выделения кремневой кислоты из образующегося летучего фторида кремния (кремний из силиката стекла).

Пары фторида кремния можно при помощи стеклянной трубки пропустить в другую влажную пробирку, при этом стенки пробирки покрывают кремневой кислотой:



Естественно содержащиеся в организме фториды и кремнефториды по описанной методике анализа не могут дать реакций «травления» стекла или помутнения капли воды от SiF_4 .

3. Небольшое количество золы вносят в короткое колено реактивной трубки, заполненной 2% раствором $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в концентрированной серной кислоте, перемешивают и наблюдают за появлением несмачиваемости стенок трубки в коротком колене — реакция основана на способности HF разрушать стекло и делать его гидрофобным (несмачиваемым). Реакция чувствительна (2—5 мкг F^- — в пробе) и специфична, но ей мешают жиры, кремнийорганические соединения и другие гидрофобные вещества.

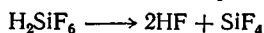
4. Капельная реакция: при нанесении водного раствора, содержащего F^- , на фильтровальную бумагу, пропитанную цирко-

нализариновым лаком, красная окраска бумаги исчезает (красное окрашивание→желтое).

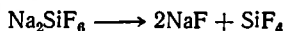
Б. Реактив: А 0,05 г нитрата циркония растворяют в 20 мл воды; Б 0,050 ализаринового красного растворяют в 20 мл воды. Перед употреблением равные объемы растворов смешивают.

КРЕМНЕФТОРИСТЫЕ СОЛИ (ФТОРОСИЛИКАТЫ)

Кремнефторид натрия (Na_2SiF_6). При выпаривании свободная кремнефтористая кислота разлагается на части:



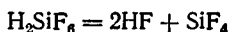
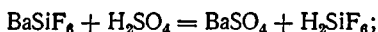
Сухие кремнефтористые соли разлагаются при нагревании на фтористую соль и фтористый кремний:



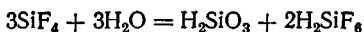
Из солей трудно растворимы BaSiF_6 (1:3731 при 17°) и K_2SiF_6 (1:833 при 17°).

Качественное обнаружение. 1. К раствору кремнефторида прибавляют раствор хлорида бария. Кристаллический осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе.

2. Сухую соль (кремнефторид бария) помещают в платиновый тигель и обливают концентрированной серной кислотой:

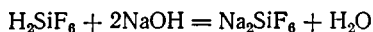
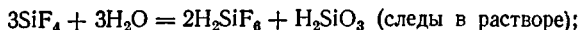
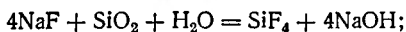
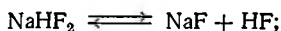


Травление стекла указывает на наличие фтористого водорода, а помутнение поднесенной на палочке капли воды — на фторид кремния:



Реакцию проводят в платиновом тигле, так как в стеклянной пробирке образование фторида кремния может иметь место при наличии фторидов.

3. Добавление к раствору соли раствора едкого натра вызывает выпадение осадка кремневой кислоты:



Токсикологическое значение. Токсикологическое значение имеет главным образом натриевая соль фтористоводородной кислоты (NaF) и натриевая соль кремнефтористой кислоты (Na_2SiF_6). Соли фтористоводородной кислоты применяются в строительной технике в качестве консерванта древесины, в сталеварении, стекловарении, в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов и средств дератизации.

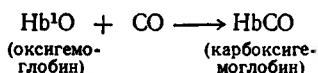
Отравления производными фтористоводородной кислоты в большинстве случаев обусловлены ошибочным применением их в быту вместо других солей. Нередко наблюдались отравления животных. Токсическая доза для человека 0,012 г, смертельная — 10 г (О. И. Глазова).

Диагностика отравлений фторидами трудна, так как клиника и патологоанатомическая картина нехарактерны. Наблюдаются лишь местные воспалительные явления.

ЯДОВИТЫЕ ГАЗООБРАЗНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Оксид углерода

Из ядовитых газообразных веществ особый токсикологический и судебно-медицинский интерес представляет оксид углерода, способная фиксироваться гемоглобином крови с образованием карбоксигемоглобина:



что и ведет к отравлению.

Объектами исследования на СО являются главным образом кровь из трупа и воздух, содержащий оксид углерода, в частности воздух производственных предприятий.

Обнаружение окиси углерода в крови. А. Спектроскопический метод. В основу спектроскопического (и микроспектрального) анализа положено свойство гемоглобина и его производных поглощать волны света определенной длины. Поэтому при прохождении луча света через растворы, содержащие гемоглобин или его производные, в спектре появляются темные полосы поглощения, расположенные в определенной части спектра для каждого производного гемоглобина.

В судебно-медицинской практике для этого пользуются микроспектроскопами — приборами, представляющими собой спектроскоп, соединенный с окуляром.

Оксигемоглобин имеет в видимой части спектра две полосы поглощения при λ 589—577 и λ 556—536 нм, восстановленный гемоглобин при λ 596—543 нм, карбоксигемоглобин λ = 579—564 и λ 536—523 нм.

Кровь² для исследования разбавляют водой до тех пор, пока не будут видны при спектроскопическом исследовании две по-

¹ Hb — гемоглобин.

² При исследовании частей трупа, когда выделенная кровь не прислана, выжимают ее из присланных частей печени. С целью получить нормальную кровь для сравнения берут бычью печень и отжимают из нее кровь, разводя водой, и взбалтывают с воздухом, чтобы образовался спектр оксигемоглобина.

лосы поглощения в желтой и зеленой частях спектра, между линиями Фраунгофера D и E. Эти линии соответствуют оксигемоглобину. При добавлении к жидкости свежеприготовленного $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ происходит восстановление оксигемоглобина в редуцированный гемоглобин; спустя некоторое время вместо двух полос поглощения появляется одна более широкая полоса, лежащая между двумя ранее бывшими полосами. При спектроскопическом исследовании крови, содержащей окись углерода, также видны две полосы поглощения, принадлежащие карбоксигемоглобину. При сравнении со спектром оксигемоглобина оказывается, что эти полосы по своему расположению не вполне совпадают с полосами оксигемоглобина. Добавление сульфида аммония не вызывает восстановления и две полосы карбоксигемоглобина не исчезают. При отравлениях не происходит полного насыщения крови окисью углерода, так как смерть наступает ранее, чем оно произойдет. В силу этого в крови трупа наряду с карбоксигемоглобином имеется некоторое количество оксигемоглобина. После добавления сульфида аммония при сохранившихся двух полосах карбоксигемоглобина между ними появляется большее или меньшее затемнение — полоса восстановленного гемоглобина.

Б. Химический метод. 1. Исследуемую кровь и параллельно с ней контрольную кровь из печени животного в количестве 2—5 мл разбавляют 100 мл воды. При этом кровь, содержащая карбоксигемоглобин, имеет ярко-красный цвет. Контрольная кровь приобретает буроватый оттенок.

2. К разбавленным в соотношении 1:100 пробам испытуемой и нормальной крови прибавляют равные объемы 30% раствора едкого натра: кровь, содержащая окись углерода, сохраняет розовую окраску, а контрольная принимает зеленовато-черную окраску.

3. К разбавленным в соотношении 1:4 пробам испытуемой и контрольной крови прибавляют приблизительно по три объема 1% раствора танина и взбалтывают: кровь, содержащая окись углерода, сохраняет розовый цвет; контрольная кровь принимает серую окраску.

4. К разбавленным в соотношении 1:20 пробам контрольной и испытуемой крови прибавляют равные объемы 20% раствора ферроцианида калия и 2 мл разведенной 1:2 уксусной кислоты: кровь, содержащая окись углерода, сохраняет розовую окраску, а контрольная кровь буреет.

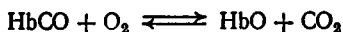
5. Контрольная кровь, смешанная с 5 частями раствора основного ацетата свинца, принимает грязно-зеленое окрашивание. Кровь с окисью углерода сохраняет свой цвет.

6. Контрольная кровь после разбавления формалином¹ спустя короткое время принимает грязно-бурю окраску. Кровь, содер-

¹ Всегда производят параллельно исследования нормальной крови, например, взятой из печени животного.

жащая окись углерода, сохраняет красный цвет в течение нескольких недель. Реакции можно также производить, смочив разведенной кровью белую фильтровальную бумагу, а затем нанося на нее реактивы. Все эти испытания уступают по чувствительности спектроскопическому методу.

Для проверки может быть применено вытеснение окиси углерода из крови током воздуха и поглощение ее вновь разведенной и не содержащей карбоксигемоглобин кровью:

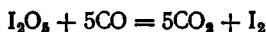


Медленное пропускание воздуха производят в течение 3—4 часов. Между склянками Дрекселя, содержащими кровь с окисью углерода и без карбоксигемоглобина (контрольная проба), ставят склянки Тищенко с суспензией гидрата закиси железа для поглощения избытка кислорода¹.

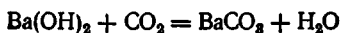
Такое же вытеснение применяют и для количественного определения окиси углерода в крови.

Обнаружение окиси углерода в воздухе. Для обнаружения окиси углерода в воздухе может служить поглощение ее из воздуха кровью животного. 20 л воздуха просасывают при помощи аспиратора сначала через ряд склянок Тищенко с суспензией гидрата закиси железа, затем через 5 мл разведенной крови животного. Обработанную таким образом кровь исследуют спектроскопически и химически, сравнивая с контрольной кровью, не содержащей карбоксигемоглобина.

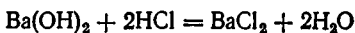
Количественное определение окиси углерода в воздухе. Метод основан на окислении окиси углерода йодноватым ангидридом и определении образовавшегося угольного ангидрида. Реакция протекает по уравнению:



Угольный ангидрид поглощается раствором едкого барита:



Избыток едкого барита оттитровывают (микротитрование) соляной кислотой:

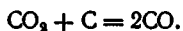


Токсикологическое значение. Отравления окисью углерода встречаются часто. Преждевременное закрытие печей, чугунные печи, пропускающие в накаливаемом состоянии окись углерода, ка-

¹ Готовят растворы железного купороса и едкого натра на свежeproкипченной воде. Оба раствора смешивают в склянках Тищенко, причем образуется полужидкая масса. Через эти склянки пропускают воздух по вытеснению им окиси углерода (поглощается избыток кислорода). Щелочной раствор пирогаллола здесь не может быть применен, так как он образует некоторое количество окиси углерода. Вместо суспензии гидрата закиси железа по Никлу для поглощения кислорода можно пользоваться раствором гидросернистого натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$.

мины, снабженные выюшками, жаровни, — обыкновенные источники отравлений окисью углерода в быту.

Оксись углерода, вызывающая профессиональные отравления, может получиться путем восстановления угольного ангидрида при прохождении его через раскаленный уголь, что имеет место в доменных печах, литейных мастерских и других производствах¹:



Содержание СО в водяном газе может достигать до 50%.

При разложении пироксилина, что имеет место при взрыве артиллерийских снарядов, мин, образуются газы, содержащие до 30% окиси углерода, что может повлечь массовые отравления.

В связи с развитием автомобильного транспорта необходимо учитывать поступление в воздух городов значительных количеств окиси углерода.

Сероводород

Токсическое действие сероводорода наступает уже при содержании его в воздухе в количестве 0,06%. При больших концентрациях (1,2—1,8 мг в 1 л воздуха), могут наступать смертельные отравления.

Химическое обнаружение во внутренних органах трупа сероводорода, вызвавшего отравление, обыкновенно не может быть проведено вследствие образования его при разложении белков. В исключительно свежих случаях отсутствие аммиака при наличии большого количества сероводорода является признаком, указывающим на возможность отравления сероводородом.

Обнаружение сероводорода в биологическом материале. При химическом исследовании внутренние органы трупов помещают в колбу, отверстие которой закрывают пробкой, к нижней поверхности ее прикрепляют 2 бумажки: смоченную щелочным раствором ацетата свинца и красную лакмусовую для обнаружения аммиака и доказательства наступившего процесса гниения. При спектроскопическом исследовании крови, насыщенной воздухом, кроме двух полос оксигемоглобина, может наблюдаться новая полоса в красной части спектра между линиями С и D.

Спектроскопическое исследование доказательно только тогда, когда смерть произошла во время вдыхания сероводорода, а исследование производится лишь спустя несколько часов после смерти, так как затем характерный спектр исчезает. При малых количествах сероводорода может и не наблюдаться описанного спектра крови.

¹ Окись углерода образуется также при работе двигателей внутреннего сгорания. В табачном дыме находятся значительные количества окиси углерода.

Обнаружение сероводорода в воздухе. Сероводород в воздухе можно обнаружить прежде всего по его характерному запаху. Кроме того, в помещении размещают бумажки, смоченные щелочным раствором свинца.

Относительно быстрое почернение бумажек может служить для приблизительной оценки количества сероводорода (много, мало, следы).

Для обнаружения используют также бумажки, смоченные разведенным раствором нитропрусида натрия $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$, подщелоченным аммиаком. От действия сероводорода бумажки принимают фиолетово-розовое окрашивание.

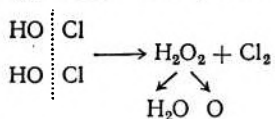
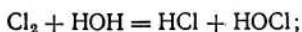
Количественное определение сероводорода в воздухе основано на получении и определении сульфида серебра (Ag_2S). В зависимости от количества сульфида серебра раствор принимает более или менее интенсивную бурую окраску.

ГАЛОГЕНЫ И ХЛОРАМИНЫ

Из галогенов газом является только хлор. Бром представляет собой чрезвычайно летучую жидкость, поэтому отравление обыкновенно вызывают его пары. Йод является кристаллическим веществом. Применяется обычно в виде спиртового раствора. Отравления могут быть вызваны как настойкой, так и парами йода.

Хлор

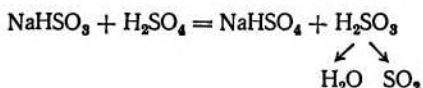
Свободный хлор имеет широкое применение в технике. Вступая в реакцию с составными частями организма, хлор образует соли хлористоводородной кислоты (ионы хлора), являющиеся нормальной составной частью организма. Вода действует на хлор очень медленно, но в присутствии легко окисляющихся веществ происходит быстрый гидролиз хлора, обуславливающий процесс окисления.



В связи с этим обнаружение свободного хлора во внутренних органах трупов невозможно. Наблюдающийся иногда в течение 2 дней запах хлора от трупа обуславливается, по всей вероятности, продуктами гидролиза хлора, следами хлорноватистой кислоты (или легко гидролизующимися ее солями), обладающей запахом хлора. Эти промежуточные продукты — хлорноватистокислые соли (гипохлориты) — быстро исчезают.

Для обнаружения хлорноватистой кислоты, что имеет место и при отравлениях хлорной, или белильной известью (смесь хлорноватистокислой извести, хлорида кальция и гидрата окиси кальция), исследуемый объект измельчают, помещают в колбу, отверстие колбы закрывают пробкой с двумя трубками, из которых

одна доходит до дна колбы и соединена с двумя промывными склянками аппарата Киппа для получения угольного ангидрида. В первую склянку наливают воду, а во вторую раствор нитрата серебра. Другая трубка, оканчивающаяся под пробкой, соединяется с двумя склянками Дрекселя, содержащими подкисленный раствор йодида калия, смешанный с крахмальным клейстером. Слабо нагревая колбу с объектом на водяной бане, медленно пропускают ток угольного ангидрида. Отсутствие посинения указывает на отсутствие хлорноватистой кислоты, а также хлора, брома и йода. При появлении посинения ток угольного ангидрида пропускают снова в воду, содержащую сернистую кислоту (воду насыщают сернистым ангидридом):



По окончании пропускания жидкость слабо нагревают до удаления избытка сернистой кислоты и в растворе обнаруживают ион хлора при помощи нитрата серебра, сравнивая цвет осадка (или мути) с цветом осадка (или мути) хлорида серебра. Выделяющийся кислород окисляет сернистую кислоту в серную.

Количественное определение может быть произведено титрованием раствором нитрата серебра.

Обнаружение хлора в воздухе. 1. При пропускании воздуха, содержащего хлор, через раствор йодида калия, содержащего крахмальным клейстер, происходит посинение вследствие выделения йода;

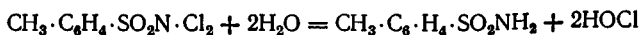


Такое посинение обуславливают и другие галогены, а также окислы азота и озон.

2. Хлор взаимодействует с ортотолуидином; в результате реакции образуется продукт, окрашивающий раствор в желтый цвет.

ХЛОРАМИНЫ

Хлорамины представляют собой амиды пара-сульфоновой кислоты с толуолом или бензолом, в котором один или два атома водорода амидогруппы замещены активным хлором, дающим при гидролизе хлорноватистую кислоту, являющуюся окислителем:



Хлорамины — кристаллические вещества, растворимые в воде (медленно гидролизуются) и в этиловом спирте. Спиртовые растворы вызывают отравления вследствие ошибочного употребления их вместо спиртных напитков.

Качественное обнаружение. 1. При добавлении к раствору хлорамина йодида калия выделяется йод. 2. Раствор предварительно испытывают реакцией с нитратом серебра на отсутствие иона хлора, затем прибавляют раствор карбоната натрия, насыщенного сернистым ангидридом, подкисляют азотной кислотой и добавляют нитрат серебра — образуется белый, творожистый осадок, нерастворимый в азотной кислоте.

Обнаружение хлораминов в частях трупа едва ли возможно, так как продукт их гидролиза — хлорноватистая кислота восстанавливается в организме в хлорид ион. Можно сделать попытку отогнать HOCl током угольного ангидрида.

Бром

Острые отравления парами брома встречаются реже, чем отравления хлором, и имеют место большей частью при неосторожном обращении с ним в химических лабораториях. Хронических отравлений бромом не наблюдалось, возможно, вследствие меньшей его ядовитости, а главным образом из-за меньшей распространенности работ с бромом.

В частях внутренних органов трупов свободный бром обнаруживается редко. Хотя соли брома являются составной частью организма, их количество не превышает десятых долей миллиграмма. Это позволяет определять бромистые соли в частях внутренних органов трупов после отравления или приема их в качестве лекарственных средств. Исследование на присутствие бромидов производится лишь при соответствующих запросах медицинских учреждений и судебно-следственных органов в связи с обстоятельствами дела.

Качественное обнаружение. Пары брома вытесняют воздухом с последующим поглощением их: 1) раствором йодида калия, содержащим крахмальный клейстер, — при наличии брома происходит вытеснение йода, вызывающего посинение крахмала. Такое же явление может быть вызвано хлором, йодом, окислами азота. Реакция имеет значение только при отрицательном результате; 2) раствором фенола — бром вызывает образование белого осадка или мути трибромфенола.

Для обнаружения бромидов во внутренних органах трупов, моче и других объектах их сильно подщелачивают едким натром, выпаривают, высушивают и сжигают при возможно низкой температуре. Зола извлекают горячей водой. Вытяжку сгущают выпариванием до небольшого объема.

1. Часть раствора смешивают с 5—10 мл хлорной воды и хлороформом. Слой хлороформа окрашивается в желтый цвет (или желто-бурый при больших количествах брома).

2. Часть раствора выпаривают до объема 1 мл, помещают в маленькую пробирочку, смешивают с 1 г растертого бихромата калия и из делительной воронки осторожно прибавляют по кап-

лям 10 мл концентрированной серной кислоты. Пробирку закрывают полоской фильтровальной бумаги, смоченной разведенным щелочным раствором флюоресцеина — получается розовое или красное окрашивание (образование эозина).

Для количественного определения паров брома в воздухе можно поступать так же, как при определении хлора.

Йод

Качественное обнаружение. При смертельных отравлениях свободный йод можно обнаружить предварительными пробами лишь в исключительных случаях. Лучшим объектом для исследования в этих случаях являются свежие рвотные массы. Пары свободного йода можно вытеснить из объекта током воздуха при слабом нагревании, а затем поглощать разведенным крахмальным клейстером. Посинение раствора укажет на наличие йода.

Свободный йод легко вступает в соединение с белками и щелочами. Для обнаружения солей йода в биологическом материале его подщелачивают едким натром и сжигают. Зола после сжигания извлекают горячей водой, раствор фильтруют, сгущают до небольшого объема, прибавляют раствор нитрита натрия, подкисляют разведенной серной кислотой и нагреванием отгоняют йод в раствор крахмального клейстера или в хлороформ. Крахмальный клейстер помещают в две склянки Дрекселя; вторая склянка служит для контроля поглощения. Поглощенный крахмальным клейстером йод титруют 0,1 н. или 0,01 н. раствором тиосульфата натрия, а при малых количествах определяют колориметрически, сравнивая с соответствующими растворами йода.

Нормально йод содержится в щитовидной железе и в незначительных количествах в других органах. При отравлениях йодом обнаруживаются йодиды в количестве, превосходящем естественное содержание в норме.

Исследование пятен на свободный йод. При отравлениях йодом и при подозрении на них объектами исследования могут быть бурые пятна на белье, коже и т. д. Пятна, вызванные йодом, исчезают от аммиака, едкого натра, тиосульфата натрия и синеют при смачивании крахмальным клейстером.

Обнаружение йодидов в моче. 20—100 мл мочи подкисляют разведенной серной кислотой, прибавляют нитрит натрия и взбалтывают с малым количеством хлороформа — получается фиолетовое окрашивание. Для большей чувствительности реакции мочу предварительно сгущают до возможно малого объема и после подщелачивания выпаривают, остаток сжигают и поступают, как при исследовании внутренних органов трупов.

ЛИТЕРАТУРА

Быховская М. С., Гинзбург С. П., Хализова О. Д. Методы определения вредных веществ в воздухе и других средах. Изд. Медгиз, 1961, ч. I и ч. II.

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Предмет, содержание и задачи токсикологической химии	5
Краткий исторический очерк возникновения и развития отечественной токсикологической (судебной) химии	8

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

§ 1. Объекты химико-токсикологического исследования и вопросы, решаемые химико-токсикологическим анализом	27
§ 2. Понятие «яд», «ядовитое вещество», «отравление»	29
§ 3. Специфические особенности химико-токсикологического анализа	33
§ 4. Судебная химия — основной раздел токсикологической химии	34
Организация судебно-медицинской и судебно-химической экспертизы в органах здравоохранения СССР	36
Эксперты-химики, их обязанности и права	38
Порядок производства и документация судебно-химических экспертиз	41
§ 5. План химико-токсикологического анализа	50
Установление характера объекта, его консистенции и морфологического состава	51
Установление наличия консервирования объектов исследования	51
Определение запаха объекта исследования	52
Изучение окраски объекта исследования	52
Осмотр и анализ инородных включений	53
Определение реакции среды	55
§ 6. Методы токсикологической химии (общая характеристика)	58

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Классификация ядовитых и сильнодействующих веществ в токсикологической химии	63
Глава I. Группа ядовитых и сильнодействующих веществ, изолируемых дистилляцией с водяным паром	65
§ 1. Изолирование веществ дистилляцией с водяным паром	65
§ 2. Обнаружение, определение и токсикологическое значение веществ, перегоняемых с водяным паром	69
Синильная кислота	69
Ядовитые галогенопроизводные	74
Хлороформ и хлоралгидрат	74
Четыреххлористый углерод	78
1,2-Дихлорэтан (хлористый этилен) и трихлорэтилен	79
Альдегиды и кетоны	83
Формальдегид и формалин	83
Ацетон	86
Спирты (алкоголи)	87
Метиловый спирт	87
Этиловый спирт	92
Амиловый спирт (изоамиловые спирты)	100
Этиленгликоль	102
Карбоновые кислоты (алифатического ряда)	105
Уксусная кислота	105
Ароматические нитропроизводные	107
Нитробензол	107

Ароматические амины	109
Анилин	109
Одноатомные фенолы	111
Фенол	111
Крезолы	115
Фосфор и его неорганические соединения, имеющие токсикологическое значение	116

Глава II. Группа ядовитых и сильнодействующих веществ, изолируемых из биологического материала подкисленным спиртом и подкисленной водой 119

§ 1. Методы изолирования	120
Изолирование подкисленным спиртом	120
Изолирование подкисленной водой	124
Изолирование подщелоченной водой	131
Коэффициент распределения	131
§ 2. Обнаружение, определение и токсикологическое значение веществ, экстрагируемых хлороформом из кислого раствора	133
Салициловая (орто-оксibenзойная) кислота	133
Барбитуровая кислота и ее производные	136
Качественное обнаружение барбитуратов	144
Количественное определение барбитуратов	149
Токсикологическое значение и судьба барбитуратов в организме	151
Снотворные лекарственные вещества небарбитурового ряда	153
Ноксирон	153
Фенацетин	157
§ 3. Обнаружение, определение и токсикологическое значение веществ, экстрагируемых хлороформом из щелочного раствора	160
Алкалоиды	160
Общие вопросы изолирования, обнаружения и определения алкалоидов	160
Классификация алкалоидов	176
Алкалоиды, производные пиридина	178
Алкалоиды, производные тропана	190
Синтетические заменители кокаина	198
Алкалоиды, производные хинолина	200
Алкалоиды, производные изохинолина	203
Некоторые заменители морфина	205
Алкалоиды, производные индола (бензопиррола)	215
Алкалоиды, производные 1-метилпирролизидина	225
Алкалоиды, производные пиримидина	227
Ациклические алкалоиды	231
Алкалоиды, строение которых не установлено	234
Некоторые синтетические лекарственные вещества основного характера	236
Гликозиды	241

Глава III. Группа ядовитых веществ, экстрагируемых из биологического материала органическими растворителями. Пестициды 246

§ 1. Общее представление о пестицидах и значении их для народного хозяйства и здравоохранения	246
§ 2. Классификация пестицидов	247
§ 3. Токсикологическое значение пестицидов	248
§ 4. Химико-токсикологический анализ биологических объектов на пестициды	249
§ 5. Пестициды из группы галогенопроизводных	250
Группа ДДТ	250
Группа гексахлорциклогексана	255
Гексахлорциклогексан	255
Группа полихлорциклодиенов	259

§ 6. Пестициды из класса фенолов	260
§ 7. Пестициды — производные карбаминовой кислоты	262
§ 8. Фосфорсодержащие пестициды	265
Пестициды из класса фосфорорганических соединений	265
Глава IV. Группа веществ, изолируемых после минерализации (разрушения) органических веществ	278
§ 1. Общие вопросы изолирования соединений металлов и мышьяка из биологического материала	278
Подготовка объекта к минерализации	280
Методы минерализации органических веществ, имеющие практическое значение	281
Минерализация серной и азотной кислотами	281
Минерализация серной, азотной и хлорной кислотами	283
Минерализация сплавлением с карбонатом и нитратом натрия	285
Минерализация простым сжиганием	286
Методы удаления окислителей из минерализата — денитрация	286
Денитрация минерализатов формальдегидом	288
§ 2. Методы обнаружения и определения соединений металлов и мышьяка	288
Сероводородный метод анализа	289
Дробные методы анализа в аналитической химии	292
Дробный метод анализа в токсикологической химии	293
§ 3. Дробное обнаружение, определение и токсикологическое значение отдельных катионов	297
Исследование осадка после минерализации серной и азотной кислотами (BaSO_4 , PbSO_4)	297
Свинец	297
Тетраэтилсвинец	305
Барий	308
Исследование минерализата после отделения осадка (BaSO_4 , PbSO_4)	311
Марганец	311
Хром	314
Серебро	316
Медь	318
Сурьма	323
Мышьяк	325
Висмут	334
Кадмий	337
Цинк	339
Таллий	341
Ртуть	342
Схема дробного химико-токсикологического анализа минерализата на «металлические» яды	349
Глава V. Изолирование, обнаружение и определение веществ после их извлечения из биологического материала диализом (извлечением водой)	354
§ 1. Изолирование кислот, щелочей, солей ядовитых кислот	354
§ 2. Исследование диализата	355
Минеральные кислоты	355
Едкие щелочи	359
Щелочные соли	360
Глава VI. Некоторые ядовитые вещества, требующие особых (частных) методов изолирования	363
Фтористые соли (фториды)	363
Кремнефтористые соли (фторосиликаты)	365
Ядовитые газообразные вещества	366
Галогены и хлорамины	370
Хлорамины	371