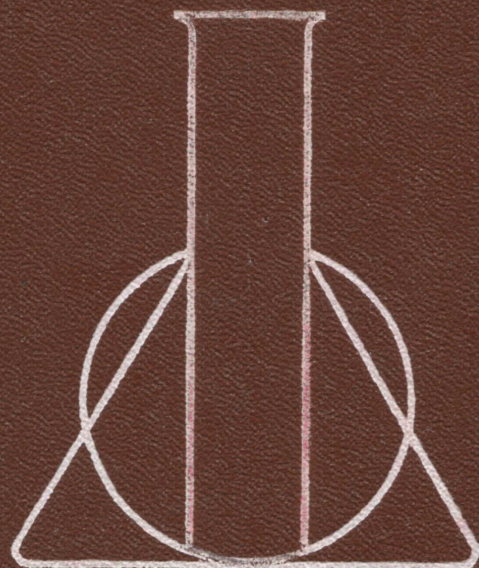


В. Ф. КРАМАРЕНКО

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ



В. Ф. КРАМАРЕНКО
ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ
ХИМИЯ

В. Ф. КРАМАРЕНКО

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

*Допущено Главным управлением
учебных заведений Министерства
здравоохранения СССР
в качестве учебника для студентов
фармацевтических институтов
и фармацевтических факультетов
медицинских институтов*

К И Е В

ГОЛОВНОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
ИЗДАТЕЛЬСКОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ
«ВЫЩА ШКОЛА»

1989

ББК 58я73
К78
УДК 615.9 : 54 (075.8)

Рецензенты: д-р фармац. наук *А. С. Квач* (Курский государственный медицинский институт) и канд. фармац. наук доц. *В. В. Михно* (Запорожский медицинский институт)

Редакция литературы по химии, горному делу и металлургии
Редактор *Т. В. Матийко*

Крамаренко В. Ф.

К78 Токсикологическая химия.— К.: Выща шк. Головное изд-во, 1989.— 447 с., 10 ил., 9 табл.— Библиогр.: 29 назв.

ISBN 5—11—000148—0

В учебнике освещены общие вопросы токсикологической химии, приведена классификация токсикологически важных веществ в зависимости от способа их выделения из биологического материала, описаны методы выделения ядовитых и сильнодействующих веществ, а также способы их обнаружения и количественного определения. Для обнаружения некоторых токсических веществ приведены методики экспресс-анализа.

Для студентов фармацевтических институтов и фармацевтических факультетов медицинских институтов. Может быть использован экспертами-химиками судебно-химических лабораторий.

К 4107030000—036 269—89
М211(04)—89

ББК 58я73

ISBN 5—11—000148—0

© Издательское объединение
«Выща школа»,
1989

§ 1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ, ЕЕ СВЯЗЬ С ДРУГИМИ ДИСЦИПЛИНАМИ

Токсикологическая химия — наука, изучающая методы выделения токсических веществ из различных объектов, а также методы обнаружения и количественного определения этих веществ.

Токсикологическая химия возникла из потребностей судебно-медицинской токсикологии, изучающей умышленные, случайные и другие отравления. Судебно-медицинская токсикология является одним из разделов судебной медицины.

Для установления причин отравлений судебно-медицинским экспертам необходимы данные химического исследования внутренних органов трупов и биологических жидкостей (крови, мочи) на наличие ядовитых веществ. Обнаружение и определение количества ядов в указанных объектах является одним из важных доказательств отравлений.

Еще несколько столетий тому назад наука, изучающая методы исследования ядов во внутренних органах, в биологических жидкостях и других объектах, получила название *судебной химии*.

С развитием химии, химической промышленности и фармации увеличилось число фармацевтических препаратов и веществ, применяемых в медицине и в различных отраслях народного хозяйства. Многие из этих веществ оказались токсичными. В определенных условиях эти вещества могут быть причиной отравлений.

Некоторые вещества, вырабатываемые химической промышленностью, могут загрязнять окружающую среду и вызывать отравления. Источником отравлений могут быть и сточные воды промышленных предприятий, загрязняющие водоемы, вода которых употребляется населением.

Число токсических веществ значительно увеличивается за счет широкого применения ядохимикатов (пестицидов) для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур. Некоторые ядохимикаты, которыми обрабатывают растения, накапливаются в овощах, фруктах и других продуктах растительного происхождения, употребляемых населением в пищу. Отдельные ядохимикаты накапливаются в молоке и тканях животных, поедающих растения, обработанные этими веществами. Употребление людьми молока и мяса таких животных может быть причиной отравле-

ний. Ядохимикаты, смываемые с поверхности растений дождевыми водами, могут поступать в почву, а затем в водоемы и вызывать отравления.

В последнее время в технике широко используются различные жидкости для обеспечения нормальной работы двигателей и для других целей. Некоторые жидкости применяются в быту для борьбы с грызунами и насекомыми. Жидкости, применяемые в технике и в быту, при неумелом обращении с ними могут быть причиной отравлений.

Таким образом, в связи с химизацией народного хозяйства значительно увеличилось число ядовитых веществ и объектов судебно-химического анализа. Традиционные объекты судебно-химического анализа (органы трупов, биологические жидкости, остатки пищи, лекарственные вещества) дополнились новыми объектами, к числу которых относятся предметы домашнего обихода, ядохимикаты, технические жидкости, пищевые добавки, косметические средства и др.

В связи с увеличением числа объектов исследования и номенклатуры исследуемых соединений судебная химия получила название *токсикологической химии*.

Токсикологическая химия изучает методы исследования значительно большего числа токсических веществ и объектов, содержащих эти вещества, чем судебная химия. В настоящее время судебная химия является одним из больших и важных разделов токсикологической химии.

Большое значение имеет токсикологическая химия в диагностике отравлений и в борьбе с преступностью. Заключение химиков-токсикологов о наличии и количестве ядов в исследуемых объектах оказывают большую помощь судебно-медицинским экспертам (для установления причин отравлений) и судебно-следственным органам в раскрытии преступлений, укреплении социалистической законности и правопорядка.

Токсикологическая химия имеет и профилактическую направленность. Заключение химиков-токсикологов, гигиенистов, фармакологов и специалистов других отраслей науки о высокой токсичности отдельных фармацевтических препаратов и веществ, применяемых в народном хозяйстве, являются основанием для постановки вопроса об изъятии этих веществ из употребления или об изменении условий хранения и порядка отпуска их населению.

Результаты химико-токсикологических и санитарно-гигиенических исследований воздуха и сточных вод промышленных предприятий, содержащих токсические вещества, используются органами санитарной охраны для возбуждения ходатайства перед соответствующими органами о необходимости строительства или реконструкции очистных сооружений.

Пользуясь методами токсикологической химии, устанавливают и контролируют предельно допустимые концентрации (ПДК) ядовитых веществ в воде и воздухе. Указанные методы

используются для нормирования остаточных количеств пестицидов и некоторых других токсических веществ в продуктах питания и т. д.

Данные о токсичности отдельных химических веществ используются для санитарно-просветительной работы среди населения, для разъяснения правил обращения с токсическими веществами и разработки мероприятий, направленных на предупреждение отравлений этими соединениями.

На современном этапе развития токсикологической химии перед ней ставятся следующие задачи:

1. Разработка новых и усовершенствование уже применяемых методов изолирования токсических веществ из соответствующих объектов.

2. Разработка эффективных методов очистки вытяжек, полученных из объектов химико-токсикологического анализа.

3. Внедрение в практику химико-токсикологического анализа новых чувствительных и специфических реакций и методов (хроматографии, спектроскопии и др.) обнаружения токсических веществ, выделенных из соответствующих объектов.

4. Разработка и внедрение в практику химико-токсикологического анализа чувствительных методов количественного определения токсических веществ.

5. Изучение метаболизма токсических веществ в организме и разработка способов анализа метаболитов.

Химико-токсикологический анализ. Иногда отождествляют понятия «токсикологическая химия» и «химико-токсикологический анализ».

Токсикологическая химия — это наука, которая разрабатывает новые и совершенствует уже существующие методы определения ядовитых веществ в различных объектах, дает теоретическое обоснование этих методов.

Химико-токсикологический анализ представляет собой совокупность научно обоснованных методов, применяемых на практике для выделения, обнаружения и количественного определения токсических веществ.

Связь токсикологической химии с другими дисциплинами. Токсикологическая химия относится к фармацевтическим дисциплинам, изучаемым в фармацевтических институтах и на фармацевтических факультетах медицинских институтов. Токсикологическая химия находится в тесной связи с рядом дисциплин. Она связана также с судебной медициной. Результаты химико-токсикологического анализа используются судебными медиками для установления яда, вызвавшего отравление, и причин смерти.

Токсикологическая химия связана с фармакологией, изучающей действие лекарственных препаратов, и токсикологией, которая изучает действие ядов на организм людей и животных. В некоторых случаях фармакологические пробы используются в химико-токсикологическом анализе для обнаружения ядов (см. гл. V, § 7).

Реакции и методы аналитической химии широко используются в токсикологической химии для обнаружения и количественного определения ядов.

Отдельные фармацевтические препараты могут быть причиной отравлений. Для обнаружения этих препаратов при химико-токсикологическом анализе в ряде случаев применяются методы фармацевтического анализа. При химико-токсикологическом анализе частей растений, вызвавших отравление, применяются фармакогностические методы.

Токсикологическая химия связана с биологической химией и рядом других дисциплин, которые изучают процессы метаболизма лекарственных веществ и ядов.

В определенной степени токсикологическая химия связана и с рядом других дисциплин, изучаемых в фармацевтических институтах и на фармацевтических факультетах.

§ 2. КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

В литературе отсутствуют точные данные о времени зарождения в России токсикологической (судебной) химии как науки. Имеются лишь сведения, согласно которым первые химические исследования, имеющие судебно-химический характер, проводились в России еще в XV столетии. В то время еще не было химических лабораторий для исследования различных объектов на наличие ядов. Судебно-химические исследования имели случайный характер и выполнялись в аптеках.

В конце XVI — начале XVII в. в России был учрежден Аптекарский приказ (данные о точной дате учреждения Аптекарского приказа противоречивы), являющийся высшим медицинским административным учреждением допетровской Руси. Аптекарский приказ руководил врачебным и аптечным делом в России. В его ведении находилась лаборатория, в которой изготовлялись лекарственные препараты, напитки, водка и др. В той же лаборатории и в аптеках изредка производились и отдельные судебно-химические исследования. Однако и в период Аптекарского приказа судебно-медицинские и судебно-химические экспертизы не были узаконены.

Первым документом, узаконившим судебно-медицинскую экспертизу в России, был Воинский устав, изданный Петром I в 1716 г. Как указывает М. Д. Швайкова, судебно-химическая экспертиза в России была, вероятно, узаконена вместе с судебно-медицинской. Однако и после издания Воинского устава вскрытие трупов производилось не повсеместно. Трупы вскрывались в Московском и Петербургском госпиталях, а затем вскрытия постепенно начали производить и в других городах России.

В 1797 г. во многих губерниях были учреждены врачебные управы, осуществлявшие руководство всей медицинской деятельностью, в том числе и обеспечивающие проведение судебно-меди-

цинских исследований. При этих управах была учреждена должность штатного фармацевта, который должен был производить химические исследования и обнаружение ядов. Лабораторий при врачебных управах не было. Поэтому штатные фармацевты производили исследование ядов в частных лабораториях или в аптеках.

Создание М. В. Ломоносовым в 1748 г. первой русской химической лаборатории явилось важным событием в развитии русской науки. Лаборатория оказала большое влияние на развитие химии вообще, в том числе и на развитие аналитической химии, методы которой широко использовались при судебно-химических анализах.

Несмотря на определенные успехи в области судебной химии, до начала XIX ст. она развивалась медленно. Научно-теоретический уровень методик, применяемых в экспертной практике, был низким. В то время не было квалифицированных кадров судебных химиков. Судебная химия не преподавалась в университетах и в других учебных заведениях. Из-за низкого уровня развития аналитической химии отсутствовали методики обнаружения многих ядов. Не было учебников и руководств по судебной химии.

XIX ст. характеризуется значительным улучшением состояния судебно-химических исследований. В 1808 г. при медицинском факультете Московского университета было открыто фармацевтическое отделение. В учебный план этого отделения был включен предмет «фармация». При изучении этого предмета особое внимание уделялось токсикологии и обнаружению ядов. Такое же отделение было открыто и в Петербурге при Медико-хирургической академии. Несколько позднее фармацевтические отделения были открыты и в других университетах.

С развитием фармацевтического образования в России выросли кадры ученых, труды которых обогатили судебную химию новыми методами анализа. Появились учебники и руководства по судебной химии.

Одним из первых русских ученых, обогативших судебную химию новыми реакциями и методами анализа, был А. П. Нелюбин (1785—1858), который по образованию был врачом и фармацевтом. Он заведовал кафедрой фармации в Медико-хирургической академии. А. П. Нелюбин выполнил большое количество анализов на наличие ядов. Он первый предложил метод разрушения биологического материала, содержащего «металлические яды», азотной кислотой. Им предложен способ обнаружения соединений мышьяка путем переведения их в мышьяковистый водород. Богатый опыт в области судебно-химического анализа А. П. Нелюбин обобщил в работе «Правила для руководства судебного врача при исследовании отравления», опубликованной в 1824 г. в Военно-медицинском журнале. В этой работе ученый уделил большое внимание исследованию ядов.

А. П. Нелюбин был автором руководства «Общая и частная судебно-медицинская и полицейская химия с присовокупле-

нием общей токсикологии или науки о ядах и противоядных средствах». В то время под полицейской химией понимали санитарно-химический анализ (анализ пищевых продуктов).

Видным ученым в области судебной химии был проф. А. А. Иовский (1796—1857). В Московском университете он читал лекции по общей и аналитической химии, фармакологии и токсикологии. А. А. Иовский был автором около 40 работ, посвященных различным разделам фармации. В 1834 г. вышла его книга «Руководство к распознаванию ядов, противоядий и важнейшему определению первых как в организме, так и вне оного посредством химических средств, названных реактивами».

Большой вклад в развитие фармации и судебной химии внес проф. Ю. К. Трапп (1814—1908), который был учеником А. П. Нелюбина. Во время работы в Медико-хирургической академии Ю. К. Трапп проводил анализы различных объектов на наличие ядов, занимался исследованием фальшивых подписей, чернильных пятен, обугленных ассигнаций и др.

Ю. К. Трапп был автором книг по судебной химии. В 1863 г. вышла его книга «Руководство для первых пособий при отравлении и для химического исследования ядов», а в 1877 г. — книга «Наставление к судебно-химическому исследованию».

Определенный вклад в развитие судебной химии внес профессор Дерптского (в настоящее время Тартуского) университета Г. Драгендорф (1836—1898). Он предложил реактив для обнаружения алкалоидов, разработал метод выделения алкалоидов из биологического материала, основанный на изолировании этих веществ водой, подкисленной серной кислотой. Г. Драгендорф издал учебник «Судебно-химическое открытие ядов» и был первым ученым, который из фармации выделил судебную химию и читал ее как самостоятельную дисциплину.

Ряд работ в области судебной химии выполнил Г. В. Струве (1822—1908), который был специалистом широкого профиля. Его работы посвящены развитию судебной, аналитической и биологической химии. Г. В. Струве предложил реакции обнаружения соединений мышьяка и фосфора с молибдатом, усовершенствовал способы обнаружения цианидов, морфина, стрихнина и некоторых других алкалоидов. Он выполнил ряд сложных экспертиз в области обнаружения ядов в биологическом материале. Часть его работ посвящена исследованию фальсификации пищевых продуктов и т. д.

В XIX ст. ряд важных исследований в области судебной химии выполнили ученые, которые работали в других областях химии. К ним относятся: Т. Е. Ловиц, Н. Н. Зинин, Д. И. Менделеев и др. Т. Е. Ловиц (1757—1804) выполнил ряд экспертиз для установления причин отравлений. Н. Н. Зинин (1812—1880) производил экспертизы, целью которых было установление недоброкачественности вин, определение наличия пятен крови на некоторых предметах, определение примесей в китайском чае и т. д. Он выполнил ряд экспертиз для установления причин отравлений.

Д. И. Менделеев (1834—1907) выполнил ряд экспертиз по заданию судебно-следственных органов. При медицинском департаменте Министерства внутренних дел много лет он был членом медицинского совета, являвшегося в то время высшей судебной экспертной инстанцией в России.

Большая роль в проведении исследований в области судебной химии принадлежит проф. С. П. Дворниченко, который обобщил данные собственных исследований и литературные данные в области судебно-химического анализа и в 1900 г. издал руководство по судебной химии.

Большая роль в развитии отечественной судебной химии принадлежит проф. А. П. Дианину (1851—1918). Более тридцати лет он работал в Медико-хирургической академии. За это время А. П. Дианин выполнил около 5000 анализов. Работу в академии он совмещал с работой в Медицинском департаменте Министерства внутренних дел. В 1904 г. А. П. Дианин был назначен главным судебно-химическим экспертом.

Великая Октябрьская социалистическая революция внесла коренные изменения во все области общественной жизни и в развитие науки в нашей стране. Изменилась организация судебно-медицинской и судебно-химической экспертизы. Судебно-медицинская экспертиза стала надежным помощником органов советского правосудия в укреплении социалистической законности.

В 1918 г. при Наркомате здравоохранения РСФСР был учрежден отдел медицинской экспертизы. Аналогичные отделы были созданы и при губернских органах здравоохранения. Через некоторое время были введены должности губернских и городских судебно-медицинских экспертов, а также были организованы губернские судебно-медицинские лаборатории.

В 1924 г. в Москве была создана центральная судебно-медицинская лаборатория, преобразованная в 1932 г. в Государственный научно-исследовательский институт судебной медицины. Для руководства судебно-медицинской и судебно-химической экспертизой в нашей стране в 1937 г. при Наркомздраве СССР была введена должность главного судебно-медицинского эксперта.

В 1934 г. Наркомздравом РСФСР по согласованию с прокуратурой РСФСР были утверждены «Правила судебно-медицинского и судебно-химического исследования вещественных доказательств». В 1939 г. Совет Народных Комиссаров СССР принял постановление «О мерах укрепления и развития судебно-медицинской экспертизы». В 1952 г. Министерством здравоохранения СССР по согласованию с Прокуратурой СССР, Министерством юстиции и Министерством государственной безопасности СССР утверждена «Инструкция о производстве судебно-медицинской экспертизы в СССР».

В 1957 г. Министерством здравоохранения СССР по согласованию с Прокуратурой СССР и Министерством внутренних дел

СССР были утверждены новые правила судебно-химической экспертизы вещественных доказательств в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий.

В 1962 г. был издан приказ министра здравоохранения СССР «О мерах улучшения судебно-медицинской экспертизы в СССР». В 1978 г. Министерством здравоохранения СССР утверждены новая инструкция о производстве судебно-медицинской экспертизы, положение о бюро судебно-медицинской экспертизы и о его должностных лицах. За последнее время кроме перечисленных выше документов утвержден ряд положений, направленных на улучшение качества судебно-медицинской и судебно-химической экспертизы в СССР.

Большая роль в дальнейшем развитии судебной химии принадлежит ряду отечественных ученых и высшим фармацевтическим учебным заведениям.

В 1920 г. на химико-фармацевтическом факультете Второго Московского университета и в Петроградском химико-фармацевтическом институте были созданы первые кафедры судебной химии, которые стали центром научных исследований в области судебно-химического анализа и центром подготовки экспертов-химиков. Несколько позже кафедры судебной химии были созданы и в других институтах.

Кафедру судебной химии в Ленинградском химико-фармацевтическом институте на протяжении ряда лет возглавлял проф. Л. Ф. Ильин (1872—1937). Он автор ряда работ по судебной химии. Под его руководством выполнено несколько диссертаций.

В развитии судебной химии определенная роль принадлежит проф. Н. И. Кромеру (1866—1941), преподававшему в Пермском фармацевтическом институте, и проф. Н. А. Валяшко (1871—1955). В течение 15 лет Н. А. Валяшко был консультантом химического отделения Харьковского научно-исследовательского института судебной экспертизы Министерства юстиции. За это время он опубликовал ряд работ, посвященных судебно-химическому анализу. Под руководством проф. Н. А. Валяшко выполнила и защитила кандидатскую диссертацию Т. В. Марченко, которая долгие годы была заведующей кафедрой судебной химии Харьковского фармацевтического института.

Проф. А. В. Степанов (1872—1946) создал и возглавил кафедру судебной химии в Московском фарминституте. Он был одним из организаторов этого института.

Научная и педагогическая деятельность А. В. Степанова относится к судебной и органической химии. Он разработал метод определения хлорпроизводных органических соединений, который и в настоящее время широко используется при анализе органических галогенсодержащих веществ. А. В. Степанов предложил метод минерализации биологического материала смесью нитрата аммония и серной кислоты. Совместно с М. Д. Швайковой он разработал скоростной метод выделения алкалоидов из пищевых продуктов растительного происхождения. Им были опубликова-

ны работы, посвященные судебно-химическому анализу, издан учебник по судебной, органической и аналитической химии. Его учебник «Судебная химия» издавался четыре раза.

С 1937 по 1978 г. кафедру судебной химии в Московском фармацевтическом институте (затем на факультете Первого Московского мединститута) возглавляла профессор М. Д. Швайкова (1905—1978) — ученица проф. А. В. Степанова.

Область научных исследований М. Д. Швайковой велика. Совместно с проф. А. В. Степановым она предложила скоростной метод выделения алкалоидов из пищевых продуктов растительного происхождения. М. Д. Швайкова является основоположником применения метода микрокристаллоскопии в судебно-химическом анализе, под ее руководством выполнены также исследования в области судебно-химического анализа «металлических ядов», алкалоидов, барбитуратов и многих других токсических соединений. Это является большим вкладом в судебно-химический анализ.

Большая роль в развитии судебной медицины и судебной химии принадлежит Научно-исследовательскому институту судебной медицины МЗ СССР, который был организован в 1932 г. Институт руководит научно-исследовательской работой в области судебной медицины и судебной химии, а также выполняет сложные и повторные экспертизы по заданию судебно-следственных органов.

Сотрудниками химического отдела этого института разработан метод количественного определения ртути в биологическом материале, метод выделения алкалоидов из биологического материала, основанный на изолировании их водой, подкисленной щавелевой кислотой, разработан и внедрен в практику дробный метод судебно-химического исследования «металлических ядов», разработаны методы судебно-химического анализа ряда гликозидов; выполняются исследования по анализу ядохимикатов и других токсических веществ, производных фенотиазина.

Сотрудниками химического отдела Научно-исследовательского института судебной медицины издан ряд методических писем и методических указаний, посвященных исследованию ядовитых веществ в трупном материале. Методики, изложенные в этих письмах, широко используются в судебно-химических лабораториях СССР.

Определенный вклад в развитие токсикологической химии внесли кафедры Львовского медицинского института, Ташкентского и Пятигорского фармацевтических институтов, а также другие учебные заведения.

В 1939 г. на фармацевтическом факультете Львовского мединститута была организована кафедра судебной (токсикологической) химии. С 1948 г. кафедру возглавил проф. В. Ф. Крамаренко. Научным направлением кафедры является разработка методов химико-токсикологического анализа алкалоидов, их синтетических аналогов и барбитуратов. В. Ф. Крамаренко является

автором около 200 научных работ, посвященных применению химических, физических и физико-химических методов анализа (фотоколориметрия, спектрофотометрия, хроматография в тонких слоях сорбентов, гель-хроматография, газожидкостная хроматография и др.) в токсикологической химии. Им предложен метод выделения алкалоидов из биологического материала, основанный на изолировании их водой, подкисленной серной кислотой.

Большая роль в развитии токсикологической химии в нашей стране принадлежит химическому отделу (зав. отделом А. Ф. Рубцов) Государственного научно-исследовательского института судебной медицины Минздрава СССР. В этом институте разработан ряд новых методик исследования токсических веществ. Изданы методические указания по исследованию нескольких ядов в объектах, подвергаемых химико-токсикологическому анализу.

В послевоенные годы достигнуты успехи в подготовке научных кадров по токсикологической (судебной) химии. Так, в Московском фармацевтическом институте, а затем на фармфакультете Первого Московского медицинского института под руководством проф. М. Д. Швайковой выполнено и защищено шесть докторских и сорок кандидатских диссертаций. На этой же кафедре под руководством доц. Б. Н. Изотова выполнено и защищено 12 кандидатских диссертаций.

Во Львовском медицинском институте под руководством проф. В. Ф. Крамаренко подготовлено и защищено пять докторских и 31 кандидатская диссертация. На той же кафедре под руководством проф. В. И. Поповой защищено четыре кандидатские диссертации. Под руководством доцента А. Ф. Рубцова защищено девять кандидатских диссертаций. Такое же количество диссертаций защищено в Ташкентском фармацевтическом институте под руководством проф. Л. Т. Икрамова.

На кафедре токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института выполнен ряд исследований, посвященных в основном анализу ядохимикатов.

Исследования в области анализа токсических веществ выполняются на кафедрах токсикологической химии фармацевтических и других институтов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что изучает токсикологическая химия?
2. Почему судебная химия стала называться токсикологической?
3. Каковы основные задачи токсикологической химии на современном этапе ее развития?
4. Что представляет собой химико-токсикологический анализ?
5. Связь токсикологической химии с другими дисциплинами.
6. Какова роль А. П. Нелюбина, А. А. Иовского, Ю. К. Траппа, Г. Драгендорфа, А. В. Степанова, М. Д. Швайковой и других отечественных и советских ученых в развитии токсикологической (судебной) химии?

Глава I

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Результаты химико-токсикологического анализа зависят от правильного выбора объектов исследования, соблюдения правил химико-токсикологического анализа биологического материала на наличие токсических веществ, правильного выбора методов исследования и некоторых других факторов.

§ 1. ОБЪЕКТЫ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА. Вещественные доказательства

Разнообразие объектов исследования является одной из характерных особенностей химико-токсикологического анализа. Объектами химико-токсикологического анализа, подлежащими исследованию на наличие ядовитых веществ, могут быть органы трупов, моча и кровь трупов, рвотные массы, экскременты, волосы, ногти, промывные воды желудка, остатки пищи, напитки, пестициды, части растений, обработанные пестицидами, вода водоемов, пробы воздуха промышленных предприятий, почва, предметы домашнего обихода, одежда и др.

При таком разнообразии объектов важное значение имеет правильный выбор методов исследования, который зависит от характера объектов, поступивших на исследование. Применяемые для этой цели методы отличаются друг от друга способами изолирования токсических веществ из исследуемых объектов. Так, например, методы определения солей тяжелых металлов в воде не могут быть использованы для определения этих веществ в органах трупов. Различны также методы определения пестицидов в продуктах растительного происхождения и в почве, методы определения алкалоидов в растениях и в органах трупов. Таких примеров можно привести множество.

В зависимости от характера объектов исследования и тех вопросов, которые ставятся перед химиками-токсикологами, анализ соответствующих объектов на наличие ядовитых веществ может производиться в лабораториях промышленно-санитарной химии, в химико-токсикологических лабораториях центров по лечению острых отравлений, в судебно-химических лабораториях бюро судебно-медицинской экспертизы и др.

В химико-токсикологических лабораториях центров по лечению острых отравлений производится исследование мочи и крови человека, рвотных масс, промывных вод желудка, диализатов, полученных после перитонниального диализа, и других объектов на наличие токсических веществ. Для исследования токсических веществ в указанных объектах в лабораториях центров по лечению острых отравлений применяются главным образом экспресс-методы, с помощью которых результаты исследований можно получить в наиболее короткое время. Срочность выполнения этих анализов диктуется тем, что результаты химических исследований необходимы лечащему врачу для уточнения диагноза и срочного принятия необходимых мер с целью обезвреживания яда в организме и лечения больного.

В тех местностях, на территории которых отсутствуют центры по лечению острых отравлений, по заданию органов здравоохранения в судебно-химические лаборатории могут быть направлены на исследование перечисленные выше объекты.

В лабораториях промышленно-санитарной химии производится исследование воздуха и сточных вод промышленных предприятий на наличие ядовитых веществ. В зависимости от обстоятельств указанные объекты по решению судебно-следственных органов могут быть направлены на исследование и в судебно-химические лаборатории бюро судебно-медицинской экспертизы.

Значительную группу объектов химико-токсикологического анализа составляют внутренние органы трупов, биологические жидкости (кровь, моча трупов), волосы, ногти, растения, обработанные пестицидами, лекарственные вещества, одежда, предметы домашнего обихода и другие предметы, которые по требованию судебно-следственных органов подвергаются судебно-химическому исследованию на наличие ядов. Такие анализы проводятся химиками-экспертами в судебно-химических лабораториях бюро судебно-медицинской экспертизы.

Согласно статьи 78 Уголовно-процессуального кодекса РСФСР (УПК РСФСР) или соответствующих статей УПК других союзных республик, экспертиза назначается в случаях, когда при проведении дознания, предварительного следствия и при судебном разбирательстве необходимы специальные познания в науке, технике, искусстве или ремесле.

Вещественные доказательства. Объекты, направляемые судебно-следственными органами в лаборатории для судебно-химического исследования, называются *вещественными доказательствами*. Понятие вещественные доказательства относится не только к объектам судебно-химического анализа. Согласно статьи 83 УПК РСФСР (1977 г.), вещественными доказательствами являются предметы, которые служили орудиями совершения преступления и 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 обна-

ружению преступления, установлению фактических обстоятельств дела, выяснению виновных либо к опровержению обвинения или смягчения вины обвиняемого.

Перечень объектов (вещественных доказательств), направляемых на судебно-химическое исследование, предусмотрен приказом министра здравоохранения СССР от 10 апреля 1962 г. Согласно приложению 6 к этому приказу, согласованному с прокуратурой СССР, при подозрении на отравление должны быть взяты и направлены на судебно-химическое исследование соответствующие органы, части трупа и выделения человеческого организма. Комплекс объектов, направляемых на исследование, в каждом отдельном случае определяется характером предполагаемого отравления.

Внутренние органы из трупа взрослого человека извлекаются в количества не менее 2 кг. Их не следует мыть водой и подвергать загрязнению химическими веществами и механическими примесями.

При подозрении на отравление неизвестным ядом должны быть взяты в отдельные банки: желудок с содержимым, по одному метру тонкой и толстой кишок с содержимым из наиболее измененных участков, не менее одной трети наиболее полнокровных участков печени и желчный пузырь с содержимым, одна почка и вся моча, одна треть головного мозга, сердце с содержащейся в нем кровью, селезенка и не менее одной четверти наиболее полнокровных участков легких.

При подозрении на отравление путем введения яда через влагалище, прямую кишку, под кожу или внутримышечно кроме перечисленных объектов на судебно-химическое исследование дополнительно направляют соответственно матку с влагалищем, прямую кишку с содержимым, участки кожи и мышц из мест предполагаемого введения вещества.

При подозрении на хроническое отравление соединениями мышьяка на судебно-химическое исследование дополнительно направляются волосы, ногти и плоские кости.

При судебно-медицинской экспертизе эксгумированного трупа кроме внутренних органов (в отдельных банках) на судебно-химическое исследование направляются: по 1 кг земли, взятой из шести участков (непосредственно под гробом, над гробом, у боковых поверхностей и концов гроба). На исследование направляются также предметы, находящиеся в гробу, кусок доски дна гроба (размером 400 см²).

Внутренние органы, части трупа и другие объекты направляются на исследование в отдельных чистых и сухих стеклянных широкогорлых банках. Использование металлической или керамической посуды недопустимо.

Консервирование объектов исследования какими-либо веществами запрещается. Однако если транспортировка внутренних органов производится в жаркое время года и может длиться свыше пяти суток, то допускается консервирование (за исклю-

чением случаев с подозрением на отравление спиртами и нитритами) ректифицированным этиловым спиртом. При этом слой указанного спирта над внутренними органами в банках должен быть высотой не менее чем 1 см. Одновременно с консервированными внутренними органами в лабораторию обязательно должна быть направлена контрольная проба спирта в количестве до 300 мл, взятая из той же тары, что и для консервирования органов.

Банки после их заполнения сразу же герметически закрываются притертыми стеклянными пробками, затем обертываются чистой бумагой, обвязываются шпагатом или прочной ниткой и опечатываются сургучной печатью так, чтобы банки нельзя было открыть без нарушения целостности печати. На каждую банку наклеивается бумажная этикетка с указанием номера банки, фамилии, имени и отчества умершего, названием содержимого банки, даты и номера акта судебно-медицинского исследования трупа, фамилии судебно-медицинского эксперта, производившего исследование трупа.

Одновременно с направлением в судебно-химическую лабораторию перечисленных объектов направляется сопроводительное письмо судебно-медицинского эксперта или постановление следователя о назначении экспертизы. В этих документах должны быть кратко указаны обстоятельства дела, фамилия, имя, отчество и возраст умершего, каким ядом могло быть вызвано отравление, вопросы, подлежащие разрешению при судебно-химическом анализе, и т. д.

§ 2. ОСОБЕННОСТИ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Химико-токсикологический анализ имеет ряд особенностей. Для обнаружения и количественного определения токсических веществ в химико-токсикологическом анализе используется ряд реакций и методов, применяемых в аналитической и фармацевтической химии. Однако многие эти реакции и методы, ввиду малой чувствительности или неспецифичности, непригодны для целей химико-токсикологического анализа.

Химико-токсикологический анализ характеризуется разнообразием объектов исследования, содержащих незначительные количества токсических веществ. Эти вещества являются микрокомпонентами в большом количестве биологического материала. Прежде чем приступить к обнаружению и количественному определению токсических веществ, необходимо выделить их из соответствующих объектов. Выбор методов выделения токсических веществ зависит от характера объекта исследования. При использовании неподходящего метода выделения токсического вещества из исследуемого объекта оно может быть частично или полностью потеряно в ходе химико-токсикологического анализа. Причем в ряде случаев для выделения одного и того же вещества из различных объектов необходимо применять разные методы.

Одной из особенностей химико-токсикологического анализа является и то, что наряду с исследованием веществ, вызвавших отравление, необходимо выделять из биологического материала и определять их метаболиты.

Учитывая, что в трупном материале содержится незначительное количество вещества, вызвавшего отравление, для обнаружения этого вещества необходимо применять чувствительные реакции. Однако при использовании высокочувствительных реакций в вытяжках из биологического материала можно обнаружить не только ядовитое вещество, вызвавшее отравление, но и некоторые вещества (соединения металлов), являющиеся составной частью клеток и тканей организма (см. табл. 7), а также лекарственные вещества, принятые перед смертью в терапевтических дозах с лечебной целью. Поэтому эксперт-химик должен уметь правильно оценить результаты применяемых им реакций обнаружения исследуемых веществ.

§ 3. ОСМОТР ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ИХ СВОЙСТВ

В ряде случаев результаты наружного осмотра объектов исследования, обнаружение в них инородных включений, определение рН среды, запаха и окраски объектов позволяют предположить, чем произошло отравление, и включить в план химико-токсикологического анализа исследование предполагаемого вещества.

Наличие инородных включений. При осмотре содержимого желудка невооруженным глазом, а затем с помощью лупы или микроскопа в нем могут быть обнаружены фарфоровидные крупинки оксида мышьяка (III), призматические кристаллы нитрата стрихнина, семена или кусочки ядовитых растений и др. Обнаруженные подозрительные инородные включения отбирают пинцетом и производят их исследование.

Исследование отобранных кусочков растений, грибов, семян, порошка индийской конопли и других инородных включений растительного происхождения должны производить лица, имеющие познания в области фармакогнозии.

Запах объектов исследования. Иногда специфический запах содержимого желудка может указывать на наличие определенного вещества, вызвавшего отравление. Так, например, запах горького миндаля указывает на возможное отравление цианидами. Содержимое желудка, имеющее запах пиридиновых оснований, указывает на возможное отравление денатурированным спиртом. При отравлении фенолом содержимое желудка имеет запах этого вещества. Характерный запах может иметь содержимое желудка и при отравлении другими пахнущими веществами.

Запах внутренних органов, в том числе и содержимого желудка, можно определять тогда, когда эти объекты не подверг-

лись гниlostным изменениям. Запах вещества, вызвавшего отравление, в загнивших объектах маскируется запахом продуктов гниения (сероводорода, аммиака и др.).

Окраска объекта. Определение окраски объектов исследования (главным образом окраски содержимого желудка) имеет определенное значение для предположительного заключения о наличии вещества, вызвавшего отравление.

Желтая окраска объектов указывает на возможное отравление пикриновой кислотой, акрихином, хроматами, азотной кислотой, которая дает окраску с белками стенок желудка, некоторыми анилиновыми красителями и др.

Зеленая окраска указывает на возможное отравление солями меди, соединениями мышьяка (парижская зелень), некоторыми красителями и др.

Черная окраска слизистой желудка указывает на возможное отравление концентрированной серной кислотой.

Розовая окраска содержимого желудка может быть после приема внутрь сулемы, окрашенной эозином.

Определение pH среды. Определение pH среды содержимого желудка имеет большое значение для предварительного решения вопроса о веществах, которые могли вызвать отравление.

Кислотность и щелочность среды объектов исследования определяют индикаторами. В качестве индикаторов для определения pH содержимого желудка и других объектов исследования применяют лакмус (интервал pH перехода красной окраски в синюю 5,0—8,0), конго красный (интервал pH перехода сине-фиолетовой окраски в красную 3,0—5,2), фенолфталеин (интервал pH перехода бесцветного раствора в красный 8,2—10,0). При использовании этих индикаторов в основном применяются не их растворы, а полоски бумажек, пропитанных соответствующими растворами индикаторов.

С помощью индикаторных бумажек, пропитанных фенолфталеином, лакмусом и конго красным, можно установить только реакцию среды. Однако эти индикаторы не позволяют ответить на вопрос: какой pH имеют исследуемые объекты? Поэтому определение кислотности и щелочности среды с помощью бумажек, пропитанных универсальным индикатором, имеет преимущество перед определением среды с помощью бумажек, пропитанных лакмусом, конго красным и фенолфталеином.

Для определения pH среды небольшое количество исследуемого объекта измельчают, вносят в пробирку, прибавляют дистиллированную воду и хорошо взбалтывают. Водную вытяжку отделяют от твердого осадка. В полученной водной вытяжке определяют кислотность или щелочность среды с помощью индикаторных бумажек.

Изменение сине-фиолетовой окраски индикаторной бумажки, пропитанной раствором конго красного, в красную указывает на наличие в исследуемом объекте минеральных кислот или больших количеств органических кислот. При наличии указанных кислот

среда имеет $pH=3,0$ и ниже (по универсальному индикатору). Слабокислую реакцию ($pH=4,0...6,5$) могут иметь объекты за счет кислотного брожения, а также объекты, содержащие малые количества органических кислот, солей некоторых тяжелых металлов, при гидролизе которых среда становится слабокислой.

Для определения щелочной реакции водных вытяжек из биологического материала применяют индикаторные бумажки, пропитанные раствором фенолфталеина или универсальным индикатором. Красная окраска бумажки, пропитанной фенолфталеином, указывает на наличие щелочей в водной вытяжке из биологического материала. Щелочная среда водных вытяжек может быть обусловлена наличием в биологическом материале едких щелочей, карбонатов щелочных металлов, аммиака, легко гидролизующихся солей и других соединений.

Чтобы установить наличие едких щелочей в водных вытяжках из биологического материала, поступают так: 1—2 мл водной вытяжки вносят в пробирку, прибавляют 1—2 капли спиртового раствора фенолфталеина (1 : 1000). Если водная вытяжка имеет щелочную реакцию, то при наличии фенолфталеина она приобретает розовую или красную окраску. Затем к окрашенному раствору прибавляют 3—5 капель 10 %-го раствора нитрата или хлорида бария. Если при этом сохраняется розовая или красная окраска раствора, то это свидетельствует о наличии едких щелочей в биологическом материале. Если же красная окраска раствора исчезает и образуется белый осадок или муть, то это свидетельствует о наличии карбонатов.

Для определения аммиака в исследуемом биологическом материале проводят следующие опыты: в коническую колбу вместимостью 50 мл вносят немного исследуемого объекта (содержимое желудка, рвотные массы). Колбу закрывают корковой пробкой, к нижней поверхности которой прикреплены три индикаторные бумажки: смоченная водой красная лакмусовая бумажка, бумажка, смоченная щелочным раствором ацетата свинца, и бумажка, смоченная щелочным раствором сульфата меди. Если в исследуемом объекте содержится аммиак, то смоченная водой красная лакмусовая бумажка и бумажка, смоченная щелочным раствором сульфата меди, синеют.

При наличии сероводорода в исследуемом объекте бумажка, смоченная щелочным раствором ацетата свинца, чернеет.

Наличие в исследуемом объекте аммиака и сероводорода свидетельствует о происходящих процессах гниения. Поэтому исследование биологического материала на наличие аммиака производить невозможно.

Таким образом, определение pH исследуемого объекта позволяет включить минеральные кислоты, едкие щелочи и аммиак в план химико-токсикологического анализа или исключить их из этого плана.

Наличие консервантов в объектах. Выше было указано, что консервирование объектов химико-токсикологического анализа

этиловым спиртом допускается только в особых случаях (см. гл. I, § 1).

Консервирование объектов химико-токсикологического анализа формалином и фенолом не допускается, так как эти вещества относятся к числу ядов, на наличие которых должно производиться исследование биологического материала при отравлении неизвестными соединениями. Поэтому, приступая к химико-токсикологическому анализу, необходимо знать, есть ли в объектах анализа консерванты и какие?

По ряду причин консервирование биологического материала этиловым спиртом тоже является нежелательным. Этиловый спирт может быть причиной отравления. При консервировании биологического материала этим спиртом исключается возможность определения его как вещества, вызвавшего отравление. Кроме этого, наличие в биологическом материале этилового спирта как консерванта мешает разрушению биологического материала при исследовании его на наличие металлических ядов. Поэтому перед разрушением таких объектов необходимо освободить их от этилового спирта.

Если в химико-токсикологическую лабораторию присланы объекты исследования, консервированные фенолом, формальдегидом или другими веществами, то эксперт-химик должен составить акт о нарушении правил направления объектов на химико-токсикологический анализ и отправить его судебно-следственным органам, назначившим экспертизу.

§ 4. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ПРОБЫ В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

В настоящее время известны сотни веществ, которые могут быть причиной отравлений. Для исследования биологического материала, поступившего в химико-токсикологические (судебно-химические) лаборатории, на каждое вещество потребовалось бы много времени и очень большое количество анализируемых объектов. Чтобы рационально расходовать биологический материал, присланный на исследование, и сократить время анализа химик-токсиколог (судебный химик) должен составить хорошо продуманный план исследования и исключить многие вещества из этого плана.

Для составления плана химико-токсикологического анализа большое значение имеют результаты предварительных проб на наличие токсических веществ в исследуемых объектах. На основании результатов предварительных проб можно исключить ряд веществ из плана химико-токсикологического анализа и предположить, какие вещества могут быть в биологическом материале.

Положительный результат предварительных проб указывает на то, что в исследуемом объекте может быть предполагаемое вещество или группа веществ, которые дают такие же реакции.

На основании только предварительных проб нельзя сделать окончательный вывод о наличии предполагаемого вещества в исследуемом объекте. Для этой цели в ходе химико-токсикологического анализа необходимо провести дополнительные исследования на это вещество с помощью соответствующих реакций и методов. Поэтому при положительных результатах предварительных проб на определенные вещества исследование этих веществ включается в план химико-токсикологического анализа.

При отрицательном результате предварительных проб на соответствующие вещества дальнейшее исследование их не проводят и не включают в план химико-токсикологического анализа. Таким образом, предварительные пробы в химико-токсикологическом анализе имеют определенное значение только при их отрицательном результате.

В химико-токсикологическом анализе предварительные пробы выполнялись еще во второй половине прошлого столетия. В то время предварительные пробы производились только при исследовании порошков, настоек и ряда других веществ, которые могли быть причиной отравлений. Применяемые в то время предварительные пробы позволяли установить принадлежность ядовитых веществ к органическим или неорганическим соединениям, определять «металлические яды» по окраске пламени или по окраске «перлов буры». Кислоты и щелочи определяли по изменению окраски индикаторов и т. д.

Несколько десятилетий тому химики-токсикологи начали разрабатывать способы выполнения предварительных проб на наличие ядовитых веществ в моче, крови и плазме.

В разных литературных источниках предварительные пробы, применяемые в химико-токсикологическом анализе, встречаются под различными названиями. В немецкой литературе их называют *Vorproben* (предварительные пробы), в английской — *Screening tests* (скрининг тесты). К сожалению, в последнее время в нашей стране некоторые химики-токсикологи отказываются от всем понятного русского выражения «предварительные пробы», а предпочитают пользоваться термином «скрининг».

Выполнение предварительных проб на многие вещества описано в руководстве по химико-токсикологическому анализу Е. Г. Кларка. Ниже в соответствующих разделах книги мы приводим эти пробы на наличие ряда токсических веществ в моче, крови или в плазме. К числу этих веществ относятся: метиловый и этиловый спирты, хлороформ, производные алифатических углеводородов, барбитураты, салициловая кислота, кодеин, аминазин, диазепам, ноксирон и др.

Описанные в соответствующих разделах книги предварительные пробы могут быть использованы и в качестве экспресс-методов анализа крови, мочи, промывных вод желудка лиц, поступивших в лечебные учреждения по поводу острых отравлений неизвестным ядом. Результаты исследования указанных объек-

тов с помощью экспресс-методов на неизвестные яды необходимо подтвердить исследованиями с помощью других реакций и методов.

Указанные предварительные пробы на наличие токсических веществ в моче и крови являются чувствительными, но не специфическими. Ввиду высокой чувствительности этих проб в биологических жидкостях можно обнаружить не только токсические, но и терапевтические дозы принятых веществ. На все эти вещества в качестве предварительных проб предложены цветные реакции. К числу предварительных проб относятся и результаты обнаружения токсических веществ методом микродиффузии, а также результаты осмотра объектов исследования и определения некоторых их свойств (см. гл. I, § 3).

При исследовании токсических веществ в биологическом материале в качестве «скрининга» Г. М. Родионова рекомендует метод хроматографии в тонких слоях сорбентов. Некоторые авторы для этой цели рекомендуют методы, основанные на сочетании хроматографии в тонких слоях сорбентов и спектроскопии в УФ-области.

§ 5. ПЛАН ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Хорошо продуманный план химико-токсикологического анализа позволяет значительно сократить время выполнения исследования и не допустить ненужного расходования исследуемого объекта.

Если отсутствует план исследования, эксперт-химик производит анализ биологического материала (или другого объекта) и на те вещества, которые можно было бы исключить из числа ядов, подлежащих исследованию. В ходе химико-токсикологического анализа всякие операции, выполнение которых не вызывается необходимостью, приводят к ненужной затрате рабочего времени и неоправданному расходованию исследуемого объекта.

При химико-токсикологическом анализе исследуемые объекты (вещественные доказательства) следует расходовать экономно, так как они невозполнимы. Следует помнить, что второй раз нельзя взять на анализ одну и ту же почку, один и тот же желудок и т. д. Сократить время анализа и исключить ненужный расход исследуемых объектов можно только при наличии тщательно продуманного плана исследования.

При составлении плана химико-токсикологического анализа необходимо учитывать обстоятельства дела, изложенные в сопроводительном документе. Следует учитывать данные, имеющиеся в выписке из истории болезни (если она приложена к сопроводительному документу) и в акте судебно-медицинского исследования трупа. Большое значение для составления плана химико-токсикологического анализа имеют данные осмотра объектов исследования и определения их свойств, а также результаты выполнения предварительных проб (см. гл. I, § 3, 4).

§ 6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОРГАНОВ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ И СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В СССР

Судебно-медицинскую экспертизу в СССР возглавляет главный судебно-медицинский эксперт Министерства здравоохранения СССР. Он руководит деятельностью главных судебно-медицинских экспертов министерств здравоохранения союзных республик. Главный судебно-медицинский эксперт Министерства здравоохранения СССР является главным специалистом по судебной медицине в стране. Он осуществляет организационно-методическую и практическую экспертную деятельность в масштабе страны. Возглавляемый им Научно-исследовательский институт судебной медицины Министерства здравоохранения СССР выполняет функции бюро главной судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения СССР.

Главные судебно-медицинские эксперты министерств здравоохранения союзных республик являются и начальниками бюро судебно-медицинской экспертизы республики. В административно-хозяйственном отношении главные судебно-медицинские эксперты союзных республик подчинены министру или заместителю министра здравоохранения республики. В практическом и организационно-методическом отношении они подчинены главному судебно-медицинскому эксперту Министерства здравоохранения СССР. Главный судебно-медицинский эксперт республики (начальник бюро судебно-медицинской экспертизы республики) организует судебно-медицинскую экспертизу в пределах республики и работу руководимого им бюро. Он осуществляет также организационно-методическое и практическое руководство и контроль за деятельностью бюро судебно-медицинской экспертизы областей (краев, автономных республик).

В ведении начальника бюро судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения РСФСР находятся также бюро судебно-медицинской экспертизы главных управлений здравоохранения Москвы и Ленинграда.

Начальник бюро областной (краевой) судебно-медицинской экспертизы руководит деятельностью этого бюро. В административно-хозяйственном отношении он подчинен руководству соответствующих органов здравоохранения, а в практическом и организационно-методическом отношении — начальнику бюро судебно-медицинской экспертизы министерства здравоохранения союзной республики.

В подчинении начальника бюро областной судебно-медицинской экспертизы находится отдел судебно-медицинской экспертизы трупов с судебно-гистологическим отделением, отдел судебно-медицинского освидетельствования живых лиц и судебно-медицинская лаборатория. В состав этой лаборатории входят: судебно-биологическое, судебно-химическое и физико-техническое отделения.

§ 7. ЭКСПЕРТ-ХИМИК

Судебно-химические экспертизы (исследования) вещественных доказательств производятся в судебно-химических отделениях бюро судебно-медицинской экспертизы экспертами-химиками, имеющими высшее фармацевтическое образование.

Эксперт-химик может самостоятельно производить исследование вещественных доказательств только после получения углубленной подготовки по судебной химии на курсах специализации. Периодически через каждые 5—6 лет эксперт-химик обязан повышать свою квалификацию на курсах усовершенствования. На курсы специализации и усовершенствования эксперты-химики направляются главным судебно-медицинским экспертом Минздрава СССР.

Эксперт-химик должен иметь хорошую подготовку в области химических и биологических наук, владеть знаниями по судебно-медицинской токсикологии о путях и скорости выведения, депонирования, метаболизме ядовитых веществ, сохраняемости ядов в биологических объектах исследования и по отдельным юридическим вопросам.

В правах и обязанностях эксперты-химики полностью приравниваются к судебно-медицинским экспертам.

Эксперт-химик производит судебно-химические экспертизы (исследования), используя современные методы судебно-химического исследования с соблюдением минимальных сроков проведения анализа; систематически овладевает новыми методами исследования; руководствуется Правилами проведения судебно-химических экспертиз, использует методические, информационные и организационно-методические указания главного судебно-медицинского эксперта Минздрава СССР; оказывает консультативную помощь работникам социалистического правосудия.

Эксперт-химик для решения поставленных вопросов имеет право просить об их уточнении или разъяснении, он не должен давать ответы на вопросы, выходящие за пределы его компетенции. Эксперт-химик вправе поставить вопрос о предоставлении в его распоряжение дополнительных материалов или сведений. В случае непредоставления их он письменно сообщает соответствующим органам о причинах невозможности дать заключение на поставленные вопросы.

Эксперт-химик несет ответственность за: квалифицированное и своевременное выполнение исследований; качественное ведение и составление судебно-химической документации в соответствии с действующими положениями; сохранность вещественных доказательств, объектов исследования и документов, поступивших для экспертизы; своевременную передачу заведующему судебно-медицинской лабораторией всей документации по законченным исследованиям; своевременную передачу на хранение остатков трупного материала.

Эксперт-химик в рабочем журнале ежедневно подробно описывает все процессы, реакции и полученные результаты при проведении судебно-химического исследования. Производит расчеты, связанные с приготовлением титрованных растворов, проведением количественных определений и др.

Рабочий журнал должен быть пронумерован, прошнурован, подписан заведующим судебно-медицинской лабораторией и скреплен печатью бюро.

Эксперт-химик имеет книгу актов судебно-химических экспертиз (исследований) для написания рукописных текстов актов. Листы ее должны быть пронумерованы, прошнурованы, подписаны начальником бюро судебно-медицинской экспертизы и скреплены печатью.

Эксперт-химик дает подписку об ответственности за уклонение или за дачу заведомо ложного заключения по соответствующей статье Уголовного кодекса союзной республики.

Эксперт-химик не имеет права участвовать в производстве экспертизы, если он является потерпевшим, свидетелем и находится в родственных отношениях, служебной или иной зависимости от обвиняемого, а также если имеются обстоятельства прямой или косвенной заинтересованности в деле.

Эксперт-химик может быть допрошен следователем для разъяснения или дополнения данного им заключения. Свой ответ он может изложить собственноручно.

При рассмотрении уголовных и гражданских дел в судах эксперт-химик может быть вызван для дачи заключения и допроса по исследованиям, произведенным на стадии предварительного следствия, а также для проведения экспертизы в судебном следствии.

Эксперт-химик, вызванный в суд, имеет право ознакомиться с материалами дела, задавать вопросы в связи с проведением экспертизы.

При неправильном истолковании участниками судебного процесса заключения, данного экспертом-химиком, он обязан заявить об этом в процессе судебного следствия.

§ 8. ПРАВИЛА СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ВЕЩЕСТВЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Судебно-химическая экспертиза (исследование) вещественных доказательств осуществляется в соответствии с законодательствами СССР и союзных республик о здравоохранении, уголовными и уголовно-процессуальными кодексами союзных республик, приказами и нормативными актами Минздрава СССР.

Судебно-химическая экспертиза (исследование) производится с целью обнаружения и количественного определения или исключения веществ, которые при определенных условиях могут вызвать смерть человека или нарушение здоровья. Она может способствовать улучшению качества лечебной помощи при

интоксикациях и профилактике отравлений некоторыми ядами в различных регионах страны.

Судебно-химическая экспертиза (исследование) вещественных доказательств производится на основании постановлений органов дознания и следствия или определения суда, а также по направлениям судебно-медицинских экспертов.

Отдельные исследования могут производиться по письменным направлениям лечебных учреждений с целью установления приема токсичного для организма человека вещества, для проведения и оценки эффективности лечения.

Судебно-химические экспертизы и исследования проводятся в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий бюро судебно-медицинской экспертизы органов здравоохранения.

В судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий министерств здравоохранения союзных республик проводятся как первичные, так и повторные исследования.

В Научно-исследовательском институте судебной медицины Министерства здравоохранения СССР выполняются особо сложные первичные экспертизы и исследования, переекспертизы.

В постановлении о назначении судебно-химической экспертизы должны быть указаны: краткие обстоятельства дела, объекты, направляемые на исследование, и точно сформулированные вопросы, требующие разрешения.

Вместе с постановлением обязательно направляются:

опись вещественных доказательств с подробным описанием каждого объекта, формы и объемов сосудов, укупорки, опечатывания и текста этикеток;

выписка из акта судебно-медицинского исследования трупа с изложением предварительных сведений и основных данных исследования трупа, подписанная судебно-медицинским экспертом;

заверенная копия истории болезни, если умерший находился на лечении.

Если необходимые материалы не были присланы, то они должны быть затребованы, а проведение исследования может быть задержано до их получения, за исключением случаев проведения анализа на быстроразлагающиеся ядовитые вещества.

Вещественные доказательства вместе с документами в судебно-химическое отделение поступают только через канцелярию бюро судебно-медицинской экспертизы при соответствующем письменном указании начальника бюро на постановлении о проведении судебно-химической экспертизы или на сопроводительном документе судебно-медицинского эксперта.

Вещественные доказательства из канцелярии бюро в нераспечатанном виде поступают под расписку в судебно-химическое отделение.

Вещественные доказательства незапакованные и неопечатанные или с повреждениями упаковки, поступившие из города, в ко-

тором функционирует судебно-медицинская лаборатория, подлежат возврату в учреждение, направившее их для исследования. Это требование не распространяется на объекты, полученные из других населенных пунктов. О ненадлежащей упаковке или о нарушении ее составляется акт, один экземпляр которого высылают в учреждение, приславшее объекты исследования, и проводится их судебно-химическое исследование.

Вещественные доказательства и сопроводительные документы регистрируются в регистрационном журнале судебно-химического отделения по утвержденной Минздравом СССР форме.

Поступившие в судебно-химическое отделение вещественные доказательства тщательно осматриваются экспертом-химиком и подробно описываются в рабочем журнале.

Эксперт-химик должен установить полное совпадение полученных объектов с описанием их в постановлении о назначении судебно-химической экспертизы или в сопроводительном документе.

При отсутствии отдельных объектов и при обнаружении объектов, не указанных в постановлении или сопроводительном документе, составляется акт.

Эксперт-химик отвечает за сохранность объектов исследования с момента их получения. Он ведет подробные записи в рабочем журнале, в который помимо описания вещественных доказательств ежедневно вносятся все данные о проведенных процессах, реакциях и полученных результатах, включая все материалы по количественному определению.

Эксперт-химик тщательно изучает все материалы по проводимой экспертизе и составляет план исследования. Судебно-химическое исследование производится на определенное соединение или группу веществ, указанных в постановлении или сопроводительном документе.

Если из материалов дела, данных изучения объектов вытекает необходимость в проведении анализа на другие вещества, то эксперт-химик обязан расширить исследование.

При отсутствии задания о проведении анализа на конкретное вещество исследование осуществляется по схеме общего судебно-химического исследования в соответствии с перечнем ядовитых веществ, определяемым приказом Минздрава СССР.

Для анализа используется лишь часть вещественных доказательств, вторая часть может быть использована для проверки результатов тем же экспертом-химиком, третья часть возвращается или хранится в лаборатории для повторного анализа, который проводят в другой лаборатории, если в нем возникает необходимость.

При получении ограниченных количеств вещественных доказательств они могут быть использованы полностью. Об этом указывается в сопроводительном документе к акту экспертизы.

Необходимо соблюдать особую бережливость при расходовании дистиллятов, минерализатов, вытяжек и других объектов.

Все судебно-химические исследования должны вестись как количественные, поскольку в такие они могут быть превращены в каждой стадии работы.

В судебно-химическом анализе для исследования всегда должны применять лишь те методы и реакции, с которыми эксперт ранее ознакомился, овладел ими, знает все условия их воспроизводства, может учесть все ошибки, которые могут возникнуть при их применении. На судебно-химических исследованиях нельзя учиться, а для их выполнения нужно применять уже изученные реакции и методы.

Нельзя делать заключение о наличии токсического вещества в объекте на основе одной реакции или на основе результата одного физико-химического метода. Заключение должно базироваться на результатах нескольких реакций или на совокупности результатов химических реакций и физико-химических методов.

При наличии соответствующих методических рекомендаций, указаний или информационных писем главного судебно-медицинского эксперта Минздрава СССР их использование при проведении судебно-химических экспертиз должно быть обязательным.

Судебно-химическая экспертиза (исследование) по одному делу проводится одним экспертом-химиком. В порядке исключения отдельные экспертизы могут выполняться несколькими экспертами-химиками, но при строгом разграничении объектов исследования.

Одновременно эксперт-химик может проводить не более двух судебно-химических экспертиз (исследований), но при этом нельзя выполнять одинаковые операции по разным делам.

Все операции и процессы, связанные с изолированием, обнаружением и количественным определением ядовитых веществ, выполняются лично экспертом-химиком, и он несет полную ответственность за правильность проведения всех операций.

Эксперт-химик имеет книгу актов, в которой по окончании экспертизы (исследования) пишет заключение по форме, утвержденной Минздравом СССР, или акт судебно-химического исследования по утвержденной форме.

Книга актов с пронумерованными листами прошнуровывается, печатывается печатью бюро судебно-медицинской экспертизы, подписывается начальником бюро и выдается канцелярией бюро под расписку. Исползованные книги актов сдаются под расписку в канцелярию бюро.

Выдача выписок из актов судебно-химического исследования не допускается.

§ 9. АКТ СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ВЕЩЕСТВЕННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Завершающим этапом судебно-химического анализа является составление заключения экспертизы или акта судебно-химического исследования. Согласно приказу Министерства здравоохра-

нения СССР (№ 694 от 21 июля 1978 г.), при проведении судебно-химического исследования вещественных доказательств на основании постановления органов внутренних дел, прокуратуры или определения суда составляется «Заключение эксперта», а при направлении исследуемых объектов судебно-медицинскими экспертами оформляется «Акт судебно-химического исследования». Оба эти документа имеют одинаковую структуру. Они составляются на основании всестороннего и глубокого изучения полученных результатов анализа и записей в рабочем журнале.

Акт (заключение) судебно-химического исследования составляется по определенной форме и состоит из 4 разделов: вводной части, описания вещественных доказательств, химического исследования и выводов эксперта.

В вводной части указывается на основании каких документов проводилось исследование, лаборатория, в которой проводилось исследование, должность, фамилия, имя и отчество эксперта, стаж работы и категория; перечисляются вещественные доказательства по поводу отравления (указывается фамилия, имя и отчество погибшего); отмечаются даты начала и окончания исследования, перечисляются вопросы, подлежащие решению. После перечисления всех указанных вопросов излагаются обстоятельства дела, приводятся сведения из полученных документов (включая и медицинские).

В разделе «Наружный осмотр» подробно описываются полученные объекты, их количество, тара, упаковка, опечатывание, надписи на этикетках, внешний вид каждого органа, цвет, запах, реакция среды, масса. Отмечается соответствие доставленных упаковок с описанием их в сопроводительном документе, отсутствие или наличие нарушений упаковки.

В разделе «Химическое исследование» на основании записей в рабочем журнале подробно описываются с указанием массы органа (объекта), использованного для анализа, примененные методы, способы исследования, реакции, приборы и реактивы; отмечаются общие объемы минерализатов, дистиллятов, диализатов и объемы, израсходованные для проведения отдельных реакций, расчеты результатов количественного определения. Не допускаются написание химических формул, ссылки на авторов методик и реакций.

В разделе «Заключение» вначале указываются соединения, найденные при исследовании каждого органа, их количества в миллиграммах в перерасчете на 100 г органа, дается судебно-химическая оценка полученным результатам исследования с учетом разрешающих возможностей способа выделения найденного вещества и метода его количественного определения, а затем перечисляются все соединения, подвергшиеся исследованиям, на которые были получены отрицательные результаты. В заключении даются ответы на поставленные вопросы.

Акт по количественному определению этилового спирта в крови и моче составляется по утвержденной форме.

Акт судебно-химического исследования (заключение экспертизы) печатается в двух экземплярах, подписывается экспертом, на нем проставляется дата оформления. Оформленный документ скрепляется печатью. Один экземпляр акта с указанием номера с сопроводительным документом направляется в соответствующую инстанцию. В сопроводительном документе указывается номер дела, по которому проводилось исследование, фамилия, имя и отчество погибшего, приводится перечень возвращаемых, оставленных или полностью израсходованных вещественных доказательств, возвращаемых документов (количество листов), сопроводительный документ подписывается начальником бюро судебно-медицинской экспертизы и заведующим судебно-медицинской лабораторией. Второй экземпляр заключения (акта) хранится в архиве бюро судебно-медицинской экспертизы.

§ 10. НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРМИНОЛОГИИ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Большинство терминов, применяемых в токсикологической химии, в основном позаимствовано из фармации, токсикологии, аналитической химии и ряда других дисциплин. Однако в токсикологической химии еще встречаются термины, которые могут показаться хорошо знакомыми, но значение их не всегда определенное. Это приводит к неправильному употреблению некоторых терминов и затрудняет понимание их даже специалистами данной области науки и смежных дисциплин. К таким терминам в токсикологической химии относятся: извлечение, экстракт, вытяжка, изолирование, выделение и др.

В литературе по токсикологической химии жидкость, полученную после настаивания биологического материала с подкисленной водой или с подкисленным этиловым спиртом, одни авторы называют извлечением, другие — экстрактом, а третьи — вытяжкой.

Применяемый в данном случае термин *извлечение* неудачный. В аналитической химии и в ряде других химических дисциплин термин извлечение является наименованием одной из широко применяемых аналитических операций (извлечение, кипячение, нагревание, центрифугирование, фильтрование, процеживание и др.). Водные или спиртовые вытяжки из биологического материала некоторые химики-токсикологи называют *экстрактом*. Такое название вытяжек тоже неудачное. Токсикологическая химия относится к циклу специальных фармацевтических дисциплин, изучаемых в высших фармацевтических учебных заведениях. В фармации экстракты применялись для лечебных целей еще до появления токсикологической химии как науки. Известно, что экстракты в основном получают из растительного сырья; они имеют определенную консистенцию (густые, жидкие, сухие и т. д.).

Водные и спиртовые вытяжки из биологического материала ни по назначению, ни по способу приготовления, ни по консистен-

ции ничего общего не имеют с экстрактами, применяемыми в фармации. Поэтому нельзя ставить знак равенства между экстрактами, получаемыми в фармации, и экстрактами, получаемыми при настаивании биологического материала с подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом.

Кроме этого, в химии и химической технологии экстракцией (в системе твердое тело — жидкость) называется процесс извлечения веществ из твердых тел органическими растворителями. Процесс извлечения водой называется *выщелачиванием* (см. гл. 3, § 1). В токсикологической химии главным образом применяются методы изолирования токсических веществ, основанные на извлечении их из биологического материала подкисленной водой (т. е. процессы выщелачивания, а не экстракции). Поэтому жидкости, полученные при извлечении токсических веществ из биологического материала подкисленной водой или подкисленным спиртом, нельзя называть экстрактами, их следует называть *вытяжками*.

В химико-токсикологическом анализе процесс изолирования ядовитых веществ из биологического материала иногда называют процессом выделения, хотя эти термины имеют неодинаковый смысл.

Изолирование — процесс перевода токсических веществ из соответствующих объектов в жидкую фазу (в вытяжку, дистиллят, минерализат и др.). Для изолирования токсических веществ из объектов, являющихся жидкостями, в основном применяют метод экстракции (перевод исследуемого вещества из водной фазы в фазу органического растворителя, несмешивающегося с водой). Реже для этой цели применяется метод перегонки с водяным паром.

Выделение исследуемых веществ из соответствующих объектов осуществляется в два этапа. Вначале производится изолирование исследуемых веществ, а затем — их очистка. Таким образом, изолирование веществ из исследуемых объектов является одним из этапов выделения их из соответствующих объектов.

В последние годы некоторые химики-токсикологи пытаются внедрить в токсикологическую химию термин *хромогенные реакции*. Это не новый тип реакций. Эти реакции применяются в аналитической химии давно под названием *цветные реакции*. Термин «хромогенный» происходит от греч. *сhroma*, что означает окраска (цвет). Возникает вопрос: чем вызвана попытка заменить всем понятное выражение *цветные реакции* иностранным термином «хромогенные реакции» (без перевода его на русский язык)?

То же можно сказать и о термине *аликвота*. Одни химики-токсикологи этим термином заменяют слово *жидкость*, другие аликвотой называют жидкость над осадком, а некоторые под аликвотой понимают раствор сухого остатка или определенную часть жидкости. При такой неопределенности термина аликвота вряд ли нужно применять его вместо всем понятных русских слов (раствор, жидкость и др.).

§ 11. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОВИТЫХ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

В настоящее время известно большое число химических соединений, которые являются токсичными и могут быть причиной отравлений. В токсикологической химии эти вещества подразделяют на группы не по их химической природе или химическим свойствам, а по способам изолирования из биологического материала и из других объектов.

В токсикологической химии по способу изолирования из биологического материала токсические вещества подразделяют на шесть групп:

1. Вещества, изолируемые из биологического материала путем перегонки с водяным паром. К этой группе относятся: синильная кислота и ее соли, некоторые спирты, формальдегид, ацетон, фенол, хлорпроизводные алифатических углеводов, уксусная кислота, этиленгликоль, тетраэтилсвинец и др.

2. Вещества, изолируемые из биологического материала настаиванием его с подкисленной водой или с подкисленным этиловым спиртом. К ним относятся: алкалоиды, их синтетические аналоги, барбитураты и другие токсические синтетические органические соединения.

3. Вещества, изолируемые из биологического материала настаиванием его с водой (без подкисления или подщелачивания). Таким путем из биологического материала изолируют минеральные кислоты, едкие щелочи и соли некоторых минеральных кислот.

4. Вещества, изолируемые из биологического материала настаиванием его с органическими растворителями (без подкисления или подщелачивания), несмешивающимися с водой. Так в основном изолируют ядохимикаты.

5. Вещества, для изолирования которых применяют методы минерализации биологического материала. Эту группу токсических веществ составляют «металлические яды».

6. Вещества, которые определяют непосредственно в биологическом материале без выделения из исследуемых объектов. К ним относится оксид углерода (II).

Приведенная выше классификация ядовитых и сильнодействующих веществ является условной. Известны токсические вещества, которые можно изолировать из биологического материала несколькими методами. Так, например, согласно приведенной выше классификации, салициловая кислота, анабазин, никотин, конинин и некоторые другие токсические соединения относятся к группе веществ, изолируемых из биологического материала настаиванием с подкисленной водой или с подкисленным этиловым спиртом. Эти вещества можно отнести и к группе соединений, перегоняемых с водяным паром. Таких примеров можно привести еще несколько.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. На какие группы подразделяются ядовитые вещества в химико-токсикологическом анализе?
2. Какая структура органов судебно-медицинской и судебно-химической экспертизы в СССР?
3. Особенности химико-токсикологического анализа.
4. Какие вещественные доказательства направляются в судебно-химические лаборатории для решения вопроса об отравлении?
5. В каких случаях проводится консервирование объектов судебно-химического анализа и чем оно производится?
6. На основании каких данных составляется план судебно-химического анализа?
7. Что такое предварительные пробы и их значение для составления плана судебно-химического анализа?
8. Почему отрицательные результаты предварительных проб имеют значение в судебно-химическом анализе?
9. Права и обязанности эксперта-химика.
10. При исследовании каких объектов судебно-химического анализа применяются экспресс-методы?
11. Почему результаты экспресс-методов анализа ядов необходимо подтвердить результатами анализа других реакций и методов?
12. Основные правила судебно-химического анализа.
13. Какую документацию ведет эксперт-химик в судебно-химической лаборатории?
14. Какова структура «заключения» и «акта» судебно-химического анализа?

ОТРАВЛЕНИЯ И НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ТОКСИКОКИНЕТИКИ ЯДОВ

В современной медицине применяется большое число фармацевтических препаратов, относящихся к различным классам химических соединений. Эти препараты в терапевтических дозах способствуют восстановлению функций организма, нарушенных болезнью. Одни и те же лекарственные вещества в определенных условиях (чрезмерная доза, изменение реактивности организма и т. д.) могут оказывать и вредное влияние на людей и животных. Они могут нарушать жизненно важные функции организма, вызывать патологические изменения, а в ряде случаев и смерть. Комплекс патологических изменений, возникающих в организме под влиянием лекарственных или других веществ, называется *отравлением*, или *интоксикацией*, а вещества, вызывающие отравления, называются *ядами*.

Отравлениями обычно называют интоксикации, вызванные так называемыми «экзогенными» ядами, т. е. токсическими веществами, поступившими в организм извне.

Поскольку определенное вещество в одних условиях может способствовать восстановлению жизненно важных функций организма (т. е. быть лекарственным средством), а в других — вызывать их расстройство (т. е. быть ядом), то невозможно провести резкую границу между понятиями лекарственный препарат и яд.

Причиной отравлений могут быть не только фармацевтические препараты, которые в завышенных дозах нарушают функции организма, но и многие другие вещества, выпускаемые химической промышленностью для нужд народного хозяйства (ядохимикаты, применяемые в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями растений и животных, различные технические жидкости, косметические средства, предметы бытовой химии и др.). Поэтому при изучении токсикологической химии все вещества, которые могут быть причиной отравлений, независимо от того, применяются ли они в качестве фармацевтических препаратов или имеют другое назначение, будем называть ядами. Яды и отравления ими изучает токсикология.

Токсикология (от греч. toxikon — яд и logos — учение) — наука, изучающая свойства ядовитых веществ и вызываемые ими патологические изменения в организме. Токсикология изучает также эффективные средства, применяемые для лечения и профилактики отравлений.

Длительное время токсикология была прикладной областью судебной медицины. Только в середине XIX в. токсикология стала самостоятельной дисциплиной. Важнейшими разделами современной токсикологии являются судебная токсикология, промышленная токсикология, токсикология ядовитых растений и др.

Судебная токсикология — это отрасль судебной медицины. Она изучает отравления, возникающие в результате применения ядов с целью убийства или самоубийства, а также интоксикации, являющиеся следствием несчастных случаев. Судебная токсикология направлена на осуществление задач правосудия и здравоохранения. Она дает научное обоснование методов экспертизы смертельных и несмертельных отравлений.

В связи с использованием в медицине, сельском хозяйстве, быту, промышленности и в других отраслях народного хозяйства новых химических соединений, часть из которых имеет токсикологическое значение, объем и содержание судебной токсикологии непрерывно изменяются.

Токсикологическое значение химических соединений зависит от действия (токсичности) этих веществ на организм, областей применения их в медицине и в народном хозяйстве, доступности для широкого круга населения и т. д.

Для решения задач, стоящих перед судебной токсикологией, большое значение имеет токсикологическая химия, изучающая методы исследования различных веществ, являющихся причиной отравлений.

Отравления ядовитыми веществами могут изучаться с точки зрения их токсикодинамики и токсикокинетики.

Под термином *токсикодинамика* подразумевают механизм действия ядовитых веществ на организм.

Токсикокинетика изучает процессы, происходящие с ядовитыми веществами в организме (всасывание, распределение, превращение ядовитых веществ в организме, выделение их из организма и т. д.). Знание токсикокинетики ядов позволяет правильно произвести выбор органов и биологических жидкостей, подлежащих химико-токсикологическому исследованию, правильно оценить результаты химико-токсикологического анализа и решить ряд других важных вопросов, связанных с установлением причин отравлений.

§ 1. ОТРАВЛЕНИЯ И ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

В связи с быстрым развитием химии и постоянным совершенствованием химической технологии ежегодно промышленностью вырабатывается все большее число химических соединений, применяемых в различных отраслях народного хозяйства. Многие из этих соединений являются токсичными. Несмотря на это, еще отсутствует единая классификация отравлений, вызываемых ядовитыми веществами. В настоящее время имеется несколько классификаций отравлений, основанных на учете особенностей кли-

нического течения (острые и хронические), причин возникновения (случайные и умышленные), условий возникновения (бытовые, производственные и др.), путей поступления в организм (пероральные, ингаляционные и др.) и т. д. Ниже мы остановимся на краткой характеристике лишь некоторых из указанных видов отравлений.

Острые отравления наступают в результате действия на организм завышенных доз ядовитых веществ. Они сопровождаются быстро нарастающей симптоматикой и могут заканчиваться смертельным исходом в течение нескольких минут (синильная кислота и ее соли), часов или суток. В большинстве случаев острые отравления являются случайными. Однако встречаются и умышленные острые отравления с целью убийства или развития у пострадавшего беспомощного состояния (для завладения его имуществом, с целью изнасилования и т. д.). Такие отравления называются *криминальными*. Ядовитые вещества могут применяться и для самоубийства (*суицидальные отравления*).

В нашей стране острые отравления, являющиеся результатом умышленного применения ядовитых веществ, встречаются редко. Постоянное уменьшение числа преднамеренных отравлений в нашей стране объясняется социальной структурой социалистического общества, строгим и эффективным контролем условий хранения, отпуска населению и правильного использования высокотоксичных веществ.

Известны случаи острых отравлений лиц, принимавших сильнодействующие фармацевтические препараты с целью самолечения.

Относительно редко, но все же встречаются случаи острых отравлений, причиной которых являются ошибки медицинского персонала или работников аптек. Такие отравления возникают после введения больным завышенных доз лекарственных препаратов, случайной замены одних другими, более токсичными. Острые отравления возникают и при неправильном способе введения лекарственных препаратов в организм больного (внутривенное введение вместо перорального и т. д.).

Хронические отравления возможны при повторном применении (в течение длительного времени) малых доз кумулирующихся в организме ядовитых веществ, не вызывающих острых отравлений, но все же достаточных для поражения той или иной функции организма. Хронические отравления характеризуются медленным течением и неясно выраженными симптомами.

Профессиональные отравления. Эти отравления могут иметь место на заводах, фабриках, различных предприятиях, химических лабораториях, в которых вырабатываются или используются ядовитые вещества. Действию этих веществ подвергаются лица, работающие с ядовитыми веществами. В результате нарушения правил техники безопасности при работе с такими веществами, они могут быть причиной хронических отравлений. Однако при авариях котлов, аппаратов, емкостей, в которых хранят-

ся или транспортируются токсические вещества, они могут вызвать и острые отравления.

Благодаря успехам промышленной гигиены, строгому выполнению правил техники безопасности, врачебному контролю и других мероприятий число профессиональных отравлений в нашей стране из года в год уменьшается.

Бытовые отравления относятся к числу случайных отравлений. Они возникают в результате небрежного хранения и употребления токсических веществ домашнего и хозяйственного обихода (средств для уничтожения грызунов, вредных насекомых, жидкостей для чистки одежды и др.) вместо лекарственных препаратов. Одной из причин бытовых отравлений является недостаточная осведомленность населения о токсичности ряда лекарственных препаратов или других применяемых веществ. Острые бытовые отравления взрослых нередко происходят в состоянии алкогольного опьянения вследствие ошибочного употребления различных ядовитых жидкостей вместо алкогольных напитков.

Отмечены случаи бытовых отравлений детей лекарственными и токсическими веществами домашнего обихода, небрежно хранящимися в доступных для детей местах. Дети, подражая взрослым, могут проглатывать хранящиеся в доступных для них местах пилюли, таблетки, драже и другие лекарственные формы, содержащие сильнодействующие и ядовитые вещества. В результате этого может наступить острое отравление детей.

К числу бытовых отравлений относятся алкоголизм и наркомания. *Алкоголизм* — систематическое неумеренное употребление спиртных напитков в количествах, вызывающих алкогольное опьянение. В результате длительного неумеренного употребления алкоголя возникает ряд патологических изменений в организме алкоголиков (хронический алкоголизм).

О широком распространении алкоголизма свидетельствует статистика отравлений, согласно которой в 1978 г. основное место среди причин смертельных отравлений в нашей стране занимал этиловый спирт (58,9 %). Второе место по количеству отравлений занимал оксид углерода (II) (19,2 %), затем — уксусная и другие кислоты (7,9 %), пестициды (3,7 %), лекарственные препараты (1,6 %) и другие химические соединения.

Важной социальной проблемой является наркомания, возникающая в результате систематического употребления наркотиков. При наркомании появляется трудно преодолимое влечение к постоянному приему всевозрастающих количеств наркотических средств.

Для определения понятия *наркомания* необходимо остановиться на определении термина *наркотическое средство (наркотик)*. Термин наркотическое средство трактуется не только с фармакологической точки зрения, учитывая его действие на организм, но и содержит в себе три критерия: медицинский, социальный и юридический.

Отрицательные медицинские последствия, связанные со злоупотреблением наркотиками, проявляются в глубоких расстройствах психики наркоманов, одряхлении организма, подавлении умственной деятельности, нарушении функций внутренних органов и т. д.

Отрицательные социальные последствия наркомании проявляются в снижении трудоспособности наркоманов, распаде семьи, совершении уголовных преступлений и т. д. Таким образом, немедицинское применение наркотиков представляет опасность не только для самих наркоманов, но и для других членов общества.

Вещества, злоупотребление которыми имеет отрицательные медицинские и социальные последствия, относятся к наркотикам только тогда, когда они соответствующими государственными органами юридически признаны наркотиками и включены в список наркотиков. Отсутствие хотя бы одного из указанных выше трех критериев не позволяет отнести соответствующее вещество к наркотикам. Исходя из определения термина наркотическое средство, можно дать определение терминов *наркомания* и *токсикомания*.

Наркомания — болезнь, возникающая в результате немедицинского употребления лекарственных или других средств, отнесенных в установленном порядке к наркотическим.

Токсикомания — болезнь, вызванная злоупотреблением некоторыми веществами или лекарственными средствами, которые не входят в список наркотиков, но систематическое применение которых имеет отрицательное медицинское и социальное значение. Причиной токсикомании может быть злоупотребление не только лекарственными средствами, но и рядом химических веществ, не являющихся лекарственными средствами (технические жидкости, предметы бытовой химии, части растений и т. д.).

В середине XX в. вместо термина наркомания предложен термин *лекарственная зависимость*, т. е. зависимость организма от применяемого лекарственного средства. В СССР этот термин не принят.

Термин *лекарственная зависимость* применяется в наркологии и психиатрии для обозначения психической и физической зависимости организма от применяемых наркоманами и токсикоманами веществ. Под синдромом психической зависимости подразумевают состояние организма, характеризующееся патологической потребностью в приеме определенного вещества, чтобы избежать нарушения психики, наступающего после прекращения приема этого вещества. Состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и психического подъема, т. е. состояние эйфории, и которое требует постоянного повторного введения этого средства. Под синдромом физической зависимости подразумевают состояние организма, характеризующееся развитием абстиненции после прекращения приема вещества, вызвавшего зависимость.

Поскольку психическую и физическую зависимость могут вызывать не только лекарственные вещества, но и различные химические соединения, не применяющиеся в медицине, то вместо термина лекарственная зависимость предложено пользоваться термином *зависимость* с указанием, к какому конкретному веществу она проявляется.

Наркотики, этиловый спирт и его суррогаты могут быть причиной не только бытовых (хронических) отравлений. При однократном приеме внутрь больших количеств алкоголя, его суррогатов или наркотиков могут наступить острые отравления, которые в ряде случаев имеют летальный исход.

§ 2. ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ЯДОВ В ОРГАНИЗМ

Ядовитые вещества могут поступать в организм различными путями: через рот, дыхательные пути, кожу, слизистые оболочки, плаценту и др.

Поступление ядов в организм через рот. Статистика показывает, что наибольшее число отравлений происходит в результате поступления ядов в организм через рот. Этот путь проникновения ядов в организм характерный для большинства пищевых и бытовых отравлений. При пищевых отравлениях яды поступают через рот вместе с пищей.

Яды, поступившие в организм через рот, могут всасываться как во рту, так и в соответствующих отделах пищевого канала.

Вещества, всасывающиеся в кровь из слизистой оболочки полости рта, не подвергаются воздействию желудочного и кишечного соков. Они не поступают непосредственно в печень, как это происходит после всасывания их из желудка и кишок. Слизистой оболочкой рта всасываются цианиды, никотин, фенол, нитроглицерин и другие вещества. Этиловый спирт и спиртовые растворы некоторых веществ также могут проникать в организм через слизистую оболочку полости рта.

Значительно большее число ядовитых веществ, поступивших в организм через рот, всасываются в желудке и тонкой кишке. Скорость всасывания веществ, поступивших в пищевой канал, зависит от их физических и химических свойств, pH содержимого желудка и кишок. Ядовитые вещества кислотного и основного характера всасываются в пищевом канале в виде недиссоциированных молекул.

pH желудочного сока приблизительно равен единице. При этом значении pH подавляется диссоциация поступивших в желудок кислот. В результате этого вещества кислотного характера находятся в виде недиссоциированных молекул, которые хорошо всасываются в желудке. К таким веществам относятся барбитураты, которые под влиянием кислой среды желудочного сока переходят в кислотную форму, практически не диссоциирующую при $\text{pH}=1$. В желудке также всасываются молекулы многих недиссоциированных веществ, а также липофильные вещества.

Органические вещества основного характера (алкалоиды, их синтетические аналоги и многие амины) под влиянием кислой среды желудочного сока превращаются в хорошо диссоциирующие соли. Поэтому органические вещества основного характера не всасываются в желудке.

Содержимое тонкой кишки имеет $pH=5,07...7,07$. При этом значении pH большинство алкалоидов, их синтетические аналоги и другие вещества основного характера находятся в виде недиссоциированных молекул, которые хорошо всасываются в тонкой кишке. Кроме того, в тонкой кишке, как и в желудке, всасываются липидорастворимые вещества.

Поступление ядов через дыхательные пути (ингаляционный путь). Через дыхательные пути в организм могут проникать ядовитые вещества, находящиеся в окружающем воздухе в виде газов, паров или пыли. Отравления путем вдыхания указанных веществ могут происходить главным образом в недостаточно вентилируемых производственных помещениях. Отравления оксидом углерода (II) и другими веществами, поступающими в организм через дыхательные пути, могут быть и в быту.

При ингаляционном поступлении ядов в организм они быстро проникают в кровь. Это объясняется большой поверхностью легочных альвеол, через которые всасываются ядовитые вещества, незначительной толщиной альвеолярных мембран, интенсивным током крови в легочных капиллярах.

Некоторые летучие вещества начинают всасываться уже в верхних дыхательных путях. Однако большинство таких веществ наиболее полно всасывается в легких. Проникновение летучих веществ в организм происходит по законам диффузии. Через дыхательные пути поступают в организм пары хлорпроизводных углеводородов, спиртов, летучих соединений серы, азота, фосфора, мышьяка, сероуглерода, синильной кислоты, ацетона, бензина, диэтилового эфира, формальдегида и др.

С вдыхаемым воздухом в дыхательные пути могут проникать аэрозоли. 80—90 % крупных частиц в аэрозолях (диаметром до 10 мкм) задерживается в верхних дыхательных путях, а в альвеолярную область поступает 70—90 % частиц диаметром 1—2 мкм и меньше. Поступившие в дыхательные пути нерастворимые в воде частицы удаляются с мокротой, а растворимые аэрозоли могут всасываться всей поверхностью дыхательных путей. Часть этих веществ со слюной попадает в желудок.

Проникновение в организм ядов через кожу. Кожа является одним из возможных путей поступления ядов в организм. Через эпидермис проникают только растворимые в липидах вещества. Водорастворимые вещества проникают через кожу только в незначительных количествах. Проникновению водорастворимых веществ в организм препятствует жировой слой, образующийся на поверхности кожи в результате секреторной деятельности сальных желез. Через кожу легко проникают никотин, тетраэтилсви-

нец, хлорпроизводные углеводов, хлорсодержащие ядохимикаты, ароматические амины, углеводороды жирного ряда (от C_6 до C_{10}), мелкоизмельченные соли таллия, ртути и других металлов. При механическом повреждении кожи, ожогах увеличивается проникновение ядовитых веществ через кожу.

Парентеральное поступление ядов в организм. При парентеральном введении ядов (путем инъекций под кожу, в мышцы, вену, серозные полости и т. д.) они минуя пищевой канал и поступают в кровь. Статистика показывает, что такие отравления встречаются редко.

Поступление ядов в организм через плаценту. Этим путем могут поступать токсические вещества от матери к плоду. Описаны случаи отравлений плода этиловым спиртом, хлорсодержащими ядохимикатами, солями тяжелых металлов и др.

Ядовитые вещества могут также поступать в организм через влагалище, прямую кишку и некоторыми другими путями.

§ 3. ВСАСЫВАНИЕ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ

Токсические вещества из внешней среды поступают в циркулирующую кровь и лимфу. С их током они переносятся в интерстициальную (межклеточную) жидкость, а затем в клетки. Таким образом, распространение в организме поступивших ядов обеспечивается системой крово- и лимфообращения. Кроме кровообращения распределение ядов по отдельным органам и тканям зависит от их связывания белками плазмы и органов, растворимости в липидах, степени ионизации и других факторов.

Всасывание лекарственных средств и ядов из пищевого канала, легких и других мест их поступления в организм происходит через систему клеточных мембран. Однако не всякое поступившее в кровь вещество может легко проникать в любую клетку. Свободному проникновению ядов в клетки препятствуют покрывающие их мембраны, пропускающие внутрь клеток питательные и некоторые другие вещества. Продукты обмена этих веществ мембраны пропускают из клеток наружу. Учитывая большую роль клеточных мембран, изучению их структуры и функций уделяется большое внимание. Предложено несколько гипотез о структуре мембран. В настоящее время за основу принимается гипотеза элементарной мембраны, согласно которой мембрана состоит из белков и липидов. К липидам относятся жиры и воски (сложные эфиры жирных кислот с длинной углеводной цепью и высокомолекулярных одноатомных спиртов), нерастворимые в воде, но растворимые в органических растворителях. Молекулы мембранных липидов на одном конце содержат полярные группы (например, $-COOH$), обладающие гидрофильными свойствами, а на другом — длинные углеводородные цепи, обладающие гидрофобными свойствами. Согласно литературным данным, мембрана состоит из двойного слоя смешанных полярных липидов. В двойном слое липидов углеводородные цепи

обращены внутрь и образуют непрерывную углеводородную фазу, а гидрофильные группы липидов направлены наружу. Каждая поверхность двойного слоя липидов покрыта мономолекулярным слоем белка. На поверхности мембраны находятся олигосахариды, полимеры, различные моносахариды и др.

Белки и липиды, содержащиеся в клеточных мембранах, по своему составу могут быть различными. Для каждого типа мембран характерно определенное молярное соотношение специфических полярных липидов. В клеточных мембранах имеются ультрамикроскопические щели (поры, каналы). Мембраны и образовавшиеся в них поры могут иметь определенные электрические заряды. Известно несколько механизмов переноса лекарственных и ядовитых веществ через мембраны в клетки.

Первый тип мембран. Мембраны первого типа препятствуют прохождению ионов и пропускают нейтральные молекулы в зависимости от их липофильных свойств. Коэффициент распределения большинства малоионизированных соединений в системе масло — вода или хлороформ — вода хорошо соответствует скорости проникновения их через мембраны.

Через мембраны первого типа в клетки проникают вещества по законам диффузии. Переход вещества в клетку через мембрану происходит тогда, когда концентрация его в клетке меньше, чем концентрация этого вещества в окружающей клетку жидкости. Этот переход происходит до тех пор, пока концентрация вещества по обе стороны мембраны не достигнет равновесия.

Через мембраны первого типа переносятся в клетки липофильные вещества и малые молекулы неполярных соединений. Такими веществами являются: этиловый спирт, ацетон, фенол и его производные, бензол, толуол, нитробензол, ароматические амины, хлороформ, дихлорэтан, четыреххлористый углерод, синильная кислота, сероуглерод, газообразные соединения, содержащие хлор, серу, азот, фосфор, мышьяк и др.

Путем диффузии в клетки переносятся и вещества, имеющие более крупные молекулы (белки и другие соединения). Они проникают в клетки через крупные поры в мембранах или путем пиноцитоза. При пиноцитозе мембрана образует впячивание и как бы полностью обволакивает крупную молекулу, которая в виде пузырька переносится через мембрану внутрь клетки.

Мембраны второго типа. Для большинства полярных молекул и некоторых ионов клеточные мембраны непроницаемы. Однако некоторые из них проникают в клетки через клеточные мембраны в виде комплексов. Эти комплексы образуются при взаимодействии молекул соответствующих веществ с молекулами переносчика (транспортной системы), входящего в состав мембраны. Переносчиками могут быть ферменты, некоторые специфические белковые компоненты мембран и другие вещества. Образующиеся комплексы растворяются в мембранах и легко диффундируют через них в клетки. Проникнув в клетку, эти комплексы расщепляются и при этом освобождается полярное вещество. В част-

ности, таким путем проникает глюкоза в эритроциты крови человека.

Мембраны третьего типа. Через эти мембраны осуществляется активный перенос, состоящий в том, что молекулы или ионы транспортируемого вещества переходят из среды с меньшей концентрацией в среду с большей концентрацией. При активном переносе молекула или ион вещества, которое должно проникнуть в клетку, лабильно соединяется с переносчиком подобно тому, как это происходит в мембранах второго типа. Однако здесь переносчик претерпевает химическое превращение, для осуществления которого требуется определенная энергия. В результате химической реакции по одну сторону мембраны переносчик видоизменяется и приобретает определенное сродство к веществу или иону, подлежащему переносу. Затем видоизмененный переносчик присоединяет к себе молекулы или ионы веществ, подлежащих переносу. Образовавшиеся при этом комплексы проходят через мембрану. Затем внутри клетки комплексы распадаются и освобождаются переносимые ими вещества или ионы, а переносчик переходит наружу через мембрану в свободном состоянии или в виде комплекса с другим веществом.

Системы активного переноса характеризуются строгой специфичностью. Они переносят растворенное вещество только в одном направлении (в клетку или из клетки). Рассмотрим процесс активного переноса на примере проникновения ионов калия в эритроциты. Известно, что концентрация ионов калия внутри эритроцитов примерно в 35 раз выше, чем в плазме крови. Чтобы поддерживалась надлежащая концентрация ионов калия в эритроцитах, эти ионы должны переходить из плазмы в эритроциты (т. е. из среды с меньшей концентрацией в среду с большей концентрацией). Этот переход осуществляется только при определенной затрате энергии, источником которой может быть реакция гидролиза АТФ (аденозинтрифосфата). Под влиянием выделившейся энергии носитель претерпевает химические изменения и взаимодействует с ионами калия. Переход ионов калия в эритроциты приостанавливается тогда, когда поток ионов внутрь клетки будет уравновешен «утечкой» части ионов наружу через мембрану по механизму обычной диффузии.

Мембраны четвертого типа. Мембраны этого типа отличаются от мембран предыдущих типов мозаическим строением. Они состоят из липидных цилиндров и белковых ячеек. Мембраны четвертого типа имеют поры, через которые свободно проникают молекулы воды и анионы небольшого размера. Эти мембраны не пропускают катионы, поскольку в их порах имеются положительно заряженные частицы, которые отталкивают катионы. В этих мембранах также имеются поры, через которые проникают молекулы некоторых неэлектролитов. С увеличением размеров молекул неэлектролитов уменьшается способность пропускания их через поры мембран четвертого типа. Как указано выше, круп-

ные молекулы неэлектролитов способны проникать в клетки через мембраны первого типа.

В гистогематических барьерах имеются мембраны всех перечисленных выше типов, в том числе и мембраны типа мозаики, для каждого участка которых характерен определенный механизм проницаемости.

Основными компонентами мембран являются структурные белки и фосфолипиды, а специфика этих мембран зависит от наличия в них мукополисахаридов, липидов (холестерина, кардиолипина) и набора различных ферментов.

Действие токсических веществ, вступивших в контакт с клетками организма, проявляется при их взаимодействии с рецепторами.

Рецепторы. Химические вещества (фармацевтические препараты, яды), поступившие в организм, оказывают определенное действие только тогда, когда они вступают во взаимодействие с соответствующими, содержащимися в клетках, реакционно-способными структурами, которые называются рецепторами.

Рецепторами могут быть воспринимающие раздражения нервные окончания или специализированные нервные клетки, реагирующие на определенные изменения в окружающей среде. Изучены рецепторы, которые приспособлены к восприятию раздражений, поступающих из внешней среды (рецепторы, воспринимающие болевые раздражения, холод, тепло, звуковые и световые колебания и др.). Эти рецепторы изучаются в курсах физиологии и других дисциплин. Ниже мы остановимся только на таких рецепторах, с помощью которых осуществляются реакции организма на действие химических веществ.

Токсическое действие ядовитых веществ зависит от наличия в биоорганических структурах рецепторов, представляющих собой группы атомов или молекул, способных взаимодействовать с ядовитыми веществами, поступившими в организм. Функции рецепторов могут выполнять сульфгидрильные, гидроксильные, карбоксильные, аминные и фосфорсодержащие группы белковых и других жизненно важных соединений в организме. Свойствами рецепторов также могут обладать некоторые аминокислоты, нуклеиновые кислоты, ферменты, витамины, гормоны и ряд других веществ.

В зависимости от химического строения и свойств ядовитых веществ и соответствующих им рецепторов прочность химической связи между ними может быть различной. Взаимодействие рецепторов с ядовитыми веществами может осуществляться за счет образования ковалентных, ионных, ион-дипольных и водородных связей, а также за счет сил Ван-дер-Ваальса. Из этих связей наиболее прочными являются ковалентные. Непрочными являются ионные связи, затем водородные, а менее прочными являются связи, обусловленные силами Ван-дер-Ваальса.

Ниже приведены примеры взаимодействия некоторых рецепторов с ядовитыми веществами. Отравления солями тяжелых

металлов и другими неорганическими веществами обусловлены связыванием катионов указанных соединений с сульфгидрильными группами (рецепторами), содержащимися в молекулах белков. Связь между катионами некоторых металлов и сульфгидрильными группами является довольно прочной (ковалентной). Сульфгидрильные группы белковых веществ особенно прочно связываются с ионами мышьяка, сурьмы, ртути, висмута и некоторых других металлов. При отравлении соединениями этих металлов в качестве противоядия применяют унитиол, который содержит сульфгидрильные группы, связывающие ионы металлов, ранее блокировавших сульфгидрильные группы белков.

Отравления фосфорорганическими соединениями, к числу которых относится большая группа ядохимикатов, объясняются связыванием этих веществ с оксигруппой серина, входящего в состав фермента ацетилхолинэстеразы, являющейся одним из видов холинэстеразы. Ацетилхолинэстераза расщепляет ацетилхолин на холин и уксусную кислоту. В результате блокирования ацетилхолинэстеразы некоторыми фосфорорганическими и другими веществами происходит накопление в организме ацетилхолина в токсических дозах и наступает отравление.

В ряде случаев рецепторами могут быть специфические участки клеток определенных органов. Некоторые вещества, вызывающие состояние наркоза, влияют не на отдельные функциональные группы в молекулах белковых веществ или липидов, а на всю клетку.

Представляет интерес так называемая *избирательная токсичность*. Под этим термином понимают способность некоторых токсических веществ селективно повреждать определенные клетки, не затрагивая при этом других клеток, даже если оба вида этих клеток находятся в непосредственном контакте друг с другом.

В зависимости от прочности связей между рецепторами и ядами для изолирования последних из биологического материала при химико-токсикологическом анализе применяются различные методы. Для изолирования «металлических ядов», связанных в биологическом материале с рецепторами ковалентными связями, применяются методы разрушения органических веществ нагреванием исследуемых объектов с некоторыми кислотами, проявляющими окислительные свойства. Для изолирования ядов, связанных с рецепторами ионными и другими менее прочными связями, применяются методы настаивания биологического материала с водой или же с растворами кислот в воде и этиловом спирте.

§ 4. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ

Поступившие в кровь ядовитые вещества разносятся ею по всему организму. В каждом органе количество циркулирующей крови и содержащегося в ней яда зависит от кровоснабжения

этого органа. Через сердце, легкие, мозг и печень протекает значительно больше крови и содержащихся в ней лекарственных средств или ядов, чем через другие органы.

Ядовитые вещества из кровеносных капилляров поступают во внеклеточное пространство, а затем, через мембраны, проникают в клетки.

Большинство токсических веществ в различных органах и тканях распределяется неравномерно. Распределение веществ в организме зависит от их физических и химических свойств: от растворимости в воде, жирах и других липидах (см. гл. II, § 4), диссоциации, состава и функциональных особенностей органов и тканей. Хорошо растворимые в липидах токсические вещества (анестетики, снотворные, седативные вещества, хлорсодержащие органические инсектициды и др.), хорошо проникающие через биологические мембраны, быстро и селективно распределяются в богатых липидами, хорошо снабжаемых кровью органах и тканях (в основном в головном и костном мозгу).

Распределение поступивших в организм веществ, хорошо растворимых в липидах, зависит от количества жиров и других липидов в соответствующих органах и тканях. Неэлектролиты накапливаются преимущественно в тканях, сорбционная емкость которых наибольшая для данных веществ. Так, при хлороформном наркозе в продолговатом и спинном мозгу содержится хлороформа на 50 % больше, чем в головном мозгу. Это объясняется тем, что в головном мозгу находится меньше липидов, чем в продолговатом и спинном мозгу. Растворимые в липидах лекарственные вещества и яды медленно выводятся из организма и медленно превращаются в нем.

Барбитураты, особенно тиобарбитураты короткого действия (тиопентал натрия), вначале поступают в головной мозг, а затем переходят в плазму, из которой поступают в органы и ткани, богатые липидами.

В результате неравномерного распределения ядовитых веществ в организме они могут локализоваться (отлагаться) в соответствующих органах и тканях. Так, в жировой ткани депонируются главным образом жирорастворимые яды (органические растворители, хлорпроизводные углеводов и др.). В костной ткани отлагаются свинец, барий, фтор и др. Антибиотики тетрациклинового ряда обладают сродством к зубной и костной ткани, в которых они накапливаются после поступления в организм. Аминазин (хлорпромазин) локализуется главным образом в головном, а бензол — в костном мозгу. В коже откладываются золото и серебро. Такие элементы, как висмут, ртуть, мышьяк, накапливаются в органах и тканях, богатых белками, содержащими сульфгидрильные или другие реакционно способные функциональные группы. Ртуть накапливается в почках, вызывая в них некротические изменения.

Ионы кальция и некоторых других элементов связываются с мукополисахаридами и мукопротеидами, содержащимися

в межклеточной жидкости. Эта жидкость составляет примерно одну пятую часть массы тела человека. Так, например, у человека массой 70 кг содержится около 14 л межклеточной и около 28 л внутриклеточной жидкости. После распределения в организме многие водорастворимые вещества находятся как в межклеточной, так и во внутриклеточной жидкости.

Место локализации некоторых токсических веществ зависит от характера отравления. При остром отравлении ртуть и мышьяк локализуются в печени и почках, а при хроническом отравлении эти элементы могут откладываться в ногтях, костях и в нервной ткани. При хронических отравлениях мышьяком он может быть обнаружен и в волосах.

Поскольку многие яды распределяются в организме неравномерно, знание их распределения и локализации имеет большое значение для правильного выбора объектов химико-токсикологического анализа. На химико-токсикологический анализ необходимо брать те органы и ткани, в которых предположительно содержится наибольшее количество исследуемого яда.

§ 5. СВЯЗЫВАНИЕ ЯДОВ В ОРГАНИЗМЕ

Большинство поступивших в организм лекарственных веществ и ядов с белками, липопротеидами, форменными элементами крови и с другими веществами образуют комплексы или химические соединения. Прочность образовавшихся в организме комплексов или соединений зависит от природы веществ, образующих комплексы, и от типа связей в указанных комплексах или соединениях.

При взаимодействии ядов с белками и с другими веществами, находящимися в организме, между реагирующими соединениями могут образовываться ковалентные, ионные, водородные, ион-дипольные, диполь-дипольные связи. Связывание белковых веществ с ядами может осуществляться и с помощью сил Ван-дер-Ваальса. Из всех перечисленных выше связей ковалентные являются наиболее прочными. В частности, ковалентные связи имеются в комплексах белковых веществ с ионами металлов. Поэтому металлы длительное время задерживаются в организме.

Учитывая, что токсическое действие большинства ядов является обратимым, можно предположить, что ковалентные связи между ядами и биологическим материалом образуются только в некоторых случаях.

Комплексы, образующиеся при взаимодействии ядов с белками или другими веществами организма, обычно не транспортируются через биологические мембраны. Если связывание ядов обратимое, то в организме устанавливается равновесие между связанной и несвязанной формами яда.

Из белковых веществ альбумин наиболее активно соединяется с многими ядовитыми веществами. Фибриноген, γ -глобулин и некоторые другие белковые вещества связываются только

с незначительным числом ядов. В частности, γ -глобулин связывается с билирубином.

До настоящего времени хорошо изучены условия образования комплексов белковых веществ с алкалоидами и их синтетическими аналогами. Эти комплексы образуются при рН выше изоэлектрической точки белков. Изучение комплексов барбитуратов с белками показало, что альбумин хорошо связывается с барбитуратами, особенно с теми, в молекулах которых содержатся липофильные заместители. Альбумин образует соединения или комплексы с жирными кислотами. С удлинением углеродной цепи в молекулах жирных кислот прочность связи их с альбумином возрастает.

К числу веществ, которые связываются с альбумином, относятся сульфаниламидные препараты, ароматические кислоты, иодсодержащие соединения (рентгеноконтрастные вещества), основные и кислотные красители, некоторые нейтральные вещества (кумарины, гликозиды, нафтохиноны, порфирины и др.).

Ионы цинка и меди хорошо связываются с β -глобулином. Металлические яды (катионы металлов) с аминокислотами, пептидами и белками образуют прочные комплексные и внутрикомплексные соединения. Стероидные гормоны связываются с липопротеидами, некоторые антибиотики — с нуклеиновыми кислотами, а оксид углерода (II) — с гемоглобином крови.

Только незначительное число лекарственных веществ и ядов, поступивших в организм, не связывается с альбумином и другими белками. К ним относятся этиловый эфир, глюкоза, мочевины и др.

Наличие связей между ядами и белками (или другими веществами в организме) и их прочность необходимо учитывать при выборе оптимальных условий изолирования ядовитых веществ из биологического материала. При изолировании ядовитых веществ из биологического материала необходимо создавать условия, обеспечивающие разрыв связей между этими веществами и белками (или другими соединениями), и последующее переводение освободившихся веществ в жидкую фазу (вытяжку или минерализат). При изолировании из биологического материала алкалоидов, барбитуратов и других веществ разрушение связей (белок — ядовитое вещество) достигается путем создания необходимого рН извлекающей жидкости. Разрыв прочных связей между белками и ионами металлов достигается только после разрушения биологического материала с помощью соответствующих методов.

§ 6. ВЫДЕЛЕНИЕ ЯДОВ ИЗ ОРГАНИЗМА

Токсические вещества, поступившие в организм, оказывают определенное действие, а затем выделяются из организма в неизмененном виде или в виде метаболитов. Основными путями выведения токсических веществ и их метаболитов из организма являются почки, печень, легкие, кишки и др. Некоторые токси-

ческие вещества и их метаболиты могут выделяться из организма не одним, а несколькими путями. Однако для этих веществ один из путей выделения является преобладающим. Это можно показать на примере выделения этилового спирта из организма. Большая часть этилового спирта в организме метаболизируется. Около 10 % его выделяется из организма в неизмененном виде с выдыхаемым воздухом. Небольшие количества этилового спирта выводятся из организма с мочой, калом, слюной, молоком и т. д.

Несколькими путями выделяются из организма и другие токсические вещества. Так, хинин выделяется из организма с мочой и через кожу. Некоторые барбитураты выделяются из организма с мочой и с молоком кормящих матерей.

Почки. Почки являются одним из основных органов, через которые выделяются из организма многие лекарственные и токсические вещества и продукты их метаболизма. Через почки с мочой выделяются из организма хорошо растворимые в воде соединения. Чем меньше молекулярная масса этих соединений, тем легче они выделяются с мочой. Вещества, способные диссоциировать на ионы, лучше выделяются с мочой, чем неионизированные соединения.

На выделение слабых органических кислот и оснований из организма с мочой влияет pH мочи. От pH мочи зависит диссоциация указанных веществ на ионы. Слабые органические основания лучше выделяются с мочой, если она имеет кислую реакцию. К этой группе веществ относятся хинин, амитриптилин, кофеин, теofilлин, ацетанилид, антипирин и др. Органические вещества слабокислого характера (барбитураты, салициловая кислота, некоторые сульфаниламидные препараты, антикоагулянты и др.) лучше переходят в мочу, имеющую более щелочную реакцию, чем плазма крови. Сильные электролиты, хорошо диссоциирующие на ионы, выводятся с мочой независимо от pH среды. Некоторые металлы в виде ионов или комплексов с органическими веществами также выделяются с мочой.

Липофильные вещества почти не выделяются из организма почками. Однако большинство метаболитов этих веществ являются растворимыми в воде, и поэтому выделяются из организма с мочой. Скорость выделения отдельных ядовитых веществ с мочой может уменьшаться вследствие связывания их с белками плазмы.

Печень. Печень играет важную роль в выведении многих токсических веществ из организма. В печени происходит метаболизм большого числа токсических веществ, выделение которых с желчью зависит от размера молекул и молекулярной массы. С увеличением молекулярной массы токсических веществ возрастает скорость выделения их с желчью. Эти вещества выделяются с желчью главным образом в виде конъюгатов. Некоторые конъюгаты подвергаются разложению гидролитическими ферментами желчи.

Желчь, содержащая токсические вещества, поступает в кишки, из которых эти вещества снова могут всасываться в кровь. Поэтому с калом из организма выводятся только те вещества, которые выделяются с желчью в кишки и повторно не всасываются в кровь. С калом выделяются и вещества, не всасывающиеся в кровь после перорального введения, а также те, которые выделились слизистой желудка и кишок в полость пищеварительной системы. Этим путем выделяются из организма некоторые тяжелые и щелочноземельные металлы.

Токсические вещества и их метаболиты, образовавшиеся в печени и поступившие с желчью в кишки, а затем снова всосавшиеся в кровь, выделяются почками с мочой.

Легкие. Легкие являются главным органом выведения из организма летучих жидкостей и газообразных веществ, имеющих большую упругость паров при температуре человеческого тела. Эти вещества легко проникают из крови в альвеолы через их мембраны и выделяются из организма с выдыхаемым воздухом. Таким путем выделяются из организма в неизмененном виде оксид углерода (II), сероводород, этиловый спирт, диэтиловый эфир, ацетон, бензол, бензин, некоторые хлорпроизводные углеводов, а также летучие метаболиты некоторых ядовитых веществ (бензола, четыреххлористого углерода, метилового спирта, этиленгликоля, ацетона и др.). Одним из таких метаболитов указанных веществ является оксид углерода (IV).

Кожа. Ряд лекарственных и ядовитых веществ выводится из организма через кожу, главным образом через потовые железы. Таким путем выводятся из организма соединения мышьяка и некоторых тяжелых металлов, бромиды, иодиды, хинин, камфора, этиловый спирт, ацетон, фенол, хлорпроизводные углеводов и др. Выделяемые через кожу количества указанных веществ относительно незначительные. Поэтому при решении вопроса об отравлении они не имеют практического значения.

Молоко. Некоторые лекарственные и ядовитые вещества выводятся из организма с молоком кормящих матерей. С молоком матери могут попадать к ее грудному ребенку этиловый спирт, ацетилсалициловая кислота, барбитураты, кофеин, морфин, никотин и др.

Коровье молоко может содержать отдельные пестициды и некоторые токсические вещества, которыми обрабатывают растения, поедаемые животными.

§ 7. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТОКСИЧНОСТЬ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Токсичность химических соединений обусловлена взаимодействием организма, токсического вещества и окружающей внешней среды. Токсичность ядовитых веществ зависит от таких факторов: дозы или концентрации, физических и химических свойств, путей и скорости проникновения ядов в организм, возраста и пола, индивидуальной предрасположенности к яду и т. д.

Доза и концентрация. Одним из важнейших факторов, определяющих токсичность химических соединений, является их доза (концентрация). Подробная классификация доз и их описание приводятся в ряде источников литературы. Мы же остановимся только на краткой характеристике терапевтической, токсической и смертельной доз.

Терапевтической (лечебной) называется доза вещества, вызывающая определенный лечебный эффект.

Токсической называется доза вещества, вызывающая патологические изменения в организме, не приводящие к летальному исходу.

Смертельной (летальной) называется такая доза вещества, которая вызывает гибель организма.

Дозы лекарственных и ядовитых веществ выражают по массе (в граммах, миллиграммах, микрограммах), объему (миллилитрах, каплях) и в единицах биологической активности (МЕ — международная единица).

Действие поступившего в организм вещества зависит не только от его дозы, но и от времени пребывания в организме. С этой точки зрения срок пребывания яда в организме можно выражать промежутком времени от начала его резорбции до момента полной элиминации. *Период резорбции* продолжается от момента поступления яда в организм до момента достижения максимальной его концентрации в крови. *Период элиминации* начинается от момента достижения максимальной концентрации вещества в крови до полного исчезновения его из крови.

Для сравнительной оценки токсичности ядов пользуются величиной LD_{50} . Эта величина является той средней дозой, после поступления которой (в желудок, брюшную полость, на кожу) в течение трех суток наступает гибель 50 % подопытных животных. Иногда для определения LD_{50} подопытных животных наблюдают в течение не трех, а 14 суток. LD_{50} выражается в миллиграммах вещества на килограмм массы животного (мг/кг).

Лицам старше 60 лет рекомендуются несколько меньшие дозы лекарственных препаратов, чем лицам более молодого возраста, поскольку у более пожилых людей процессы метаболизма и скорость выведения из организма лекарственных препаратов, ядов и их метаболитов несколько замедленны. У этих лиц эффективная концентрация лекарственных препаратов достигается после введения в организм меньших доз.

Дети имеют меньшую массу тела, чем взрослые. Поэтому для достижения терапевтического эффекта детям назначают относительно меньшие дозы лекарственных препаратов, чем взрослым. Кроме этого, для детей характерны возрастные особенности чувствительности к лекарственным препаратам и ядам.

Токсичность газообразных веществ характеризуется не дозой, выраженной в единицах массы или объема, а концентрацией. Важнейшим параметром токсичности газообразных веществ

является ПДК (предельно допустимая концентрация). Под ПДК понимают наименьшую концентрацию химических соединений, которая при ежедневном воздействии на организм человека в течение длительного времени не вызывает каких-либо патологических изменений или заболеваний, обнаруживаемых современными методами исследования.

В настоящее время химическая промышленность вырабатывает значительное число ядохимикатов (для нужд сельского хозяйства) и других веществ, применяемых в различных областях народного хозяйства. Многие из этих веществ являются токсичными и могут быть причиной отравлений непосредственно на предприятиях, производящих эти вещества, или в местах их применения. Кроме этого, ядохимикаты, применяемые для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур и животных, могут попадать в почву, а из нее — в водоемы. Загрязнение водоемов токсическими веществами происходит и за счет сточных вод из предприятий химической промышленности. В связи с этим проблема борьбы с загрязнениями внешней среды в настоящее время приобретает особое значение.

С целью санитарной оценки воздушной среды и воды, находящейся в открытых водоемах (реки, озера), производится определение ПДК токсических веществ в атмосферном воздухе, в воздухе рабочей зоны и в воде водоемов.

Для газообразных токсических веществ ПДК выражается в миллиграммах на кубический метр (мг/м^3), а для токсических веществ в воде — в миллиграммах на литр (мг/л). На основании результатов определения ПДК разрабатываются мероприятия по очистке воздуха предприятий и воды водоемов от загрязнений токсическими веществами.

Физические и химические свойства токсических веществ. На токсичность химических соединений влияет их агрегатное состояние, растворимость в воде и жирах, диссоциация на ионы и т. д.

Газообразные вещества и пары летучих жидкостей, поступившие в организм через дыхательные пути, проявляют токсическое действие значительно быстрее, чем жидкие или твердые вещества, попавшие на кожу или поступившие в пищевой канал.

Токсичность твердых веществ зависит от размера их частиц. Тщательно размельченные твердые вещества являются более токсичными, чем те же вещества, имеющие более крупные частицы. Это объясняется различной растворимостью мелких и крупных частиц вещества, а следовательно, и неодинаковой скоростью поступления их в кровь. Токсичность химических соединений зависит от растворимости их в жирах и воде. Жирорастворимые вещества легко проникают в организм через кожу и легко проникают из крови в клетки через мембраны. Токсичность водорастворимых веществ зависит от их диссоциации. Так, например, хлорид и нитрат бария хорошо диссоциируют в воде и обладают высокой токсичностью, а сульфат бария не растворяется в воде и не оказывает токсического действия

на организм. Аналогичные свойства характерны и для некоторых соединений мышьяка. Высокотоксичными являются хорошо диссоциируемые в воде арсениты и арсенаты. Слабо растворимый в воде оксид мышьяка (III) значительно менее токсичен, чем арсенаты и арсениты щелочных металлов. Растворимые в воде соли тяжелых металлов также более токсичны, чем их оксиды. Нерастворимый в воде хлорид ртути (I) менее токсичный, чем растворимый в воде хлорид ртути (II), а металлическая ртуть, поступившая в пищевой канал, вообще не оказывает токсического действия на организм. Однако под влиянием содержимого желудка определенная часть металлической ртути подвергается химическим превращениям и может растворяться, всасываться и проявлять токсические свойства.

Видовая чувствительность к ядам. Одни и те же вещества могут действовать на людей и на различные виды животных неодинаково. Это можно показать на примерах действия красавки, наперстянки пурпуровой и шерстистой на людей и на некоторых животных. Красавка содержит алкалоиды тропанового ряда, а наперстянка — сердечные гликозиды. Травоядные животные могут поедать эти растения без проявления признаков отравления. После приема людьми завышенных доз препаратов, полученных из красавки или наперстянки, возникают тяжелые отравления.

Для некоторых птиц, поедающих «шпанские мушки», содержащие кантаридин, они являются безвредными. Настойка «шпанских мушек» для людей является токсичной.

При введении определенной дозы гистамина морским свинкам, в организме которых этот препарат метаболизируется довольно медленно, указанные животные погибают, а при введении таких же доз гистамина белым крысам токсический эффект не наблюдается. Это объясняется тем, что в организме белых крыс гистамин быстро разлагается и выводится в виде метаболитов.

Неодинаковую токсичность фенилтиомочевины для различных видов животных можно показать на следующем примере. Фенилтиомочевина высоко токсична для крыс ($ЛД_{50}=5$ мг/кг), менее токсична — для кроликов ($ЛД_{50}=40$ мг/кг) и кур ($ЛД_{50}=100$ мг/кг), но малотоксична — для морских свинок ($ЛД_{50}=250$ мг/кг).

Неодинаковая токсичность ядов для животных разных видов объясняется различной скоростью их метаболизма и выделения из организма.

Действие токсических веществ в зависимости от путей и скорости поступления их в организм. Токсичность некоторых веществ зависит от путей поступления их в организм. Одна и та же доза яда, поступившего в организм различными путями, может вызывать неодинаковый токсический эффект.

При вдыхании больших количеств паров гексана через 1—3 мин у человека может наступить потеря сознания. Если такое же или даже большее количество гексана поступит в орга-

низм человека через пищевой канал, то токсическое действие его будет проявляться значительно слабее.

При стенокардии больным назначают нитроглицерин в таблетках или в виде нескольких капель спиртового раствора. Нитроглицерин хорошо всасывается слизистой оболочкой рта (подъязычная область) и оказывает быстрое действие. Такое же количество нитроглицерина, принятое внутрь, всасывается медленнее и его действие замедляется.

Скорость поступления лекарственных препаратов в организм имеет большое значение особенно при их внутривенном введении. При быстром введении лекарственных препаратов в крови создается относительно высокая концентрация вводимого вещества, в результате чего могут возникнуть токсические явления.

Химическое строение и действие токсических веществ. Установлено, что действие многих токсических веществ зависит от их химического строения. Однако закономерности этой зависимости для ряда веществ еще не установлены. Показано, что токсичность химических веществ обусловлена наличием в их молекулах определенных функциональных групп или двойных связей.

Многие ненасыщенные соединения являются более токсичными, чем близкие к ним по составу насыщенные вещества. Так, аллиловый спирт ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$), принадлежащий к ненасыщенным соединениям, более токсичен, чем близкий к нему по составу насыщенный пропиловый спирт ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$).

Токсичными являются вещества, в молекулах которых содержатся следующие группы атомов: $=\text{C}=\text{O}$, $\text{S}=\text{}$, $=\text{C}=\text{C}$, $-\text{N}=\text{C}$, $-\text{NO}_2$ и др.

Токсичность некоторых органических веществ обусловлена введением в их молекулы атомов хлора, фтора, мышьяка, ртути и др. Определенные группы атомов ($-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}_2$ и др.), содержащиеся в молекулах токсических веществ, усиливают их токсичность.

Изомеры некоторых химических соединений имеют неодинаковую токсичность. Так, левовращающий изомер гиосциамина почти в 100 раз токсичнее, чем правовращающий изомер этого алкалоида.

Токсичность химических соединений зависит от их положения в соответствующих гомологических рядах. С увеличением молекулярной массы токсичность гомологов возрастает. Например: пропионовая кислота более токсична, чем уксусная, а масляная кислота более токсична, чем пропионовая.

Алифатические спирты имеют более выраженное токсическое действие, чем их изомеры с разветвленной цепью атомов. Подтверждением этому является более высокая токсичность пропилового и бутилового спиртов, чем их изомеров (изопропилового и изобутилового спиртов).

Пары циклических углеводородов (циклопропана, циклобутана, цикlopentана, циклогексана и др.) более токсичны, чем пары соответствующих им (по количеству атомов углерода)

алифатических углеводов (пропана, бутана, пентана, гексана и др.).

С увеличением количества атомов углерода в молекулах спиртов токсичность их возрастает. Однако из этого правила имеются и некоторые исключения. Так, например, метиловый спирт (первый член гомологического ряда алифатических спиртов) является продуктом окисления метана. Однако он более токсичен, чем этиловый спирт. То же касается и токсичности формальдегида, получаемого из метилового спирта. Формальдегид более токсичен, чем ацетальдегид.

§ 8. МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

Детоксикация — это процесс обезвреживания ядов и ускорения их выделения из организма. Различные методы детоксикации способствуют освобождению желудка и кишок от еще не всосавшегося в кровь яда, а также освобождению крови и тканей организма от находящихся в них токсического вещества и его метаболитов.

Освобождение организма от ядов производится путем усиления определенных *естественных физиологических процессов* (вызывание рвоты, промывание желудка, очищение кишок, форсированный диурез, гипервентиляция), *искусственной детоксикации* (гемодиализ, перитониальный диализ, гемосорбция, обменное переливание крови и др.) или методом *антидотной терапии*.

Указанные выше методы освобождения организма от ядов производятся специалистами-медиками. Однако химики-токсикологи должны знать принципы указанных выше мероприятий и процедур, направленных на удаление из организма ядов и их метаболитов. Необходимость знания этих мероприятий химиками-токсикологами связана с тем, что они должны производить исследования рвотных масс, мочи, диализатов и других жидкостей, полученных в процессе детоксикации. Ниже приводится краткое описание основных методов детоксикации.

Вызывание рвоты. После поступления ядов в желудок может наступить рефлекторная рвота, как самопроизвольный акт. При этом часть яда удаляется из желудка с рвотными массами. Однако не всегда после поступления яда в желудок наступает рвота. Ее можно вызвать путем механического раздражения глотки и корня языка, а также применением некоторых лекарственных средств (апоморфин и др.).

При отравлении сильными кислотами и концентрированными растворами едких щелочей удаление яда из желудка с рвотными массами является нежелательным. Выделяясь во время рвоты наружу, эти вещества усиливают степень повреждения пищевода. Кроме этого, рвотные массы, содержащие сильные кислоты и щелочи, могут попадать в дыхательные пути и вызывать их ожог.

Промывание желудка. Для детоксикации широко применяется промывание желудка с помощью зонда. При отравлении

хлорорганическими и фосфорсодержащими ядохимикатами промывание желудка производится несколько раз через 3—4 ч.

Больные, отравленные наркотическими веществами, в течение нескольких суток могут находиться в бессознательном состоянии. Таким больным промывают желудок несколько раз (через 4—6 ч). При однократном промывании из желудка удаляется основная часть невсосавшегося яда. Однако после этого, в результате обратной перистальтики, из кишок в желудок может поступать определенное количество яда, для удаления которого необходимо проводить повторное промывание желудка.

Желудок промывают также тем больным, у которых наступила рвота, но нет уверенности в том, что ее следствием было полное опорожнение желудка. Промывают желудок также и при отравлении сильными кислотами. В этих случаях для промывания желудка нельзя применять раствор гидрокарбоната натрия. При взаимодействии кислот и гидрокарбоната натрия выделяется большой объем оксида углерода (IV), который значительно расширяет стенки желудка. В результате этого усиливаются боли в области желудка и может возникнуть кровотечение. Промывание желудка противопоказано при отравлении ядами, вызывающими судороги (стрихнин и др.). Введение зонда таким больным увеличивает частоты и тяжести судорог.

Чтобы воспрепятствовать всасыванию яда, оставшегося в желудке после промывания, больным назначают суспензию активированного угля в воде или другие сорбенты, поглощающие яды и препятствующие проникновению их в кровь.

После вызывания рвоты и промывания желудка больным назначают слабительные средства, способствующие выведению содержимого кишок и освобождению их от ядовитых веществ. С помощью слабительных средств кишки освобождаются не только от находящегося в них яда, но и от ядов, уже всосавшихся в кровь, а затем выделившихся в пищевой канал через слизистую кишок или с желчью. В качестве слабительных средств применяют вазелиновое масло (100—150 мл), хорошо растворяющее некоторые жирорастворимые яды и некоторые другие слабительные.

Форсированный диурез. Это один из способов ускоренного удаления токсических веществ из организма, выделяющихся с мочой. Форсированный диурез позволяет удалять уже всосавшийся яд из кровеносного русла (был предложен в 1948 г. для лечения острых отравлений снотворными средствами).

Пользуясь методом форсированного диуреза, больным внутривенно вводят 1,5—2 л жидкости (изотонический раствор хлорида натрия, 5 %-й раствор глюкозы и др.). Для стимуляции диуреза назначают диуретические средства. Ими могут быть так называемые осмотические диуретики (15—20 %-е растворы мочевины или маннита). После внутривенного вливания раствора диуретика вводят растворы электролитов, содержащих ионы калия и натрия, со скоростью, равной скорости диуреза (500—800 мл/ч).

Скорость выделения некоторых ядов из организма зависит от pH мочи. Чтобы моча, выделяющаяся из организма, имела более щелочную реакцию, больным внутривенно вводят растворы лактата натрия, гидрокарбоната натрия или трисамина (триоксиметиламинометанола $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{OH})_3$).

От pH мочи зависит диссоциация в ней веществ, являющихся слабыми кислотами или слабыми основаниями. Чем лучше диссоциируют ядовитые вещества, тем в больших количествах они выделяются с мочой.

При небольшом смещении pH артериальной крови в щелочную область повышается содержание барбитуратов в плазме и уменьшается содержание их в тканях. Это объясняется увеличением ионизации молекул барбитуратов и снижением проницаемости этих веществ через клеточные мембраны.

Метод форсированного диуреза в основном применяется при отравлении веществами, которые легко выводятся из организма почками. Этот метод является малоэффективным в тех случаях, если токсические вещества связаны с белками прочными связями, а также если яды относятся к числу жирорастворимых веществ.

Гипервентиляция (форсированное дыхание) в ряде случаев является эффективным методом ускоренного выведения некоторых ядов из организма. Этот метод применяется только при отравлении летучими ядами, которые в определенной степени выделяются из организма легкими с выдыхаемым воздухом. Для гипервентиляции применяется аппарат искусственного дыхания.

Метод гипервентиляции показан при отравлении спиртами, бензином, ацетоном, хлороформом, трихлорэтиленом, растворителями для красок, оксидом углерода (II) и др. Однако имеется и ряд противопоказаний для применения этого метода.

Гемодиализ — один из эффективных методов ускорения выведения токсических веществ из организма. Он основан на явлении диализа, используемого для освобождения крови от токсических веществ. Гемодиализ проводится с помощью аппарата, известного под названием «искусственная почка». Этот аппарат снабжен полупроницаемой мембраной, через которую из крови переходят токсические вещества в процессе гемодиализа.

Гемодиализ применяется при отравлении веществами, которые имеют небольшую молекулярную массу и проходят через полупроницаемую мембрану. Метод гемодиализа применяется для выведения из организма барбитуратов, изониазида, дифенилгидантоина, хлордиазепоксида, этиленгликоля, метилового спирта, четыреххлористого углерода, анилина, хинина, уксусной кислоты, производных феногназина, растворимых солей ртути, мышьяка, кадмия, свинца, фторидов и других веществ, вызвавших отравление.

Гемодиализ особенно эффективен в тех случаях, когда его применяют в ранней стадии острого отравления (в первые 24 ч

после поступления токсического вещества в организм). Поэтому такой метод детоксикации организма называется «ранний гемодиализ».

Перитониальный диализ является одним из способов детоксикации. Он известен также под названием *перитониальный лаваж*, или *брюшинный диализ*.

Перитониальный диализ основан на введении в брюшную полость специального раствора, в который из крови путем диализа переходят токсические вещества. При использовании метода перитониального диализа роль полупроницаемой мембраны выполняет брюшина, имеющая большую поверхность (около 20 000 см²). Через брюшину из крови легко диффундируют токсические вещества во введенный в брюшную полость раствор. Переход токсических веществ из крови через брюшину в этот раствор объясняется разностью концентраций этих веществ по обе стороны брюшины. Известно, что в процессе диализа вещество переходит через полупроницаемую мембрану из среды с большей концентрацией в среду с меньшей концентрацией. Поскольку раствор, введенный в брюшную полость, не содержит токсического вещества, оно проникает из крови через брюшину в указанный раствор.

В качестве раствора, вводимого в брюшную полость, при перитониальном диализе применяют смесь растворов хлоридов калия, натрия, кальция, магния, глюкозы в определенных соотношениях. Однако в зависимости от природы токсических веществ, которые должны удаляться из организма, состав вводимого в брюшную полость раствора может изменяться. При отравлениях барбитуратами и другими веществами слабокислого характера этот раствор доводят до $pH = 7,5 \dots 8,4$, а при отравлениях токсическими веществами, принадлежащими к числу слабых оснований — до $pH = 7,1 \dots 7,25$. Для доведения вводимого раствора до необходимого pH прибавляют раствор гидрокарбоната натрия. В ряде случаев к вводимому раствору прибавляют альбумин, который связывает некоторые токсические вещества и способствует переходу их из крови в брюшную полость. Раствор, в который путем диализа перешло ядовитое вещество, из брюшной полости выводится с помощью специального катетера.

Гемосорбция (гемоперфузия) является одним из способов искусственной детоксикации организма. Этот метод основан на поглощении сорбентами ядовитых веществ, находящихся в крови. При гемосорбции в качестве сорбентов в основном применяются активированный уголь и ионообменники (иониты). Гемосорбцию проводят с помощью прибора (детоксикатора), снабженного насосом для перекачивания крови и набором колонок (капсул), содержащих указанные выше сорбенты. Этот аппарат с помощью специального приспособления подключают к кровотоку больного. Кровь, проходящая через сорбенты, освобождается от токсических веществ, которые поглощаются этими сорбентами.

Применение активированных углей и ионообменников, как сорбентов при гемосорбции, в ряде случаев приводит к некоторым нежелательным явлениям (уменьшению количества тромбоцитов, снижению артериального давления и т. д.). Эти нежелательные явления можно предотвратить путем нанесения белковых покрытий на гранулы сорбентов. Для этой цели рекомендован альбумин. За рубежом ряд фирм для гемосорбции выпускает гранулы активированного угля, покрытые очень тонкой пленкой акрилового гидрогеля.

Гемосорбция применяется для выведения из организма ядов, находящихся в крови, а не в клетках, и рекомендуется при отравлении барбитуратами, салицилатами, глютетимидом, гликозидами наперстянки, производными фенотиазина, ядовитыми грибами и др.

Обменное переливание крови. Этот метод детоксикации организма основан на кровопускании и замещении удаленной крови больного одноклассной кровью донора. Для детоксикации организма также применяется метод замещения плазмы крови больного плазмой доноров или плазмозаменителями.

Детоксикация организма с помощью антидотов (противоядий). Детоксикацию организма с помощью антидотов вначале производили в основном для обезвреживания токсических веществ, находящихся в желудке. Затем антидоты нашли применение и для инактивирования токсических веществ в крови, паренхиматозных органах и т. д.

Применение антидотов является эффективным способом детоксикации только на ранней стадии острых отравлений. Продолжительность этой стадии зависит от свойств токсического вещества. Для быстро метаболизирующихся соединений (синильная кислота, ее соли и другие токсические вещества) стадия острого отравления непродолжительна, а для тяжелых металлов она достигает 8—12 сут. При отравлении соединениями тяжелых металлов антидоты могут применяться и на более поздних стадиях интоксикации. Они постепенно связывают катионы тяжелых металлов, ранее поступивших в организм и образовавших комплексы с сульфгидрильными группами ферментов и других белковых веществ.

Некоторые антидоты являются специфичными по отношению к определенному яду. Поэтому для рационального применения антидотов необходимо знать, каким веществом вызвано отравление. При неправильном выборе антидота и введении его в организм в большой дозе может наступать отравление самим антидотом. Поэтому данные клинико-лабораторного (в том числе и химико-токсикологического) исследования яда, находящегося в организме, имеют большое значение для правильного выбора и применения соответствующего антидота.

В качестве антидота часто используют активированный уголь, действие которого основано на адсорбции ядов в желудке. Бла-

годаря большой удельной поверхности частиц активированного угля он адсорбирует находящиеся в желудке ядовитые вещества и этим препятствует всасыванию их в кровь.

Большую группу антидотов составляют вещества, вступающие в химическое взаимодействие с ядами. В результате этого происходит инактивация ядов, которые превращаются в безвредные вещества, выделяемые из организма с мочой или калом. В качестве антидотов могут применяться и смеси нескольких веществ, вводимых в организм в определенной последовательности или же одновременно.

Заслуживают внимания антидоты, принадлежащие к группе меркаптосоединений (унитиол, димеркаптоянтарная кислота, пеницилламин и др.). Одним из представителей меркаптосоединений, часто применяемых в качестве антидота, является унитиол (2, 3-димеркаптопропансульфонат натрия). Он содержит две сульфгидрильные группы, способные взаимодействовать с ионами металлов с образованием прочных соединений.

Унитиол можно вводить в организм парентерально и через рот. Этот антидот применяется при отравлении соединениями мышьяка, тяжелыми металлами. Их токсическое действие на организм объясняется тем, что при поступлении в кровь эти яды взаимодействуют с сульфгидрильными группами ферментных систем и других белков. Таким образом, ионы тяжелых металлов блокируют сульфгидрильные группы ферментов, играющих жизненно важную роль в организме, в результате чего наступает отравление.

Унитиол взаимодействует не только с соединениями мышьяка и ионами тяжелых металлов, находящихся в крови, но и с уже вступившими во взаимодействие с ферментами и другими белковыми веществами в организме. При этом освобождаются ранее связанные с ионами металлов сульфгидрильные группы белков и восстанавливается их функция. Способность унитиола реагировать с ионами тяжелых металлов, связанных с сульфгидрильными группами белков, объясняется тем, что связь унитиола с ионами тяжелых металлов более прочная, чем связь тех же металлов с сульфгидрильными группами белков. Соединения унитиола с ионами тяжелых металлов являются малотоксичными, водорастворимыми, и поэтому легко выделяются из организма с мочой.

Аналогично унитиолу действует и *димеркаптоянтарная кислота* (так называемый сукцимер). Она содержит две сульфгидрильные группы и применяется в качестве антидота при отравлении соединениями свинца, ртути и др.

Пеницилламин (диметилцистеин) также относится к группе антидотов, содержащих сульфгидрильную группу. Кроме этого в молекуле пеницилламина содержится атом азота и карбоксильная группа. В связи с наличием в молекуле пеницилламина указанных функциональных групп и атома азота он легко образует прочное соединение с атомами ряда металлов, имеющих токсич-

кологическое значение. Пеницилламин используется в качестве антидота при отравлении соединениями свинца и ртути.

К антидотам, содержащим сульфгидрильные группы, относятся цистеин и ацетилцистеин.

Цистеин — это серосодержащая аминокислота, являющаяся эффективным антидотом при отравлении однозамещенными галоидопроизводными алифатических углеводов (бромистый метил, иодистый метил, хлористый этил и др.). Эти галоидопроизводные углеводов с цистеином образуют конъюгаты, в составе которых и выделяются из организма с мочой. С увеличением количества атомов галоида в молекулах галоидопроизводных углеводов эффективность действия цистеина как антидота уменьшается. Эффективным антидотом при отравлении дигалоидопроизводными алифатических углеводов является *ацетилцистеин*.

В качестве антидотов широко используются некоторые вещества, образующие с ионами металлов внутрикомплексные соединения (хелаты). Чтобы такой антидот мог проникнуть в клетки и быстро выводиться из организма, его молекула должна содержать определенное количество атомов водорода, способных ионизироваться или образовывать водородные связи. Такие атомы водорода содержатся в некоторых функциональных группах ($-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$) хелатообразующих антидотов. Причем после связывания ионов металлов с антидотами в них должен оставаться хотя бы один атом водорода, способный ионизироваться или образовывать водородные связи.

Указанным выше требованиям, предъявляемым к антидотам, которые с ионами металлов образуют хелаты, отвечают *комплексоны* (производные этилендиаминтетрауксусной кислоты, ЭДТА). Некоторые комплексоны с ионами металлов образуют прочные хелаты, которые относительно быстро выводятся из организма. К таким комплексонам относятся *тетрацин-кальций* (кальцийдинатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) и *пентацин*.

Тетрацин-кальций хорошо растворим в воде, изотоническом растворе хлорида натрия и в растворе глюкозы. Его вводят в организм внутривенно (капельно) или назначают внутрь в виде таблеток.

Известны и другие антидоты, не относящиеся к меркаптосоединениям или веществам, образующим хелаты. Отдельную группу веществ, применяемых в медицине при отравлениях, составляют так называемые физиологические или функциональные антидоты. Они упреждают или устраняют вредное действие ядов на организм. При отравлении синильной кислотой и ее солями в качестве антидота последовательно применяют нитриты, тиосульфат натрия и глюкозу.

При отравлении грибами — мухоморами, содержащими мускарин, ацетилхолином, пилокарпином, ареколином, физостигмином, прозергином, галантамином, фосфорсодержащими органи-

ческими соединениями (пестицидами), в качестве антидота применяют атропин и другие холиноблокаторы. При тех же отравлениях менее выраженное действие оказывают скополамин, платифиллин, тропацин и др.

Бемеград применяется в качестве антидота при острых отравлениях препаратами снотворного действия. При отравлении морфином и промедолом в качестве антидота применяется гидрохлорид налорфина. При отравлении соединениями марганца в качестве антидота назначают L-дофу.

§ 9. МЕТАБОЛИЗМ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Вещества, поступившие в организм с пищей, а также лекарственные и другие соединения под влиянием ферментов подвергаются различным превращениям. Процесс превращения поступивших в организм веществ называется *метаболизмом*, или *биотрансформацией*, а вещества, образующиеся при этих превращениях, называются *метаболитами*.

Белки, жиры, углеводы, гормоны, витамины и некоторые другие вещества, поступившие в организм, являются свойственными организму. Они служат источником энергии или являются структурными элементами для создания клеток, тканей и т. д. Свойственные организму вещества подвергаются метаболизму с помощью специфических ферментных систем, обеспечивающих жизнь тканей и деятельность организма.

Кроме свойственных организму веществ в него могут поступать лекарственные препараты, пищевые добавки, химические средства защиты растений, предметы бытовой химии и многие другие вещества, которые не свойственны организму. Они не обеспечивают энергией все нуждающиеся в ней формы жизнедеятельности и не превращаются в компоненты клеток и тканей. В определенных условиях эти вещества могут нарушать нормальные процессы метаболизма белков, жиров и других свойственных организму соединений, вызывать отравления и даже смерть. Такие вещества называются *чужеродными*, или *ксенобиотиками*. Ниже остановимся только на описании метаболизма чужеродных соединений.

Преобладающее число метаболитов является менее токсичным, чем чужеродные вещества, из которых они образовались. Метаболиты легко выводятся из организма. Поэтому метаболизм лекарственных веществ и особенно ядов является одним из путей детоксикации. В связи с этим изучение метаболизма представляет большой интерес для фармакологов, токсикологов, клиницистов и специалистов ряда других отраслей науки.

Интерес химиков-токсикологов к изучению метаболизма ядовитых веществ объясняется рядом причин. Некоторые лекарственные вещества и яды быстро метаболизируются в организме и могут быть обнаружены только в виде метаболитов.

Физические и химические свойства большинства метаболитов

отличаются от свойств чужеродных соединений, из которых они образовались. Поэтому методы выделения чужеродных соединений из биологического материала, применяемые в химико-токсикологическом анализе, во многих случаях не пригодны для выделения метаболитов. Не располагая соответствующими методами выделения метаболитов из биологического материала в ходе анализа объектов биологического происхождения на наличие ядов, химики-токсикологи частично или полностью могут потерять метаболиты.

Из-за частичной или полной потери метаболитов в ходе химико-токсикологического анализа заключение химиков-экспертов о наличии и количестве яда в соответствующих органах или биологических жидкостях не могут отражать истинного содержания искомого вещества, поступившего в исследуемые объекты.

Для более полного представления о количестве яда, вызвавшего отравление, при химико-токсикологическом анализе необходимо производить идентификацию и количественное определение не только ядовитого вещества, но и его метаболитов. Однако методы обнаружения и количественного определения многих метаболитов еще не разработаны или разработаны недостаточно.

До настоящего времени достигнуты определенные успехи в области изучения метаболизма ряда лекарственных веществ и ядов. Однако метаболизм этих веществ еще не изучен или изучен недостаточно. В литературе имеются противоречивые данные о метаболитах отдельных ядов. Большинство результатов экспериментальных исследований, посвященных изучению метаболизма чужеродных соединений, приведено в малодоступных источниках литературы. Имеется ограниченное число монографий на русском языке, посвященных метаболизму чужеродных соединений.

Методам анализа метаболитов посвящена книга Ж. Хирца, которая представляет большой интерес для химиков-аналитиков и судебных химиков, изучающих методы исследования ядов и их метаболитов. Однако эта книга не может быть руководством для специалистов указанных областей знаний. В ней приведена сводка методик анализа метаболитов без подробного описания основных этапов их исследования.

Учитывая большое значение методов анализа метаболитов для определения ядов, которые могут вызвать отравление, разработка указанных методов имеет теоретическое и практическое значение. Однако решение указанной задачи связано с некоторыми затруднениями.

Основное затруднение при исследовании метаболитов состоит в том, что они находятся в биологическом материале в малых количествах, для анализа которых требуются специальные методы. Поэтому из объектов биологического происхождения, содержащих различные по химическому составу и свойствам вещества (белки, продукты их разложения и др.), трудно выде-

лить метаболиты количественно. Для выделения метаболитов из биологического материала необходимо применять методы, связанные с проведением ряда сложных, а иногда и трудоемких операций, при выполнении которых может теряться определенное количество этих веществ.

Количество метаболитов, выделяемых из биологического материала с помощью соответствующих методов, в ряде случаев является недостаточным для определения элементного состава, функциональных групп, химического строения, физических и химических свойств выделенных веществ.

Метаболиты, выделенные из биологического материала, необходимо подвергать исследованию с помощью соответствующих реакций и методов. Результаты этих исследований необходимо сравнивать с результатами исследований заведомо известных соединений. Такие соединения в большинстве случаев отсутствуют в химических лабораториях. Их нужно получать синтетическим путем. Синтез предполагаемых метаболитов, как правило, является довольно сложным. Поэтому вопросы исследования метаболитов иногда должны решаться совместно химиками-аналитиками и химиками-синтетиками.

Несмотря на затруднения, возникающие при изучении метаболизма, в этой области уже получены определенные результаты, позволяющие установить состав и строение многих метаболитов и вывести некоторые общие закономерности процессов биотрансформации.

Метаболизм чужеродных соединений (лекарственных препаратов, ядов и др.) в организме людей и животных происходит под влиянием ферментных систем. Большинство из ядов метаболизируется в печени, в которой продуцируется значительное число ферментов. Эти ферменты локализируются в митохондриях, микросомах, лизосомах клеток печени. Метаболиты, образующиеся в печени, поступают в желчь, затем в кишки и выводятся с калом или поступают в почки и выделяются с мочой. Метаболизм чужеродных соединений частично происходит в почках, легких, пищевом канале, коже и др.

Многие ферменты, под влиянием которых происходит метаболизм чужеродных соединений, присущи организму. Они катализируют превращение близких по химической природе веществ. Однако некоторые ферменты, необходимые для превращения чужеродных веществ, отсутствуют в организме, но образуются в процессе метаболизма. В этих случаях чужеродные соединения индуцируют образование ферментов, которые катализируют их метаболизм. Такие ферменты называются *индуцированными*.

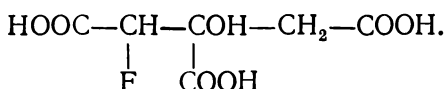
В процессе метаболизма под влиянием ферментов чужеродные соединения подвергаются ряду превращений, в результате которых образуются метаболиты. В молекулах метаболитов содержатся определенные функциональные группы, от наличия которых зависит полярность и растворимость этих веществ. Как правило, метаболиты являются более полярными, чем чужерод-

ные вещества, из которых они образовались. С увеличением полярности метаболитов возрастает их растворимость в воде. Это обстоятельство приводит к увеличению возможности выделения метаболитов из организма через почки с мочой.

За небольшим исключением метаболиты являются менее токсичными, чем чужеродные соединения, из которых они образовались. Таким образом, метаболизм является одним из путей дезактивирования (дезинтоксикации) чужеродных соединений в организме.

Однако в ряде случаев метаболиты могут быть более токсичными, чем чужеродные соединения, из которых они образовались. Известно, что гексаметилентетрамин не обладает антибактериальной активностью, а его метаболит — формальдегид — проявляет указанную активность и является токсичным. Метилловый спирт имеет значительно меньшую токсичность, чем формальдегид, являющийся метаболитом этого спирта. При метаболизме кодеина может образовываться морфин, более токсичный, чем кодеин. Хлоралгидрат проявляет снотворное действие только после превращения его в более токсичный метаболит — трихлорэтанол. Метаболитом фенаcetина является парацетамол, который имеет более выраженное фармакологическое действие на организм, чем фенацетин. Примеров образования метаболитов более токсичных, чем чужеродные соединения, можно привести еще много.

Более токсичными, чем исходные вещества, являются продукты *летального синтеза*. При летальном синтезе из более простых чужеродных соединений в организме образуются более сложные соединения, обладающие токсическим действием. Это можно показать на таком примере: нетоксичная фторуксусная кислота $\text{F}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ в организме подвергается синтезу, в результате которого образуется фторлимонная кислота



На метаболизм чужеродных соединений влияют различные факторы. Метаболизм одних и тех же чужеродных соединений в организме людей может протекать не так, как в организме некоторых животных. Изменения метаболизма чужеродных веществ могут зависеть от возраста, пола, питания, различных заболеваний, стрессовых состояний, наличия других чужеродных соединений в организме и некоторых других факторов.

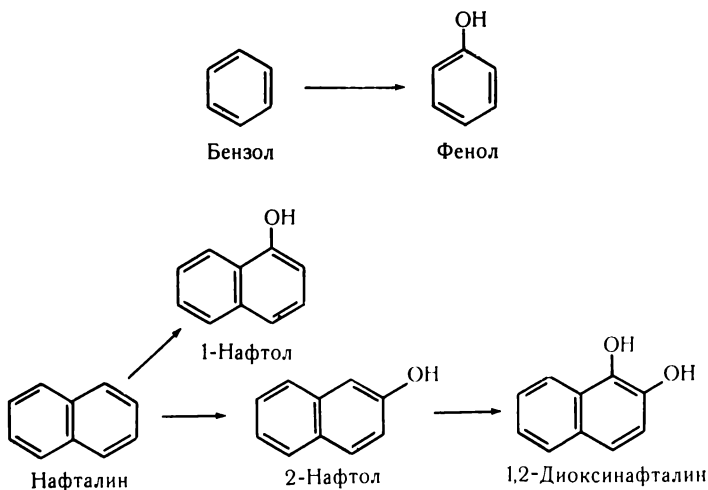
Метаболизм ряда чужеродных соединений происходит в две фазы. В первой фазе под влиянием ферментных систем чужеродные соединения превращаются в их метаболиты. Во второй фазе метаболиты и некоторые чужеродные соединения с определенными веществами, находящимися в организме, образуют конъюгаты.

В первой фазе метаболизма под влиянием ферментных систем чужеродные соединения могут подвергаться окислению, восстановлению, гидролизу, дезаминированию, дезалкилированию, десульфированию и другим превращениям.

§ 10. ОКИСЛЕНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

При окислении под влиянием ферментов происходит превращение многих чужеродных соединений в их метаболиты, содержащие гидроксильные (спиртовые, фенольные) группы. Поэтому такие реакции окисления называются реакциями *гидроксилирования*. При окислении некоторых чужеродных соединений, содержащих азот и серу, образуются оксиды и другие соединения.

Гидроксилирование ароматических соединений. При окислении бензола в организме под влиянием ферментов образуется фенол, а при окислении нафталина — нафтолы:

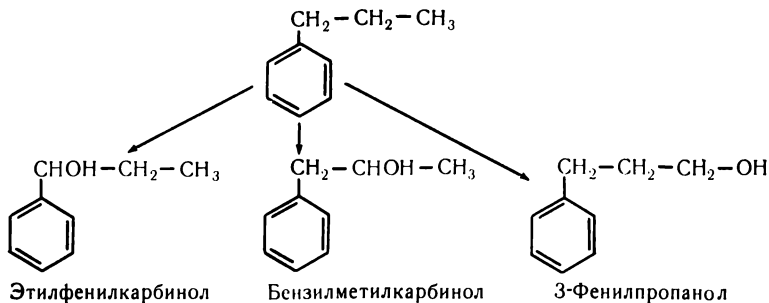


Продукты окисления (гидроксилирования) бензола и нафталина (фенол и нафтолы) выделяются из организма.

В алкильных производных бензола в первую очередь подвергается окислению алкильная группа. Так, толуол (метилбензол) окисляется до бензильного спирта, при дальнейшем окислении которого образуется бензойная кислота, выделяющаяся из организма в виде конъюгатов:

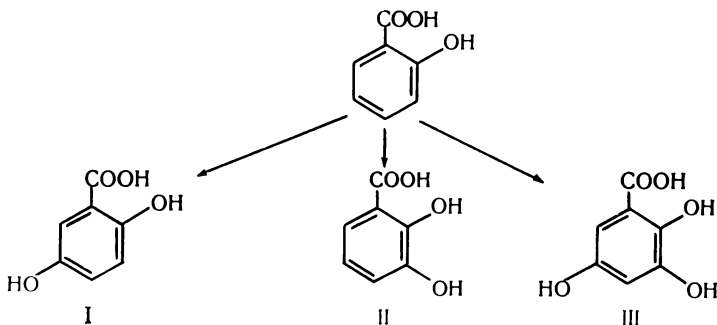


При наличии нескольких атомов углерода в боковой цепи алкильных производных бензола гидроксирование может происходить при различных атомах углерода. Это можно показать на примере гидроксирования *n*-пропилбензола:



3-Фенилпропан-1-ол подвергается окислению до фенилпропионовой кислоты ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), которая при дальнейшем окислении превращается в бензойную кислоту.

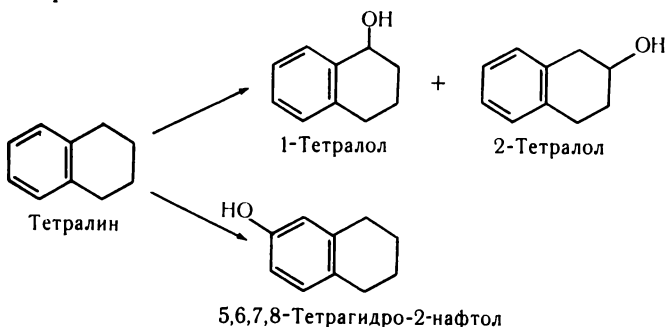
Поступившая в организм салициловая кислота может выделяться из него в неизмененном виде и в виде глюкуронида. Однако часть салициловой кислоты под влиянием ферментов печени метаболизируется с образованием гентизиновой (I), диоксибензойной (II) и триоксибензойной (III) кислот:



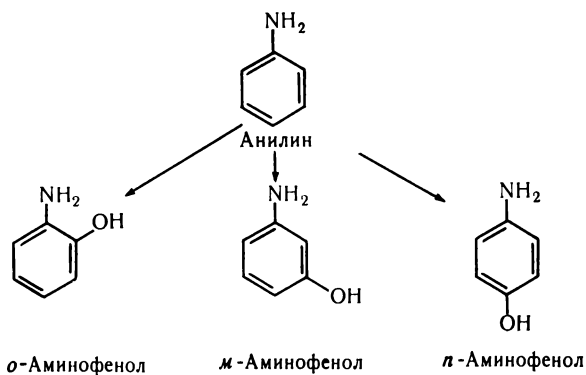
Гидроксирование алициклических соединений. Алициклическими называются соединения, содержащие циклы или кольца из атомов углерода (кроме бензола и его производных). В организме алициклические вещества подвергаются гидроксированию с образованием соответствующих спиртов. Циклогексан (гексагидробензол) метаболизируется в циклогексанол и циклогександиол-1, 2:



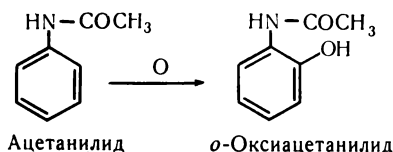
Если соединения содержат алициклическое и ароматическое кольца, то насыщенное (алициклическое) кольцо гидроксيليруется легче, чем ароматическое. Это можно показать на примере метаболизма тетралина, который метаболизируется с образованием тетралолов и незначительного количества 5, 6, 7, 8-тетрагидро-2-нафтола:



Гидроксирование ароматических аминов и их производных. Анилин является аминопроизводным бензола. В организме под влиянием ферментов анилин подвергается гидроксированию с образованием *о*-, *м*- и *п*-аминофенолов:

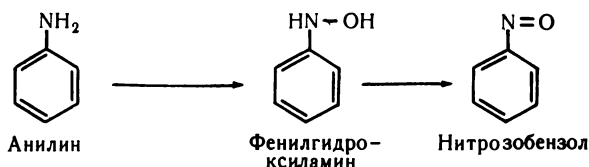


Ацетанилид метаболизируется путем гидроксирования. При этом образуется *о*-оксиацетанилид:



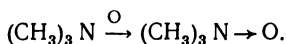
Анилин также может подвергаться гидроксированию по аминогруппе. При этом в качестве метаболита образуется фенилгидроксиламин. Этот процесс метаболизма относится к так называемому N-гидроксированию.

Фенилгидроксиламин, образующийся при метаболизме анили-, может превращаться в нитрозобензол:

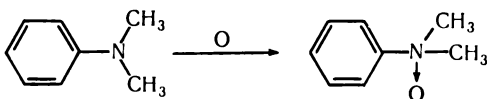


Соединения, в молекулах которых содержится азот или сера, под влиянием ферментов могут окисляться в организме с образованием N-оксидов, сульфоксидов или сульфонов. В зависимости от атомов, подвергающихся окислению, процесс метаболизма подразделяют на N-окисление и S-окисление.

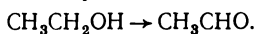
При N-окислении триметиламина образуется триметиламин-оксид:



Аналогично метаболизируется диметиланилин, который под влиянием ферментов превращается в диметиланилин — N-оксид:



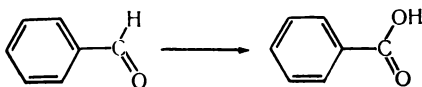
Окисление спиртов и альдегидов. Первичные спирты (этиловый, бутиловый, бензиловый и др.) с помощью фермента алкогольдегидрогеназы, которая локализуется в печени, почках и легких, окисляются в соответствующие альдегиды:



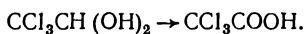
Алкогольдегидрогеназа млекопитающих имеет незначительное сродство к метиловому спирту, который метаболизируется в основном с помощью ксантиноксидазы и каталазы. Под влиянием этих ферментов метиловый спирт превращается в формальдегид.

Вторичные спирты в организме окисляются в кетоны с помощью алкогольдегидрогеназы. Однако скорость окисления этих спиртов в организме значительно меньше, чем скорость окисления первичных спиртов. Вышние вторичные и третичные спирты в организме окисляются медленно.

Окисление альдегидов. Альдегиды алифатического и ароматического ряда под влиянием ферментов окисляются в соответствующие карбоновые кислоты. Бензальдегид под влиянием альдегидоксидазы превращается в бензойную кислоту:



Хлоралгидрат под влиянием альдегиддегидрогеназы метаболизируется в трихлоруксусную кислоту:

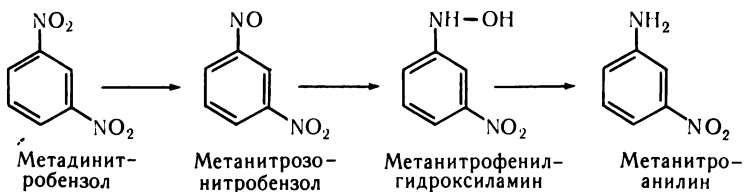


§ 11. ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Кроме окислительных ферментных систем в печени, почках, крови содержатся ферментные системы, способствующие восстановлению чужеродных соединений в организме. Эти ферментные системы катализируют восстановление ароматических нитросоединений в амины.

С помощью ферментов (редуктаз) происходит восстановление нитробензола в анилин, *p*-нитрозобензойной кислоты в *p*-аминобензойную кислоту и т. д.

Восстановление нитросоединений в амины происходит через образование ряда промежуточных продуктов. Это можно показать на примере восстановления *m*-динитробензола:

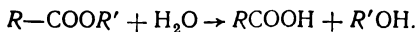


Под влиянием соответствующих ферментов в организме происходит восстановление дисульфидов, сульфоксидов, N-оксидов, гидроксамовых кислот и ряда других чужеродных соединений.

§ 12. ГИДРОЛИЗ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В организме ряд чужеродных соединений, к числу которых относятся сложные эфиры, амиды, гидроксамовые кислоты, карбаматы, нитрилы и другие вещества, под влиянием ферментных систем подвергается гидролизу.

С помощью ряда гидролитических ферментов, находящихся в печени и плазме крови, гидролизуются сложные эфиры и амиды. Под влиянием эстеразы сложные эфиры разлагаются на соответствующие кислоты и спирты:



В организме людей и животных гидролитические ферменты в различных тканях и биологических жидкостях могут действовать неодинаково. Свидетельством этому является то, что в плазме кроликов атропин и кокаин быстро подвергаются гидролизу, а в плазме крови человека они не гидролизуются (Д. Парк, 1973).

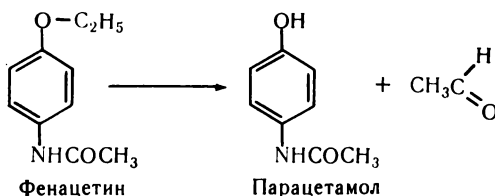
Амиды в организме под влиянием ферментов (амидаз) подвергаются гидролизу. Однако гидролитическое расщепление амидов происходит медленнее, чем расщепление эфиров с помощью эстераз.

§ 13. ДЕЗАЛКИЛИРОВАНИЕ, ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ И ДЕСУЛЬФИРОВАНИЕ ЧУЖЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ряд чужеродных соединений в организме под влиянием соответствующих ферментных систем подвергается деаминации, дезалкилированию и десульфированию.

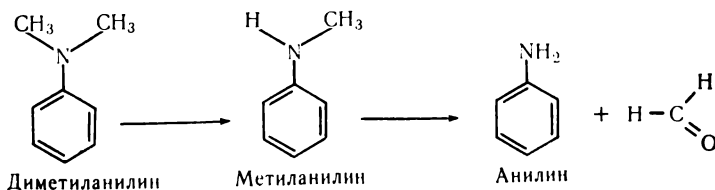
Дезалкилирование (деалкилирование). При дезалкилировании происходит отщепление алкильных групп, находящихся в молекулах чужеродных соединений. Наиболее часто дезалкилированию подвергаются соединения, содержащие алкильные группы при атомах кислорода, азота и серы. В зависимости от этого процессы отщепления алкильных групп подразделяются на О-, N- и S-дезалкилирование. При дезалкилировании указанных соединений образуются соответствующие фенолы, амины и тиолы (тиофенолы, тиоспирты).

О-Дезалкилирование. Процесс О-дезалкилирования можно показать на примере фенаcetина. При О-дезалкилировании фенаcetина образуется парацетамидофенол (парацетамол) и ацетальдегид:

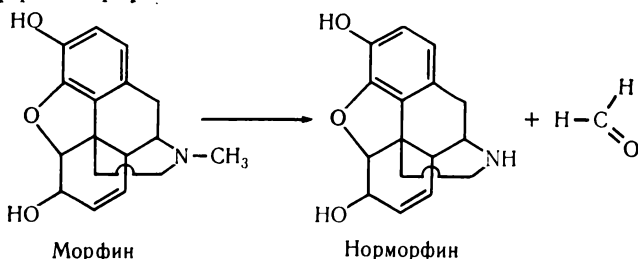


Путем О-дезалкилирования в организме происходит превращение кодеина в морфин.

N-дезалкилирование. Чужеродные соединения, являющиеся вторичными и третичными аминами, в организме подвергаются N-дезалкилированию. В результате этого образуются соответствующие амины и альдегиды. Так, диметиланилин метаболизируется с образованием метиланилина, превращающегося в анилин и формальдегид:



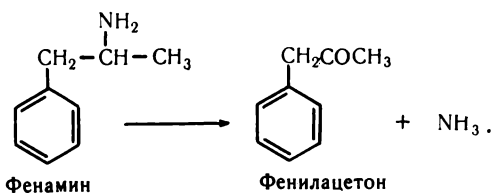
В организме N-деалкилированию подвергаются морфин и его производные. При N-деалкилировании морфина образуются норморфин и формальдегид:



S-деалкилирование. Под влиянием соответствующих ферментов тиоэфиры подвергаются S-деалкилированию с образованием тиоспиртов и альдегидов:

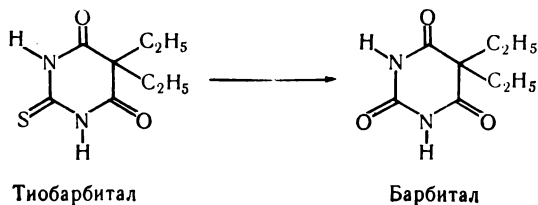


Дезаминирование. Ряд чужеродных соединений, содержащих первичные аминогруппы, под влиянием ферментов подвергается дезаминированию. В результате этого от молекулы вещества отщепляется аминогруппа в виде аммиака. Одним из препаратов, подвергающихся дезаминированию, является фенамин, который под влиянием ферментов печени превращается в фенилацетон и аммиак:



Многие другие чужеродные соединения, содержащие первичную аминогруппу, также подвергаются дезаминированию в организме.

Десульфирование. Некоторые чужеродные соединения, содержащие атомы серы (инсектициды, тиобарбитураты, производные фенилтиомочевины и др.), под влиянием ферментов превращаются в соответствующие кислородные аналоги. В таких соединениях атомы серы замещаются атомами кислорода. Процесс десульфирования чужеродных соединений в организме можно показать на примере тиобарбитала:



§ 14. ДРУГИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Выше рассмотрены различные типы метаболических превращений чужеродных соединений, которые под влиянием ферментных систем происходят в организмах людей и животных. Кроме указанных типов превращений имеются и другие, механизм которых не выяснен или выяснен недостаточно. К ним относятся процессы восстановления дисульфидов, гидроксамовых кислот, разрыв кольца в циклических соединениях, образование кольца (циклизация) и др.

§ 15. РЕАКЦИИ КОНЬЮГАЦИИ

Во второй фазе метаболизма происходит конъюгация метаболитов с некоторыми веществами, находящимися в организме. Реакции конъюгации являются реакциями биосинтеза. Известны чужеродные соединения, которые, минуя первую стадию биотрансформации (не превращаясь в метаболиты), вступают в реакции конъюгации. Способность чужеродных соединений и метаболитов вступать в реакции конъюгации зависит от наличия в их молекулах определенных функциональных групп.

В результате реакций конъюгации в организме образуются конъюгаты, которые являются более полярными, лучше растворимыми в воде и менее токсичными, чем чужеродные соединения. Поэтому в результате процессов конъюгации происходит понижение токсичности чужеродных соединений (лекарственных препаратов и ядов) и увеличение скорости выделения их из организма. Таким образом, реакции конъюгации являются реакциями детоксикации.

В организме метаболиты и некоторые чужеродные соединения под влиянием соответствующих ферментов могут образовывать конъюгаты с глюкуроновой кислотой, аминокислотами (глицином, цистеином и др.), ацетатами, сульфатами и рядом других веществ.

Активность некоторых ферментов зависит только от их состава и структуры. Однако имеется ряд ферментов, активность которых зависит от наличия определенных групп (или молекул) небелковой природы, которые называются *кофакторами*. В роли кофакторов могут выступать сложные органические вещества, которые называются коферментами, или ионы металлов.

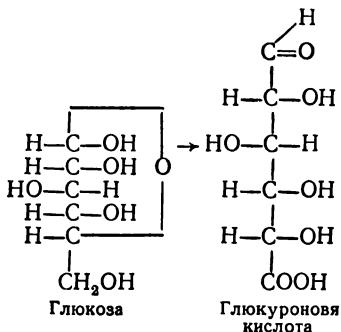
Коферменты — это низкомолекулярные органические соединения (в большинстве случаев — производные витаминов), обуславливающие активность ферментов. Коферменты с белковой частью ферментов образуют легко диссоциирующие комплексы.

Коферменты выполняют роль переносчиков (доноров или акцепторов) групп атомов, атомов водорода и электронов. В процессе метаболизма коферменты удаляют из субстрата (чужеродных соединений или метаболитов) или присоединяют к нему определенные группы атомов.

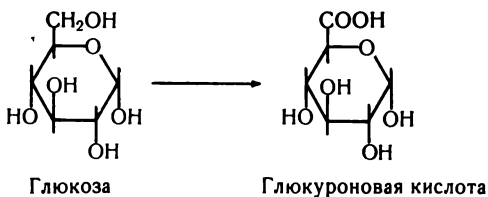
В некоторых случаях для проявления каталитической активности ферментов требуется присутствие как коферментов, так и ионов металлов.

При конъюгации в качестве коферментов (переносчиков групп атомов) могут быть УДФ-глюкуроновая кислота (уридиндифосфатглюкуроновая кислота), S-аденозилметионин, ацетил-КоА (КоА-пантетеинадениннуклеотиддифосфат) и др.

Конъюгация с глюкуроновой кислотой. Глюкуроновая кислота $C_6H_{10}O_7$ относится к уроновым кислотам (продуктам окисления альдоз). Она представляет собой альдегидкарбоновую кислоту. При образовании уроновых кислот (в том числе и глюкуроновой) первичная спиртовая группа альдоз окисляется до карбоксильной группы, а альдегидная — остается неизменной. Образование глюкуроновой кислоты из глюкозы происходит по схеме



Глюкозу и глюкуроновую кислоту в форме пираноз можно представить такими формулами:

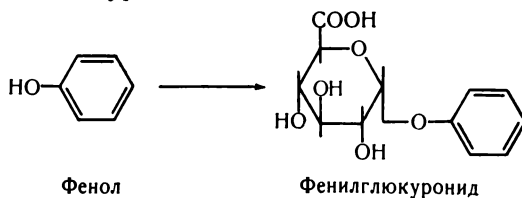


Уроновые кислоты (глюкуроновая, маннуриновая, галактуро-новая) являются компонентами многих полисахаридов, олиго-сахаридов и др. В организме свободная глюкуроновая кислота образуется при ферментативном гидролизе УДФ-глюкуроновой кислоты, некоторых гликопротеидов и других веществ.

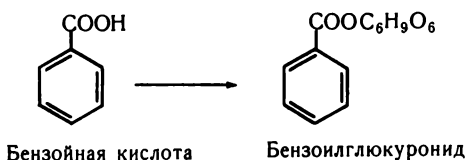
Глюкуроновая кислота со спиртами, фенолами, карбоновыми кислотами, тиолами, аминами и некоторыми другими веществами образует конъюгаты. Продукты взаимодействия глюкуро-новой кислоты с указанными выше веществами называются *глю-куронидами*. Образование глюкуронидов происходит главным образом в печени. Они также образуются в почках, коже, пищева-ром канале и др.

Характерной особенностью глюкуронидов является то, что карбоксильная группа в их молекулах остается свободной. Поэтому в плазме и моче глюкурониды почти полностью ионизированы по карбоксильной группе.

При образовании глюкуронидов переносчиком (коферментом) остатка глюкуроновой кислоты является УДФ-глюкуроновая кислота. Процесс образования глюкуронидов происходит при помощи фермента глюкуронилтрансферазы. Под влиянием указанного фермента глюкуроновая кислота с фенолами и спиртами образует О-глюкурониды:

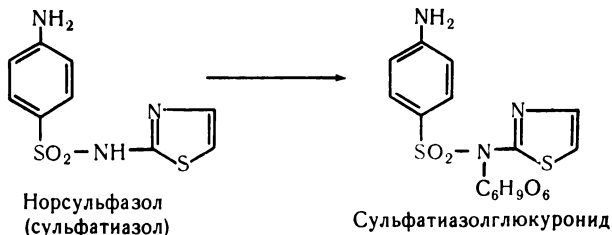
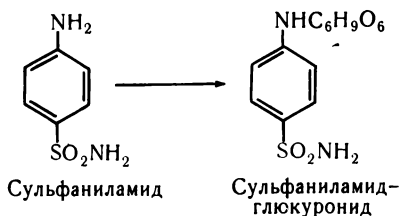
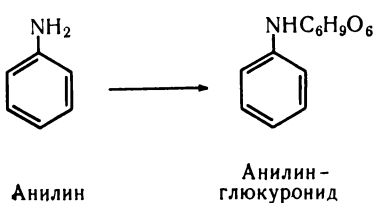


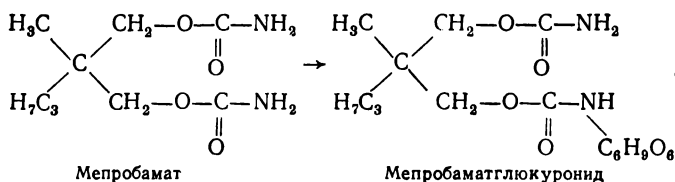
Бензойная и глюкуроновая кислоты в организме образуют бензоилглюкуронид, являющийся сложным эфиром:



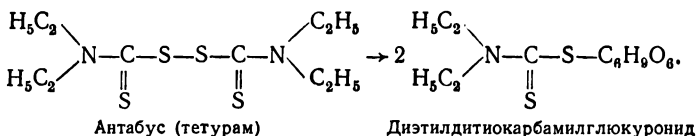
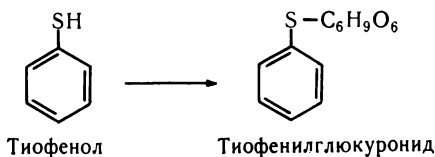
где $C_6H_9O_6$ — остаток глюкуроновой кислоты.

Глюкуроновая кислота с рядом азотсодержащих соединений (аминами, амидами, производными карбаминовых кислот, азотсодержащими гетероциклами и др.) образует N-глюкурониды. Образование из них можно представить следующими схемами:





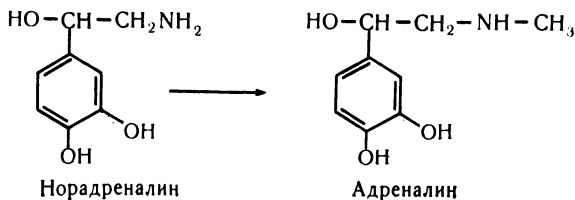
Тиофенолы и ряд других органических соединений, содержащих атомы серы, с глюкуроновой кислотой образуют S-глюкурониды:

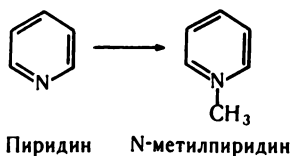
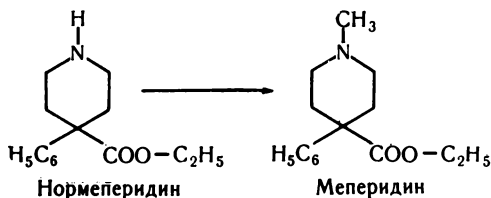
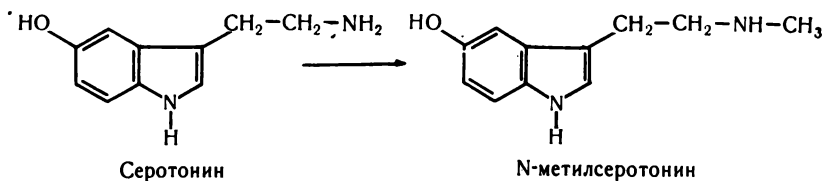


Глюкурониды под влиянием фермента β-глюкуронидазы могут подвергаться гидролизу с образованием глюкуроновой кислоты и соответствующего вещества, ранее вступившего в реакцию конъюгации с этой кислотой.

Метилирование. В организме метилированию могут подвергаться амины, фенолы и тиолы. В результате метилирования образуются соответствующие N-, O- и S-метильные конъюгаты. При метилировании чужеродных соединений и некоторых метаболитов переносчиком метильных групп является кофермент S-аденозилметионин. С участием метильных групп этого кофермента происходит метилирование перечисленных выше соединений. Реакции метилирования происходят под влиянием ферментных систем (метилтрансфераз).

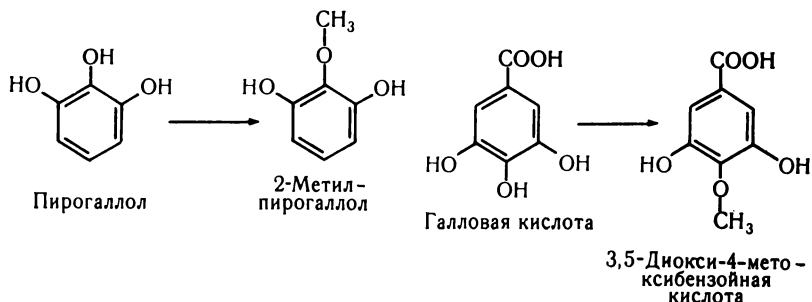
N-метилирование. При N-метилировании метильная группа S-аденозилметионина под влиянием N-метилтрансферазы присоединяется к атомам азота метаболитов или чужеродных соединений. Продукты N-метилирования норадреналина, серотонина, нормеперидина и пиридина приводятся ниже:





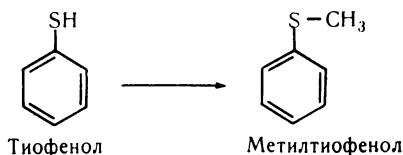
О-Метилирование. Этому типу конъюгации подвергаются соединения, содержащие фенольные группы. Под влиянием ферментов (О-метилтрансфераз) метильная группа кофермента S-аденозилметионина присоединяется к атомам кислорода фенольных гидроксидов. Для реакции метилирования фенолов кроме кофермента требуется присутствие ионов магния или ионов других двухвалентных металлов.

Ниже приводятся формулы продуктов метилирования фенолов на примере пирогаллола и галловой кислоты:



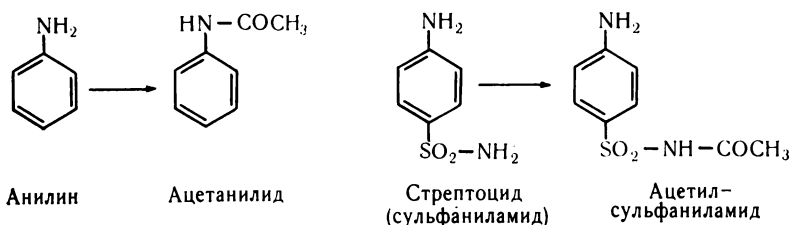
Соединения, содержащие одну фенольную группу, при наличии указанных ферментов не метилируются.

S-метилирование. Некоторые чужеродные соединения, содержащие тиоловые группы ($-SH$), в организме подвергаются метилированию. При этом метильная группа кофермента S-аденозилметионина в присутствии ферментов (метилтрансфераз) переносится к атомам серы метаболитов или чужеродных соединений с образованием соответствующих S-метилпроизводных этих соединений.

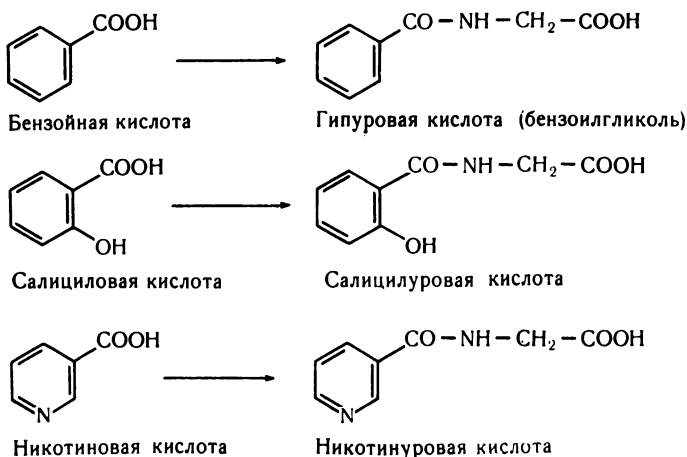


Ацетилирование. Процесс ацетилирования является основным путем метаболизма ароматических аминов, сульфаниламидов и некоторых чужеродных аминокислот. При ацетилировании происходит присоединение ацетильной группы к молекулам чужеродных соединений или метаболитов. Источником ацетильных групп, реагирующих с чужеродными соединениями или метаболитами, является кофермент ацетил-КоА. Под влиянием фермента ацетилтрансферазы происходит перенос ацетильной группы от ацетил-КоА к соответствующим аминам, сульфамидам и аминокислотам, подвергающимся конъюгации, и освобождается КоА.

Ниже приводятся продукты ацетилирования (конъюгаты) анилина и стрептоцида



Конъюгация с глицином. Ароматические карбоновые кислоты, замещенные бензойной кислоты и гетероциклические карбоновые кислоты с глицином (гликолем) $\text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2\text{COOH}$ и другими α -аминокислотами, образуют конъюгаты. Глициновые конъюгаты бензойной, салициловой, никотиновой и других кислот встречаются под названием *гипуровые кислоты*. Ниже приведены продукты конъюгации карбоновых кислот с глицином:



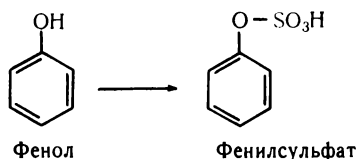
Алифатические карбоновые кислоты с глицином не образуют конъюгатов.

В качестве конъюгирующего агента иногда является цистеин, представляющий собой α -аминокислоту.

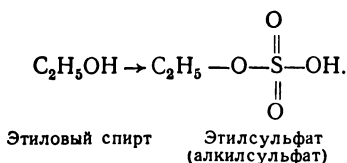
Конъюгация с глутатионом. Глутатион — сложный природный трипептид (глутаминил-цистеинил-глицин); с бензолом, нафталином и антраценом образует конъюгаты (меркаптуровые кислоты). Образование конъюгатов с глутатионом катализирует фермент глутатион-S-арилтрансфераза.

Конъюгация с сульфатами. Фенолы и спирты в организме конъюгируются с сульфатами. При этом образуются конъюгаты, представляющие собой эфиры этих веществ. В организме источником сульфатов, вступающих в реакции конъюгации, является 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат. Реакция образования конъюгатов спиртов и фенолов катализуется ферментом сульфотрансферазой.

Конъюгаты фенолов с сульфатами представляют собой сложные эфиры — арилсульфаты:



При конъюгации первичных алифатических спиртов с сульфатами образуются сложные эфиры — алкилсульфаты:



Двойная конъюгация. Некоторые чужеродные соединения и метаболиты имеют две и больше функциональных групп, с помощью которых они могут вступать в реакции конъюгации. Большинство таких соединений вступает в реакции конъюгации по одной функциональной группе. Однако некоторые чужеродные соединения и метаболиты образуют двойные конъюгаты за счет присоединения к их молекулам двух различных соединений или групп атомов. Так, известны чужеродные соединения, одновременно образующие конъюгаты с глюкуроновой кислотой и глутатионом или с глюкуроновой кислотой и сульфатами.

Однако в ряде случаев чужеродные вещества метаболизируются несколькими путями. Сложные эфиры гидролизуются с образованием кислот и спиртов. Спирты, в свою очередь, могут окисляться до кислот, которые вступают в реакции конъюгации с глицином. Сульфаниламиды могут метаболизироваться путем окисления их и путем конъюгации с ацетатами. Нитросоединения восстанавливаются до аминов, которые затем ацетируются, и т. д.

Скорость процессов метаболизма различных чужеродных соединений неодинакова. Процесс метаболизма некоторых чужеродных соединений не доходит до конца. Поэтому одни чужеродные соединения частично выделяются из организма в неизменном виде, а другие — в виде смеси, состоящей из чужеродных соединений, метаболитов и конъюгатов.

Выше на примере некоторых чужеродных соединений приведены основные типы процессов метаболизма. Метаболизм отдельных токсикологически важных веществ приведен в последующих главах книги при описании свойств, токсичности и методов анализа этих соединений.

§ 16. ПОСМЕРТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ЯДОВ В ТРУПАХ

В этом разделе приводятся данные об изменении состава ядовитых веществ в трупах, подвергшихся гниению, и о продуктах разложения трупов. Следовательно, здесь не рассматриваются вопросы биотрансформации. Однако знание процессов разложения трупов и находящихся в них ядов необходимо химикам-токсикологам (судебным химикам) при исследовании загнившего биологического материала на наличие в нем токсических веществ.

После смерти происходит разложение тканей трупов, в результате чего образуются вещества, мешающие обнаружению и количественному определению ядов, вызвавших отравление. Многие вещества, образующиеся при гниении трупов, дают такие же реакции, как и некоторые яды. Это обстоятельство может быть причиной ошибочных заключений о наличии ядов в органах трупов. Кроме этого, в процессе разложения трупов химическим изменениям подвергаются и некоторые ядовитые вещества, вызвавшие отравление. При выборе методов обнаружения, количественного определения и выделения исследуемых веществ из трупного материала химик-токсиколог должен учитывать возможность появления новых веществ в тканях трупов в результате разложения и изменения состава находящихся в них ядов.

Поскольку вещества, образующиеся при разложении трупов, могут значительно затруднять процесс обнаружения и количественного определения ядов при химико-токсикологическом анализе, кратко остановимся на описании изменений, происходящих в трупах, а также на изменениях ядовитых веществ при гнилостных процессах.

§ 17. РАЗЛОЖЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПОСЛЕ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ

После наступления смерти под влиянием специфических клеточных ферментов, так называемых *катепсинов*, происходит *аутолиз* (самопереваривание) клеток, в результате чего белковые

вещества разлагаются на более простые соединения. Катепсины содержатся в лизосомах клеток многих органов. Наибольшие их количества содержатся в клетках поджелудочной железы, печени, почек, селезенки. В меньших количествах они содержатся в других органах и тканях.

При жизни организма катепсины и некоторые другие гидролитические ферменты обладают незначительной активностью. Вызываемый катепсинами распад белков в живом организме быстро восполняется путем их синтеза. После смерти активность катепсинов значительно возрастает. При жизни ткани организма имеют $\text{pH} = 6,8 \dots 7,2$, а после смерти pH тканей сдвигается в более кислую область, благоприятную для проявления активности катепсинов.

Таким образом, аутолиз является одним из ранних трупных явлений. Аутолизу в первую очередь подвергаются ткани трупов, наиболее богатые катепсинами (поджелудочная железа, печень, почки и др.). Более быстрому аутолизу тканей трупов способствует прижизненное их повреждение (воспаление, ожоги, обморожение и др.). Известен ряд факторов, тормозящих процесс аутолиза (наличие в трупах фторидов, цианидов, соединений мышьяка, карбоксигемоглобина, сердечных гликозидов и др.).

Уже через несколько часов после смерти бактерии, находящиеся в кишках, проникают через их стенки и по кровеносным сосудам распространяются почти по всему трупу. В результате этого под влиянием ферментов микроорганизмов наступает процесс гниения (путрификации) органов и тканей трупов. Видовой состав бактериальной флоры, развивающейся в трупах (трупной флоры), зависит от природы бактерий, находящихся в кишках. Чаще всего трупную флору составляют стрептококки, стафилококки.

Таким образом, разложение трупов вначале происходит в результате аутолиза, затем аутолизу сопутствует процесс гниения, который начинается через 3—4 ч после смерти. О начале гниения трупа свидетельствует появление специфического гнилостного запаха. Дальнейшее, более глубокое, разложение тканей трупов происходит путем гниения, вызванного ферментами микроорганизмов.

При гнилостном разложении белковых и других веществ в трупах образуется ряд более простых соединений, химические свойства которых могут быть подобны свойствам некоторых ядов. Это затрудняет химико-токсикологическое исследование некоторых ядов, находящихся в гнилостных органах и тканях трупов.

Интенсивность процессов гниения трупов и состав образующихся при этом веществ зависят от видового состава микробной флоры, температуры, влаги, доступа воздуха и ряда других факторов.

При гниении белковых веществ образуются пептиды, которые разлагаются с образованием аминокислот. Последние могут подвергаться дезаминированию с выделением аммиака. Аминокисло-

ты, содержащие серу, разлагаются с выделением сероводорода. При гниении белков могут образовываться меркаптаны (тиоспирты и тиофенолы), органические кислоты, продукты их декарбоксилирования, а также амины, которые часто называют *птомаинами* (путресцин, кадаверин, этилендиамин и др.).

При гнилостном разложении углеводов образуются органические кислоты, продукты их декарбоксилирования, альдегиды, кетоны, лактоны, оксид углерода (IV).

Под влиянием гнилостных бактерий наступает окисление аминокислот и жиров с образованием спиртов, в смеси которых содержатся метиловый, этиловый и высшие спирты. Под влиянием ферментов кишечной палочки из глюкозы образуются различные количества пропилового, бутилового и метилового спиртов. Из лейцина образуется амиловый спирт, а из валина — изобутиловый. Перечисленные выше спирты затем окисляются до альдегидов и соответствующих кислот.

Ф. Сельми в 1878 г. в гнилостных трупах обнаружил так называемые птомаины, получившие это название от греческого слова *Ptoima*, что означает мертвое тело (труп). К числу главных птомаинов вначале относили путресцин (тетраэтилендиамин) и кадаверин (пентаметилендиамин). Эти вещества считали одними из наиболее токсичных из известных в то время веществ.

Позднее другие исследователи сообщили о выделении ими из загнившего биологического материала так называемых трупных алкалоидов (кониина, вератрина, стрихнина и др.), которые тоже относили к числу птомаинов. Гадамер обобщил данные литературы о птомаинах и привел сводку, включающую 67 названий этих веществ. Доказательство принадлежности веществ, выделенных из гнилостных органов трупов, к числу трупных алкалоидов базировалось на незначительном числе неспецифических реакций осаждения и окрашивания. Так, например, если вещество, выделенное из трупа, давало такие же реакции, как и кониин, его называли «трупным конином».

С развитием органической и аналитической химии стало ясно, что «трупные алкалоиды» по элементному составу не идентичны соответствующим алкалоидам. Аналогичные выводы были сделаны и на основании результатов некоторых физико-химических методов анализа (хроматографии, спектрофотометрии и др.). Таким образом, установлено, что большинство птомаинов относится не к алкалоидам, а к другим азотистым веществам основного характера, которые мешают обнаружению алкалоидов, выделенных из биологического материала.

Поэтому делать заключение о наличии алкалоидов, выделенных из гнилостного биологического материала, только на основании качественных реакций невозможно. Для указанной цели должны применяться качественные реакции и физико-химические методы.

Токсичность птомаинов тоже оказалась спорной. После очистки птомаинов были получены вещества, обладающие меньшей

токсичностью, чем птомаины, выделенные из трупов. Путресцин и кадаверин, полученные в лаборатории путем синтеза, тоже оказались менее токсичными, чем те, которые выделены из органов трупов. Поэтому токсичность птомаинов объясняется действием некоторых примесей, содержащихся в гнилом биологическом материале наряду с птомаинами. К примесям относятся бактериальные токсины и ряд продуктов синтеза, образующихся в трупном материале под влиянием бактериальных ферментов.

Описанные выше гнилостные процессы происходят в трупах в основном без доступа воздуха (в могилах). Однако в отдельных случаях трупы могут находиться и на поверхности или в местах, в которые хорошо проникает кислород воздуха. В этих случаях гниение трупов происходит под влиянием ферментов аэробных бактерий. Такие процессы разложения трупов называются *тлением*.

Тление. Этот вид гниения трупов в основном происходит под влиянием аэробных бактерий при доступе воздуха и небольшой влажности. Тление происходит значительно быстрее, чем гниение трупов в могилах.

При тлении в трупах образуются вещества, которые по химическому составу отличаются от веществ, образующихся при гниении трупов в могилах без доступа воздуха. При отсутствии воздуха в трупах при гниении образуется большее число соединений, чем при тлении. Кроме этого, многие соединения, образующиеся при гниении без доступа воздуха, являются более токсичными, чем вещества, образующиеся при тлении. В процессе тления происходит быстрое обезвоживание трупов и создаются условия для появления червей, которые могут объедать труп до скелета, и плесневых грибов.

В зависимости от условий разложения может происходить образование жировоска или мумификация трупов.

Жировоск является своеобразным состоянием тканей трупов, возникающим в результате взаимодействия жирных кислот с солями щелочноземельных и щелочных металлов в условиях повышенной влажности (в воде, во влажной почве), при недостаточности или отсутствии воздуха. При указанных условиях происходит процесс *мацерации*, при котором отслаивается эпидермис, а затем через лишенную эпидермиса кожу в труп проникает вода. Она вымывает кровь и ряд веществ из тканей, а затем происходит омыление жиров в трупах. Жиры разлагаются на глицерин и жирные кислоты. Глицерин и олеиновая кислота вымываются из тканей трупов водой, а пальмитиновая и стеариновая кислоты с солями щелочноземельных и щелочных металлов образуют соли (мыла), которые и составляют жировоск. Он представляет собой твердую мылообразную или творожистую массу.

В результате образования жировоска труп сохраняет внешнюю форму. Внутренние органы трупа, находящегося в состоянии жировоска, отсутствуют. На их месте обнаруживаются комки

воскообразной массы. При судебно-медицинской экспертизе трупов или их частей, находящихся в состоянии жировоска, можно обнаружить следы ранее причиненных повреждений (огнестрельных ран, порезов и др.). В жировоске долгое время могут сохраняться и некоторые яды. Таким образом, жировоск является одним из видов естественной консервации трупов.

Мумификация — полное высыхание трупов. Этот процесс происходит при сухом воздухе, повышенной температуре и хорошей вентиляции. В этих условиях прекращаются процессы гниения и происходит высыхание трупов. В результате мумификации уменьшается объем и масса трупов, их мягкие ткани уплотняются и сморщиваются, кожа приобретает буровато-коричневую окраску и пергаментный вид. Трупы взрослых мумифицируются в течение 3—6 мес., а трупы новорожденных за 3—4 недели. В мумифицированных трупах длительное время могут сохраняться некоторые яды, вызвавшие отравления.

Выше при описании процессов разложения органов и тканей трупов были перечислены некоторые образующиеся при этом вещества. Однако список этих веществ не исчерпывается приведенными данными. На основании литературных данных Гадамером установлено, что в результате разложения трупов может образовываться около 1300 различных соединений. Многие из этих соединений дают такие же реакции, как и некоторые вещества, подлежащие исследованию при судебно-химическом анализе биологического материала на наличие ядов.

Безусловно, такое большое число продуктов разложения трупов никогда не может одновременно содержаться в разлагающемся биологическом материале. Образование этих веществ в трупах происходит поэтапно. На каждом этапе гниения трупов образуется определенное число продуктов разложения, которые подвергаются дальнейшим превращениям. Химический состав соединений, образующихся на данном этапе, зависит от времени разложения трупного материала, температуры, наличия влаги, доступа воздуха, бактериальной флоры, состава органов и тканей, подвергающихся разложению, и от ряда других факторов.

Учитывая, что со временем число продуктов разложения трупного материала увеличивается, анализ этого материала на наличие ядов должен производиться через 1—2 сут после наступления смерти. Однако в ряде случаев в судебно-химические лаборатории на анализ поступают органы трупов и биологические жидкости (кровь, моча), уже подвергшиеся гнилостным изменениям. Это объясняется рядом причин. Иногда трупы обнаруживаются только через несколько суток или месяцев после наступления смерти, а затем подвергаются вскрытию. В ряде случаев возникает необходимость производить *экссугмацию* трупов (извлечение из земли погребенных трупов для судебно-медицинского и судебно-химического исследований).

§ 18. ИЗМЕНЕНИЕ ЯДОВ ПРИ РАЗЛОЖЕНИИ ТРУПОВ

При гниении или тлении трупов ядовитые вещества, вызвавшие отравления, подвергаются различным превращениям. Характер этих превращений зависит от химической природы ядов, трупной бактериальной флоры, доступа воздуха, влаги, времени гниения или тления трупов и от ряда других факторов.

В гниющих трупах ядовитые вещества, принадлежащие к различным классам органических соединений, разлагаются быстрее, чем неорганические ядовитые вещества. Из органических ядов наиболее быстро разлагаются сложные эфиры. Значительное число представителей этой группы ядов не обнаруживается в трупах уже через несколько суток или недель после наступления смерти. Однако некоторые ядовитые вещества, являющиеся сложными эфирами, еще можно обнаружить в трупах через несколько месяцев или лет после смерти (атропин, кокаин и др.).

Большинство органических ядовитых веществ в трупах подвергается окислению, восстановлению, дезаминированию, декарбосилированию, десульфированию и другим превращениям. Литературные данные о сохранности органических ядовитых веществ в трупах часто противоречивы. Сроки превращения этих ядов в трупах зависят от условий гниения.

В трупном материале более стойкими являются неорганические ядовитые вещества. Большинство этих веществ восстанавливается при гниении трупов. Ионы металлов в неорганических ядах, имеющие высшую валентность, восстанавливаются до ионов с низшей валентностью. Соединения мышьяка, фосфора, серы и других неметаллов могут восстанавливаться с образованием летучих соединений этих элементов с водородом.

Соединения мышьяка и таллия могут сохраняться в трупах около 8—9 лет, соединения бария и сурьмы — около 5 лет, соединения ртути сохраняются в трупах несколько месяцев. После этого неорганические яды проникают в почву и не всегда могут быть обнаружены в остатках гниющих или сгнивших трупов.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Что изучает токсикодинамика и токсикокинетика?
2. Можно ли провести резкую границу между понятиями лекарственный препарат и яд?
3. Какие отравления называются острыми, бытовыми, криминальными?
4. Алкоголизм, наркомания, токсикомания и роль токсикологической химии в борьбе с этими негативными явлениями.
5. Основные пути поступления ядов в организм.
6. Рецепторы и их взаимодействие с ядами.
7. Что такое избирательная токсичность?
8. Влияние физических и химических свойств ядов на распределение их в организме.
9. Влияние pH среды на связывание алкалоидов и других органических соединений основного характера с белковыми веществами и на разложение образовавшихся при этом соединений.

10. Что такое период резорбции и элиминации?
11. Влияние химического строения, физических и химических свойств ядовитых веществ на их токсичность.
12. Какие методы детоксикации применяются при отравлениях?
13. Антидоты и их применение при отравлениях.
14. Метаболизм и роль ферментов в превращении ядов в организме.
15. Какова роль реакций конъюгации в детоксикации?
16. Под влиянием каких ферментов происходит гниение и тление трупного материала?
17. Влияние продуктов гниения трупного материала на результаты химико-токсикологического анализа.
18. Влияние процессов гниения на сохраняемость ядов в трупном материале.

Глава III

МЕТОДЫ АНАЛИЗА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Химико-токсикологическое исследование биологического материала на наличие токсических веществ состоит из нескольких этапов: изолирование исследуемых соединений из объектов биологического происхождения, очистка полученных вытяжек от примесей, выделение исследуемых веществ из предварительно очищенных вытяжек, идентификация и количественное определение выделенных веществ. Для выполнения отдельных этапов химико-токсикологического анализа применяются соответствующие химические, физические и физико-химические методы.

Для изолирования токсических веществ из органов трупов в основном применяются методы экстракции, выщелачивания, разрушения биологического материала, перегонки с водяным паром и др.

Очистка вытяжек из биологического материала осуществляется с помощью методов экстракции, диализа, хроматографии в тонких слоях сорбентов, адсорбционной молекулярной хроматографии на колонках, гель-хроматографии и др.

Значительно большее число методов применяется для идентификации и количественного определения токсических веществ, выделенных из биологического материала. Для идентификации указанных веществ применяются качественные реакции, методы хроматографии в тонких слоях сорбентов, газожидкостной хроматографии, спектроскопии в УФ- и ИК-областях, электрофореза, микрокристаллоскопии, микродиффузии и др.

Одну из групп методов, применяемых для обнаружения токсических веществ, составляют фармакологические, биохимические и другие методы. Обнаружение ядовитых веществ с помощью этих методов производят специалисты соответствующих областей науки (фармакологи, биохимики).

Для количественного определения ядовитых веществ, выделенных из биологического материала, применяются чувствительные фотоколориметрические, спектрофотометрические, газохроматографические и другие методы.

Некоторые перечисленные выше методы описаны в литературе по аналитической химии, фармацевтическому анализу, биохимии и по некоторым другим дисциплинам. Учитывая специфику и особенности химико-токсикологического анализа (см. гл. I, § 2), не

всякий метод и не всякая реакция, применяемые в аналитической химии и фармацевтическом анализе, пригодны для целей химико-токсикологического анализа.

Ряд указанных выше методов, применяемых в токсикологической химии, не описан в учебниках и учебных пособиях по различным дисциплинам, изучаемым студентами фармацевтических институтов и факультетов. Это обстоятельство затрудняет изучение студентами курса токсикологической химии.

Остановимся на описании некоторых методов, применяемых в химико-токсикологическом анализе.

§ 1. МЕТОД ЭКСТРАКЦИИ

В современном химико-токсикологическом анализе метод экстракции широко используется для изолирования токсических веществ из объектов биологического происхождения, для очистки вытяжек из биологического материала от примесей, для выделения токсических веществ из предварительно очищенных вытяжек. Этот метод применяется для обнаружения токсических веществ при помощи некоторых качественных реакций, для количественного определения этих веществ экстракционно-фотометрическими методами, для концентрирования исследуемых веществ, находящихся в сильно разбавленных растворах, и для ряда других целей.

Экстракция — процесс извлечения растворителями соответствующих веществ из различных объектов. Объекты, из которых извлекают соответствующие соединения, могут быть твердыми веществами и жидкостями. Поэтому процессы извлечения подразделяют на экстракцию в системе твердое тело — жидкость и на экстракцию в системе жидкость — жидкость (жидкостную экстракцию).

Для экстракции веществ в системе твердое тело — жидкость в качестве экстрагентов применяют органические растворители. Извлечение соответствующих веществ из твердых тел водой называется *выщелачиванием*.

В химико-токсикологическом анализе метод экстракции в системе твердое тело — жидкость и метод выщелачивания применяются для изолирования исследуемых веществ (целевых компонентов) из органов трупов, растений, почвы и других объектов.

Процесс экстракции (выщелачивания) целевых компонентов из биологического материала является многостадийным. Основными стадиями этого процесса являются: проникновение экстрагента в клетки и ткани трупного материала и в другие объекты, в которых находится исследуемое вещество, растворение целевого компонента в экстрагенте или взаимодействие целевого компонента с экстрагентом в клетках и тканях биологического материала, перенос растворенного целевого компонента через оболочки клеток в межклеточное пространство и смешивание извлеченных из клеток веществ с основной массой экстрагента.

Степень изолирования исследуемых веществ из биологического материала зависит от растворимости извлекаемых веществ в экстрагенте, структуры (пористости) биологического материала, проникающей способности экстрагентов в клетки и ткани биологического материала, степени его измельчения, интенсивности перемешивания смеси измельченного биологического материала и экстрагента, кратности настаивания биологического материала с экстрагентом, температуры, pH среды и ряда других факторов. Влияние отдельных перечисленных выше факторов на изолирование токсических веществ из биологического материала приводится ниже (см. гл. V, § 2—4).

Жидкостная экстракция — процесс распределения растворенного вещества между двумя несмешивающимися жидкими фазами, одной из которых в большинстве случаев является вода, а второй — несмешивающийся с водой органический растворитель.

Извлечение вещества из фазы органического растворителя в водную фазу называется *резекстракцией*.

Некоторыми преимуществами метода экстракции объясняется широкое применение его не только в токсикологической химии, но и в химической технологии, фармации, биохимии и т. д. При использовании методов экстракции отсутствует химическое превращение разделяемых веществ и не образуются побочные продукты. Вещества, выделенные с помощью метода экстракции, как правило, не содержат примесей, связанных с процессами адсорбции и окклюзии. Этот метод оправдывает себя при разделении термолабильных веществ. Использование метода экстракции для концентрирования позволяет переводить вещества из сильно разбавленных растворов в небольшой объем органического растворителя.

Переход экстрагируемого вещества из одного растворителя в другой происходит в результате разности концентраций и неодинаковой растворимости этого вещества в обоих растворителях. Этот процесс происходит до тех пор, пока не наступит равновесие концентраций извлекаемого вещества в одном и другом растворителях.

Исследования показали, что экстрагируемость химических соединений зависит от растворимости их в воде и в несмешивающихся с водой органических растворителях, применяемых для экстракции. Подтверждением этого является то, что коэффициент распределения некоторых веществ приблизительно равен отношению их растворимостей в органическом растворителе и в воде.

Органические растворители, которые применяются для экстракции органических соединений, оказались непригодными для экстракции большого числа неорганических соединений. Поэтому сделаны попытки найти подходящие экстрагенты для извлечения неорганических соединений из водных растворов. Проведенные исследования показали, что для экстракции неорганических соединений в качестве экстрагентов с успехом могут быть использованы некоторые карбоновые и сульфоновые кислоты,

отдельные фосфорорганические соединения, высокомолекулярные амины, соли четвертичных аммониевых оснований и др. Эти вещества при экстракции взаимодействуют с неорганическими соединениями и их ионами. Кроме перечисленных соединений в качестве экстрагентов для ионов металлов предложены так называемые хелатирующие агенты (вещества, растворы которых с ионами металлов образуют хелаты). К числу хелатирующих агентов относятся: купферон, 8-оксихинолин, дитизон, дитиокарбаматы и др.

В связи с применением перечисленных выше веществ для экстракции неорганических соединений и их ионов изменилось представление об экстрагентах. В настоящее время под экстрагентом понимают органический растворитель (содержащий или не содержащий другие компоненты), который извлекает вещество из водной фазы. Составная часть экстрагента, химически взаимодействующая с извлекаемым веществом, называется *реагентом*.

В зависимости от состава и свойств экстрагентов экстракционные системы подразделяются на две группы. К первой группе относятся экстракционные системы с так называемым «физическим» распределением компонентов. В этих системах отсутствует химическое взаимодействие между экстрагентом (органическим растворителем) и экстрагируемыми веществами. Различная растворимость некоторых веществ, а следовательно, и неодинаковая экстрагируемость их объясняются физическими свойствами этих веществ и экстрагентов (дипольный момент, диэлектрическая проницаемость и др.).

Таблица 1

Свойства некоторых органических растворителей, применяемых для экстракции
(по И. М. Коренману, 1977)

| Растворитель | Плотность, г/см ³ | Температура кипения, °С | Диэлектри- ческая про- ницаемость, Ф/м | Дипольный момент, Кл · м | Растворимость при 20 °С | |
|--------------------------|---------------------------------|----------------------------|---|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|
| | | | | | в воде, % (мас.) | воды в экстрагенте, г/100 мл |
| н-Амилацетат | 0,875 | 149,2 | 4,75 | 1,91 | 0,79 | 0,18 |
| н-Амиловый спирт | 0,814 | 138,5 | 13,9 | 1,8 | 9 | 2,7 |
| Бензол | 0,874 | 80,1 | 2,28 | 0,0 | 0,054 | 0,082 |
| н-Бутиловый спирт | 0,813 | 117,7 | 17,1 | 1,68 | 20,5 | 7,9 |
| н-Гексан | 0,659 | 68,7 | 1,89 | 0,0 | 0,072 | 0,014 |
| н-Гептан | 0,684 | 98,5 | 1,92 | 0,0 | 0,015 | 0,005 |
| 1,2-Дихлорэтан | 1,257 | 83,5 | 10,36 | 2,06 | 0,15 | 0,87 |
| Диэтиловый эфир | 0,719 | 34,5 | 4,34 | 1,15 | 1,47 | 6,5 |
| Изоамиловый спирт | 0,813 | 132 | 14,7 | 1,82 | 1,79 | 2,67 |
| Изобутиловый спирт | 0,817 | 107,9 | 17,7 | 1,79 | 16,9 | 9,5 |
| Сероуглерод | 1,262 | 46,3 | 2,64 | 0,0 | 0,005 | 0,22 |
| Хлороформ | 1,489 | 61,2 | 4,80 | 1,15 | 0,072 | 0,8 |
| Четыреххлористый углерод | 1,595 | 76,7 | 2,24 | 0,0 | 0,01 | 0,08 |
| Этилацетат | 0,901 | 77,2 | 6,02 | 1,81 | 3,3 | 8,6 |

Свойства некоторых органических растворителей, применяемых в качестве экстрагентов, приведены в табл. 1.

Ко второй группе относятся экстракционные системы, в которых экстракция осуществляется за счет химического взаимодействия извлекаемых веществ с экстрагентами. Эффективность разделения веществ в таких системах зависит от прочности образующихся соединений или комплексов. Эти экстракционные системы используются для извлечения неорганических веществ.

Экстракция с помощью экстрагентов, взаимодействующих с экстрагируемыми веществами, является более сложным процессом, чем экстракция, основанная на физическом распределении. При использовании экстрагентов, взаимодействующих с экстрагируемыми веществами, процессы экстракции могут осложняться побочными реакциями. В ряде случаев одновременно может происходить экстракция нескольких различных соединений.

Основные количественные характеристики процессов экстракции

Несмотря на то что экстракция как метод разделения длительное время применяется в аналитической химии и химической технологии, теоретические основы этого метода долгое время оставались неизученными. В частности, долгое время оставались неизученными основные количественные характеристики экстракционных процессов, что было определенным препятствием для широкого внедрения экстракции в практику. Для расчета количества вещества, которое экстрагируется органическими растворителями, необходимо знать константу и коэффициент распределения, степень экстракции и т. д.

М. Бертло и Ю. Юнгфлейш были первыми исследователями, которые в 1872 г. на основании экспериментальных данных показали, что отношение равновесных концентраций вещества, распределяющегося между двумя жидкими фазами, является постоянным. Это отношение термодинамическим путем было выведено В. Нернстом, который в 1891 г. сформулировал *закон распределения*.

Согласно закону распределения, вещество, растворенное в двух несмешивающихся или ограниченно смешивающихся жидкостях, распределяется между ними в постоянном отношении. Это отношение для идеальных систем зависит только от температуры, природы вещества и не зависит от концентрации.

Из этого закона следует, что при одновременном растворении нескольких веществ каждое из них распределяется между обеими жидкими фазами таким образом, как будто в системе нет никаких других веществ, подлежащих распределению. Закон распределения справедлив лишь в том случае, если распределяемое вещество в обеих фазах находится в одной и той же форме.

Константа распределения вещества. Постоянная величина, выражающая отношение концентраций распределяемого веще-

ства, находящегося в обеих фазах (после наступления равновесия) в одной и той же форме, называется константой распределения:

$$P_o = \frac{[A]_o}{[A]_в}, \quad (1)$$

где P_o — константа распределения; $[A]_o$ — концентрация вещества в фазе органического растворителя, моль/л; $[A]_в$ — концентрация вещества в водной фазе, моль/л.

Величина константы распределения зависит от природы распределяемого вещества, состава и свойств применяемого экстрагента, температуры, при которой производится экстракция. Эта константа не зависит от равновесных концентраций экстрагируемого вещества и объемов водной и неводной фаз. Числовое значение константы распределения можно вычислить и по другой формуле (9), исходя из величины степени экстракции соответствующего вещества и объемов жидких фаз.

Коэффициент распределения. При расчетах константы распределения вещества по формуле (1) необходимо быть уверенным в том, что распределяемое вещество в обеих фазах находится в одинаковой форме (в одинаковом молекулярном состоянии). Однако во многих экстракционных системах не соблюдается указанное выше условие. В одной из жидких фаз могут происходить диссоциация, ассоциация, сольватация, гидролиз распределяемого вещества, образование комплексов и т. д. Для расчетов экстракционных равновесий в таких системах не принимают во внимание форму существования вещества в каждой фазе, а учитывают только отношение суммарных (аналитических) концентраций распределяемого вещества в обеих фазах.

На основании определения суммарных концентраций можно рассчитать не константу, а коэффициент распределения данного вещества в применяемой системе растворителей (вода — органический растворитель). *Коэффициент распределения* — это отношение суммарной аналитической концентрации вещества в фазе органического растворителя к суммарной аналитической концентрации этого вещества в водной фазе (без учета того, в какой форме находится вещество в каждой фазе):

$$D = C_o / C_в, \quad (2)$$

где D — коэффициент распределения; C_o — суммарная аналитическая концентрация вещества в фазе органического растворителя, моль/л; $C_в$ — суммарная аналитическая концентрация вещества в водной фазе, моль/л.

Степень экстракции. Степень экстракции (процент экстракции) — это отношение количества экстрагированного вещества к общему (начальному) количеству этого вещества в водном растворе:

$$R = \frac{A \cdot 100}{N}, \quad (3)$$

где R — степень экстракции вещества, %; A — количество вещества, которое экстрагировалось органическим растворителем; N — общее (начальное) количество вещества в водном растворе.

Количество вещества A , которое экстрагируется органическим растворителем, можно определить экспериментальным путем, применив соответствующий метод количественного определения. Зная начальное количество вещества и количество этого вещества, перешедшего в органический растворитель, рассчитывают степень экстракции.

Степень экстракции вещества можно определить не только экспериментальным путем, но и путем соответствующих расчетов, зная константу или коэффициент распределения вещества, а также отношение объемов водной фазы и фазы органического растворителя. Степень экстракции с указанными величинами связана следующим соотношением:

$$R = \frac{P_o \cdot 100}{P_o + V_b/V_o}, \quad (4)$$

где R — степень экстракции; P_o — константа распределения; V_b — объем водной фазы, мл; V_o — объем фазы органического растворителя, мл.

В формуле (4) отношение объема водной фазы к объему фазы органического растворителя заменяют величиной r :

$$r = V_b/V_o. \quad (5)$$

Объем органического растворителя, необходимого для экстракции, рассчитывают по формуле

$$V_o = V_b/r. \quad (6)$$

После соответствующего преобразования формулы (4) степень экстракции рассчитывают по уравнению

$$R = \frac{P_o \cdot 100}{P_o + r}. \quad (7)$$

Из формулы (7) можно рассчитать величину r :

$$r = \frac{P_o \cdot (100 - R)}{R}. \quad (8)$$

Если известна степень экстракции R и отношение объемов фаз r , то константу распределения P_o можно рассчитать при помощи следующего уравнения:

$$P_o = \frac{R \cdot r}{100 - R}. \quad (9)$$

На основании числовых значений константы распределения и степени экстракции можно рассчитать ряд других количественных характеристик процессов экстракции.

Ниже мы приведем несколько примеров расчетов ряда количественных характеристик экстракционных процессов неэлектролитов, к числу которых относятся многие органические соединения, имеющие значение в фармации и токсикологии.

Расчет объема органического растворителя, необходимого для однократной экстракции. Примеры этих расчетов приведены ниже.

Пример 1. Вычислить объем органического растворителя, который необходимо взять для однократной экстракции 99 % вещества из 100 мл раствора, если константа распределения P_0 этого вещества между органическим растворителем и водной фазой равна 20.

Для решения этой задачи пользуются формулой (7):

$$R = \frac{P_0 \cdot 100}{P_0 + r}; 99 = \frac{20 \cdot 100}{20 + r} = \frac{2000}{20 + r}.$$

Значение r рассчитывают по формуле (8), а значение V_0 — по формуле (6):

$$r = \frac{P_0 \cdot (100 - R)}{R} = \frac{20 \cdot (100 - 99)}{99} = 0,2;$$

$$V_0 = \frac{V_B}{r} = \frac{100}{0,2} = 500 \text{ мл.}$$

Таким образом, для однократной экстракции 99 % вещества ($P_0 = 20$) из 100 мл водного раствора требуется 500 мл органического растворителя.

Пример 2. Какой объем органического растворителя необходимо взять для однократной экстракции 99 % вещества из 100 мл водного раствора, если $P = 10$?

Эту задачу решают аналогично предыдущей:

$$R = \frac{P_0 \cdot 100}{P_0 + r}; 99 = \frac{10 \cdot 100}{10 + r} = \frac{1000}{10 + r};$$

$$r = \frac{10 \cdot (100 - 99)}{99} = 0,1;$$

$$V_0 = \frac{V_B}{r} = \frac{100}{0,1} = 1000 \text{ мл.}$$

Расчеты показывают, что для однократной экстракции 99 % вещества ($P_0 = 10$) из 100 мл водного раствора требуется 1000 мл органического растворителя.

На основании произведенных выше расчетов (см. примеры 1 и 2) можно сделать такие выводы: чем больше константа распределения P_0 вещества, тем меньший объем органического растворителя требуется для однократной экстракции его из водных растворов; степень экстракции R вещества тем больше, чем меньше величина r , т. е. чем больший объем органического растворителя применяется для однократной экстракции.

Расчет объема органического растворителя для многократной экстракции. Из приведенных выше расчетов (см. примеры 1 и 2) следует, что для однократной экстракции вещества из водных растворов необходимо брать органические растворители, объемы которых значительно больше объемов водных растворов.

Учитывая это, для извлечения веществ из водных растворов производят многократную экстракцию их малыми объемами органических растворителей вместо однократной экстракции большим объемом того же растворителя. Преимущество многократной экстракции веществ малыми объемами растворителей перед однократной экстракцией большими объемами этих растворителей показано на приведенных ниже примерах.

Пример 3. Какой общий объем органического растворителя необходимо использовать для многократной экстракции, чтобы из 100 мл водного раствора извлечь 99 % вещества, если $P_0 = 20$, а на каждую экстракцию берут по 25 мл органического растворителя?

Для решения этой задачи пользуются формулой (7).

Вначале определяют степень экстракции вещества, %:

$$R = \frac{P_0 \cdot 100}{P_0 + r}; R = \frac{20 \cdot 100}{20 + r} = \frac{2000}{20 + \frac{100}{25}} = \frac{2000}{24} = 83.$$

Расчеты показывают, что степень экстракции вещества при указанных выше условиях составляет 83 %. Следовательно, и при каждой последующей экстракции тоже будет экстрагироваться 83 % от оставшегося в водном растворе вещества.

При второй экстракции из водного раствора будет извлекаться X_2 вещества:

$$X_2 = \frac{(100 - 83) \cdot 83}{100} = 14 \, \%.$$

При третьей экстракции из водного раствора будет извлекаться X_3 вещества:

$$X_3 = \frac{[100 - (83 + 14)] \cdot 83}{100} = 2,5 \, \%.$$

Эти расчеты показывают, что при трех последовательных экстракциях из водного раствора извлекается около 99,5 % вещества и при этом расходуется только 75 мл органического растворителя, в то время как для однократной экстракции 99 % того же вещества (см. пример 1) необходимо затратить 500 мл органического растворителя.

Приведенные выше расчеты показывают, что для извлечения вещества из водных растворов необходимо производить многократную экстракцию небольшими объемами органических растворителей вместо однократной экстракции большим объемом этих растворителей.

Количество экстракций, необходимых для извлечения заданного количества вещества из раствора. Для расчета полноты экстракции вещества определяют, сколько раз необходимо экстрагировать его из водного раствора, чтобы добиться извлечения заданного количества этого вещества.

С этой целью пользуются следующей формулой:

$$m = \lg \frac{C_b}{[Am]_b} \left| \lg \left(1 + \frac{P_o}{r} \right) \right|, \quad (10)$$

где m — количество экстракций, необходимых для извлечения заданного количества вещества; C_b — начальная концентрация вещества в водном растворе, моль/л; $[Am]_b$ — концентрация оставшегося в водной фазе вещества после m экстракций, моль/л.

Пример 4. Рассчитать число экстракций, необходимых для извлечения 99 % вещества органическим растворителем (порциями по 10 мл) из 100 мл 1 М водного раствора, если $P_o = 20$.

Для решения этой задачи вначале необходимо определить $[Am]_b$ и r :

$$[Am]_b = 1 - 0,99 = 0,01 \text{ моль/л;}$$

$$r = \frac{V_b}{V_o} = \frac{100}{10} = 10.$$

Подставим значения соответствующих величин в формулу (10).

$$m = \frac{\lg \frac{1}{0,01}}{\lg \left(1 + \frac{20}{10} \right)} = \frac{\lg 100}{\lg 3} = \frac{2}{0,4771} = 4,2 \text{ экстракции (округленно 4 экстракции).}$$

Приведенный пример показывает зависимость числа экстракций от объемов органического растворителя и водной фазы, степени экстракции и константы распределения вещества.

Механизм процесса экстракции. Согласно теории растворов, растворение вещества в воде или в органических растворителях сопровождается образованием малопрочных соединений молекул этого вещества с молекулами растворителя. Если растворителем является вода, то в растворе образуются гидраты, а если растворителем является органический растворитель, то в растворах образуются сольваты молекул растворенного вещества. Гидраты и сольваты молекул являются малопрочными.

При взбалтывании водного раствора вещества с органическим растворителем, который не смешивается с водой, гидратная оболочка молекул растворенного вещества разрушается. Молекулы воды в гидратной оболочке замещаются молекулами органического растворителя, в результате чего образуются сольваты молекул растворенного вещества, которые легко переходят в органический растворитель.

Хорошо экстрагируются молекулы тех веществ, сольваты которых в фазе органического растворителя являются более прочными, чем гидраты этих молекул в воде.

Более сложными являются процессы экстракции электролитов, которые в водных растворах частично или полностью распадаются на ионы. Ионы, несущие определенный заряд, хорошо гидратируются диполями воды. Связь ионов с диполями воды относительно прочная. Поэтому ионы, имеющие прочные гидратные оболочки, остаются в водной фазе и не экстрагируются органическими растворителями. Ими могут экстрагироваться только недиссоциированные молекулы соответствующего вещества. Это необходимо учитывать при экстракции органических веществ, являющихся слабыми электролитами. Степень экстракции этих веществ зависит от pH среды. С изменением pH раствора изменяется степень диссоциации молекул, а следовательно, изменяется и относительное количество недиссоциированных молекул вещества. С увеличением количества недиссоциированных молекул увеличивается степень экстракции слабых электролитов и наоборот.

Экстракция органических кислот. Недиссоциированные молекулы органических кислот в водных растворах являются электронейтральными и слабо гидратируются молекулами воды. При контакте водных растворов с органическими растворителями электронейтральные молекулы кислоты легко сольватируются, и поэтому переходят в слой органического растворителя.

Ионы, образующиеся в водных растворах при диссоциации слабых кислот, имеют соответствующие заряды, и поэтому легко гидратируются диполями воды. Связь молекул воды с ионами кислоты относительно прочная. Поэтому такие ионы слабо сольватируются молекулами органических растворителей и не экстрагируются органическими растворителями из водных растворов.

Изменение концентрации водородных ионов в водной фазе приводит к относительному увеличению или уменьшению количества недиссоциированных молекул, а следовательно, и к изменению экстрагируемости кислоты.

С повышением pH (т. е. с уменьшением концентрации водородных ионов в водном растворе) увеличивается диссоциация кислоты в растворе, что приводит к уменьшению ее недиссоциированных молекул. В результате этого понижается экстрагируемость слабой кислоты органическими растворителями из таких растворов.

При повышении концентрации водородных ионов (т. е. с понижением pH) в водном растворе увеличивается число молекул недиссоциированной кислоты, а следовательно, возрастает ее экстрагируемость органическими растворителями. При значительном повышении концентрации водородных ионов в водном растворе слабую кислоту практически полностью можно перевести в недиссоциированное состояние и этим повысить ее экстрагируемость.

Экстракция оснований. Многие органические основания, к числу которых относятся алкалоиды и их многочисленные синтети-

ческие аналоги, являются фармацевтическими препаратами. Эти основания в нейтральной среде находятся в недиссоциированном состоянии. При действии кислот на органические основания образуются их соли, которые в водных растворах диссоциируют на ионы.

Недиссоциированные молекулы органических оснований слабо гидратируются молекулами воды, но хорошо сольватируются молекулами органических растворителей. Поэтому недиссоциированные молекулы органических оснований хорошо экстрагируются из водных растворов органическими растворителями.

Ионы, образующиеся при диссоциации солей органических оснований, хорошо гидратируются молекулами воды и слабо сольватируются молекулами органических растворителей. Поэтому соли органических оснований (за небольшим исключением) не экстрагируются органическими растворителями.

Органические основания являются слабыми электролитами. Степень диссоциации их зависит от pH среды. От прибавления кислот к органическим основаниям они переходят в соли. При этом увеличивается количество ионов и уменьшается количество недиссоциированных молекул, а следовательно, уменьшается степень экстракции этих веществ органическими растворителями. От прибавления щелочей к солям органических оснований уменьшается количество ионов и увеличивается количество недиссоциированных молекул этих оснований. В результате этого в щелочной среде увеличивается степень экстракции органических оснований.

Экстракция амфотерных соединений. К числу амфотерных соединений, имеющих токсикологическое значение, относятся вещества, в молекулах которых содержится аминный азот и фенольные группы (морфин, сальсолин и др.), а также соединения, содержащие аминный азот и карбоксильную группу (аминокислоты и др.). Эти соединения в зависимости от pH среды диссоциируют как основания (в кислой среде) и как кислоты (в щелочной среде). Экстракция амфотерных соединений зависит от pH среды, так как при изменении pH изменяется количество ионов и недиссоциированных молекул амфотерных соединений. Амфотерные соединения, находящиеся в молекулярном состоянии, экстрагируются органическими растворителями. Ионы амфотерных соединений хорошо гидратируются молекулами воды и почти не экстрагируются органическими растворителями.

Наибольшие количества амфотерных соединений экстрагируются при pH, соответствующем изоэлектрической точке этих веществ. Это объясняется тем, что в изоэлектрической точке молекулы амфотерных соединений не имеют электрического заряда.

Влияние различных факторов на экстракцию

На экстракцию веществ органическими растворителями оказывают влияние различные факторы (природа экстрагируемого вещества, природа экстрагента, температура, pH среды, присут-

ствии электролитов в водных растворах, скорость взбалтывания и др.).

Влияние температуры на экстракцию. Изменение температуры влияет на константу распределения экстрагируемого вещества. Это объясняется тем, что при изменении температуры изменяется растворимость экстрагируемых веществ в каждой фазе, а также изменяется взаимная растворимость органической и водной фаз. Причем с изменением температуры растворимость вещества в каждой фазе изменяется неодинаково. Это является одной из причин изменения константы распределения вещества при изменении температуры.

При изменении температуры может изменяться диссоциация и ассоциация вещества в соответствующей фазе. Поэтому при изменении температуры изменяется гидратация (сольватация) и экстрагируемость химических соединений.

Влияние pH среды на экстракцию. Экстрагируемость органических веществ зависит от ряда факторов, в том числе и от pH среды. Количество экстрагированного вещества зависит от диссоциации его в водной фазе. Это связано с тем, что недиссоциированные молекулы вещества и его ионы неодинаково экстрагируются органическими растворителями из водных растворов. При экстракции недиссоциированные молекулы переходят в органическую фазу, а ионы, которые хорошо гидратированы молекулами воды, остаются в водной фазе. Поэтому сильные электролиты, хорошо диссоциирующие в воде на ионы, не экстрагируются органическими растворителями.

Влияние электролитов на экстракцию. Прибавление хорошо растворимых солей к водному раствору другого вещества может понижать или повышать его растворимость в воде. Понижение растворимости веществ в водных растворах под влиянием электролитов называется *высаливанием*, а повышение растворимости — *всаливанием*.

Высаливание является фактором, понижающим растворимость веществ в воде и повышающим их экстрагируемость органическими растворителями из водных растворов.

Высаливающее действие электролитов зависит от природы и свойств высаливаемого вещества, от природы и свойств высаливателя, концентрации и радиуса ионов высаливателя и т. д. Ионы высаливателя с малым радиусом имеют большую плотность заряда, чем ионы с большим радиусом. Поэтому ионы с малым радиусом гидратируются лучше, чем ионы с большим радиусом. В связи с этим высаливающее действие ионов с малым радиусом большее, чем высаливающее действие крупных ионов. Однако это правило имеет и ряд исключений.

Установлено, что высаливающим действием обладают и некоторые хорошо растворимые в воде неэлектролиты. Так, например, этиловый спирт хорошо высаливает уксусную кислоту из ее водных растворов при экстракции этой кислоты этилацетатом и т. д.

Вещества, проявляющие свойства всаливателей, применяются для повышения растворимости слаборастворимых веществ в воде. Известно несколько теорий, объясняющих процесс всаливания. Согласно одной из них, всаливание объясняется химическим взаимодействием всаливателей и всаливаемых веществ в экстракционных системах. В результате этого могут образовываться соединения или комплексы, хорошо растворимые в воде, которые не экстрагируются органическими растворителями.

Требования, предъявляемые к органическим растворителям для экстракции. К органическим растворителям, применяемым для экстракции, предъявляется ряд требований.

1. Органический растворитель должен хорошо извлекать исследуемое вещество из водной фазы.

2. Желательно, чтобы применяемый растворитель был избирательным или селективным. Он должен извлекать из растворов только одно вещество или группу родственных соединений.

3. Растворитель должен иметь незначительную растворимость в воде, а вода не должна заметно растворяться в этом растворителе.

При использовании для экстракции органических растворителей, растворяющихся в воде или растворяющих воду, конечные объемы фаз после взбалтывания не будут равны начальным объемам этих фаз. Это может быть источником ошибок при расчетах константы и коэффициента распределения, а также при вычислении степени экстракции. Чтобы исключить возможные ошибки при расчетах, органический растворитель насыщают водой, а воду — органическим растворителем. Только после этого производят экстракцию.

4. Органический растворитель по возможности не должен быть низкокипящим. Температура кипения растворителя должна быть выше 50 °С. Низкокипящие органические растворители даже при комнатной температуре быстро улетучиваются. Поэтому при экстракции их объемы уменьшаются, а концентрация экстрагированных веществ в этих растворителях увеличивается. Это может быть одним из источников ошибок при расчетах константы или коэффициента распределения экстрагируемого вещества. Однако низкая температура кипения органических растворителей является положительным фактором с точки зрения регенерации их после экстракции.

5. Плотность органических растворителей по возможности должна отличаться от плотности воды и водных растворов. При большой разности плотностей указанных жидкостей разделение фаз происходит быстро.

6. Растворители не должны быть огнеопасными или ядовитыми. Есть и некоторые другие требования, предъявляемые к растворителям.

§ 2. МИКРОКРИСТАЛЛОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Микрористаллоскопический анализ основан на обнаружении веществ по форме, величине и окраске их кристаллов. В большинстве случаев для идентификации химических соединений с помощью микрористаллоскопического метода определяют форму или окраску не самих исследуемых веществ, а кристаллических продуктов, которые образуются при взаимодействии этих соединений с соответствующими реактивами. Форму и окраску кристаллов определяют с помощью микроскопа.

При химических исследованиях микроскоп впервые применил М. В. Ломоносов. Русский академик Т. Е. Ловиц использовал микроскоп для обнаружения химических соединений по форме их кристаллов. Позднее микрористаллоскопический метод получил научное обоснование в работах Е. С. Федорова и других ученых.

Микрористаллоскопический метод анализа имеет ряд достоинств. Для анализа с помощью этого метода требуются малые количества исследуемых веществ. Указанный метод может быть использован для обнаружения взрывчатых и ядовитых веществ, работа с большими количествами которых небезопасна. При обнаружении химических соединений с помощью этого метода в большинстве случаев исключаются такие громоздкие операции, как фильтрование, выпаривание, прокаливание и т. д.

Микрористаллоскопические реакции выполняют на предметных стеклах, на которые наносят растворы исследуемых веществ, добавляют к ним растворы соответствующих реактивов, а затем под микроскопом наблюдают форму и окраску образовавшихся кристаллов.

Кристаллы, которые образуются при взаимодействии исследуемых веществ с реактивами, должны иметь необходимую величину и форму, свойственную продукту взаимодействия этого соединения с реактивом.

Образующиеся кристаллы должны быть относительно крупными (20—50 мк). Форма и грани этих кристаллов должны быть видны под микроскопом при малом увеличении (60—100 раз). Более мелкие кристаллы (2—20 мк) можно видеть под микроскопом только при увеличении в 150—250 раз. При определении формы кристаллов под микроскопом обыкновенно пользуются увеличением в 30—80 раз (общее увеличение микроскопа равно произведению увеличений объектива и окуляра).

Поскольку определение формы кристаллов положено в основу микрористаллоскопического метода анализа, кратко остановимся на общей характеристике кристаллов, на описании их основных свойств, условий образования, на зависимости формы и величины кристаллов от условий их роста.

Кристаллом называют твердое тело, частицы которого (атомы, ионы) расположены в определенном, периодически повторяющемся порядке, образуя кристаллическую решетку.

Кристаллическая решетка — это правильное периодическое расположение атомов или других частиц в кристалле. Наименьший возможный объем пространственной решетки кристалла, отражающий все особенности ее структуры, называется *элементарной ячейкой*. Во всех кристаллах частицы располагаются симметричными, правильными рядами, плоскими сетками, пространственными решетками.

Чаще всего кристаллы встречаются в виде многогранников, обладающих симметрией. По степени симметрии различают 32 класса кристаллов, которые принадлежат к 7 кристаллическим системам, или сингониям.

Сингония (система) — группа видов симметрии, к которой относятся кристаллы, имеющие сходные геометрические константы. Известны следующие сингонии: триклинная, моноклинная, ромбическая, тетрагональная (квадратная), тригональная, гексагональная (шестиугольная) и кубическая.

Следует отметить, что большинство кристаллов, полученных в лабораториях (в том числе и при микрокристаллоскопических исследованиях), не полностью сохраняют все особенности кристаллической структуры. Поэтому различают идеальные и реальные кристаллы.

Идеальными называются кристаллы, в которых все пространство представляет собой единую решетку, элементарные ячейки их тождественны, грани по внешнему виду и величине одинаковы и т. д.

Реальные кристаллы отличаются от идеальных наличием ряда дефектов (нарушений периодической структуры кристаллической решетки). В реальных кристаллах часто встречается так называемая *мозаичная структура*. Это означает, что кристаллическая решетка в кристалле не является единой, а состоит из отдельных блоков. В реальных кристаллах в отдельных узлах кристаллической решетки могут быть пустоты. Крупные реальные кристаллы не всегда однородны. Некоторые из них состоят из множества более мелких сросшихся кристаллов. Реальные кристаллы могут иметь и некоторые другие дефекты.

Долгое время вещества подразделяли на кристаллические и аморфные. Затем было установлено, что в зависимости от условий образования одно и то же вещество можно получить в кристаллическом и аморфном состояниях. Так, например, сульфат бария из водных растворов выпадает в виде кристаллического осадка, а из водных растворов, содержащих 30—60 % спирта, — в виде аморфного осадка. В виде кристаллов получен ряд веществ (белки, каучук и др.), которые ранее считались типичными аморфными соединениями. При помощи рентгеноструктурного анализа в большинстве так называемых аморфных осадков доказано наличие кристаллической решетки. Приведенные выше примеры подтверждают, что кристаллические и аморфные формы являются только различным состоянием одного и того же вещества.

Условия образования и величина кристаллов

Кристаллическое состояние веществ является одним из самых распространенных в окружающем нас мире. Кристаллы могут образовываться при переходе вещества из жидкого или газообразного состояния в твердое. Образование кристаллов происходит при охлаждении растворов веществ, при сублимации и т. д. При использовании микрокристаллоскопического метода анализа кристаллические осадки в основном получают прибавлением реактивов к растворам исследуемых веществ.

В зависимости от условий кристаллизации могут образовываться кристаллы различных размеров. Процесс кристаллизации осуществляется в два этапа. Вначале образуются очень мелкие центры кристаллизации (зародыши кристаллов), способные к дальнейшему росту. Затем происходит рост мелких кристаллов за счет ионов или молекул данного вещества, находящегося в растворе. Для образования крупнокристаллических осадков необходимо, чтобы первая стадия (образование зародышей кристаллов) происходила относительно медленно. При этих условиях образуется меньше центров кристаллизации, но зато больше вещества отложится на поверхности зародышей, и образуются крупные кристаллы.

Чтобы получить крупнокристаллические осадки, осаждение производят из горячих разбавленных растворов растворами реактивов. При смешивании концентрированных растворов исследуемых веществ с концентрированными растворами реактивов образуются нехарактерные для данного вещества мелкие кристаллы.

В микрокристаллоскопическом анализе концентрация вещества может изменяться при испарении капли жидкости, нанесенной на предметное стекло. Причем по краям капли жидкость испаряется быстрее, чем в центре. Поэтому и рост кристаллов начинается не с центра, а с периферии капли.

Испарение жидкости приводит не только к изменению концентрации исследуемого вещества на предметном стекле, но и к повышению концентрации реактива, который может выпадать в виде кристаллов, мешающих обнаружению основного вещества.

В тех случаях, когда реакция между исследуемым веществом и реактивом протекает медленно, что может привести к значительному испарению жидкости на предметном стекле, это стекло вносят во влажную камеру. В качестве такой камеры может применяться чашка Петри, в которую помещают влажную фильтровальную бумагу.

Капли растворов исследуемого вещества и реактива следует наносить на предметное стекло недалеко друг от друга, а затем соединять их при помощи вытянутой в острие стеклянной палочки.

Рост и форма кристаллов

Форма кристаллов зависит от условий их роста и природы вещества. На рост и форму кристаллов влияют температура, при которой происходит кристаллизация, наличие примесей в исследуемых растворах, растворители, из которых кристаллизуется вещество, положение кристалла во время роста и т. д.

Влияние примесей. Особенно сильно меняется форма кристаллов под влиянием примесей, находящихся в исследуемом растворе и в растворе реактива. Примеси либо адсорбируются на поверхности, либо попадают («устраиваются») внутрь кристалла. В обоих случаях при наличии примесей может изменяться форма кристаллов.

В обычных условиях хлорид натрия кристаллизуется в форме кубов, а в присутствии мочевины — в форме октаэдров (восьмигранников). Квасцы из водных растворов кристаллизуются в форме октаэдров, а из водных растворов, содержащих мочевину, — в форме кубов. Форма кристаллов хлорида свинца изменяется при наличии ионов калия. Кристаллы фторида лития изменяют форму при наличии ионов калия, натрия и аммония. Если ионы лития осаждают (в виде фторида) путем прибавления фторида калия, то образуются кристаллы, имеющие форму куба. При осаждении ионов лития фторидом натрия образуются гексагональные призмы, а если фторид натрия заменить фторидом аммония, то образуются кристаллы, имеющие форму прямоугольных розеток.

То же можно сказать и о кристаллах оксалатов кальция, бария и стронция. При взаимодействии указанных катионов с оксалатом аммония образуются определенной формы кристаллы. Если оксалат аммония заменить щавелевой кислотой, то образуются кристаллы другой формы.

Положение кристаллов во время их роста. Форма кристалла может зависеть от положения его в жидкости во время роста. Кристалл, «плавающий» в жидкости, растет во все стороны. Если во время роста кристалл соприкасается с поверхностью предметного стекла, то он растет в стороны и вверх. Росту кристалла вниз препятствует поверхность предметного стекла. Для того чтобы не было деформации кристаллов во время их роста, ряд авторов рекомендует метод, согласно которому реакцию получения кристаллов производят в висящей капле.

Изоморфизм. Явление изоморфизма впервые изучено Э. Митчерлихом в 1819 г. Изоморфизм (дословный перевод с греческого — равноформенность) — это свойство химически или геометрически подобных атомов, ионов и их сочетаний замещать друг друга в кристаллической решетке с образованием кристаллов переменного состава. Химически близкими считают атомы с одинаковой валентностью, типом связи, поляризацией. Геометрически близкими являются атомы с равными или близкими (с отклонением не более 5—7 %) радиусами или объемами. Та-

ким образом, *изоморфными веществами* называют твердые вещества, имеющие близкий химический состав и подобные по форме кристаллы.

Полиморфизм. В микрокристаллоскопическом анализе могут возникать ошибки при исследовании веществ, способных находиться в нескольких полиморфных модификациях.

Явление полиморфизма открыто в 1822 г. Э. Митчерлихом. Сущность *полиморфизма* состоит в том, что некоторые вещества в различных условиях могут образовывать разные по симметрии и по форме кристаллы. Каждая из форм кристаллов, которая образуется в результате полиморфизма, называется *полиморфной модификацией*. Полиморфные модификации вещества имеют свойственную им геометрическую форму кристаллов.

Как указывает Г. Б. Бокий, явление полиморфизма чрезвычайно распространено. Почти все вещества при известных условиях могут быть получены в различных полиморфных модификациях. Полиморфизм простых веществ (углерода, серы, фосфора, олова и др.) называют *аллотропией*.

Полиморфизм обусловлен изменением температуры (а в ряде случаев изменением температуры и давления) в процессе кристаллизации. Полиморфные модификации имеют соответствующие температурные интервалы своего существования.

Нитрат аммония имеет 4 полиморфные модификации. В пределах температуры от 18 до 32 °C образуется β -ромбическая модификация нитрата аммония, от 32 до 84 °C — α -ромбическая, от 84 до 125 °C — тригональная, выше 125 °C — кубическая.

Можно привести примеры полиморфизма и других веществ. Известно, что кристаллы хлорида аммония могут существовать в виде двух полиморфных модификаций. Для сульфида цинка известно 5 модификаций, для иодида кадмия — 3, для иодида серебра — 4 и т. д. Описаны полиморфные модификации оксида кремния, карбоната кальция и др. Гадамер приводит описание полиморфных модификаций большинства барбитуратов и ряда других веществ, применяемых в медицине.

Одни полиморфные модификации с изменением температуры легко превращаются в другие. Однако для некоторых полиморфных модификаций такие переходы осуществляются довольно трудно.

При полиморфных превращениях в той или иной степени изменяется тип химической связи в кристалле, резко изменяются углы кристаллов и их физико-химические свойства.

Полиморфизм может быть причиной изменения оптических свойств (кристаллооптических констант) кристаллов. В литературе имеются данные о кристаллооптических константах полиморфных модификаций некоторых веществ. Согласно этим данным, кристаллооптические константы (большой, средний и малый показатели преломления, двулучепреломление) различных полиморфных модификаций данного вещества неодинаковы.

Применение микрокристаллоскопического метода в анализе. Несмотря на некоторые достоинства микрокристаллоскопического метода, он имеет и ряд недостатков. Основной из них заключается в том, что при выполнении микрокристаллоскопических реакций в ряде случаев довольно трудно получить кристаллы строго определенной формы, которая зависит от многих факторов (концентрации исследуемого вещества, объема и концентрации реактива, наличия примесей, природы растворителя, условий кристаллизации, скорости образования кристаллов, испарения жидкостей на предметном стекле, pH среды, температуры, положения кристаллов во время роста, полиморфизма и др.).

Ограниченное число форм кристаллов, образующихся при микрокристаллоскопических реакциях, и большое число веществ, которые можно определять с помощью этих реакций, приводят к тому, что одну и ту же форму могут иметь кристаллы нескольких веществ. Это обстоятельство является причиной понижения специфичности микрокристаллоскопических реакций.

Отсутствие научно обоснованной номенклатуры форм кристаллов, образующихся при микрокристаллоскопических реакциях, препятствует широкому применению этого метода в анализе. Иногда одну и ту же форму кристаллов разные авторы называют неодинаково. В ряде случаев в химико-токсикологическом анализе для характеристики внешней формы кристаллов употребляются термины, имеющие мало общего с терминами, принятыми в кристаллографии. Так, например, в микрокристаллоскопическом анализе для указанной цели иногда употребляются термины: сrostки кристаллов в виде летящих птиц, кристаллы, напоминающие дубовые листья, кристаллы рисообразной формы, чечевицеобразные кристаллы, густые сrostки и т. д.

Учитывая указанные выше недостатки микрокристаллоскопического метода, выполнение микрокристаллоскопических реакций должны проводить лица, имеющие соответствующую подготовку и определенный опыт в этой области анализа.

Как указывают К. П. Стюарт, А. Стольман, Е. Г. Кларк и другие авторы, микрокристаллоскопические реакции следует выполнять после того, как наличие исследуемого вещества в пробе уже установлено другими реакциями и методами.

Выделенные из биологического материала вещества, подлежащие исследованию с помощью микрокристаллоскопических реакций, должны быть хорошо очищены от примесей.

Выполнение контрольных опытов до некоторой степени исключает возможность ошибки при оценке результатов микрокристаллоскопических реакций. С этой целью на одно предметное стекло наносят каплю исследуемого раствора, на другое — каплю раствора чистого препарата. Затем на каждое стекло наносят соответствующий реактив и сравнивают форму кристаллов, образовавшихся на обоих предметных стеклах.

§ 3. МЕТОД МИКРОДИФфуЗИИ

Метод микродиффузии широко используется в биохимических и некоторых токсикологических лабораториях для обнаружения химических соединений, имеющих большую упругость паров. Этот метод применяется в судебно-химических лабораториях в зарубежных странах. В судебно-химических лабораториях СССР этот метод не нашел широкого применения. В нашей стране рекомендован к применению только агар-диффузионный метод обнаружения фосфорорганических пестицидов в трупном материале, являющийся одной из модификаций метода микродиффузии.

Внедрение метода микродиффузии в практику судебно-химических лабораторий может облегчить выполнение ряда экспериментов, связанных с отравлениями некоторыми ядами.

Для обнаружения исследуемых веществ методом микродиффузии применяют чашки Конвея или подобные им сосуды, в которых летучие вещества из исследуемых объектов сначала переходят в пространство прибора, а затем в соответствующий растворитель или в раствор реактивов, реагирующих с определяемыми веществами.

Метод микродиффузии имеет ряд достоинств. Он позволяет обнаружить летучие вещества, содержащиеся в небольших количествах исследуемых объектов. При использовании этого метода не образуется пена (что возможно при перегонке летучих ядовитых веществ с водяным паром), определяемые вещества не подвергаются сильному разбавлению и т. д.

Скорость диффузии зависит от упругости пара исследуемого вещества, объема пробы, температуры, состава поглощающих жидкостей и т. д. На скорость перехода отдельных летучих веществ из исследуемых объектов в пространство прибора для микродиффузии влияют некоторые электролиты. Так, например, прибавление насыщенного раствора карбоната калия к крови, моче и гомогенатам тканей, содержащих этиловый спирт, ускоряет переход этого спирта в пространство прибора. Для ускорения перехода других соединений из исследуемых объектов в пространство прибора прибавляют кислоты, щелочи и др.

Прибор для микродиффузии (рис. 1) представляет собой большой круглый толстостенный сосуд 1 из стекла или пластмассы (наружный диаметр 60—70 мм, высота 10 мм). Внутри этого сосуда расположен второй круглый сосуд 2 меньшего размера (диаметр 30—35 мм, высота 5 мм). Таким образом, в приборе для микродиффузии имеется внутренняя круговая 3 и наружная кольцевая 4 камеры. Верхний край наружной камеры должен шлифоваться так, чтобы к нему плотно прилегала крышка 5.

Для создания герметичности в приборе края наружной камеры слегка смазывают вазелином или силиконовой смазкой и плотно прижимают крышку.

Исследуемые объекты вносят в наружную кольцевую камеру, а поглощающую жидкость — во внутреннюю камеру. К исследуемым объектам, находящимся в наружной камере прибора, на расстоянии 2—3 см помещают раствор вещества, способствующего переходу исследуемого соединения из объекта в пространство прибора. Затем прибор плотно закрывают крышкой и слегка наклоняют его для смешивания исследуемого объекта и раствора, способствующего переходу исследуемого вещества в пространство прибора. После этого прибор оставляют на определенное время, необходимое для диффузии. После окончания диффузии определяют исследуемое вещество в жидкости, находящейся во внутренней камере.

Методика обнаружения отдельных летучих соединений с помощью метода микродиффузии описана ниже.

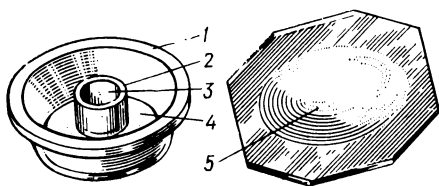


Рис. 1. Прибор для микродиффузии.

Обнаружение формальде-

гида. В наружную камеру прибора для микродиффузии вносят 3 мл крови или мочи, или 1 г гомогената тканей. Затем в ту же камеру вносят 3—4 капли 10 %-го раствора серной кислоты. Во внутреннюю камеру прибора вносят 3,3 мл 0,15 М раствора гид-

росульфита или сульфита натрия. Прибор плотно закрывают крышкой и оставляют на 4 ч при комнатной температуре. После этого жидкость, находящуюся во внутренней камере прибора, исследуют на наличие формальдегида.

Из внутренней камеры прибора берут 1 мл жидкости, которую вносят в пробирку, и прибавляют 9 мл воды. Пробирку охлаждают ледяной водой, а затем прибавляют 0,2 мл свежеприготовленного 0,5 %-го раствора хромотроповой кислоты и 4 мл концентрированной серной кислоты. Жидкость хорошо взбалтывают и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 мин, а затем охлаждают. О наличии формальдегида в исследуемой пробе свидетельствует появление розовой или фиолетовой окраски.

Обнаружение альдегида уксусной кислоты. Наружную и внутреннюю камеры прибора заполняют так, как и при обнаружении формальдегида методом микродиффузии. Время микродиффузии 4 ч.

Через 4 ч в пробирку вносят 1 мл жидкости, взятой из внутренней камеры прибора, прибавляют 9 мл воды, 1 каплю 4 %-го раствора сульфата меди, 6 мл концентрированной серной кислоты и 0,2 мл 1 %-го раствора *n*-гидроксидифенила в 0,5 н. растворе гидроксида натрия. После прибавления каждого реактива жидкость в пробирке хорошо взбалтывают, затем пробирку нагревают в течение 1,5 мин на кипящей водяной бане и охлаждают. При наличии альдегида уксусной кислоты в исследуемых объек-

тах жидкость приобретает фиолетовую окраску. Такую же окраску дает и формальдегид.

Обнаружение ацетона. Заполнение наружной и внутренней камеры производят так, как при исследовании формальдегида. Время микродиффузии 4 ч.

После окончания микродиффузии из внутренней камеры прибора берут 1 мл жидкости и переносят ее в пробирку, в которую прибавляют 9 мл воды, 4 мл 40 %-го раствора гидроксида натрия, 1 мл 20 %-го свежеприготовленного раствора салицилового альдегида в этиловом спирте. Пробирку в течение трех минут нагревают на водяной бане (при 50—60 °С), а затем охлаждают до комнатной температуры. При наличии ацетона в пробе появляется красная окраска.

Обнаружение метилового спирта. Этот метод основан на окислении метилового спирта до формальдегида. При взаимодействии формальдегида с хромотроповой кислотой появляется фиолетовая окраска (см. гл. IV, § 7).

В наружную камеру прибора для микродиффузии вносят 1 мл крови или мочи либо 1 г гомогената ткани. Затем в наружную камеру вносят 1 мл насыщенного раствора карбоната калия. Во внутреннюю камеру прибора вносят 3 мл 10 %-го раствора серной кислоты. Прибор закрывают крышкой и оставляют на 3 ч. При исследовании гомогената ткани время диффузии увеличивается до пяти часов.

К 1 мл раствора, взятого из внутренней камеры, прибавляют 1 каплю 5 %-го раствора перманганата калия и оставляют на 10 мин, а затем прибавляют 1—2 капли насыщенного раствора гидросульфита или сульфита натрия. После исчезновения окраски перманганата калия к жидкости прибавляют 0,2 мл 0,5 %-го раствора хромотроповой кислоты в концентрированной серной кислоте. Жидкость в пробирке охлаждают в ледяной воде, а затем прибавляют 4 мл концентрированной серной кислоты и нагревают пробирку на кипящей водяной бане в течение 15 мин.

Появление красной или фиолетовой окраски жидкости указывает на наличие метилового спирта в исследуемой пробе. Эту пробу выполняют тогда, когда в исследуемом объекте отсутствует формальдегид.

Определение этилового спирта. Во внешнюю камеру прибора для микродиффузии вносят 0,8 мл крови или мочи либо 4 мл гомогената ткани и 1 мл насыщенного раствора карбоната калия. Во внутреннюю камеру вносят 2 мл раствора дихромата калия в серной кислоте. Сосуд плотно закрывают крышкой и оставляют на 3 ч при комнатной температуре. При исследовании гомогената ткани сосуд оставляют на 4 ч при 37 °С или же на 12 ч при комнатной температуре. Появление зеленой или зелено-оранжевой окраски жидкости во внутренней камере указывает на наличие этилового спирта в исследуемом объекте. Эта проба не специфична на этиловый спирт. Подобную окраску дают и другие вещества, окисляющиеся дихроматом калия.

Приготовление раствора дихромата калия (см. Приложение 1, реактив 13).

Обнаружение сульфидов. В наружную камеру прибора для микродиффузии вносят 2—4 мл крови или мочи, или же 1 г гомогената ткани. Затем в ту же камеру вносят 3—4 капли 10 %-го раствора серной кислоты. Во внутреннюю камеру прибора вносят 3,3 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия. Прибор плотно закрывают крышкой и оставляют на 3—4 ч при комнатной температуре. Затем из внутренней камеры берут 1 мл жидкости, к которой прибавляют 1 мл раствора нитрата висмута в уксусной кислоте и 3 мл воды. При наличии сульфидов в исследуемых объектах появляется коричнево-черная окраска или такого же цвета осадок сульфида висмута.

Приготовление раствора нитрата висмута (см. Приложение 1, реактив 25).

Обнаружение фенолов. Наружную и внутреннюю камеры прибора для микродиффузии заполняют так, как и при исследовании сульфидов. Через 3—4 ч определяют наличие фенолов.

К 1 мл жидкости, взятой из внутренней камеры прибора, прибавляют 2—3 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия и 0,5 мл фенолового реактива Фолина-Чиокальто, разбавленного водой (1:3). При наличии фенолов появляется синяя окраска.

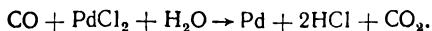
Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 43).

Обнаружение цианидов. В наружную камеру прибора для микродиффузии вносят 2—4 мл крови или мочи, или же 1 г гомогената ткани. Затем в ту же камеру вносят 3—4 капли 10 %-го раствора серной кислоты. Во внутреннюю камеру прибора вносят 3,3 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия. Прибор плотно закрывают крышкой и оставляют на 3—4 ч при комнатной температуре. Затем из внутренней камеры прибора берут 1 мл жидкости, к которой прибавляют 1 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия, 2 мл 1 н. раствора двузамещенного фосфата натрия и 1 мл 0,25 %-го раствора хлорамина Т. Жидкость взбалтывают и через 2—3 мин прибавляют 3 мл реактива, содержащего барбитуровую кислоту и пиридин. Смесь взбалтывают и оставляют на 10 мин. Появление красной окраски указывает на наличие цианидов в исследуемой жидкости.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 1).

Приготовление свежеперегнанного пиридина (см. Приложение 1, реактив 27).

Определение оксида углерода (II). Во внешнюю камеру прибора вносят 1 мл крови и 1 мл 10 %-го раствора серной кислоты. Во внутреннюю камеру помещают 2 мл 0,1 %-го раствора хлорида палладия в 0,1 н. растворе соляной кислоты. Прибор плотно закрывают крышкой и оставляют на 1 ч при комнатной температуре. При наличии оксида углерода (II) в крови во внутренней камере появляется серебристая пленка металлического палладия:



ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие основные этапы химико-токсикологического анализа?
2. Какие реакции и методы применяются для обнаружения токсических веществ, выделенных из биологического материала?
3. Для каких целей применяется метод экстракции в химико-токсикологическом анализе?
4. Что такое выщелачивание и для каких целей оно используется в химико-токсикологическом анализе?
5. Почему взаимная растворимость воды в органических растворителях и органических растворителей в воде является недостатком при использовании метода экстракции в химико-токсикологическом анализе?
6. Какие основные количественные характеристики процессов экстракции?
7. Почему необходимо многократно экстрагировать токсичные вещества из вытяжек малыми объемами органических растворителей, не смешивающихся с водой, а не применять однократную экстракцию этих веществ большими объемами органических растворителей?
8. Как влияет pH среды на экстракцию органических кислот, оснований и амфотерных соединений?
9. Какое влияние оказывают электролиты на экстракцию химических соединений?
10. На чем основан микрокристаллоскопический анализ (его достоинства и недостатки)?
11. В чем сущность метода микродиффузии?

ЯДОВИТЫЕ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПЕРЕГОНКОЙ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ

Метод перегонки с водяным паром применяется в промышленности и в химических лабораториях для разделения и очистки некоторых соединений, которые разлагаются или осмоляются при высокой температуре. При перегонке с водяным паром понижается температура кипения перегоняемых соединений и устраняется опасность их термического разложения.

Метод перегонки с водяным паром нашел широкое применение и в химико-токсикологическом анализе. С помощью этого метода производится изолирование большой группы ядовитых и сильнодействующих веществ из биологического материала. К этой группе веществ относятся представители различных классов химических соединений: синильная кислота, некоторые спирты алифатического ряда, альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, галогенопроизводные углеводородов алифатического ряда, бензол, фенолы, аминокислоты и нитропроизводные ароматического ряда и некоторые другие вещества. Перегоняемые с водяным паром вещества, имеющие токсикологическое значение (анабазин, никотин, ареколин, салициловая кислота и др.), в химико-токсикологическом анализе изолируются из биологического материала с помощью других методов (подкисленной водой или подкисленным спиртом).

Способность химических соединений перегоняться с водяным паром зависит от их физических свойств. С водяным паром перегоняются некоторые жидкости, практически не смешивающиеся или ограниченно смешивающиеся с водой, а также вещества, образующие с водой азеотропные смеси. Известны ядовитые соединения (метиловый спирт, ацетон, уксусная кислота, этиленгликоль и др.), которые смешиваются с водой и перегоняются с водяным паром, но не образуют азеотропных смесей.

Перегонка с водяным паром веществ, не смешивающихся или ограниченно смешивающихся с водой. Жидкости, не смешивающиеся друг с другом, образуют два слоя. При нагревании смеси таких жидкостей давление пара каждой жидкости будет таким же, как и давление пара ее в чистом виде, независимо от наличия другой жидкости. Каждая жидкость в смеси будет вести себя так, как будто отсутствует другая жидкость. Общее давление

пара смеси P таких жидкостей будет равно сумме парциальных давлений паров обоих компонентов p_1 и p_2 при данной температуре. Смесь начнет кипеть тогда, когда при данной температуре сумма давлений насыщенных паров обоих ее компонентов станет равной внешнему (атмосферному) давлению.

Точка кипения смеси не смешивающихся друг с другом жидкостей всегда будет ниже точек кипения обоих ее компонентов. Это объясняется тем, что общее давление паров смеси P всегда больше, чем парциальное давление p_1 или p_2 каждой отдельно взятой жидкости.

Рассмотрим процесс перегонки с водяным паром не смешивающихся с водой веществ на примере смеси бензола с водой, взятых в произвольных количествах. Эти жидкости не взаимодействуют между собой и практически не смешиваются друг с другом (при 20°C в воде растворяется 0,054 г бензола, а при той же температуре растворяется 0,082 г воды в 100 мл бензола). При атмосферном давлении (101,3 кПа) эта смесь кипит при $69,2^\circ\text{C}$. При этой температуре парциальное давление паров бензола составляет 71,3 кПа, а парциальное давление воды — 30,0 кПа. Сумма этих парциальных давлений составляет 101,3 кПа. Чистый бензол при давлении, равном 101,3 кПа, имеет температуру кипения $80,2^\circ\text{C}$, а чистая вода — 100°C . Смесь же этих веществ кипит при $69,2^\circ\text{C}$, т. е. ниже температуры кипения воды и бензола.

После перегонки с водяным паром жидкостей, не смешивающихся с водой, получают дистилляты, которые разделяются на два слоя (водный слой и слой перегнанной жидкости). Однако в ряде случаев после перегонки с водяным паром дистилляты не разделяются на указанные выше два слоя. Это имеет место тогда, когда при перегонке образуются азеотропные смеси.

Перегонка с водяным паром веществ, образующих с водой азеотропные смеси. *Азеотропными* называются такие смеси, у которых пар, находящийся в равновесии с жидкостью, в данных условиях обладает тем же составом, что и сама жидкая смесь. Состав азеотропной смеси (раствора) совпадает с составом пара, находящегося с ней в равновесии. Поэтому азеотропные смеси перегоняются при постоянной температуре, а следовательно, они не могут быть разделены перегонкой в данных условиях. Азеотропные смеси также называются постоянно кипящими или нераздельно кипящими смесями (растворами).

Состав азеотропных растворов (смесей), которые образуются при перегонке некоторых токсикологически важных соединений с водяным паром, приведен в табл. 2.

Азеотропные смеси могут образовываться не только при перегонке не смешивающихся или ограниченно смешивающихся с водой жидкостей. В состав азеотропных смесей вместо воды могут входить другие жидкости. Состав, температура кипения некоторых таких жидкостей и их азеотропов приводятся в табл. 3.

Таблица 2

Двухкомпонентные азеотропные растворы, содержащие воду (первый компонент) и соответствующее вещество (второй компонент)

| Второй компонент азеотропного раствора | | Азеотропный раствор | |
|--|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Название | Температура кипения, °С | Температура кипения, °С | Содержание воды, % (мас.) |
| Анилин | 184,35 | 75 | 81,8 |
| Бензол | 80,2 | 69,25 | 8,83 |
| 1,2-Дихлорэтан | 83,5 | 71,62 | 8,2 |
| 1,4-Диоксан | 101,32 | 87,2 | 18 |
| Диэтиловый эфир | 34,5 | 34,15 | 1,26 |
| Кислота масляная | 162,45 | 99,7 | 81,5 |
| о-Крезол | 191,0 | 99,07 | 90,8 |
| м-Ксилол | 139,1 | 94,5 | 40 |
| Нафталин | 218 | 98,8 | 84 |
| Никотин | 246 | 99,85 | 97,48 |
| Нитробензол | 210,85 | 98,6 | 88 |
| Пиридин | 115,3 | 93,6 | 41,3 |
| Сероуглерод | 46,5 | 43,6 | 2 |
| Спирт | | | |
| амиловый | 137,8 | 95,8 | 54,4 |
| бутиловый | 117,4 | 92,7 | 42,5 |
| изоамиловый | 132,05 | 95,15 | 49,6 |
| изобутиловый | 107,0 | 89,8 | 33,0 |
| изопропиловый | 82,5 | 80,1 | 12,0 |
| пропиловый | 97,5 | 87,65 | 28,3 |
| этиловый | 78,3 | 78,17 | 4,0 |
| Толуол | 110,6 | 85,0 | 20,2 |
| Фенол | 182,0 | 99,52 | 90,79 |
| Хлоралгидрат | 97,75 | 95,0 | 7,0 |
| Хлороформ | 61,2 | 56,2 | 2,6 |
| Четыреххлористый углерод | 76,75 | 66,0 | 4,1 |
| Этилацетат | 77,15 | 70,38 | 8,47 |

Таблица 3

Азеотропные растворы, образующиеся при перегонке двух органических растворителей, не содержащих воду

| Компоненты | | Точки кипения, °С | | | Содержание компонента А в азеотропном растворе, % (мас.) |
|-----------------|-----------|-------------------|--------------|-----------------------|--|
| А | Б | Компонента А | Компонента Б | Азеотропного раствора | |
| Метиловый спирт | Бензол | 64,7 | 80,2 | 58,34 | 39,55 |
| Этиловый спирт | Бензол | 78,3 | 80,2 | 68,24 | 32,37 |
| Этиловый спирт | Хлороформ | 78,3 | 61,16 | 59,4 | 7,0 |
| Сероуглерод | Ацетон | 46,25 | 56,25 | 39,25 | 66 |

Образование азеотропных смесей значительно затрудняет разделение их на компоненты путем простой или фракционной перегонки. Этими методами азеотропные смеси разделить невозможно. Разделение азеотропных смесей можно улучшить путем перегонки при пониженном или повышенном давлении. Это можно показать на примере перегонки этилового спирта с водяным паром. В процессе этой перегонки при атмосферном давлении образуется азеотропная смесь, кипящая при $78,17^{\circ}\text{C}$, в которой содержится 96 % (мас.) этилового спирта. Если над раствором понизить давление до 100 мм, то содержание этилового спирта в азеотропной смеси увеличится до 99,6 %, а температура кипения понизится до $34,2^{\circ}\text{C}$.

Для разделения азеотропных смесей на компоненты могут быть использованы химические методы. С помощью этих методов можно удалить воду из 96 %-го этилового спирта и получить абсолютный спирт. Для этой цели к 96 %-му этиловому спирту прибавляют металлический натрий, который взаимодействует с водой, содержащейся в указанном этиловом спирте. После перегонки полученной жидкости отгоняется абсолютный этиловый спирт.

Кроме бинарных известны и тройные азеотропные смеси. Иногда для разделения азеотропной смеси на ее компоненты прибавляют третий компонент. Так, например, при добавлении бензола к азеотропной смеси этилового спирта и воды образуется двухслойная смесь, кипящая при $64,9^{\circ}\text{C}$ и давлении 101,3 кПа. При этом отгоняется бензол и вода, а в остатке получается абсолютный этиловый спирт.

§ 1. АППАРАТЫ ДЛЯ ПЕРЕГОНКИ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ

В химико-токсикологических лабораториях для перегонки ядовитых и сильнодействующих веществ с водяным паром применяют аппарат, представленный на рис. 2.

Этот аппарат состоит из парообразователя 1, колбы для перегонки 2, холодильника 3, приемника 4 и водяной бани 5.

В качестве парообразователя применяют металлический сосуд, имеющий стеклянную водомерную и пароотводную трубки. Через верхнее отверстие парообразователь заполняют водой приблизительно наполовину или на две трети его объема. Затем верхнее отверстие парообразователя закрывают пробкой, в которую вставлена стеклянная предохранительная трубка. Нижний конец этой трубки опускают почти до дна парообразователя, а верхний (наружный) конец ее должен возвышаться над пробкой не менее чем на 50 см. Предохранительная трубка предназначена для предотвращения толчков в парообразователе при сильном его нагревании. При повышении давления в парообразователе вода поднимается по предохранительной трубке, а иногда через нее выбрасывается наружу. Чтобы предотвратить выбрасывание воды из парообразователя наружу, уменьшают

пламя горелки, с помощью которой нагревают воду в парообразователе. Дно парообразователя нагревают пламенем газовой горелки без сетки.

При отсутствии металлического сосуда в качестве парообразователя может быть использована круглодонная колба вместимостью 1,5—2 л, которую закрывают пробкой с двумя отверстиями. В одно отверстие вставляют предохранительную стеклянную трубку, доходящую почти до дна колбы, а во второе отверстие вставляют изогнутую под прямым углом стеклянную трубку для отвода пара из парообразователя в колбу для перегонки. Нижний конец этой трубки должен выступать ниже пробки на 0,5—1 см.

Подготовленный таким образом парообразователь через пароводную трубку соединяют с колбой для перегонки, содержащей

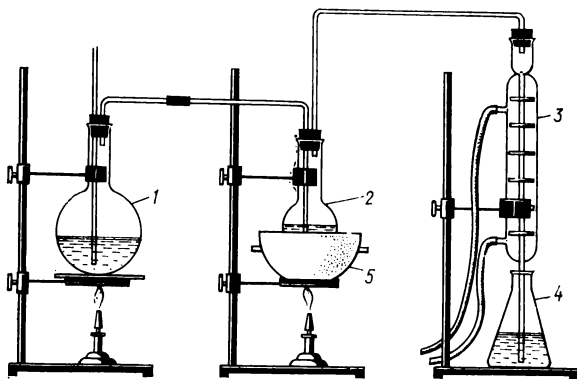


Рис. 2. Аппарат для перегонки ядовитых веществ с водяным паром.

смесь, из которой отгоняют вещества, летучие с водяным паром. В качестве колбы для перегонки применяют обычную круглодонную колбу, которую закрывают пробкой с двумя отверстиями. В одно отверстие вставляют стеклянную трубку для соединения с парообразователем. Эта трубка должна быть изогнута под прямым углом и доходить почти до дна колбы. Во второе отверстие в пробке вставляют изогнутую под прямым углом отводную трубку, с помощью которой колбу для перегонки соединяют с холодильником Либиха, к концу которого через пробку присоединяют аллонж для стекания в приемник перегнанной жидкости.

В перегонную колбу вносят смесь, из которой необходимо отогнать летучие вещества с водяным паром. Эта смесь должна занимать одну треть или не больше половины объема колбы для перегонки. Затем колбу для перегонки соединяют с парообразователем, содержащим кипящую воду, и с холодильником Либиха. После этого приступают к перегонке ядовитых веществ с водяным паром. В процессе перегонки водяной пар, поступающий из

парообразователя, может конденсироваться в перегонной колбе. В результате этого будет увеличиваться объем жидкости в этой колбе. Чтобы во время перегонки уменьшить возможность конденсации водяного пара в колбе для перегонки, ее нагревают на кипящей водяной бане. Даже и при этом условии в колбе для перегонки до некоторой степени может увеличиваться объем жидкости за счет частичной конденсации водяного пара.

После окончания перегонки летучих веществ с водяным паром от парообразователя отсоединяют колбу для перегонки и только после этого прекращают нагревание парообразователя и колбы. Если прекратить нагревание парообразователя, к которому присоединена колба для перегонки, то в парообразователе образует-

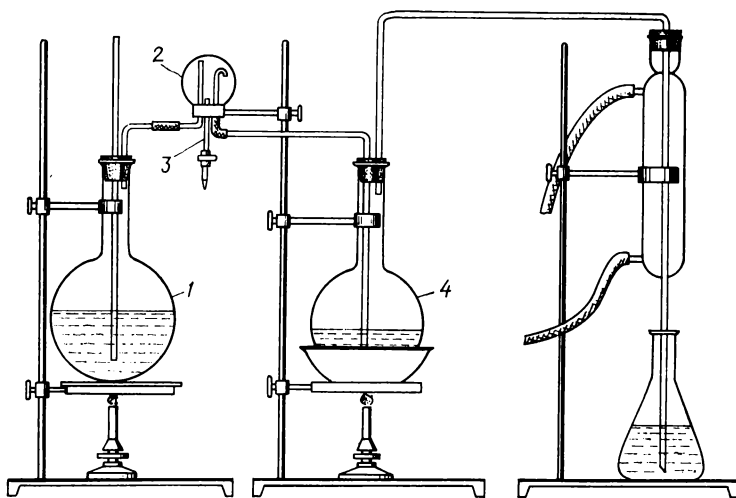


Рис. 3. Аппарат с водоотделителем для перегонки ядовитых веществ с водяным паром.

ся вакуум, в результате чего содержимое колбы для перегонки будет перебрасываться в парообразователь. При неосторожном обращении с прибором во время разъединения нагретого парообразователя, содержащего кипящую воду, и колбы для перегонки может произойти ожог рук водяным паром. Поэтому разъединять указанные части аппарата для перегонки с водяным паром нужно очень осторожно.

Аппарат для перегонки с водяным паром, снабженный водоотделителем. В отличие от аппарата для перегонки летучих веществ с водяным паром, применяемого в химико-токсикологическом анализе (см. рис. 2), в химических лабораториях для этой цели применяют аппараты, снабженные водоотделителями (брызгоуловителями). Этот аппарат отличается от приведенного выше аппарата для перегонки с водяным паром наличием водоотделителя, расположенного между парообразователем и колбой для перегонки (рис. 3).

Водоотделитель 2 представляет собой низкогогорлую колбу вместимостью 200—250 мл, закрытую пробкой с тремя отверстиями. В одно отверстие вставляют стеклянную трубку, через которую поступает водяной пар из парообразователя 1, во второе — стеклянную трубку, через которую из водоотделителя поступает водяной пар в колбу для перегонки 4, в третье — водосливную стеклянную трубку 3, на которую одевают кусок резинового шланга с зажимом. Эта трубка служит для спуска из водоуловителя воды, поступающей из парообразователя в виде брызг и образующейся в результате конденсации водяного пара. Воду, накопившуюся в водоотделителе в процессе перегонки, время от времени спускают через водосливную трубку.

После окончания перегонки летучих веществ с водяным паром открывают зажим на водосливной трубке, через которую в аппарат поступает воздух. В результате этого уравнивается давление во всех частях аппарата для перегонки с водяным паром. После этого прекращают нагревание парообразователя и через несколько минут отсоединяют от него колбу для перегонки.

Пользуясь аппаратом для перегонки с водяным паром, снабженным водоуловителем, не происходит увеличение объема жидкости в колбе для перегонки. При уменьшении или прекращении нагревания парообразователя не перебрасывается содержимое колбы для перегонки в парообразователь и исключается возможность ожога рук парами воды при разъединении колбы и парообразователя с кипящей водой.

Перегонка летучих веществ с водяным паром с помощью аппарата, снабженного водоуловителем, производится так же, как и с помощью аппарата без водоуловителя.

§2. ВЛИЯНИЕ pH СРЕДЫ НА ПЕРЕГОНКУ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ

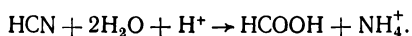
Вещества, перегоняемые с водяным паром, принадлежат к различным классам химических соединений. По химическим свойствам их можно подразделить на вещества кислого, основного и нейтрального характера.

Вещества кислого характера перегоняются с водяным паром из кислой среды. Вещества основного характера перегоняются из щелочной и частично из слабокислой среды. Вещества нейтрального характера перегоняются как из кислой, так и из щелочной среды. Причем некоторые вещества нейтрального характера перегоняются из щелочной среды в больших количествах, чем из кислой среды. Амфотерные соединения перегоняются с водяным паром из кислой и щелочной среды аналогично веществам нейтрального характера. Однако амфотерные соединения в максимальных количествах перегоняются при pH, соответствующем изоэлектрической точке этих соединений (см. гл. V, § 2).

Несмотря на влияние рН среды на изолирование токсических веществ из биологического материала перегонкой с водяным паром, химики-токсикологи не всегда учитывают влияние степени кислотности или щелочности объектов исследования на полноту перегонки из них соответствующих соединений.

Для подкисления биологического материала перед перегонкой из него летучих ядов с водяным паром, применяют щавелевую или винную кислоту. Применение для этой цели сильных минеральных кислот в большинстве случаев является нежелательным.

При подкислении биологического материала минеральными кислотами с водяным паром перегоняется фенол, который поступил в организм извне и вызвал отравление, а также фенол, образовавшийся в кишках (в результате разложения белковых веществ пищи), а затем вступивший в реакцию конъюгации с сульфатами (см. гл. II, § 15). Если биологический материал подкислить щавелевой или винной кислотой, то разложение конъюгата фенола с сульфатами не произойдет, а перегоняться будет только фенол, поступивший в организм извне и вызвавший отравление. Под влиянием минеральных кислот могут разлагаться синильная кислота и ее соли с образованием муравьиной кислоты:



Однако в некоторых случаях для подкисления биологического материала, из которого отгоняют ядовитые вещества с водяным паром, применяют минеральные (фосфорную или серную) кислоты. В частности, эти кислоты применяют для подкисления биологического материала, исследуемого на наличие уксусной кислоты, которая относительно хорошо диссоциирует на ионы и только в незначительном количестве перегоняется с водяным паром. При подкислении биологического материала минеральными кислотами подавляется диссоциация уксусной кислоты, которая переходит в недиссоциированное состояние и хорошо перегоняется с водяным паром.

§ 3. ПЕРЕГОНКА ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ ИЗ ПОДКИСЛЕННОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

В судебно-химических (химико-токсикологических) лабораториях СССР для изолирования одной из групп ядовитых веществ применяют описанный ниже метод, основанный на перегонке их с водяным паром из подкисленного биологического материала. Перегонку летучих веществ с водяным паром производят с помощью аппарата, представленного на рис. 2.

100 г биологического материала (внутренних органов трупа или других объектов биологического происхождения) тщательно измельчают ножницами, вносят в круглодонную колбу аппарата для перегонки с водяным паром, прибавляют воду до получения кашицеобразной массы, которую подкисляют насыщенным водным раствором щавелевой или винной кислоты до $\text{pH} = 2...2,5$

(содержимое колбы для перегонки не должно превышать $\frac{1}{3}$ ее объема). После подкисления содержимого колбы ее сразу же закрывают пробкой, снабженной двумя стеклянными трубками. Через одну трубку, доходящую почти до дна колбы, колбу для перегонки присоединяют к парообразователю с кипящей водой. Через другую, изогнутую почти под прямым углом, стеклянную трубку колбу присоединяют к холодильнику Либиха, охлаждаемому холодной водой. На конец холодильника Либиха при помощи пробки одевают аллонж для стекания дистиллята в приемник. После соединения всех частей аппарата приступают к перегонке летучих веществ с водяным паром, из биологического материала. При этом вода в парообразователе и в водяной бане, в которую установлена колба для перегонки, должна быть нагрета до кипения.

Первую порцию дистиллята в количестве 3 мл собирают в приемник, содержащий 2—3 мл 2 %-го раствора гидроксида натрия. При этом конец аллонжа должен быть погружен в указанный раствор щелочи. Собранный в раствор щелочи дистиллят используют для обнаружения в нем цианидов. Затем в конические колбы вместимостью 50 мл собирают 1—2 порции дистиллята по 25 мл.

Если в обоих дистиллятах реакции на соответствующие вещества положительные, то перегонку продолжают до тех пор, пока реакции дистиллятов на эти вещества будут отрицательными. После окончания перегонки разъединяют парообразователь и колбу для перегонки, а затем прекращают нагревание парообразователя и водяной бани.

Полученные дистилляты исследуют на наличие представителей отдельных веществ этой группы ядов. Учитывая незначительную растворимость в воде некоторых из них (изоамиловый спирт, анилин, фенол, крезолы), их концентрируют экстрагированием из дистиллятов органическими растворителями (диэтиловым эфиром или хлороформом).

С помощью описанного выше метода из биологического материала перегоняются незначительные количества тетраэтилсвинца, этиленгликоля и уксусной кислоты. Поэтому для исследования биологического материала на наличие этих веществ применяются специальные методы, приведенные ниже.

Для количественного определения обнаруженного вещества берут новую порцию биологического материала и отгоняют из него вещество, которое затем определяют количественно.

§ 4. ПЕРЕГОНКА ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ ИЗ ПОДКИСЛЕННОГО, А ЗАТЕМ ИЗ ПОДЩЕЛОЧЕННОГО БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Учитывая, что из подкисленного биологического материала не все летучие ядовитые вещества перегоняются с водяным паром, предложен метод, согласно которому перегонку этих веществ

производят последовательно из подкисленных, а затем из подщелоченных объектов биологического происхождения. Перегонку летучих ядовитых веществ с водяным паром производят при помощи аппаратов, представленных на рис. 2 и на рис. 3.

В колбу аппарата для перегонки с водяным паром вносят 100 г измельченных внутренних органов трупов или других объектов биологического происхождения, прибавляют воду до получения кашицеобразной массы и 3—5 мл насыщенного водного раствора щавелевой или винной кислоты. Колбу для перегонки сразу же помещают на кипящую водяную баню и соединяют с нагретым до кипения парообразователем и с холодильником Либиха, охлаждаемым проточной водой. На конец холодильника присоединяют аллонж и производят перегонку летучих ядовитых веществ с водяным паром. Первые 2—3 мл дистиллята собирают в колбу, содержащую 2—3 мл 2 %-го раствора гидроксида натрия. При этом конец аллонжа должен быть погружен в раствор щелочи. После этого 1—2 порции дистиллята (по 25 мл) собирают в колбы вместимостью 50 мл. Затем прекращают перегонку, разъединяют парообразователь и колбу для перегонки.

Полученные дистилляты используют для обнаружения летучих ядов, перегоняемых с водяным паром из кислой среды. В первой порции дистиллята, собранного в раствор гидроксида натрия, определяют наличие синильной кислоты (цианидов). В последующих дистиллятах, собранных в колбы вместимостью 50 мл, определяют наличие ядовитых веществ, которые перегоняются с водяным паром из кислых растворов. Эти вещества перегоняются примерно в такой последовательности: синильная кислота, желтый фосфор, диэтиловый эфир, хлороформ, ацетон, спирты алифатического ряда, нитробензол, муравьиная и уксусная кислоты, хлоралгидрат, формальдегид, сероуглерод, салициловая кислота и др.

После отгонки ядовитых веществ из подкисленного биологического материала в охлажденную перегонную колбу с биологическим материалом небольшими порциями прибавляют 5 %-й водный раствор гидроксида натрия до щелочной реакции (по лакмусу). Колбу для перегонки закрывают пробкой, помещают на кипящую водяную баню, присоединяют к парообразователю с кипящей водой и к холодильнику Либиха, а затем производят перегонку. При этом собирают 3—4 порции дистиллятов (по 10—15 мл) в конические колбы вместимостью 50 мл, содержащие по 5 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты. В процессе перегонки конец аллонжа должен быть погружен в указанный раствор соляной кислоты.

Полученные дистилляты исследуют на наличие анилина, пиридина, ареколины, конинина, никотина, анабазины, эфедрина, фенамина и ряда других веществ основного и нейтрального характера.

§ 5. ФРАКЦИОННАЯ ПЕРЕГОНКА ВЕЩЕСТВ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В ДИСТИЛЛЯТАХ

После перегонки с водяным паром концентрация ядовитых веществ в дистиллятах может быть незначительной. В ряде случаев в дистиллятах содержатся ядовитые вещества, концентрация которых находится ниже предела их обнаружения. Кроме этого, с водяным паром могут перегоняться летучие примеси, являющиеся продуктами гнилостного разложения биологического материала. Эти примеси могут давать некоторые реакции, применяемые для обнаружения ядов, летучих с водяным паром.

Учитывая указанное выше, в отдельных случаях дистилляты подвергают фракционной (дробной) перегонке. С помощью фракционной перегонки можно разделить смеси веществ на отдельные компоненты или на небольшие группы компонентов, имеющих близкие температуры кипения. После фракционной перегонки получаются более концентрированные растворы соответствующих веществ, чем в дистилляте, подвергающемся этой перегонке.

Фракционную перегонку производят в колбах, снабженных дефлегматорами. Для более полного разделения жидкостей по температурам кипения вместо дефлегматоров применяют фракционные колонки.

Таким образом, в химико-токсикологическом (судебно-химическом) анализе метод фракционной (дробной) перегонки применяется для выделения из смесей некоторых веществ, перегоняющихся с водяным паром, а также для очистки и концентрирования этих веществ.

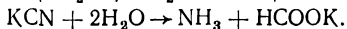
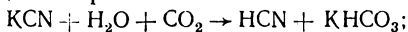
Способы фракционной перегонки подробно описаны в ряде практических руководств по органической и физической химии.

§ 6. СИНИЛЬНАЯ КИСЛОТА

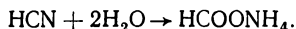
Синильная кислота (цианистоводородная кислота) — газ или бесцветная жидкость (г. кип. $25,6^{\circ}\text{C}$, т. пл. — $13,3^{\circ}\text{C}$, плотность 0,699), имеет запах горького миндаля, легко смешивается с водой и с рядом органических растворителей. При $-13,3^{\circ}\text{C}$ синильная кислота затвердевает, образуя волокнистую кристаллическую массу. Синильная кислота является слабой кислотой. Ее вытесняют из солей даже уголекислота и слабые органические кислоты.

В свободном состоянии в природе синильная кислота не встречается. Она встречается в виде химических соединений, к числу которых относятся гликозиды (амигдалин, пруназин, дуррин и др.). Амигдалин содержится в семенах горького миндаля, косточках персиков, абрикосов, слив, вишен, в листьях лавровишни и др. Этот гликозид под влиянием фермента эмульсина, а также под влиянием кислот разлагается на глюкозу, бензальдегид и синильную кислоту. Пруназин содержится в пенсильванской вишне, а дуррин — в просе. Синильная кислота может образовываться при горении целлулоида. Следы этой кислоты содержатся в табачном дыме.

Соли синильной кислоты (цианиды) легко гидролизуются в воде. При хранении водных растворов цианидов при доступе диоксида углерода они разлагаются:



В водных растворах разлагаются не только цианиды, но и сама синильная кислота:



Применение. Действие на организм. Синильная кислота и ее соли применяются для синтеза ряда органических соединений, при добыче золота, для дезинфекции и дезинсекции, для борьбы с вредителями растений и т. д. Из соединений синильной кислоты, применяемых в народном хозяйстве, большое значение имеют цианиды натрия и калия.

Синильная кислота и ее соли очень ядовиты. По токсичности синильная кислота превосходит многие известные яды. Поэтому с синильной кислотой и ее солями следует обращаться очень осторожно. Следует помнить, что от прибавления сильных кислот к цианидам сразу же выделяется синильная кислота, которая может быть причиной тяжелых, а иногда и смертельных отравлений. Отравления могут давать и различные соединения синильной кислоты (хлорциан, бромциан и др.). Отмечены случаи отравления людей семенами миндаля. По данным М. Д. Швайковой (1975), смерть у взрослых может наступить при поедании 40—60 штук, а у детей — 10—12 штук семян миндаля. При вдыхании больших концентраций синильной кислоты смерть может наступить мгновенно от остановки дыхания и сердца. Учитывая высокую токсичность синильной кислоты и ее солей, работать с ними в лаборатории можно только в вытяжном шкафу с хорошей вентиляцией.

Синильная кислота угнетает внутриклеточные железосодержащие дыхательные ферменты. При угнетении цитохромоксидазы синильной кислотой клетки организма не усваивают кислород, поступающий с кровью. В результате этого наступает клеточное кислородное голодание, несмотря на то, что кровь насыщена кислородом. Цианиды также могут блокировать гемоглобин крови, нарушая его функции.

Синильная кислота может поступать в организм с вдыхаемым воздухом и частично через неповрежденную кожу, а цианиды — через пищевой канал.

Метаболизм. Метаболитом синильной кислоты является тиоцианат (роданид), который образуется в организме при конъюгации цианидов с серой под влиянием фермента роданазы.

Обнаружение синильной кислоты и цианидов

Изолирование синильной кислоты и цианидов из биологического материала производят перегонкой с водяным паром. Для этой цели собирают 3—5 мл первого дистиллята в пробирку,

содержащую 2 мл 2 %-го раствора гидроксида натрия. Поскольку синильная кислота быстро разлагается в организме, исследование биологического материала на наличие этой кислоты и ее солей желательно проводить сразу же после вскрытия трупов.

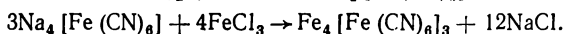
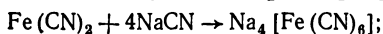
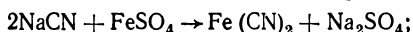
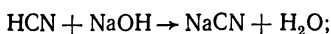
При отравлении синильной кислотой и цианидами на химико-токсикологическое исследование берут желудок с содержимым, печень и почки. Ввиду быстрого разложения синильной кислоты и цианидов в тканях организма эти яды можно обнаружить в содержимом желудка и не обнаружить в паренхиматозных органах.

При заключении об отравлении синильной кислотой и цианидами (на основании результатов химико-токсикологического анализа биологического материала) следует учитывать то, что цианиды в небольших количествах (около 6 мкг %) могут быть в моче лиц, неподвергавшихся воздействию этих соединений. В моче курящих количество цианидов может быть почти в 3 раза больше, чем в крови некурящих. В крови цианиды могут образовываться и посмертно.

Для обнаружения синильной кислоты в дистиллятах применяют несколько реакций, из которых наиболее доказательной является реакция образования берлинской лазури. Другие описанные ниже реакции используют как вспомогательные, а также для обнаружения цианидов в порошках, жидкостях и в других объектах.

Реакции на синильную кислоту и ее соли выполняют под тягой.

Реакция образования берлинской лазури. От прибавления сульфата железа (II) к щелочному раствору цианидов, образуется цианид железа (II), который при взаимодействии с избытком цианидов, а затем с сульфатом или хлоридом железа (III) образует берлинскую лазурь:



При образовании берлинской лазури происходят и побочные реакции между солями железа и щелочью (образуются гидроксиды железа).

Для растворения гидроксидов железа и нейтрализации избытка щелочи прибавляют кислоту до кислой реакции. Большой избыток прибавленной кислоты может замедлить процесс образования берлинской лазури.

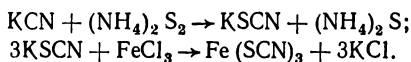
Выполнение реакции. К нескольким миллилитрам дистиллята, собранного в раствор щелочи, прибавляют 1—4 капли разбавленного раствора сульфата железа (II) и такой же объем разбавленного раствора хлорида железа (III). Смесь хорошо взбалтывают и нагревают на пламени газовой горелки почти до кипения.

ния, а затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют 10 %-й раствор соляной кислоты до слабокислой реакции на лакмус. Появление синего осадка или синей окраски указывает на наличие синильной кислоты (цианидов) в дистилляте.

Предел обнаружения: 20 мкг синильной кислоты в 1 мл раствора. Предельная концентрация 1:100000. При количествах синильной кислоты, превышающих 30 мкг в 1 мл, образуется синий осадок. При наличии 20—30 мкг синильной кислоты в 1 мл появляется зеленая или голубоватая окраска. При малых количествах синильной кислоты в растворах синяя окраска появляется только через 24—48 ч. При длительном отсутствии синего осадка или синей окраски к смеси прибавляют 5 %-ый раствор хлорида бария. При этом выпадает осадок сульфата бария и происходит соосаждение берлинской лазури.

Осадок берлинской лазури может быть представлен судебно-следственным органам как доказательство наличия синильной кислоты или цианидов в исследуемых объектах.

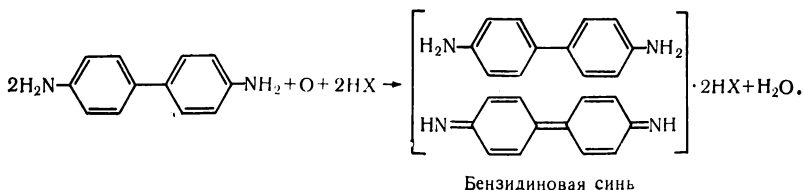
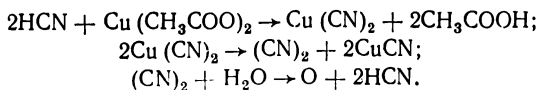
Реакция образования роданида железа. Эта реакция основана на том, что при нагревании цианидов с раствором полисульфида аммония образуется роданид, от прибавления к которому раствора хлорида железа (III) появляется кроваво-красная окраска:



Выполнение реакции. К 2—3 мл исследуемого раствора прибавляют 3—5 капель 10—20 %-го раствора полисульфида аммония и смесь упаривают на водяной бане до небольшого объема. К упаренной жидкости по каплям прибавляют 8 %-й раствор соляной кислоты до кислой реакции (по лакмусу), а затем прибавляют 1 каплю 10 %-го раствора хлорида железа (III). Появление кроваво-красной окраски указывает на наличие цианидов в растворе. При взбалтывании окрашенного раствора с диэтиловым эфиром окраска переходит в эфирный слой.

Предел обнаружения: 10 мкг синильной кислоты в 1 мл.

Реакция образования бензидиновой сини. Соли меди (II) с цианидами образуют дициан $(\text{CN})_2$, при взаимодействии которого с водой выделяется кислород, окисляющий бензидин. Продуктом окисления бензидина является бензидиновая синь:

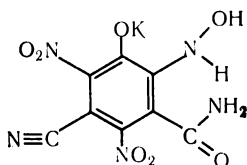


Выполнение реакции. Для выполнения этой реакции пользуются индикаторной бумагой, смоченной смесью растворов ацетата меди и бензидина.

В колбу вносят 2—3 мл исследуемого раствора, к которому прибавляют 1 мл 10 %-го раствора винной кислоты. Колбу сразу же закрывают пробкой, к которой прикреплена влажная индикаторная бумага. Затем колбу нагревают несколько минут на водяной бане. При наличии синильной кислоты или ее солей в пробе бумага синееет.

Приготовление индикаторной бумаги (см. Приложение 1, реактив 6).

Реакция с пикриновой кислотой. От прибавления пикриновой кислоты и щелочи к цианидам образуется соль изопурпуровой кислоты, имеющая красную окраску:



Выполнение реакции. К 1 мл щелочного дистиллята прибавляют 1 мл 0,5 %-го раствора пикриновой кислоты и слегка нагревают на водяной бане. При наличии цианидов раствор приобретает красную окраску. Подобную окраску с пикриновой кислотой дают и некоторые другие вещества (альдегиды, ацетон, сульфиты и др.). Поэтому реакция с пикриновой кислотой на цианиды имеет значение только при отсутствии цианидов в дистилляте.

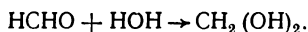
Обнаружение цианидов методом микродиффузии. Синильную кислоту и ее соли можно обнаружить методом микродиффузии, который основан на реакции с пиридином и барбитуровой кислотой. Способ обнаружения цианидов методом микродиффузии описан выше (см. гл. III, § 3).

§ 7. ФОРМАЛЬДЕГИД

Формальдегид (альдегид муравьиной кислоты) — газ, хорошо растворимый в воде, обладающий острым специфическим запахом. Водный раствор, содержащий 36,5—37,5 % формальдегида, называется *формалином*. Формальдегид образуется при неполном сгорании метана, при окислении метилового спирта и т. д. Газообразный формальдегид при комнатной температуре легко полимеризуется с образованием параформальдегида. Известно несколько продуктов полимеризации газообразного формальдегида. Один из полимеров формальдегида называется *триоксиметилен* $(\text{CH}_2\text{O})_3$. Он имеет температуру плавления 63—64°C. В водных растворах также образуется параформаль-

дегид, относящийся к полиоксиметиленам, которые являются продуктами полимеризации значительно большего числа молекул формальдегида. Параформальдегид при нагревании, особенно в присутствии кислот, частично деполимеризуется с образованием газообразного формальдегида.

Формальдегид изолируют из биологического материала путем перегонки с водяным паром. Однако этим методом перегоняется только незначительная часть формальдегида. Считают, что формальдегид в водных растворах находится в виде гидрата (метиленгликоля), который трудно отгоняется с водяным паром:



Применение. Действие на организм. Формальдегид широко используется в промышленности для получения пластических масс и фенолоформальдегидных смол, дубления кож, консервирования анатомических препаратов, получения гексаметилентетрамина, синтетического каучука, протравливания зерна, обработки помещений, тары с целью дезинфекции.

Формальдегид проявляет дубящее, антисептическое и дезодорирующее действие. При вдыхании небольших количеств формальдегида он раздражает верхние дыхательные пути. При вдыхании больших концентраций формальдегида может наступить внезапная смерть в результате отека и спазма голосовой щели. При попадании формальдегида в организм через рот могут наступить некротические поражения слизистой оболочки рта, пищевого канала, появляется слюнотечение, тошнота, рвота, понос. Формальдегид угнетает центральную нервную систему, в результате этого может произойти потеря сознания, появляются судороги. Под влиянием формальдегида развиваются дегенеративные поражения печени, почек, сердца и головного мозга. Формальдегид оказывает влияние на некоторые ферменты. 60—90 мл формалина являются смертельной дозой.

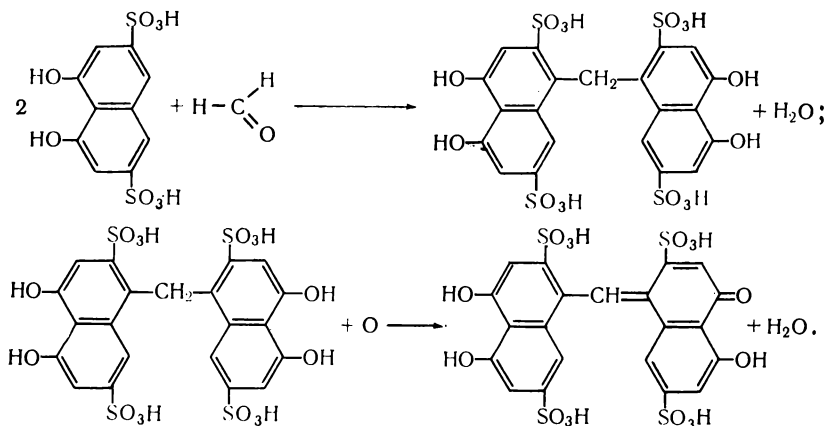
Метаболизм. Метаболитами формальдегида являются метиловый спирт и муравьиная кислота, которые, в свою очередь, подвергаются дальнейшему метаболизму.

Обнаружение формальдегида

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения формальдегида $\text{H}-\text{CHO}$ применяют реакции с хромотроповой кислотой, фуксинсернистой кислотой, с раствором кодеина в серной кислоте, с резорцином и др.

Реакция с хромотроповой кислотой. Хромотроповая кислота (1,8-диоксинафталин-3,6-дисульфокислота) с формальдегидом в присутствии серной кислоты дает фиолетовую окраску. При взаимодействии формальдегида с хромотроповой кислотой концентрированная серная кислота одновременно является водо-

отнимающим средством и окислителем. Вначале серная кислота вызывает конденсацию формальдегида с хромотроповой кислотой, а затем окисляет образовавшийся продукт конденсации:



Для успешного протекания указанной выше реакции требуется серная кислота, концентрация которой должна быть не ниже 72 %.

Выполнение реакции. В пробирку вносят 3—5 капель исследуемого раствора или дистиллята, 4 мл 12 н. раствора серной кислоты и несколько кристалликов хромотроповой кислоты, а затем пробирку нагревают в течение 10 мин на водяной бане до 60 °С. При наличии формальдегида в пробе появляется фиолетовая окраска.

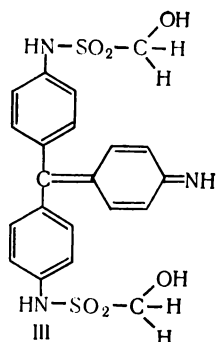
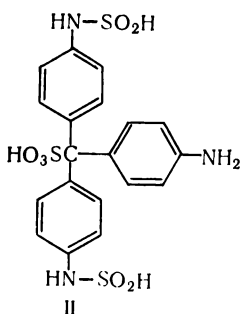
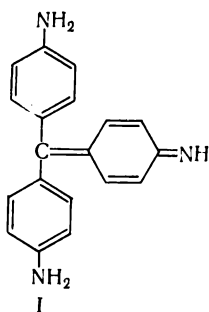
Второй вариант реакции. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора, 0,2 мл 1 %-го раствора хромотроповой кислоты в концентрированной серной кислоте, а затем прибавляют 5 мл концентрированной серной кислоты и взбалтывают. Появление фиолетовой или красно-фиолетовой окраски указывает на наличие формальдегида в исследуемом растворе.

Предел обнаружения: 1 мкг формальдегида в пробе.

Не дают этой реакции альдегиды уксусной, пропионовой и масляной кислот, хлоралгидрат и др. Эту реакцию дают вещества, которые при гидролизе, дегидратации или окислении образуют формальдегид.

Реакция с фуксинсернистой кислотой. Фуксинсернистая кислота (реактив Шиффа) с формальдегидом дает синюю или сине-фиолетовую окраску.

Для приготовления фуксинсернистой кислоты берут раствор парафуксина (I), имеющий красную окраску, прибавляют водный раствор оксида серы (IV) или пропускают газообразный SO₂. При этом образуется фуксинсернистая кислота (II), не имеющая окраски. Эта кислота с альдегидами образует хинондный краситель (III) розового цвета:



Выполнение реакции. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора и 2—3 капли концентрированной серной кислоты. Содержимое пробирки взбалтывают и охлаждают проточной водой, затем прибавляют 1 мл раствора фуксинсернистой кислоты. Появление сине-фиолетовой или красно-фиолетовой окраски указывает на наличие формальдегида.

Раствор иногда окрашивается не сразу, а через 10—15 мин. Окраска может появляться не только под влиянием формальдегида, но и под влиянием окислителей (хлор, оксиды азота, кислород воздуха и др.). Поэтому появление окраски через 30 мин после прибавления реактивов не должно рассматриваться как положительный результат реакции на формальдегид.

Эта реакция не специфична для обнаружения формальдегида. Ее дают ацетальдегид, нитробензальдегид и др. Не дает указанной окраски хлоралгидрат. В сильно кислой среде ($\text{pH}=0,7$) с фуксинсернистой кислотой реагирует только формальдегид. При $\text{pH} \geq 2,7$ с фуксинсернистой кислотой реагирует ацетальдегид, фурфурол и др.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 56).

Реакция с метиловым фиолетовым. Метиловый фиолетовый, который аналогично фуксину предварительно обесцвечен сульфитом натрия, с формальдегидом дает сине-фиолетовую окраску.

Выполнение реакции. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора и 0,5 мл 10 %-го раствора серной кислоты, а затем прибавляют такой же объем раствора метилового фиолетового, обесцвеченного сульфитом или гидросульфитом натрия. При наличии формальдегида в пробе появляется сине-фиолетовая окраска. Эта реакция не специфична для обнаружения формальдегида. Ее дают и некоторые другие альдегиды.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 21).

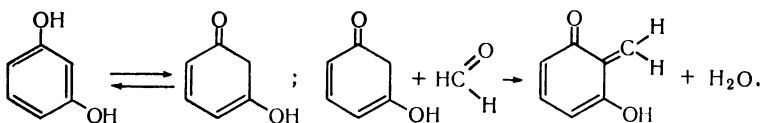
Реакция с кодеином и серной кислотой. При нагревании формальдегида с кодеином в присутствии концентрированной серной кислоты появляется синяя окраска. Эта реакция основана на том, что под влиянием концентрированной серной кислоты от кодеина отщепляется метоксильная группа, в результате чего

образуется морфин, содержащий фенольную группу. При взаимодействии морфина с формальдегидом появляется синяя окраска.

Выполнение реакции. В фарфоровую чашку вносят 1 мл исследуемого раствора и прибавляют 5 мл концентрированной серной кислоты. После охлаждения жидкости прибавляют 0,02—0,03 г кодеина. При наличии формальдегида сразу или через 5—10 мин появляется сине-фиолетовая или красно-фиолетовая окраска.

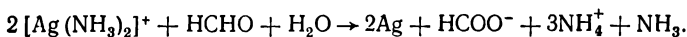
Предел обнаружения: 0,02 мкг формальдегида.

Реакция с резорцином. Альдегиды реагируют с резорцином в его таутомерной форме (кетоформе) с образованием окрашенного соединения:



Выполнение реакции. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора и 1 мл 1 %-го раствора резорцина в 10 %-м растворе гидроксида натрия. Смесь нагревают в течение 3—5 мин на водяной бане. Появление розовой или малиновой окраски указывает на наличие формальдегида. Эту реакцию дают уксусный альдегид, акролеин, фурфурол и др.

Реакция восстановления ионов серебра. Из аммиачного раствора солей серебра формальдегид выделяет металлическое серебро:

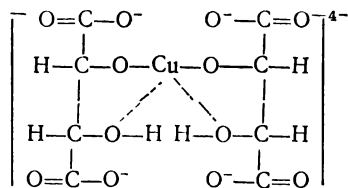


Выполнение реакции. В хорошо очищенную от жира пробирку вносят 5 капель 1 %-го раствора нитрата серебра и по каплям прибавляют 10 %-й раствор аммиака до растворения образовавшегося осадка гидроксида серебра. К полученному раствору прибавляют 1 мл исследуемого раствора, а затем смесь осторожно нагревают на пламени горелки. При наличии формальдегида происходит реакция образования «серебряного зеркала». Эта реакция успешно протекает при pH=8...9. Нагревание пробирки должно быть умеренным. При высокой температуре «серебряное зеркало» не образуется, а выпадает бурый осадок серебра.

Кроме формальдегида эту реакцию дают и некоторые другие восстанавливающие вещества.

Реакция с реактивом Фелинга. При нагревании реактива Фелинга с формальдегидом выпадает осадок оксида или гидроксида меди. Оксид меди (I) имеет черную окраску. Окраска гидроксида меди (I) зависит от размера частиц. Очень мелкие частицы имеют голубовато-зеленую окраску, а крупные — красную. Поэтому при взаимодействии реактива Фелинга с восстановителями в большинстве случаев выпадает желтый или красный осадок.

В реактиве Фелинга, который представляет собой смесь сульфата меди, щелочи и сегнетовой соли, медь входит в состав комплексного иона:



Выполнение реакции. 1 мл исследуемого раствора вносят в пробирку, в которую прибавляют 1—2 капли 10 %-го раствора гидроксида натрия до щелочной реакции (по лакмусу), а затем прибавляют 2—3 капли реактива Фелинга. Жидкость интенсивно взбалтывают и нагревают на пламени газовой горелки. Образование желтого или красного осадка указывает на наличие формальдегида в исследуемом растворе.

Эта реакция не специфична. Кроме формальдегида ее дают и другие альдегиды алифатического ряда, восстанавливающие сахара и др.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 42).

Обнаружение формальдегида методом микродиффузии. Для обнаружения формальдегида в тканях, крови и моче используется метод микродиффузии, основанный на реакции с хромотроповой кислотой (см. гл. III, § 3).

§ 8. МЕТИЛОВЫЙ СПИРТ

Метиловый спирт (метанол) — бесцветная жидкость (т. кип. 64,5 °С, плотность 0,79), смешивающаяся во всех соотношениях с водой и многими органическими растворителями. Метиловый спирт ядовит, он горит бледно-голубым некоптящим пламенем, с хлоридом кальция дает соединение $\text{CaCl}_2 \cdot 4\text{CH}_3\text{OH}$, а с оксидом бария образует кристаллы $\text{BaO} \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$. Метиловый спирт по запаху и вкусу почти не отличается от этилового. Известны случаи отравления метиловым спиртом, ошибочно принятым вместо этилового.

В природе метиловый спирт в свободном состоянии почти не встречается. Распространены его производные — эфирные масла, сложные эфиры и др. Раньше метиловый спирт получали путем сухой перегонки дерева. Поэтому и до сих пор неочищенный метиловый спирт, полученный сухой перегонкой дерева, называют *древесным спиртом*. В настоящее время используется несколько промышленных синтетических способов получения метилового спирта.

Применение. Действие на организм. Метиловый спирт широко используется в промышленности как растворитель лаков, красок, как исходное вещество для получения хлористого метила,

диметилсульфата, формальдегида и ряда других химических соединений. Он применяется для денатурации этилового спирта, входит в состав антифриза.

Метиловый спирт может поступать в организм через пищевой канал, а также с вдыхаемым воздухом, содержащим пары этого спирта. В незначительных количествах метиловый спирт может проникать в организм и через кожу. Токсичность метилового спирта зависит от обстоятельств отравления и индивидуальной восприимчивости. Под влиянием метилового спирта происходит поражение сетчатки глаза и зрительного нерва, а иногда наступает неизлечимая слепота. Появление слепоты ряд авторов объясняют не действием метилового спирта, а действием его метаболитов (формальдегида и муравьиной кислоты). Метиловый спирт нарушает окислительные процессы и кислотно-щелочное равновесие в клетках и тканях. В результате этого наступает ацидоз. Отравление метиловым спиртом в ряде случаев заканчивается смертью. Опасность появления слепоты возникает уже после приема 4—15 мл метилового спирта. Смертельная доза принятого внутрь метилового спирта составляет 30—100 мл. Смерть наступает в результате остановки дыхания, отека головного мозга и легких, коллапса или уремии. Местное действие метилового спирта на слизистые оболочки проявляется сильнее, а наркотическое действие — слабее, чем у этилового спирта.

Одновременное поступление метилового и этилового спиртов в организм уменьшает токсичность метилового спирта. Это объясняется тем, что этиловый спирт уменьшает скорость окисления метилового спирта почти на 50 %, а следовательно, и уменьшает его токсичность.

Метаболизм. Метиловый спирт, поступивший в организм, распределяется между органами и тканями. Наибольшее количество его накапливается в печени, а затем в почках. Меньшие количества этого спирта накапливаются в мышцах, жире и головном мозгу. Метаболитом метилового спирта является формальдегид, который окисляется до муравьиной кислоты. Часть этой кислоты разлагается на оксид углерода (IV) и воду. Некоторое количество метилового спирта, не подвергшегося метаболизму, выделяется с выдыхаемым воздухом. Он может выделяться с мочой в виде глюкуронида. Однако с мочой могут выделяться и небольшие количества неизмененного метилового спирта. Метиловый спирт окисляется в организме медленнее, чем этиловый спирт.

При заключении об отравлении метиловым спиртом следует иметь в виду, что в организме (в норме) может содержаться 0,01—0,3 мг % метилового спирта и около 0,4 мг % муравьиной кислоты.

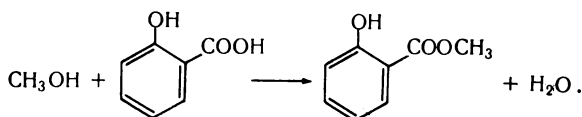
Обнаружение метилового спирта

Учитывая летучесть метилового спирта при изолировании его из биологического материала путем перегонки с водяным паром, приемник для дистиллята необходимо охлаждать холодной во-

дой или льдом. Полученный дистиллят в большинстве случаев содержит незначительные количества метилового спирта. Поэтому этот дистиллят подвергают двух- или трехкратной перегонке с дефлегматором (см. гл. IV, § 5). Только после дефлегмации в дистилляте определяют наличие метилового спирта.

Для обнаружения метилового спирта применяют ограниченное число реакций на этот спирт. Большинство из них проводят после перевода его в формальдегид. Наличие метилового спирта можно доказать реакцией с салициловой кислотой.

Реакция образования метилового эфира салициловой кислоты. В пробирку вносят 1 мл дистиллята или другого исследуемого раствора, прибавляют 0,03—0,05 г салициловой кислоты и 2 мл концентрированной серной кислоты, а затем смесь осторожно нагревают на пламени горелки. При наличии метилового спирта в исследуемом растворе ощущается характерный запах метилового эфира салициловой кислоты:



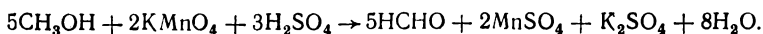
При помощи этой реакции можно обнаружить еще 0,3 мг метилового спирта в пробе.

Эта реакция не специфична, так как при указанных выше условиях этиловый спирт с салициловой кислотой образует этиловый эфир, запах которого напоминает запах метилового эфира салициловой кислоты.

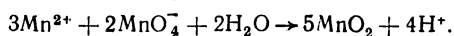
Окисление метилового спирта. Большинство реакций обнаружения метилового спирта основано на окислении его до формальдегида и определении последнего при помощи реакций окрашивания.

Прежде чем приступить к окислению метилового спирта до формальдегида, необходимо проверить наличие этого альдегида в исследуемом растворе.

Для окисления метилового спирта в формальдегид применяют перманганат калия или другие окислители:



При взаимодействии ионов марганца с избытком перманганата калия может образоваться оксид марганца (IV):



Для связывания избытка перманганата калия и оксида марганца (IV) прибавляют сульфит натрия или другие восстановители (гидросульфит натрия, щавелевую кислоту и др.).

Описано несколько вариантов реакции окисления метилового спирта. Выбор этих вариантов зависит от содержания метилового спирта в пробе и от объема исследуемого раствора.

1. К 2 мл исследуемого раствора или дистиллята прибавляют 1 мл раствора перманганата калия, содержащего фосфорную кислоту (смесь 100 мл 3 %-го раствора перманганата калия и 15 мл 87 %-го раствора фосфорной кислоты). Жидкость нагревают при 50 °С на водяной бане в течение 10 мин, затем для удаления избытка окислителя прибавляют 1 мл 5 %-го раствора щавелевой кислоты в разбавленной (1 : 1) серной кислоте.

2. В микропробирку вносят каплю исследуемого раствора, прибавляют каплю 5 %-го раствора фосфорной кислоты и каплю 5 %-го раствора перманганата калия. Жидкость тщательно перемешивают в течение 1 мин, прибавляют небольшое количество твердого гидросульфита натрия, а затем содержимое пробирки взбалтывают до обесцвечивания. Если в пробирке появится нерастворимый бурый осадок оксида марганца (IV), то еще прибавляют каплю раствора фосфорной кислоты и немного гидросульфита натрия.

Обнаружение метилового спирта после его окисления. После окисления метилового спирта до формальдегида последний определяют при помощи реакций с хромотроповой кислотой, фуксинсернистой кислотой и с резорцином. Эти реакции описаны выше (см. гл. IV, § 7).

Из этих реакций специфической на метиловый спирт (после его окисления) является реакция с хромотроповой кислотой. Не дают этой реакции этиловый, пропиловый, бутиловый, амиловый и изоамиловый спирты. Некоторые вещества, содержащие спиртовые группы, при выполнении указанной реакции могут давать желтую или коричневую окраску.

Метод микродиффузии. Обнаружение метилового спирта с помощью метода микродиффузии приведено выше (см. гл. III, § 3).

Предварительная проба на метиловый и этиловый спирты в моче и крови. В моче и крови метиловый спирт можно обнаружить при помощи описанной ниже предварительной пробы. К 1 мл мочи прибавляют 1 мл 10 %-го раствора дихромата калия в 50 %-м растворе серной кислоты. Появление зеленой окраски указывает на наличие метилового и этилового спиртов в моче. При наличии 150 мг % этих спиртов в моче окраска появляется в течение 10 с, а при количествах, превышающих 75 мг %, — в течение 45 с.

Поскольку такую реакцию дают некоторые другие спирты и соединения, способные окисляться дихроматом калия, то положительные результаты этой реакции необходимо подтверждать другими предварительными пробами, которые описаны ниже.

Дополнительные исследования:

а) 5 мл крови или 10 мл мочи вносят в аппарат для перегонки ядовитых веществ с водяным паром и производят перегонку. Собирают первые 5 мл дистиллята, в котором определяют наличие метилового или этилового спирта. С этой целью 1 мл дистиллята смешивают с 1 мл 50 %-го раствора серной кислоты и 0,1 г салицилата натрия, а затем смесь нагревают на водяной

бане. Появление характерного запаха метилсалицилата или этилсалицилата указывает на наличие соответствующего спирта в дистилляте;

б) к 2 мл указанного выше дистиллята прибавляют 1—2 капли 10 %-го раствора гидроксида натрия, а затем несколько капель раствора иода в иодиде калия до появления стойкой желтой окраски. Затем смесь нагревают на водяной бане. Образование желтых кристаллов или появление специфического запаха иодоформа свидетельствует о том, что в моче или в крови содержится этиловый спирт. Этой реакции не мешает наличие метилового спирта в дистилляте. Ацетон дает такую же реакцию, как и этиловый спирт;

в) в пробирку вносят 2 мл дистиллята и по каплям прибавляют 5 %-й раствор перманганата калия до тех пор, пока перманганат не перестанет обесцвечиваться. Затем в пробирку по каплям прибавляют 10 %-й раствор щавелевой кислоты до обесцвечивания раствора. После этого прибавляют еще одну каплю раствора щавелевой кислоты. К этой жидкости прибавляют 0,1 г хромотроповой кислоты и осторожно по стенкам пробирки приливают 1,5 мл концентрированной серной кислоты с таким расчетом, чтобы кислота попала под дистиллят и не смешалась с ним. Появление красной или фиолетовой окраски на границе раздела двух жидкостей указывает на наличие метилового спирта в дистилляте.

Эта предварительная проба применяется для обнаружения метилового и этилового спиртов в моче и крови.

§ 9. ЭТИЛОВЫЙ СПИРТ

Этиловый спирт C_2H_5OH (этанол, этиловый алкоголь, винный спирт) — бесцветная, летучая жидкость с характерным запахом, жгучая на вкус (пл. $0,813-0,816$, т. кип. $77-77,5^\circ C$). Этиловый спирт горит синеватым пламенем, смешивается во всех соотношениях с водой, диэтиловым эфиром и многими другими органическими растворителями, перегоняется с водяным паром.

Этиловый спирт получают путем брожения крахмалсодержащих продуктов (зерно, картофель), фруктов, сахара и т. д. Полученный брожением этиловый спирт отгоняют и получают спирт-сырец, который очищают путем ректификации. Спирт-сырец и самогон, изготовленные в домашних условиях, содержат некоторое количество сивушных масел, состав и свойства которых описаны ниже (см. гл. IV, § 10). Сивушные масла относительно медленно метаболизируются в организме. Поэтому продолжительность действия их на организм бо́льшая, чем этилового спирта.

Применение этилового спирта. Этиловый спирт широко используется в промышленности как растворитель и исходный продукт для получения многих химических соединений. Этот спирт используется в медицине как дезинфицирующее средство.

В химических лабораториях он применяется как растворитель, входит в состав многих спиртных напитков.

Действие на организм и токсичность. Этиловый спирт может поступать в организм несколькими путями: при приеме внутрь, при внутривенном введении, а также через легкие в виде паров с вдыхаемым воздухом.

Поступивший в организм этиловый спирт действует на кору головного мозга. При этом наступает опьянение с характерным алкогольным «возбуждением». Это возбуждение не является результатом усиления возбудительного процесса, а возникает из-за ослабления процесса торможения. Таким образом, под влиянием алкоголя проявляется преобладание процессов возбуждения над процессами торможения. В больших дозах этиловый спирт вызывает угнетение функций как спинного, так и продолговатого мозга. При этом может наступить состояние длительного глубокого наркоза с потерей рефлексов и угнетением жизненно важных центров. Под влиянием этилового спирта может наступить смерть в результате паралича дыхательного центра.

О токсичности этилового спирта свидетельствует наличие случаев острых отравлений этим спиртом. В последнее десятилетие острые отравления этиловым спиртом занимают первое место (около 60 %) среди отравлений другими токсическими веществами. Алкоголь не только вызывает острые отравления, но и способствует скоростижной смерти от других заболеваний (прежде всего, от заболеваний сердечно-сосудистой системы).

Степень токсичности этилового спирта зависит от дозы, концентрации его в напитках, от наличия в них сивушных масел и других примесей, прибавляемых для придания напиткам определенного запаха и вкуса. Ориентировочно смертельной дозой для человека считается 6—8 мл чистого этилового спирта на 1 кг массы тела. В пересчете на всю массу тела это составляет 200—300 мл этилового спирта. Однако эта доза может изменяться в зависимости от чувствительности к этиловому спирту, условий его приема (крепость напитков, наполненность желудка пищей) и т. д. У одних лиц смерть может наступить после приема 100—150 г чистого этилового спирта, в то время как у других лиц смерть не наступает и после приема 600—800 г этого спирта.

Длительное злоупотребление этиловым спиртом приводит к хроническому отравлению (алкоголизму). Повторные приемы алкоголя приводят к развитию привыкания, в результате которого малые дозы этого спирта перестают вызывать прежнее эйфорическое состояние. Чтобы вызвать эйфорическое состояние, таким лицам со временем требуется повышенная доза этилового спирта. Одновременно с привыканием вырабатывается пристрастие, а затем развивается *алкогольная зависимость* (алкоголизм), которая характеризуется тягостными переживаниями без употребления алкоголя и сильным желанием повторных его приемов.

В результате длительных приемов этилового спирта происходит ряд тяжелых нарушений функций организма: может насту-

пить цирроз печени, перерождение сердечной мышцы и почек, стойкое расширение сосудов лица (особенно сосудов носа), дрожание мышц, галлюцинации, буйный бред (белая горячка), перерождение мужских и женских половых желез, в результате чего от алкоголиков рождаются дети с умственной и физической недостаточностью. Кроме этого, алкогольное опьянение часто является причиной несчастных случаев в быту, на производстве, транспорте и т. д. Значительное число нарушений социалистической законности и преступлений совершается в состоянии алкогольного опьянения.

Таким образом, алкоголизм является большим социальным злом, с которым необходимо вести решительную борьбу.

Распределение в организме. Этиловый спирт неравномерно распределяется в тканях и биологических жидкостях организма. Это зависит от количества воды в органе или биологической жидкости. Количественное содержание этилового спирта прямо пропорционально количеству воды и обратно пропорционально количеству жировой ткани в органе. В организме содержится около 65 % воды от общей массы тела. Из этого количества 75—85 % воды содержится в цельной крови. Учитывая большой объем крови в организме, в ней накапливается значительно большее количество этилового спирта, чем в других органах и тканях. Поэтому определение этилового спирта в крови имеет большое значение для оценки количества этого спирта, поступившего в организм. Имеется определенная зависимость между количеством этилового спирта в крови и моче. В первые 1—2 ч после приема этилового спирта (спиртных напитков) концентрация его в моче несколько ниже, чем в крови. В период элиминации содержание этилового спирта в моче, взятой катетером из мочеоточника, превышает содержание его в крови. Эти данные имеют большое значение для установления времени, прошедшего с момента приема этилового спирта до момента исследования.

Большое значение в диагностике опьянений и отравлений этиловым спиртом имеют результаты количественного определения этого спирта, которые выражают в промилле (‰), что означает тысячную долю.

При оценке результатов количественного определения этилового спирта в крови необходимо учитывать, что этот спирт может образовываться при гнилом разложении трупов. При гниении в крови трупов может образовываться от ничтожных количеств до 2,4 ‰ этилового спирта. В первые 2—3 сут после смерти этиловый спирт в определенной степени разлагается под влиянием алкогольдегидразы, которая в это время еще сохраняет ферментативную активность.

В отличие от крови в моче трупов образование этилового спирта не происходит. Поэтому для оценки степени опьянения производят определение этилового спирта как в крови, так и в моче.

Выводы о степени опьянения и о смертельных отравлениях этиловым спиртом делают на основании результатов определения этого спирта в крови. При обнаружении в крови менее 0,3 ‰ этилового спирта делают вывод об отсутствии влияния этого спирта на организм. Легкое опьянение характеризуется наличием в крови 0,5—1,5 ‰ этилового спирта. При опьянении средней степени в крови обнаруживается 1,5—2,5 ‰, а при сильном опьянении — 2,5—3,0 ‰ этилового спирта. При тяжелом отравлении в крови содержится 3—5 ‰, а при смертельном отравлении — 5—6 ‰ этилового спирта.

Метаболизм. Часть этилового спирта (2—10 %) выделяется из организма в неизмененном виде с мочой, выдыхаемым воздухом, потом, слюной, калом и т. д. Остальное количество этого спирта подвергается метаболизму. Причем метаболизм этилового спирта может происходить несколькими путями. Определенное количество этилового спирта окисляется с образованием воды и оксида углерода (IV). Несколько большее количество этого спирта окисляется до уксусного альдегида, а затем до уксусной кислоты.

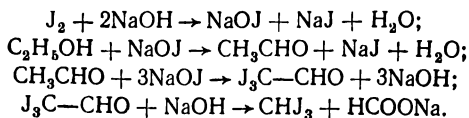
Если ввести в организм антабус, циамид и некоторые другие вещества, то происходит задержка превращения уксусного альдегида в уксусную кислоту. Это приводит к накоплению уксусного альдегида в организме, который вызывает отвращение к алкоголю.

Обнаружение этилового спирта

При исследовании органов трупов (желудок с содержимым, печень, почки и др.) на наличие этилового спирта его отгоняют с водяным паром. Обнаружение этилового спирта производят при помощи описанных ниже реакций. Для обнаружения этилового спирта в крови и моче применяют метод газожидкостной хроматографии.

Метод микродиффузии. Этиловый спирт можно обнаружить методом микродиффузии, который описан выше (см. гл. III, § 3).

Реакция образования иодоформа. При нагревании этилового спирта с раствором иода и щелочью образуется иодоформ (CHI_3), имеющий специфический запах:



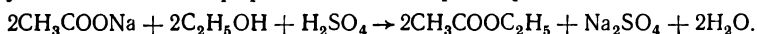
Выполнение реакции. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора и 2 мл 5 %-го раствора гидроксида натрия или карбоната натрия. К этой смеси по каплям прибавляют 1 %-й раствор иода в 2 %-м растворе иодида калия до слабо-желтой окраски. Затем смесь несколько минут нагревают на водяной бане (50 °C). При наличии этилового спирта ощущается запах иодоформа. При

относительно больших количествах этилового спирта в пробе образуются кристаллы иодоформа, имеющие форму шестиугольников и звездочек.

Предел обнаружения: 0,04 мг этилового спирта в 1 мл раствора. Эта реакция не специфична на этиловый спирт. Ее дают ацетон, молочная кислота и др.

Реакция этерификации. Для этерификации этилового спирта применяют ацетат натрия и хлористый бензоил.

1. **Реакция образования уксусно-этилового эфира.** Этиловый спирт с ацетатом натрия в присутствии серной кислоты образует уксусно-этиловый эфир, имеющий характерный запах:

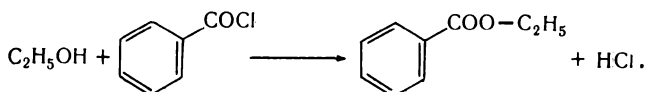


Выполнение реакции. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора и 0,1 г высушенного ацетата натрия, затем осторожно по каплям прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты. Смесь нагревают на пламени горелки (лучше нагревать пробирку на парафиновой или глицериновой бане) до выделения пузырьков газа. Появление специфического запаха уксусно-этилового эфира указывает на наличие этилового спирта в исследуемом растворе.

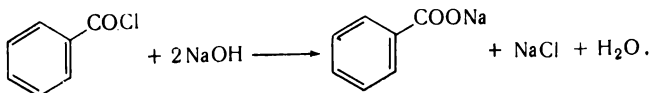
Предел обнаружения: 15 мкг этилового спирта в 1 мл раствора.

Запах уксусно-этилового эфира более отчетливо ощущается, если содержимое пробирки вылить в 20—25-кратный объем воды.

2. **Реакция образования этилбензоата.** При взаимодействии этилового спирта с бензоилхлоридом (хлористым бензоилом) образуется этилбензоат, имеющий характерный запах:

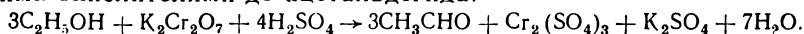


Распознаванию запаха этилбензоата мешает избыток бензоилхлорида, имеющего неприятный запах. Поэтому для разложения избытка бензоилхлорида прибавляют раствор щелочи:



Выполнение реакции. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 1—2 капли бензоилхлорида. При частом взбалтывании смеси к ней прибавляют по каплям 10 %-й раствор гидроксида натрия до исчезновения удушливого запаха бензоилхлорида. Появление запаха этилбензоата указывает на наличие этилового спирта в пробе. Этот запах лучше ощущается после нанесения нескольких капель реакционной смеси на кусочек фильтровальной бумаги. Реакции мешает метиловый спирт, так как запах этилбензоата напоминает запах бензойнометилового эфира.

Реакция образования ацетальдегида. Этиловый спирт окисляется дихроматом калия, перманганатом калия и некоторыми другими окислителями до ацетальдегида:



Выполнение реакции. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 10 %-й раствор серной кислоты до получения кислой среды (по лакмусу). К этой смеси по каплям прибавляют 10 %-й раствор дихромата калия до тех пор, пока жидкость не станет оранжево-красной. Смесь оставляют на несколько минут при комнатной температуре. При наличии этилового спирта в исследуемом растворе появляется запах ацетальдегида. При этой реакции может образовываться и некоторое количество уксусной кислоты. Побочная реакция образования уксусной кислоты понижает чувствительность реакции обнаружения ацетальдегида.

Окисление этилового спирта и обнаружение его по ацетальдегиду. Ацетальдегид, образующийся при окислении этилового спирта, можно обнаружить при помощи реакции с нитропруссидом натрия и морфолином. С этой целью 2—3 капли раствора, содержащего ацетальдегид, наносят на капельную пластинку или на фильтровальную бумагу и прибавляют каплю реактива (свежеприготовленная смесь равных объемов 20 %-го водного раствора морфолина и 5 %-го водного раствора нитропрусида натрия). При наличии ацетальдегида в растворе появляется синяя окраска.

Предел обнаружения: 1 мкг ацетальдегида в пробе.

Эту реакцию дают акролеин и некоторые другие альдегиды. Реакцию с морфолином и нитропруссидом натрия дает пропионовый альдегид только при высокой его концентрации. Формальдегид не дает этой реакции. Поэтому реакцию окисления этилового спирта до ацетальдегида и обнаружение его с морфолином и нитропруссидом натрия можно использовать для различия метилового и этилового спиртов.

Предварительная проба на наличие этилового спирта в моче и крови. Эта проба подробно описана выше (см. гл. IV, § 8).

Обнаружение этилового спирта в напитках и растворах методом газожидкостной хроматографии

Принцип обнаружения химических соединений с помощью метода газожидкостной хроматографии описан в ряде источников литературы. Для обнаружения этилового спирта в растворах, напитках и в других жидкостях методом газожидкостной хроматографии в качестве эталонного вещества применяют 95 %-й этиловый спирт. Перед введением в дозатор газового хроматографа этот спирт переводят в более летучее, чем этиловый спирт (т. кип. 78 °С), соединение — этилнитрит (т. кип. 17 °С). Для этого к этиловому спирту прибавляют нитрит натрия или калия и трихлоруксусную кислоту:



Образовавшийся этилнитрит, который находится в газообразном состоянии над жидкостью, вводят в газовый хроматограф и производят хроматографирование.

Условия хроматографирования:

хроматограф, снабженный катарометром;
металлическая колонка длиной 100 см, диаметром 0,6 см;
твердый носитель: сферохром, хезасорб или другие носители;
неподвижная жидкая фаза: полиэтиленгликоль (мол. масса 1000—1500), нанесенный на твердый носитель в количестве 12 %;
температура термостатов колонки и детектора 75 °С, температура дозатора комнатная;
газ-носитель: технический азот, пропускаемый через хроматограф со скоростью 50—60 мл/мин;
ток детектора 60—100 мА;
скорость движения диаграммной ленты 720 мм/ч.

Методика обнаружения этилового спирта в напитках и растворах. Во флакон из-под пенициллина вносят 0,5 мл 50 %-го раствора трихлоруксусной кислоты и 0,5 мл водного раствора эталонного вещества (95 %-го этилового спирта, разбавленного водой с таким расчетом, чтобы концентрация его составляла 3—4 ‰). Флакон закрывают резиновой пробкой, которую закрепляют специальным приспособлением (фиксатором). Затем с помощью шприца через резиновую пробку во флакон вводят 0,25 мл 30 %-го раствора нитрита натрия. Содержимое флакона в течение 1 мин хорошо взбалтывают и с помощью другого сухого шприца набирают 3 мл газообразной фазы, находящейся над жидкостью. Эту газообразную фазу, содержащую этилнитрит, вводят в дозатор хроматографа и производят хроматографирование. При этом записывают время удерживания этилнитрита.

После окончания хроматографирования эталонного вещества производят точно такой же опыт с исследуемым раствором, в котором предполагается наличие этилового спирта.

Совпадение времени удерживания вещества в обоих пробах (в пробе с эталонным и исследуемым веществом) указывает на идентичность этих веществ.

Методика обнаружения этилового спирта в крови и моче. Методика обнаружения этилового спирта в крови и моче аналогична методике обнаружения этого спирта в напитках и растворах. Сначала производят хроматографирование и определение времени удерживания этилового спирта, являющегося эталонным веществом. Это определение производят так, как указано при описании методики определения этого спирта в напитках и растворах. Затем приступают к определению этилового спирта в крови или в моче.

Во флакон из-под пенициллина вносят 0,5 мл исследуемой крови или мочи и 0,5 мл 50 %-го раствора трихлоруксусной кислоты. Флакон закрывают резиновой пробкой, которую закрепляют специальным фиксатором. После этого во флакон через резиновую пробку с помощью шприца вводят 0,25 мл 30 %-го раствора нитрита натрия. Содержимое флакона хорошо взбалтывают.

вают в течение одной минуты. Затем из флакона другим шприцом набирают 3 мл газообразной фазы, которую вводят в дозатор хроматографа и хроматографируют. Если совпадает время удерживания эталонного вещества и вещества, содержащегося в крови или в моче, делают вывод о наличии этилового спирта в исследуемых биологических жидкостях.

При обнаружении этилового спирта в моче или в крови методом газожидкостной хроматографии производят количественное определение этого спирта в указанных объектах.

Количественное определение этилового спирта в крови и моче методом газожидкостной хроматографии

Для количественного определения этилового спирта в крови и моче применяют метод внутреннего стандарта, как один из методов газожидкостной хроматографии. Согласно этому методу, к крови или к моче, в которых определяют количественное содержание этилового спирта, прибавляют внутренний стандарт. В качестве внутреннего стандарта применяют пропиловый спирт. Содержащийся в крови или моче этиловый спирт (т. кип. 78 °С), а также пропиловый спирт (т. кип. 97,5 °С), прибавленный в качестве внутреннего стандарта, переводят в более летучие соединения (в этилнитрит с т. кип. 17 °С и пропилнитрит с т. кип. 46—48 °С). Смесь этилнитрита и пропилнитрита вводят в дозатор хроматографа и проводят хроматографирование. При этом на хроматограмме выписывается два пика, один из которых соответствует этиловому спирту (этилнитриту), а второй — пропиловому спирту (пропилнитриту). Затем рассчитывают отношение площади или высоты пика этилового спирта (этилнитрита) к площади или высоте пика внутреннего стандарта — пропилового спирта (пропилнитрита).

Расчет количественного содержания этилового спирта в крови или в моче производится по калибровочному графику.

Построение калибровочного графика. Сначала готовят серию стандартных растворов, содержащих 2, 3, 4 и 5 ‰ этилового спирта, и раствор внутреннего стандарта, содержащий 4 ‰ пропилового спирта. В несколько флаконов из-под пенициллина вносят по 2 мл раствора, содержащего по 4 ‰ пропилового спирта. В каждый флакон прибавляют по 2 мл раствора этилового спирта различной концентрации (2, 3, 4 и 5 ‰). Содержимое флаконов хорошо перемешивают, а затем берут по 1 мл смеси спиртов из каждого флакона и переносят в другие флаконы из-под пенициллина. В каждый флакон прибавляют по 0,5 мл 50 %-го раствора трихлоруксусной кислоты. Флаконы закрывают резиновыми пробками, которые закрепляют фиксаторами. Затем с помощью шприца через резиновую пробку во флаконы вносят по 0,25 мл 30 %-го раствора нитрита натрия. Содержимое флаконов взбалтывают в течение одной минуты. После этого с помощью другого сухого шприца из флаконов отбирают по 3 мл

газообразной фазы, которую вводят в дозатор хроматографа, и хроматографируют.

Условия хроматографирования указаны выше при описании способа обнаружения этилового спирта в напитках и растворах.

На хроматограммах измеряют площадь или высоту каждого пика. Затем находят отношение площади или высоты пика этилового спирта (этилнитрита) к площади или высоте пика внутреннего стандарта (пропилнитрита). Учитывая, что при этом для разных концентраций этилового спирта получаются величины, незначительно отличающиеся друг от друга, их умножают на 100 и результаты умножения наносят на ось ординат калибровочного графика. На ось абсцисс калибровочного графика наносят значение концентраций этилового спирта (в ‰).

Определение этилового спирта в крови и моче. Во флакон из-под пенициллина вносят 2 мл раствора внутреннего стандарта (пропилового спирта, концентрация которого составляет 4 ‰), прибавляют 2 мл крови или мочи, подлежащей исследованию на наличие этилового спирта. Содержимое флакона хорошо взбалтывают, а затем 1 мл жидкости (смеси крови или мочи с внутренним стандартом) переносят в другой флакон из-под пенициллина и прибавляют 0,5 мл 50 %-го раствора трихлоруксусной кислоты. Флакон закрывают резиновой пробкой, которую закрепляют фиксатором. При помощи шприца через пробку во флакон вносят 0,25 мл 30 %-го раствора нитрита натрия. Содержимое флакона взбалтывают в течение одной минуты. Затем при помощи другого сухого шприца отбирают из флакона 3 мл газообразной фазы, которую переносят в дозатор хроматографа, и проводят хроматографирование.

На хроматограмме определяют площади или высоты пиков и рассчитывают отношение площади или высоты пика этилового спирта к площади или высоте пика внутреннего стандарта. На основании этого отношения, умноженного на 100, по калибровочному графику рассчитывают содержание этилового спирта в крови или в моче (в ‰).

При определении этилового спирта в крови найденную по калибровочному графику концентрацию этого спирта умножают на 0,95, а найденную концентрацию этилового спирта в моче умножают на 1,05.

§ 10. ИЗОАМИЛОВЫЙ СПИРТ

Изоамиловый спирт $(\text{CH}_3)_2\text{—CH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$ (2-метилбутанол-4 или изобутилкарбинол) представляет собой оптически неактивную жидкость (т. кип. 132,1 °С, пл. 0,814 при 20 °С), имеющую неприятный запах.

Изоамиловый спирт (2-метилбутанол-4) является главной составной частью сивушных масел. В состав сивушных масел входят также оптически активный изоамиловый спирт $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH}(\text{CH}_3)\text{—CH}_2\text{—OH}$ (2-метилбутанол-1), изобутиловый спирт и нормальный пропиловый спирт. Кроме этих спиртов

в сивушных маслах в незначительных количествах содержатся жирные кислоты, их эфиры и фурфурол. Наличием 2-метилбутанола-4 в сивушных маслах объясняется его резкий неприятный запах и высокая токсичность. Изоамиловый спирт (2-метилбутанол-4) является побочным продуктом спиртового брожения углеводов, содержащихся в свекле, картофеле, фруктах, зернах пшеницы, ржи, ячменя и других сельскохозяйственных культурах.

Основным продуктом спиртового брожения является этиловый спирт, содержащий определенное количество сивушных масел. Однако при спиртовом брожении сивушные масла образуются не за счет углеводов, а за счет аминокислот, являющихся продуктами гидролиза белков. Так, в условиях спиртового брожения изоамиловый спирт (2-метилбутанол-4) образуется из лейцина, а оптически активный изоамиловый спирт (2-метилбутанол-1) — из изолейцина. Для освобождения от сивушных масел спирта-сырца, полученного при спиртовом брожении, производят ректификацию этого спирта. Ниже будет рассмотрено применение и действие на организм только 2-метилбутанола-4.

Применение. Действие на организм. Изоамиловый спирт применяется в промышленности как растворитель, а также используется для приготовления эссенций, имеющих приятный фруктовый запах. Некоторые из этих эссенций применяются в парфюмерии. Изоамиловый спирт используется для получения амилацетата, применяемого для приготовления нитроцеллюлозных лаков. Этот спирт используется для получения амилнитрита, нашедшего применение в медицине.

Изоамиловый спирт в 10—12 раз токсичнее, чем этиловый. Он действует на центральную нервную систему, обладает наркотическими свойствами. При приеме изоамилового спирта появляется головная боль, тошнота, рвота. Симптомы отравления проявляются уже после приема внутрь 0,5 г изоамилового спирта. Смерть может наступить после приема внутрь 10—15 г этого спирта. Отмечены случаи смертельных отравлений самогоном и другими спиртоводочными изделиями кустарного производства, которые содержат изоамиловый спирт и другие компоненты сивушных масел.

Метаболизм. Часть дозы изоамилового спирта, поступившего в организм, превращается в альдегид изовалериановой кислоты, а затем в изовалериановую кислоту. Некоторое количество неизмененного изоамилового спирта и указанных выше метаболитов выделяются из организма с мочой и с выдыхаемым воздухом.

Обнаружение изоамилового спирта

Для изолирования изоамилового спирта из объектов биологического происхождения применяют метод перегонки с водяным паром. Исследование дистиллятов на наличие изоамилового спирта производят для решения вопроса об отравлении самогоном, спиртом-сырцом или другими суррогатами этилового спирта.

Для обнаружения изоамилового спирта применяют реакцию

Комаровского, основанную на переведении высших спиртов в окрашенные соединения при помощи ванилина, бензальдегида, *n*-диметиламинобензальдегида, салицилового альдегида и других ароматических альдегидов. Кроме реакции Комаровского для обнаружения изоамилового спирта используется реакция окисления его до изовалериановой кислоты и реакция образования изоамилацетата.

Все указанные реакции дают положительный эффект только при отсутствии воды или при наличии небольших ее количеств в смеси реагирующих веществ. Поэтому перед выполнением перечисленных реакций из дистиллята изоамиловый спирт экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфирную вытяжку разделяют на четыре части, каждую из которых помещают в фарфоровую чашку, а затем выпаривают. В полученных остатках определяют наличие изоамилового спирта.

Реакция с салициловым альдегидом. Изоамиловый спирт с салициловым альдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты дает окраску (реакция Комаровского). По одним данным, при этой реакции концентрированная серная кислота отнимает воду от изоамилового спирта, в результате чего образуется изоамилен $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$, который взаимодействует с салициловым альдегидом. Согласно другим данным, концентрированная серная кислота окисляет изоамиловый спирт. Образовавшийся при этом альдегид изовалериановой кислоты вступает в реакцию конденсации с салициловым альдегидом.

Выполнение реакции. В фарфоровую чашку к остатку после выпаривания диэтилового эфира прибавляют 1 мл 1 %-го спиртового раствора салицилового альдегида и 3 мл концентрированной серной кислоты. После охлаждения содержимого фарфоровой чашки ее помещают на 3 мин на кипящую водяную баню. Появление розово-красной окраски указывает на наличие изоамилового спирта в пробе. При больших количествах изоамилового спирта окраска жидкости появляется без нагревания.

Эту реакцию дают спирты, содержащие более трех атомов углерода в молекуле. Не дают этой реакции метиловый и этиловый спирты.

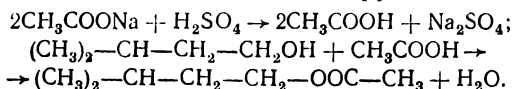
Реакция с *n*-диметиламинобензальдегидом. Изоамиловый спирт с *n*-диметиламинобензальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты дает окраску (реакция Комаровского).

Выполнение реакции. В фарфоровую чашку к остатку после испарения эфира вносят 5—10 капель 5 %-го раствора *n*-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте. Появление темно-красной окраски указывает на наличие изоамилового спирта в пробе. При разбавлении жидкости водой окраска переходит в фиолетовую.

Эту реакцию не дают метиловый и этиловый спирты. Ее дают высшие спирты.

Реакция образования изоамилацетата. Эта реакция основана на том, что при взаимодействии ацетата натрия с изоамиловым

спиртом в присутствии концентрированной серной кислоты образуется изоамилацетат, имеющий запах грушевой эссенции:



Выполнение реакции. К остатку, находящемуся в фарфоровой чашке после испарения эфира, прибавляют 2 капли концентрированной серной кислоты и около 0,03 г высушенного ацетата натрия. При слабом нагревании фарфоровой чашки ощущается запах изоамилацетата (запах грушевой эссенции). Этот запах становится более выраженным, если под конец реакции к смеси реагирующих веществ прибавить 20—25-кратный объем воды.

Реакция окисления изоамилового спирта. Изоамиловый спирт под влиянием перманганата калия в присутствии концентрированной серной кислоты окисляется до альдегида изовалериановой кислоты $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CHO}$, а затем до изовалериановой кислоты $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$.

Выполнение реакции. Остаток, находящийся в фарфоровой чашке, смывают в пробирку с помощью диэтилового эфира, который затем выпаривают досуха. К остатку в пробирке прибавляют 3—5 капель 10 %-го раствора перманганата калия и такой же объем концентрированной серной кислоты. Пробирку нагревают на кипящей водяной бане в течение 1—2 мин. После этого появляется слабый запах альдегида изовалериановой кислоты, а затем — запах изовалериановой кислоты.

§ 11. АЦЕТОН

Ацетон $\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CH}_3$ (диметилкетон, пропанон) — бесцветная подвижная жидкость (т. кип. 56,3 °C) с характерным запахом. Он смешивается с водой, этиловым спиртом и диэтиловым эфиром во всех соотношениях. Из водных растворов ацетон высаливается хлоридом натрия, хлоридом кальция, карбонатом калия (жидкость разделяется на два слоя). Ацетон хорошо растворяет соли многих неорганических кислот и ряд органических соединений. Ацетон получают при сухой перегонке дерева, каменного угля, а также путем синтеза.

Применение. Действие на организм. Ацетон широко используется в промышленности как растворитель для извлечения ряда веществ, для перекристаллизации химических соединений, химической чистки, получения хлороформа и т. д. Пары ацетона тяжелее воздуха. Поэтому в помещениях, в которых происходит испарение ацетона, создается опасность отравления при вдыхании его паров.

По фармакологическим свойствам ацетон относится к числу веществ, проявляющих наркотическое действие. Он обладает кумулятивными свойствами. Ацетон медленно выводится из организма. Он может поступать в организм с вдыхаемым воздухом, а также через пищевой канал и кожу. После поступления ацетона в кровь часть его переходит в головной мозг, селезенку,

печень, поджелудочную железу, почки, легкие и сердце. Содержание ацетона в указанных органах несколько меньше, чем в крови.

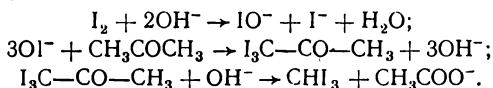
Метаболизм. Незначительная часть ацетона, поступившего в организм, превращается в оксид углерода (IV), который выделяется с выдыхаемым воздухом. Некоторое количество ацетона выделяется из организма в неизменном виде с выдыхаемым воздухом и через кожу, а некоторое — с мочой.

При заключении об отравлении ацетоном следует иметь в виду, что определенное количество его может быть в крови и в моче лиц, страдающих диабетом и некоторыми другими заболеваниями. Кроме этого, ацетон является метаболитом изопропилового спирта.

Обнаружение ацетона

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения ацетона применяют реакции с растворами иода, нитропруссидом натрия, фурфурола, *o*-нитробензальдегида и метод микродиффузии.

Реакция образования иодоформа. При взаимодействии ацетона с раствором иода в щелочной среде образуется иодоформ:

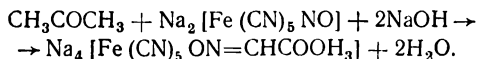


Выполнение реакции. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 1 мл 10 %-го раствора аммиака и несколько капель раствора иода в иодиде калия. В присутствии ацетона образуется желтый осадок иодоформа с характерным запахом, а его кристаллы имеют характерную форму.

Предел обнаружения: 0,1 мг ацетона в пробе.

Эту реакцию дает и этиловый спирт.

Реакция с нитропруссидом натрия. Ацетон с нитропруссидом натрия в щелочной среде дает интенсивно-красную окраску. При подкислении уксусной кислотой окраска переходит в красно-фиолетовую:



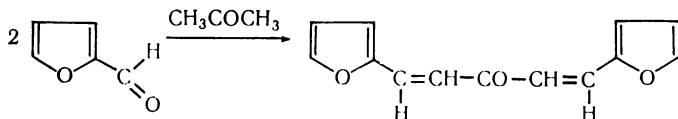
С нитропруссидом натрия окрашенные соединения образуют вещества, содержащие енолизируемые СО-группы

($-\text{CH}_2-\text{CO}- \rightleftharpoons -\text{CH}=\text{C}-\text{OH}$). Кетоны, в молекулах которых отсутствуют метильные или метиленовые группы, связанные с СО-группами, не дают этой реакции.

Выполнение реакции. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 1 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия и 5 капель 1 %-го свежеприготовленного раствора нитропруссидом натрия. При наличии ацетона в пробе появляется красная или оранжево-красная окраска. При добавлении 10 %-го раствора уксусной кислоты до кислой реакции через несколько минут окраска переходит в красно-фиолетовую или вишнево-красную.

Такую же окраску с нитропруссидом натрия дает метилэтилкетон. Другие окраски с этим реактивом дают ацетофенон, ацетил-ацетон, ацетоуксусный эфир, диацетил, коричный альдегид и др.

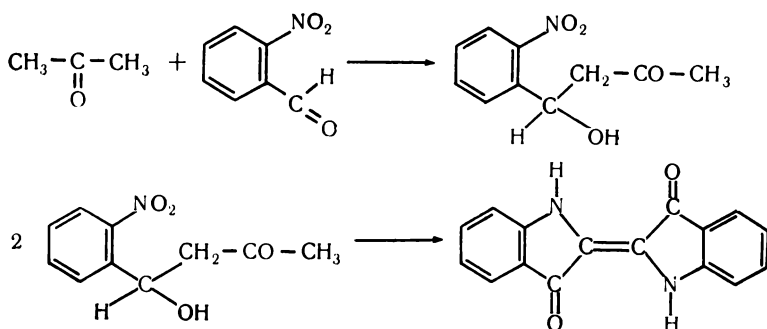
Реакция с фурфуролом. Эта реакция основывается на способности ацетона конденсироваться с фурфуролом и некоторыми другими альдегидами (ванилин, салициловый альдегид) с образованием окрашенных соединений:



Выполнение реакции. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 5 капель 1 %-го раствора фурфурола в этиловом спирте (96°) и 3 капли 10 %-го раствора гидроксида натрия. Через 3—5 мин к этой жидкости прибавляют 10—12 капель концентрированной соляной кислоты. При наличии ацетона появляется красная окраска.

Эта реакция не специфична для обнаружения ацетона. Ее дают некоторые альдегиды и кетоны.

Реакция с *o*-нитробензальдегидом. При взаимодействии ацетона с *o*-нитробензальдегидом в щелочной среде образуется индиго, имеющее синюю окраску:



Малые количества ацетона с *o*-нитробензальдегидом реагируют медленно. При этом сначала появляется желтая окраска, переходящая в желто-зеленую, а затем в зелено-синюю. Образовавшееся при этой реакции индиго хорошо экстрагируется хлороформом, который приобретает синюю окраску.

Выполнение реакции. В пробирку вносят 3—5 капель исследуемого раствора и каплю насыщенного раствора *o*-нитробензальдегида в 2 н. растворе гидроксида натрия. Смесь слегка нагревают на водяной бане, а затем охлаждают до комнатной температуры. После этого в пробирку прибавляют 1 мл хлороформа и взбалтывают. При наличии ацетона хлороформный слой приобретает синюю окраску.

Предел обнаружения: 100 мкг ацетона в пробе.

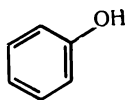
При указанных выше условиях спиртовые растворы ацетона

дают сине-красную окраску. *o*-Нитробензальдегид также дает окраску с ацетофеноном, ацетилацетоном, диацетилом, ацетоуксусным эфиром, ацетальдегидом и др.

Метод микродиффузии. Для обнаружения ацетона применяют метод микродиффузии, основанный на реакции с альдегидом салициловой кислоты (см. гл. III, § 3).

§ 12. ФЕНОЛ

Фенол представляет собой тонкие длинные игольчатые кристаллы или бесцветную кристаллическую массу со своеобразным запахом. На воздухе он постепенно розовеет. Фенол растворяется в воде в соотношении 1 : 20, легко растворяется в этиловом спирте, диэтиловом эфире, хлороформе, жирных маслах, растворах едких щелочей.



Применение. Действие на организм. Фенол применяется в медицинской практике как дезинфицирующее средство. Он широко используется в химической промышленности для получения многих химических соединений (красителей, пластических масс, фармацевтических препаратов, средств защиты растений).

Фенол всасывается в кровь через слизистые оболочки и кожу, а затем распределяется в органах и тканях. Фенол, поступивший в организм через пищевой канал, вызывает боли в желудке, рвоту, понос, иногда с примесями крови. Моча отравленных фенолом имеет оливковый или оливково-черный цвет. При пероральном поступлении в организм 10—15 г фенола наступает смерть. После вскрытия трупов лиц, отравленных фенолом, наибольшее количество его можно найти в почках, затем в печени, сердце, крови и головном мозгу.

Метаболизм. Часть фенола в организме связывается с белками, а часть — подвергается окислению с образованием гидрохинона и пирокатехина. Несвязанный фенол и его метаболиты (гидрохинон и пирокатехин) выделяются с мочой в виде конъюгатов с сульфатами и глюкуроновой кислотой.

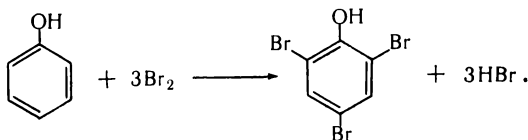
Выделение фенола из биологического материала. Фенол, содержащийся в трупном материале, выделяют путем перегонки с водяным паром, как и другие вещества этой группы ядов. В ряде случаев возникает необходимость производить обнаружение и количественное определение фенола в моче.

В моче людей и животных, отравленных фенолом, он может находиться в несвязанном виде и в виде конъюгатов с сульфатами или глюкуроновой кислотой. Для изолирования несвязанного фенола из мочи ее подкисляют слабым раствором уксусной кислоты, а затем фенол отгоняют с водяным паром. Дистиллят, в который может переходить как фенол, так и часть уксусной кислоты, нейтрализуют гидрокарбонатом натрия, а затем из дистиллята фенол экстрагируют органическим растворителем. Полученную вытяжку используют для обнаружения и количественного определения фенола.

Обнаружение фенола

Для обнаружения фенола используется часть третьего дистиллята, который вносят в делительную воронку, прибавляют раствор гидрокарбоната натрия до щелочной реакции. Содержимое делительной воронки 2—3 раза взбалтывают с новыми порциями диэтилового эфира по 10 мл. Эфирные вытяжки соединяют вместе и при комнатной температуре выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 2—3 мл воды. Полученный раствор используют для обнаружения фенола при помощи реакций образования трибромфенола, индофенола, а также реакций с хлоридом железа (III), реактивом Миллона и др.

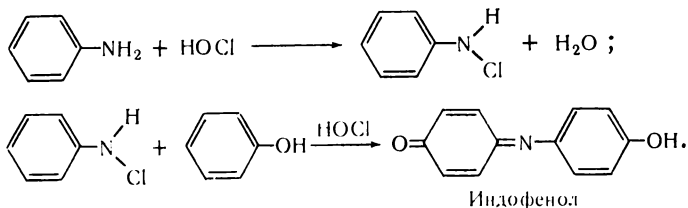
Реакция с бромной водой. От прибавления бромной воды к фенолу выпадает осадок трибромфенола:



Выполнение реакции. К 0,5—1,0 мл исследуемого раствора прибавляют 3—5 капель бромной воды. При наличии фенола в исследуемом растворе образуется желтовато-белый осадок трибромфенола. Эту реакцию дают крезолы, анилин и некоторые другие ароматические амины.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 3).

Индофеноловая реакция. При окислении смеси фенолов и аминов (в том числе и аммиака) образуются индофенолы, имеющие соответствующую окраску:



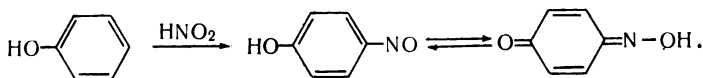
При выполнении индофеноловой реакции в качестве окислителей могут быть использованы гипохлорит натрия, хлорная известь, хлорная или бромная вода, пероксид водорода и др. Окислителем также может быть кислород воздуха.

Выполнение реакции. К 0,5—1,0 мл исследуемого раствора прибавляют 1 каплю анилина и 2 мл раствора гипохлорита натрия. Появление грязно-фиолетовой окраски указывает на наличие фенола в пробе. После прибавления аммиака появляется устойчивая синяя окраска.

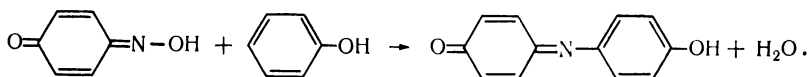
Индофеноловую реакцию дают фенолы, имеющие свободное параположение, крезолы и другие соединения, содержащие фенольную группу.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 10).

Реакция Либермана. Эта реакция также основана на образовании индофенола. В качестве реактивов на фенолы применяют нитрит натрия и серную кислоту. При взаимодействии нитрита натрия и серной кислоты образуется азотистая кислота, которая с фенолом образует *n*-нитрозофенол, при изомеризации которого образуется *n*-хинондоксим:



При взаимодействии хинондоксима с избытком фенола образуется индофенол, имеющий синюю окраску:



Выполнение реакции. 1—2 капли исследуемого раствора (лучше брать раствор исследуемого вещества в диэтиловом эфире) вносят в маленький тигель и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 1 %-го свежеприготовленного раствора нитрита натрия в концентрированной серной кислоте и смесь оставляют на несколько минут. После охлаждения смеси по каплям прибавляют 4 н. раствор гидроксида натрия до щелочной реакции (по лакмусу). Появление синей окраски, которая может переходить в красную, а затем в зеленую, указывает на наличие фенола в пробе. Реакцию Либермана дают некоторые фенолы, эфиры фенолов, тиофен и др. Не дают этой реакции нитрофенолы, паразамещенные фенолы и др.

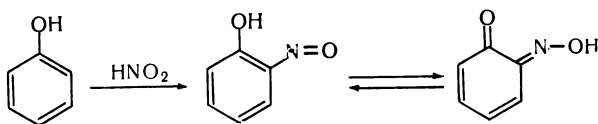
Реакция с хлоридом железа (III). От прибавления хлорида железа (III) к фенолу появляется окраска.

Выполнение реакции. 1—2 капли исследуемого раствора помещают на фарфоровую пластинку или в маленькую фарфоровую чашку и прибавляют 1—2 капли свежеприготовленного 5 %-го раствора хлорида железа (III). При наличии фенола появляется фиолетовая или сине-фиолетовая окраска, исчезающая от прибавления воды, спирта и кислот.

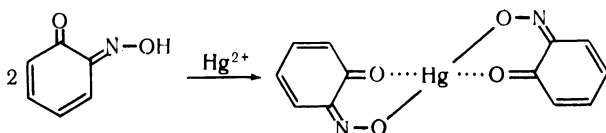
С хлоридом железа (III) дают окраску крезолы, оксипиридины, оксихинолины и ряд других веществ, содержащих фенольные группы. Состав и окраска образующихся соединений зависит от природы исследуемых веществ, растворителей и pH среды. *o*-Крезол и *n*-крезол с хлоридом железа (III) дают синюю окраску, а *m*-крезол — красно-фиолетовую.

Реакция с реактивом Миллона. При взаимодействии фенола с реактивом Миллона (смесь нитратов одно- и двухвалентной ртути, содержащая азотистую кислоту) появляется красная или оранжевая окраска. При малых количествах фенолов возникает желтая окраска. Нагревание ускоряет эту реакцию. Вероятно,

что при этой реакции вначале образуется 2-нитрозофенол, который переходит в 1,2-хинонмоноксим:



1,2-хинонмоноксим с ионами ртути образует окрашенное внутримолекулярное соединение:



Выполнение реакции. В микротигель вносят 1—2 капли исследуемого раствора, прибавляют 1—2 капли реактива Миллона и оставляют на несколько минут. Если за это время не произойдет изменение окраски, то смесь нагревают до кипения и кипятят несколько минут. Появление красной окраски указывает на наличие фенола в пробе. Эту реакцию дают некоторые фенолы, анилин, эфиры фенолов, которые при нагревании образуют фенол. Эта реакция часто используется для обнаружения паразамещенных фенола, которые не могут быть обнаружены при помощи реакции Либермана.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 39).

Реакция с бензальдегидом. При нагревании фенолов в кислой среде с бензальдегидом (как и с рядом других альдегидов) образуется бесцветный продукт конденсации, при окислении которого возникает окраска. Концентрированная серная кислота при этой реакции играет роль дегидратирующего и конденсирующего вещества, а также роль окислителя.

Выполнение реакции. В пробирку вносят 0,1—0,5 мл исследуемого раствора, 2 мл концентрированной серной кислоты и 1—2 капли бензальдегида. При нагревании смеси до кипения появляется темно-красная окраска. После охлаждения смеси и прибавления к ней 10 мл воды и 10 %-го раствора гидроксида натрия до щелочной реакции (по лакмусу) окраска переходит в синефиолетовую. При взбалтывании этого раствора с диэтиловым эфиром или хлороформом окраска переходит в слой органического растворителя. Эту реакцию дают фенол и *o*-крезол. Другие крезолы не дают этой реакции.

Метод микродиффузии. Этот метод, основанный на реакции с реактивом Фолина — Чиокальто, применяется для обнаружения фенола в моче, крови и гомогенатах тканей. Подробно этот метод описан выше (см. гл. III, § 3).

§ 13. КРЕЗОЛЫ

Крезолы $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (метилфенолы, метилоксибензолы) являются производными фенола, в котором один атом водорода замещен метильной группой. В зависимости от положения метильной группы по отношению к фенольной группе крезолы подразделяются на *о*-крезол, *м*-крезол и *п*-крезол.

о-Крезол — кристаллы, имеющие характерный запах (т. пл. $30,9^\circ\text{C}$), труднорастворимый в воде, легкорастворимый в этиловом спирте, ацетоне, бензине, бензоле, хлороформе, в растворах едких щелочей. Он не растворяется в растворах карбонатов щелочных металлов и в аммиаке.

м-Крезол — жидкость (т. пл. $10,9^\circ\text{C}$). *м*-Крезол растворяется в различных растворителях так же, как и *о*-крезол.

п-Крезол — призматические кристаллы (т. пл. 34°C), которые растворяются почти так же, как и *о*-крезол.

Применение. Действие на организм. Крезолы содержатся в каменноугольной смоле. Они используются для получения смол, красителей, дезинфицирующих средств и т. д. Смесь трех изомеров крезолов является составной частью креозота (очищенной буковой древесной смолы). Смесь крезолов входит в состав креолина (смесь технического мыла и неочищенных крезолов) и лизола (смесь крезолов с калийным мылом). Лизол применяется для дезинфекции медицинского инструментария, а креолин используется в ветеринарии как дезинфицирующее средство.

Пары крезолов проникают в организм через легкие. Жидкие крезолы могут поступать в организм через пищевой канал, слизистые оболочки и через кожу. После поступления в организм крезолы распределяются в тканях и органах, в которых еще можно обнаружить их через 12—14 ч после всасывания в кровь. Действие крезолов на организм подобно действию фенола. Однако раздражающее и прижигающее действие крезолов на кожу выражено сильнее, чем у фенолов.

Метаболизм. Небольшое количество крезолов в организме подвергается окислению. Из *о*- и *м*-крезолов образуются диокситолуолы, а *п*-крезол превращается в 3, 4-диокситолуол и *п*-оксибензойную кислоту. Как несвязанные крезолы, так и указанные выше метаболиты выделяются из организма почками в виде конъюгатов с сульфатами и глюкуроновой кислотой. Незначительное количество крезолов, поступивших в организм, выделяется в несвязанном виде с выдыхаемым воздухом.

Обнаружение крезолов

Крезолы дают большинство цветных реакций, применяемых для обнаружения фенола. Однако отдельные крезолы можно отличить друг от друга и от фенола при помощи некоторых указанных ниже качественных реакций.

о-Крезол можно обнаружить при помощи реакции Либермана, индофеноловой реакции, реакций с хлоридом железа (III), бензальдегидом и реактивом Миллона. Для отличия *о*-крезола от *м*- и *п*-крезолов применяют реакции с бензальдегидом и хлоридом железа (III). Реакцию с бензальдегидом дает только *о*-крезол. Другие крезолы не дают этой реакции. При взаимодействии *о*-крезола с хлоридом железа (III) возникает синяя окраска, а *м*-крезол с этим реактивом дает красно-фиолетовую окраску.

м-Крезол, как и *о*-крезол, дает индофеноловую реакцию, реакцию Либермана, реакции с хлоридом железа (III) и реактивом Миллона. Однако *м*-крезол не дает реакции с бензальдегидом. При взаимодействии *м*-крезола с хлоридом железа (III) возникает красно-фиолетовая окраска. Другие крезолы с этим реактивом дают синюю окраску.

п-Крезол дает окраску с хлоридом железа и реактивом Миллона. Этот крезол не дает окраски с бензальдегидом, а также не дает индофеноловой реакции и реакции Либермана.

Выполнение перечисленных выше реакций приведено при описании способов обнаружения фенола.

§ 14. ХЛОРОФОРМ

Хлороформ (трихлорметан) CHCl_3 — бесцветная прозрачная летучая жидкость с характерным запахом. Смешивается с диэтиловым эфиром, этиловым спиртом и другими органическими растворителями, слабо растворяется в воде (см. табл. 1). Под влиянием света, воздуха, влаги и температуры хлороформ постепенно разлагается. При этом могут образовываться фосген, муравьиная и соляная кислоты.

Применение. Действие на организм. Хлороформ широко используется в химической промышленности и в химических лабораториях как растворитель. Раньше он применялся в медицине для наркоза. В настоящее время хлороформ в смеси с другими лекарственными препаратами используется для растирания. Пары хлороформа легко проникают в организм с вдыхаемым воздухом. Хлороформ действует на центральную нервную систему, вызывая наркоз. Он накапливается в тканях, богатых жирами. При больших количествах хлороформа, поступившего в организм, могут появляться дистрофические изменения во внутренних органах, особенно в печени. При отравлении хлороформом смерть наступает от остановки дыхания.

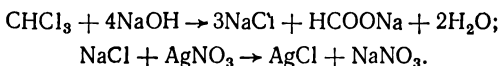
Метаболизм. Хлороформ, поступивший в организм, быстро исчезает из крови. Через 15—20 мин с вдыхаемым воздухом в неизменном виде выделяется 30—50 % хлороформа. В течение часа через легкие выделяется до 90 % хлороформа, поступившего в организм. Однако еще и через 8 ч в крови можно обнаружить незначительные количества хлороформа. Часть хлороформа подвергается биотрансформации. При этом в качестве метаболитов

образуются оксид углерода (IV) и хлороводород. При химико-токсикологических исследованиях основными объектами анализа на наличие хлороформа в организме являются выдыхаемый воздух, богатые жирами ткани трупов и печень.

Обнаружение хлороформа

Хлороформ, содержащийся в дистилляте, можно обнаружить по наличию хлора в его молекуле, а также при помощи реакций Фудживара, образования изонитрила, реакций с резорцином, с реактивом Фелинга и др. Большинство этих реакций дают и некоторые другие хлорсодержащие вещества, имеющие токсикологическое значение.

Реакция отщепления хлора. При нагревании хлороформа со спиртовым раствором щелочи происходит отщепление атомов хлора, которые можно обнаружить при помощи реакции с нитратом серебра:

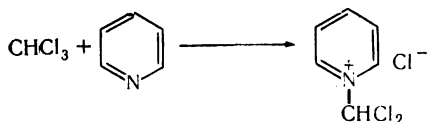


Перед выполнением этой реакции необходимо убедиться в том, что в исследуемом растворе (дистилляте) и в реактивах отсутствуют ионы хлора.

Выполнение реакции. В пробирку вносят 1—2 мл исследуемого раствора и 1 мл 10 %-го спиртового раствора гидроксида натрия. Пробирку осторожно нагревают на пламени газовой горелки в течение 3—5 мин. После охлаждения раствора его подкисляют 10 %-м раствором азотной кислоты до кислой реакции на лакмус и прибавляют 0,5 мл 1 %-го раствора нитрата серебра. Появление белого растворимого в аммиаке осадка указывает на наличие хлороформа в исследуемом растворе.

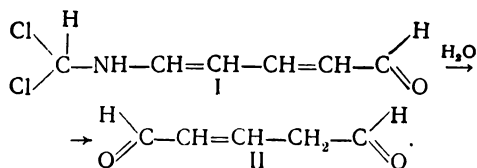
Эта реакция не специфична. Ее дают хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и др.

Реакция Фудживара. Хлороформ и ряд других галогенсодержащих соединений можно обнаружить при помощи реакции Фудживара, которая основана на взаимодействии этих веществ с пиридином в присутствии щелочи. При взаимодействии хлороформа с пиридином и щелочью образуется полиметиновый краситель. При этой реакции вначале образуется соль пиридиния:



Под влиянием щелочи соль пиридиния превращается в производное глутаконового альдегида (I), при гидролизе которого

образуется глутаконовый альдегид (II), имеющий окраску:



Описано два варианта реакции Фудживара. При использовании первого варианта наблюдают окраску образовавшегося глутаконового альдегида. При втором варианте этой реакции к образовавшемуся глутаконовому альдегиду прибавляют ароматический амин или другое соединение, содержащее подвижный атом водорода, а затем наблюдают окраску.

Выполнение реакции. К 2—3 мл исследуемого раствора прибавляют 2 мл свежеперегнанного пиридина и 2 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия. Смесь нагревают на водяной бане в течение 2—3 мин. При наличии хлороформа в исследуемом растворе появляется красная окраска.

Эта реакция не специфична. Кроме хлороформа ее дают хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, трихлоруксусная кислота, трихлорэтилен и др.

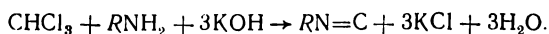
Приготовление свежеперегнанного пиридина (см. Приложение 1, реактив 27).

Реакция с резорцином. При нагревании хлороформа с резорцином в присутствии щелочи появляется розовая или малиново-красная окраска.

Выполнение реакции. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора и 1 мл 10 %-го свежеприготовленного раствора резорцина в 10 %-м растворе гидроксида натрия. После нагревания пробирки на кипящей водяной бане в течение 5—10 мин появляется розовая или малиновая окраска. Параллельно выполняют «холостой» опыт.

Эту реакцию кроме хлороформа дают четыреххлористый углерод, хлоралгидрат и др. Не дает этой реакции дихлорэтан.

Реакция образования изонитрила. При нагревании хлороформа с первичными аминами и щелочью образуется изонитрил (карбиламин), имеющий неприятный запах:



Выполнение реакции. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 10 капель 10 %-го спиртового раствора гидроксида натрия и одну каплю водного раствора анилина. Жидкость нагревают на водяной бане 1—2 мин. Появление неприятного запаха изонитрила указывает на наличие хлороформа в пробе. Эту реакцию дают четыреххлористый углерод, хлоралгидрат и др. Дихлорэтан не дает этой реакции.

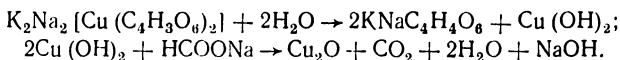
Изонитрильную реакцию выполняют под тягой. Для разложе-

ния изонитрила в использованных для выполнения реакций пробирках их кипятят с 10 %-м раствором серной кислоты.

Реакция с реактивом Фелинга. При взаимодействии хлороформа со щелочью образуется соль муравьиной (формиатной) кислоты:



Реактив Фелинга, содержащий внутрикомплексное соединение $\text{K}_2\text{Na}_2[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_6)_2]$, которое образуется при взаимодействии ионов меди (II) с сегнетовой солью, при нагревании окисляет муравьиную кислоту и ее соли. В результате реакции выпадает красного цвета осадок оксида меди (I):



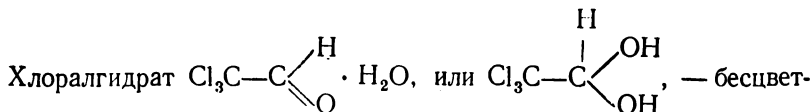
Выполнение реакции. В пробирку вносят 2 мл исследуемого раствора, 2 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия и 5 капель реактива Фелинга, а затем нагревают на водяной бане. При наличии хлороформа в исследуемом растворе выпадает желтый осадок, переходящий затем в красный.

Кроме хлороформа эту реакцию дают хлоралгидрат, формальдегид, уксусный альдегид. Не дают этой реакции 1, 2-дихлорэтан, дихлорэтил, четыреххлористый углерод и др.

Приготовление реактива Фелинга (см. Приложение 1, реактив 42).

Предварительная проба на хлороформ и другие хлорпроизводные в моче. Для обнаружения хлороформа и других хлорпроизводных в моче применяют предварительную пробу, основанную на реакции Фудживара. В пробирку вносят 1 мл мочи, прибавляют 1 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия и 1 мл свежеперегнанного пиридина. Содержимое пробирки взбалтывают и нагревают на кипящей водяной бане в течение 2 мин. Появление розовой или красной окраски указывает на наличие в моче хлороформа или других трихлорпроизводных углеводов. При этом необходимо производить «холостой» опыт, так как пары некоторых веществ, которые могут находиться в воздухе, тоже дают эту реакцию.

§ 15. ХЛОРАЛГИДРАТ



ные кристаллы или мелкокристаллический порошок с характерным острым запахом и слегка горьковатый, растворяется в воде, этиловом спирте, диэтиловом эфире и хлороформе. Хлоралгидрат гигроскопичен и медленно улетучивается на воздухе.

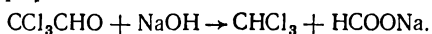
Применение. Действие на организм. Хлоралгидрат применяется в медицине как успокаивающее, снотворное и анальгезирующее

средство. В больших дозах хлоралгидрат может вызывать отравление. По токсическому действию хлоралгидрат близкий к хлороформу. Он применяется при психических возбуждениях и как противосудорожное средство при столбняке, эклампсии и при других заболеваниях. В определенных дозах хлоралгидрат применяется как снотворное средство.

Метаболизм. Хлоралгидрат быстро всасывается в кровь из пищевого канала. В организме он подвергается метаболизму. Метаболитами хлоралгидрата являются трихлорэтанол и трихлоруксусная кислота. Считают, что токсическое действие хлоралгидрата на организм объясняется образованием трихлорэтанола. Трихлоруксусная кислота в организме может образовываться двумя путями: непосредственно из хлоралгидрата и из трихлорэтанола. Трихлорэтанол из организма выделяется с мочой в виде глюкуронида. После смерти, наступившей в результате отравления хлоралгидратом, определенное количество его в неизмененном виде можно обнаружить в печени и желудке.

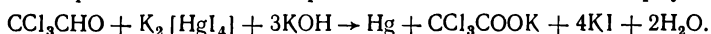
Обнаружение хлоралгидрата

Хлоралгидрат дает все реакции, которые в химико-токсикологическом анализе применяются для обнаружения хлороформа. Это объясняется тем, что применяемые в химико-токсикологическом анализе реакции на хлороформ производятся в присутствии щелочи, под влиянием которой хлоралгидрат разлагается с выделением хлороформа:



Для отличия хлоралгидрата от хлороформа может быть использована реакция с реактивом Несслера. Эту реакцию дает хлоралгидрат, содержащий альдегидную группу. Не дает этой реакции хлороформ.

Реакция с реактивом Несслера. При взаимодействии хлоралгидрата с реактивом Несслера выделяется свободная ртуть:



Выполнение реакции. К нескольким каплям исследуемого раствора прибавляют 2—3 капли реактива Несслера и взбалтывают жидкость. При наличии хлоралгидрата в исследуемом растворе образуется кирпично-красный осадок, который затем становится грязно-зеленым.

Эту реакцию не дают хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и хлористый этилен. С реактивом Несслера дают реакцию альдегиды и некоторые другие восстанавливающие вещества.

Приготовление реактива Несслера (см. Приложение 1, реактив 40).

Отличие хлоралгидрата от хлороформа. Кроме реакции с реактивом Несслера для отличия хлоралгидрата от хлороформа

может быть использована следующая проба: дистиллят, полученный после перегонки ядовитых веществ с водяным паром, проверяют на наличие хлорпроизводных углеводов с помощью реакций на хлороформ. При наличии хлорпроизводных часть дистиллята 2—3 раза взбалтывают с новыми порциями диэтилового эфира (по 5 мл). Эфирные вытяжки соединяют и фильтруют через сухой фильтр. Фильтрат собирают в фарфоровую чашку и выпаривают диэтиловый эфир при комнатной температуре. Если в дистилляте был хлороформ, то при выпаривании диэтилового эфира он улетучивается вместе с этим растворителем. При наличии хлоралгидрата в дистилляте после выпаривания эфирной вытяжки он остается в фарфоровой чашке. Для подтверждения наличия хлоралгидрата в остатке к нему прибавляют 5—7 капель воды. Полученный раствор подвергают исследованию на наличие хлоралгидрата при помощи описанных выше реакций (реакция Фудживара, реакция образования изонитрила, реакция с реактивом Фелинга и др.).

Предварительная проба на хлоралгидрат в моче. Для этой цели применяют описанную выше предварительную пробу, основанную на реакции Фудживара (см. гл. IV, § 14).

§ 16. ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТЫЙ УГЛЕРОД

Четыреххлористый углерод CCl_4 — прозрачная жидкость со своеобразным запахом (т. кип. 75—77 °C). Он смешивается в любых соотношениях с ацетоном, бензолом, бензином, сероуглеродом и другими органическими растворителями. В воде при 20 °C растворяется около 0,01 % четыреххлористого углерода. Четыреххлористый углерод не огнеопасен, его пары в несколько раз тяжелее воздуха.

Применение. Действие на организм. Четыреххлористый углерод широко применяется в промышленности как растворитель жиров, смол, каучука. Он используется как консервант при обработке меха, а также применяется для удаления жирных пятен из одежды. Четыреххлористый углерод входит в состав жидкостей для наполнения огнетушителей. Тяжелые пары четыреххлористого углерода нарушают контакт горящих предметов с кислородом воздуха. Это приводит к прекращению процесса горения. Однако при высокой температуре в результате разложения четыреххлористого углерода могут образовываться фосген и другие ядовитые вещества, вызывающие отравление. Четыреххлористый углерод применяется в ветеринарии в качестве противоглистного средства.

Четыреххлористый углерод поступает в организм при вдыхании его паров, а также может поступать через неповрежденную кожу и пищевой канал. Четыреххлористый углерод неравномерно распределяется в организме. Количество его в ткани, богатой жирами, в несколько раз больше, чем в крови. Содержание четыреххлористого углерода в печени и в костном мозгу значи-

тельно выше, чем в легких. В эритроцитах крови трупов содержится четыреххлористого углерода примерно в 2,5 раза больше, чем в плазме. Он обладает наркотическим действием, поражает центральную нервную систему. Поступление в организм больших его доз вызывает тяжелые дистрофические изменения в печени, почках, сердце и в других органах. Смертельная доза четыреххлористого углерода составляет 30—60 мл.

Метаболизм. Четыреххлористый углерод быстро выделяется из организма. Уже через 48 ч после поступления в организм его нельзя обнаружить в выдыхаемом воздухе. Его метаболитами являются хлороформ и оксид углерода (IV).

Обнаружение четыреххлористого углерода

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения четыреххлористого углерода CCl_4 в дистиллятах применяют ряд реакций, большинство которых дают и другие хлорпроизводные углеводородов.

Реакция отщепления хлора. Четыреххлористый углерод можно обнаружить по наличию в его молекуле атомов хлора. Выполнение этой реакции описано выше (см. гл. IV, § 14).

Реакция Фудживара. При нагревании CCl_4 с пиридином в присутствии щелочи появляется красная окраска. Способ выполнения этой реакции приводится выше (см. гл. IV, § 14).

Реакция образования изонитрила. Четыреххлористый углерод при взаимодействии с анилином образует изонитрил, имеющий неприятный запах (см. гл. IV, § 14).

Реакция с резорцином. При нагревании CCl_4 с резорцином в присутствии щелочи появляется розовая или малиново-красная окраска. Способ выполнения этой реакции приведен выше (см. гл. IV, § 14).

Реакция с 2,7-диоксинафталином. Для обнаружения четыреххлористого углерода в дистиллятах, а также в различных технических жидкостях, содержащих указанный препарат, применяют реакцию с 2,7-диоксинафталином, при которой появляется светлорозовая окраска, переходящая в зелено-желтую.

Выполнение реакции. Каплю исследуемой жидкости вносят в пробирку, прибавляют 2 мл циклогексанола, крупинку гидроксида натрия и несколько кристалликов 2,7-диоксинафталина. Смесь нагревают до кипения и продолжают нагревание в течение 45—60 с. Затем раствор сливают с нерастворившегося гидроксида натрия, охлаждают, прибавляют к нему 2 мл ледяной уксусной кислоты и 4 мл этилового спирта, а затем взбалтывают. При наличии CCl_4 в исследуемой жидкости появляется светлорозовая окраска, переходящая в зелено-желтую. При этой реакции хлороформ дает темно-красную окраску.

Предварительная проба на четыреххлористый углерод в моче. Для обнаружения четыреххлористого углерода в моче применяется описанная выше предварительная проба (см. гл. IV, § 14).

§ 17. ДИХЛОРЕТАН

Известны два изомера дихлорэтана ($C_2H_4Cl_2$): 1,1-дихлорэтан и 1,2-дихлорэтан.

1,1-Дихлорэтан (хлористый этилиден) CH_3CHCl_2 — бесцветная жидкость (плотность 1,189 при $10^\circ C$), кипящая при $58^\circ C$. 1,2-Дихлорэтан (хлористый этилен) $Cl-CH_2-CH_2-Cl$ — жидкость (плотность 1,252 при $20^\circ C$), кипящая при $83,7^\circ C$. В промышленности 1,2-дихлорэтан более широко используется, чем 1,1-дихлорэтан.

1,2-Дихлорэтан слабо растворяется в воде, хорошо растворяется в большинстве органических растворителей. Он стоек к действию кислот и щелочей. Воспламеняется с трудом. Технический 1,2-дихлорэтан содержит примесь трихлорэтилена $Cl-CH=CCl_2$.

Применение. Действие на организм. 1,2-Дихлорэтан является более токсичным, чем 1,1-дихлорэтан. В промышленности 1,2-дихлорэтан используется как растворитель жиров, восков, смол, парафинов и других веществ. Его применяют и в химических лабораториях для экстракции многих органических веществ из водных растворов. 1,2-Дихлорэтан используется для извлечения жира из шерсти животных, для химчистки одежды. Пары 1,2-дихлорэтана проникают в организм через дыхательные пути. Этот препарат в жидком состоянии может проникать в организм через неповрежденную кожу. Известны случаи отравления 1,2-дихлорэтаном, ошибочно принятым внутрь вместо спиртных напитков. Картина отравления 1,2-дихлорэтаном подобна картине отравления четыреххлористым углеродом. 1,2-Дихлорэтан вызывает поражения центральной нервной системы, печени, почек и сердечной мышцы.

После приема токсической дозы 1,2-дихлорэтана внутрь наблюдаются рвота, понос, боли в области печени, вздутие живота, уремия. 15—50 мл 1,2-дихлорэтана в большинстве случаев вызывают смерть. В литературе имеются сведения о том, что 1,2-дихлорэтан оказывает канцерогенное и мутагенное действие на организм (по Р. Лудевигу и К. Лосу, 1983).

Выделение дихлорэтана из биологического материала. Выделение дихлорэтана из биологического материала производится путем перегонки с водяным паром. На исследование берут первые порции дистиллята. В тех случаях, когда имеются специальные указания провести исследование биологического материала на наличие 1,2-дихлорэтана, получают около 300 мл дистиллята, который подвергают повторной перегонке и собирают первые 200 мл дистиллята. Этот дистиллят дважды подвергают перегонке с дефлегматором. Последний дистиллят (объемом 10 мл), полученный при отгонке жидкости с дефлегматором, подвергают исследованию на наличие 1,2-дихлорэтана.

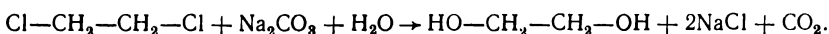
Обнаружение 1, 2-дихлорэтана

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения дихлорэтана (1,2-дихлорэтана) $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ применяют ряд реакций, которые дают и другие хлорпроизводные углеводов. Кроме общих реакций на хлорпроизводные углеводов для обнаружения 1,2-дихлорэтана используются и некоторые специфические реакции.

Реакция Фудживара. При нагревании 1,2-дихлорэтана с пирридином в присутствии щелочи появляется красная окраска. Выполнение этой реакции производится так, как указано выше (см. гл. IV, § 14).

Реакция отщепления атомов хлора. При нагревании дихлорэтана со щелочью отщепляются атомы хлора, которые можно обнаружить при помощи реакции с нитратом серебра (см. гл. IV, § 14). Однако отщепление атомов хлора от молекул 1,2-дихлорэтана при нагревании с водным раствором щелочи происходит труднее, чем от молекул хлороформа, хлоралгидрата и др.

В. А. Назаренко и Н. Б. Лапкина (1952) показали, что значительно легче отщепляются атомы хлора от молекул дихлорэтана, если нагреть его с раствором щелочи или карбоната натрия под давлением (в запаянной ампуле):



Выполнение реакции. В ампулу вместимостью 1 мл вносят 0,5 мл дистиллята (или каплю препарата) и 0,5 мл 10 %-го раствора карбоната натрия. Ампулу запаявают и на 1 ч помещают в кипящую воду. После охлаждения ее вскрывают. Содержимое ампулы переносят в пробирку, прибавляют 10 %-й раствор азотной кислоты до кислой реакции на лакмус и 3—5 капель 1 %-го раствора нитрата серебра. Появление белого творожистого осадка хлорида серебра указывает на наличие 1,2-дихлорэтана в пробе.

Эту реакцию дают хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, 1,1-дихлорэтан (хлористый этилиден $\text{CH}_3-\text{CHCl}_2$) и др.

Реакция образования этиленгликоля и обнаружение его после перевода в формальдегид. Эта реакция основана на том, что при нагревании дихлорэтана с раствором карбоната натрия в запаянной ампуле образуется этиленгликоль (см. выше).

При взаимодействии этиленгликоля с периодатом калия KIO_4 образуется формальдегид:

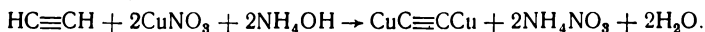
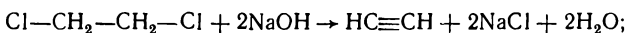


Формальдегид, который образуется при указанной реакции, определяют при помощи реакций с хромотроповой или фуксинсернистой кислотой.

Выполнение реакции. В ампулу вместимостью 1 мл вносят 0,5 мл дистиллята (или 1 каплю препарата) и 0,5 мл 10 %-го

раствора карбоната натрия. Ампулу запаивают и в течение 1—2 ч нагревают в кипящей воде. После этого ампулу вынимают из кипящей воды, охлаждают, вскрывают и содержимое переносят в пробирку. К этой жидкости по каплям прибавляют 10 %-й раствор серной кислоты до кислой реакции на лакмус, а затем прибавляют 2 капли 5 %-го раствора периодата калия в 1 н. растворе серной кислоты. Через 5 мин наличие формальдегида определяют при помощи реакций с хромотроповой или фуксинсернистой кислотой (см. гл. IV, § 7). Не дают этой реакции хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, 1,1-дихлорэтан и др.

Реакция образования ацетиленид меди. При нагревании 1,2-дихлорэтана в запаянной ампуле с раствором гидроксида натрия образуется ацетилен, который при взаимодействии с солями меди (I) дает ацетиленид меди (ацетиленистую медь), имеющий розовую или вишнево-красную окраску:

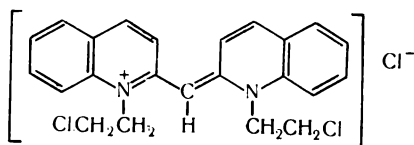


Выполнение реакции. В ампулу вместимостью 1 мл вносят 0,5 мл дистиллята (или каплю жидкости, подлежащей исследованию на наличие дихлорэтана) и 0,5 мл 30 %-го раствора гидроксида натрия. Ампулу запаивают и нагревают в кипящей воде в течение одного часа. После этого ампулу охлаждают, вскрывают и содержимое переносят в пробирку, в которую прибавляют 30 %-й раствор уксусной кислоты до кислой реакции на лакмус. К этой жидкости прибавляют 2 капли свежеприготовленного аммиачного раствора соли меди (I). Появление розовой или красно-фиолетовой окраски указывает на наличие 1,2-дихлорэтана в пробе. Эту реакцию также дает 1,1-дихлорэтан (хлористый этилиден).

Не дают этой реакции хлороформ, хлоралгидрат и четыреххлористый углерод.

Приготовление аммиачного раствора соли меди (см. Приложение 1, реактив 26).

Реакция с хинолином. Для обнаружения 1,2-дихлорэтана в технических жидкостях применяют реакцию с хинолином. При нагревании дихлорэтана с хинолином образуется цианиновый краситель:



Выполнение реакции. В пробирку вносят 0,2—0,3 мл свежеперегнанного хинолина, прибавляют каплю исследуемой жидкости или каплю этой жидкости в толуоле. Смесь нагревают на пламени газовой горелки или на глицериновой бане (около 200 °C) в течение 3—4 мин. При медленном нагревании появляется бурая

или буровато-красная окраска. При быстром нагревании жидкость приобретает синевато-красную окраску. Кроме 1,2-дихлорэтана при нагревании с хинолином дают окраску хлористый, бромистый и иодистый этил. Не дают окраски хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, 1,1-дихлорэтан (хлористый этилиден) и др.

Для отличия 1,2-дихлорэтана от хлороформа, хлоралгидрата и четыреххлористого углерода могут быть использованы изонитрильная реакция, реакции с резорцином и реактивом Фелинга. Этих реакций не дает 1,2-дихлорэтан.

Предварительная проба на дихлорэтан в моче. Для этой цели применяют предварительную пробу, описанную выше (см. гл. IV, § 14).

§ 18. РЕАКЦИИ, ПОЗВОЛЯЮЩИЕ ОТЛИЧИТЬ ХЛОРПРОИЗВОДНЫЕ ДРУГ ОТ ДРУГА

Выше описаны реакции, при помощи которых можно обнаружить хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод и 1,2-дихлорэтан. Некоторые из этих реакций являются общими для обнаружения всех перечисленных препаратов. Однако эти препараты отличаются друг от друга тем, что каждый из них дает отдельные реакции, которых не дают другие препараты (табл. 4). Пользуясь указанными свойствами отдельных препаратов, их можно отличить друг от друга.

Таблица 4

Реакции обнаружения хлорпроизводных, имеющих токсикологическое значение

| Реакции | Исследуемые вещества | | | |
|------------------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------|
| | хлоро- форм | хлорал- гидрат | четыре- хлористый углерод | дихлор- этан |
| Отщепление хлора | + | + | + | — |
| Фудживара | + | + | + | + |
| Образования изонитрила | + | + | + | — |
| С резорцином | + | + | + | — |
| С реактивом Фелинга | + | + | — | — |
| С реактивом Несслера | — | + | — | — |
| Образования этиленгликоля | — | — | — | + |
| Образования ацетиленида меди | — | — | — | + |
| С хинолином | — | — | — | + |
| С 2, 7-диоксинафталином | + | — | + | — |

П р и м е ч а н и е. Знаком плюс (+) обозначены положительные результаты реакций, знаком минус (—) отрицательные результаты реакций.

§ 19. ТЕТРАЭТИЛСВИНЕЦ

Тетраэтилсвинец (ТЭС) $(C_2H_5)_4Pb$ — прозрачная бесцветная жидкость (т. кип. 195—200°C с разложением), имеющая раздражающий запах. Очень разбавленные растворы ТЭС имеют прият-

ный фруктовый запах. ТЭС почти нерастворим в воде, легко растворяется в бензине, хлороформе, этиловом спирте, диэтиловом эфире и в ряде других органических растворителей. Он так же хорошо растворяется в жирах и маслах. ТЭС перегоняется с водяным паром. Он горит на воздухе, образуя желтовато-белый дым. ТЭС разлагается под влиянием температуры, солнечных, ультрафиолетовых и рентгеновских лучей. Он начинает разлагаться при 135°C , а при 400°C разлагается со взрывом. Под влиянием кислот и галогенов ТЭС разлагается с образованием триэтил- и диэтилпроизводных свинца, а при дальнейшем разложении образуются неорганические соли свинца.

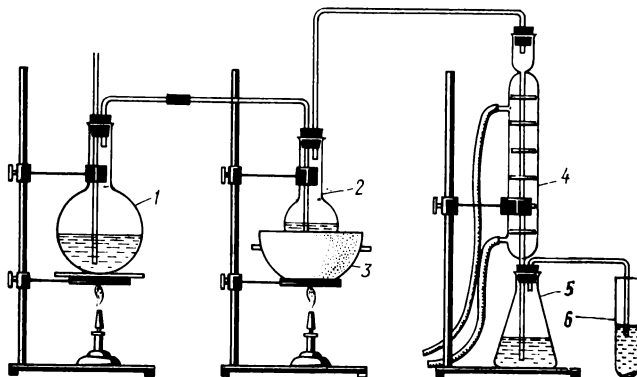


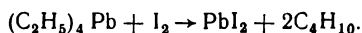
Рис. 4. Аппарат для обнаружения тетраэтилсвинца:
1 — парообразователь; 2 — колба для исследуемых объектов; 3 —
водяная баня; 4 — холодильник; 5 — приемник для дистиллята;
6 — уловитель паров тетраэтилсвинца.

Применение. Действие на организм. ТЭС составляет свыше 50 % так называемой этиловой жидкости, которую прибавляют к бензину или керосину как антидетонатор. Бензин и керосин, к которым прибавлен ТЭС (этиловая жидкость), называются этилированными. Жидкость, применяемую для этилирования бензина или керосина, подкрашивают в красный, оранжевый или синий цвет. ТЭС, этиловая жидкость, этилированные бензин и керосин являются токсичными. ТЭС и содержащие его жидкости вызывают отравление после поступления их в организм с вдыхаемым воздухом или через неповрежденную кожу. Наблюдается расстройство центральной нервной системы: появляется головная боль, состояние возбуждения, бессонница, расстройство зрения, судороги. Смерть наступает в течение первых 2—5 суток. Если смерть не наступила, то в дальнейшем развиваются признаки хронического отравления свинцом.

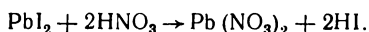
Выделение ТЭС из биологического материала. Органы трупов, подлежащие исследованию на наличие ТЭС, измельчают и вносят в колбу аппарата для перегонки ядовитых веществ с водяным паром. (рис. 4). Дистиллят собирают в приемник и уловитель,

в которые вносят по 30 мл насыщенного спиртового раствора иода. Затем производят перегонку ТЭС с водяным паром, собирая 50—100 мл дистиллята.

После окончания перегонки ТЭС с водяным паром содержимое приемника и уловителя соединяют и оставляют при комнатной температуре на 30 мин. При этом ТЭС разлагается раствором иода:



После отстаивания жидкости в течение 30 мин ее переносят в фарфоровую чашку и на водяной бане выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 50 %-м растворе азотной кислоты. Полученный раствор снова выпаривают досуха. При этом образуется нитрат свинца:



Сухой остаток, содержащий нитрат свинца, растворяют в воде и исследуют на наличие ионов свинца.

Описанный метод позволяет выделить 0,3 мг ТЭС из 100 г биологического материала. Исследование биологического материала на наличие ТЭС производят сразу же после получения соответствующих объектов. Не обнаружив ТЭС в биологическом материале его подвергают исследованию на наличие продуктов разложения этого препарата. С этой целью содержимое колбы, из которой производилась отгонка ТЭС, вносят в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане почти досуха. Оставшийся при этом биологический материал разрушают смесью серной и азотной кислот, а затем минерализат исследуют на наличие ионов свинца (см. гл. VI, § 14).

При исследовании пищевых продуктов растительного происхождения и одежды на наличие ТЭС из этих объектов его изолируют путем настаивания с органическими растворителями.

Обнаружение ионов свинца

Для обнаружения ионов свинца, образующихся в результате разложения ТЭС, применяют реакции с иодидом калия, хроматом калия, сероводородной водой и др. Выполнение этих реакций описано ниже (см. гл. VI, § 14).

Обнаружение ТЭС в нефтепродуктах. Обнаружение ТЭС в нефтепродуктах основано на том, что при облучении этих продуктов УФ-лучами происходит разложение ТЭС. Образовавшиеся при этом ионы свинца определяют при помощи дитизона и других реакций на свинец (см. гл. VI, § 14).

Выполнение реакции. На фильтровальную бумагу наносят 1—2 капли исследуемого нефтепродукта. В течение 30—40 с бумагу облучают УФ-лучами. Затем на бумагу наносят каплю свежеприготовленного 0,1 %-го раствора дитизона в хлороформе.

В присутствии ТЭС на бумаге появляется темно-красное пятно дитизоната свинца. При отсутствии соединений свинца бумага остается зеленой.

Если бензин или керосин сильно окрашены, то их предварительно обесцвечивают взбалтыванием с активированным углем.

§ 20. УКСУСНАЯ КИСЛОТА

Безводная (ледяная) уксусная кислота CH_3COOH представляет собой бесцветную гигроскопическую жидкость или бесцветные кристаллы с резким запахом. Она смешивается с водой, этиловым спиртом и диэтиловым эфиром во всех соотношениях. Эта кислота перегоняется с водяным паром. Уксусную кислоту получают при брожении некоторых органических веществ и путем синтеза. Эта кислота содержится в продуктах сухой перегонки дерева. В небольших количествах уксусная кислота может содержаться в человеческом организме.

Применение. Действие на организм. Уксусная кислота применяется для синтеза красителей, получения ацетата целлюлозы, ацетона и многих других веществ. В виде уксуса и уксусной эссенции она применяется в пищевой промышленности и в быту для приготовления пищи. Отмечены случаи отравления уксусной кислотой (главным образом уксусной эссенцией), принятой внутрь. 10—20 г уксусной эссенции или 200—300 мл уксуса является смертельной дозой. Уксусная кислота оказывает действие на кровь и почки. При контакте с кожей ледяная уксусная кислота вызывает ожоги и образование пузырьков. После приема концентрированной уксусной кислоты или уксусной эссенции внутрь поражается верхняя часть пищевого канала, появляется кровавая рвота, понос, развивается гемолитическая анемия, гемоглобинурия, анурия и уремия. При вдыхании паров уксусной кислоты происходит раздражение слизистых оболочек дыхательных путей, могут развиваться бронхопневмония, катаральный бронхит, воспаление глотки и т. д.

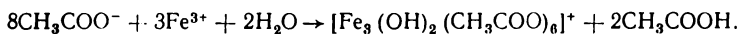
Метаболизм. Метаболитом уксусной кислоты является ацетальдегид, превращающийся частично в этиловый спирт и частично разлагающийся с образованием оксида углерода (IV) и воды.

Уксусная кислота относится к веществам, изолируемым из объектов перегонкой с водяным паром. В отличие от других веществ этой группы уксусную кислоту отгоняют из объектов биологического происхождения, подкисленных 10 %-м раствором серной или фосфорной кислоты.

Перегонку уксусной кислоты производят до отрицательной реакции дистиллята на наличие этой кислоты. Ввиду ее летучести дистиллят собирают в сосуд, содержащий 0,1 н. раствор гидроксида натрия. В дистилляте ацетат-ионы определяют при помощи перечисленных ниже реакций.

Обнаружение уксусной кислоты

Реакция с хлоридом железа (III). От прибавления хлорида железа (III) к ацетат-ионам появляется красная окраска, обусловленная образованием основного ацетата железа:



Выполнение реакции. 2—3 мл дистиллята вносят в пробирку и прибавляют 1 каплю 5 %-го свежеприготовленного раствора хлорида железа (III). Появление красной окраски указывает на наличие ацетат-ионов в дистилляте. При нагревании окрашенного раствора происходит гидролиз, в результате которого выпадает бурый осадок.

Предел обнаружения: 1,25 мг ацетат-ионов в 1 мл дистиллята.

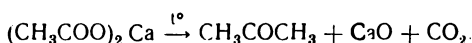
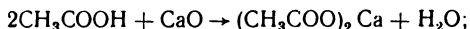
Реакция с нитратом лантана и иодом. При взаимодействии ацетат-ионов с нитратом лантана $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ в присутствии иода и аммиака раствор приобретает темно-синюю окраску или выпадает такого же цвета осадок. Появление этой окраски или осадка обусловлено адсорбцией иода основным ацетатом лантана. Подобную окраску дают и пропионаты.

Выполнение реакции. К 1 мл дистиллята прибавляют 0,5 мл 5 %-го водного раствора нитрата лантана, 0,5 мл 0,25 %-го спиртового раствора иода и 5 капель 2 н. раствора аммиака. Появление интенсивной синей или коричнево-фиолетовой окраски указывает на наличие ацетат-ионов в дистилляте.

Предел обнаружения: 500 мкг ацетат-ионов в 1 мл.

Этой реакции мешают сульфаты, фосфаты и катионы, дающие с аммиаком осадки.

Реакция образования индиго. При нагревании уксусной кислоты или ацетатов с солями кальция образуется ацетон:

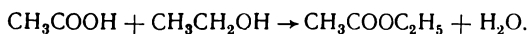


Образовавшийся ацетон в присутствии щелочей взаимодействует с о-нитробензальдегидом. При этом образуется ряд промежуточных продуктов. Конечным продуктом реакции является индиго. Уравнение этой реакции приведено выше (см. гл. IV, § 11).

Выполнение реакции. Около половины дистиллята вносят в пробирку и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют смесь равных количеств оксида кальция и карбоната кальция. Отверстие пробирки накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежеприготовленным раствором о-нитробензальдегида в 5 %-м растворе гидроксида натрия. Затем пробирку нагревают на пламени газовой горелки до прокаливании ее содержимого. При наличии ацетат-ионов в исследуемом растворе на бумаге, пропитанной раствором о-нитробензальдегида, появляется синее пятно (окраска индиго).

Эту реакцию дают соединения, при гидролизе которых образуется группа $\text{CH}_3\text{CO}-$. К таким соединениям относятся диацетил и др.

Реакция образования уксусно-этилового эфира. При нагревании ацетатов с этиловым спиртом в присутствии серной кислоты образуется уксусно-этиловый эфир (этилацетат):



Выполнение реакции. В пробирку вносят 3—5 мл дистиллята и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1 мл этилового спирта и 2 мл концентрированной серной кислоты, а затем смесь осторожно нагревают на пламени горелки. При наличии ацетатов в дистилляте появляется специфический запах этилацетата.

§ 21. ЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ

Этиленгликоль ($\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$) является одним из представителей двухатомных спиртов, имеющих токсикологическое значение. Это бесцветная маслянистая жидкость (т. кип. 197°C) сладковатого вкуса. Этиленгликоль смешивается с водой во всех соотношениях, плохо растворяется в диэтиловом эфире, хорошо — в этиловом спирте. Этиленгликоль перегоняется с водяным паром.

Применение. Действие на организм. Этиленгликоль используется в технике в качестве смазки для шарикоподшипников и особенно в качестве антифриза (смеси жидкостей, применяемой для предотвращения замерзания воды, охлаждающей моторы автомобилей). Технический этиленгликоль иногда подкрашивают в винно-красный или другой цвет. Этиленгликоль может поступать в организм через пищевой канал и кожу. В связи с малой летучестью этиленгликоля только незначительные количества его могут поступать в организм с вдыхаемым воздухом. После поступления этиленгликоля в организм он действует как сосудистый и протоплазматический яд, подавляющий окислительные процессы и вызывающий дегенеративные изменения сосудов.

Метаболизм. Метаболизм этиленгликоля является сложным. Основной путь метаболизма этого препарата состоит в том, что он окисляется до альдегида гликолевой кислоты $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CHO}$, который дальше окисляется до гликолевой кислоты $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, разлагающейся на оксид углерода (IV) и муравьиную кислоту. Часть этиленгликоля в организме превращается в щавелевую кислоту, которая может быть причиной повреждения почек в результате отложения оксалатов в почечных канальцах. Оксид углерода (IV), как метаболит этиленгликоля, выделяется из организма с выдыхаемым воздухом. Остальные метаболиты и часть неизмененного этиленгликоля выделяется из организма с мочой.

Выделение этиленгликоля из биологического материала. Метод выделения этиленгликоля из объектов химико-токсикодогиче-

ского анализа предложен Н. Б. Лапкиной и В. А. Назаренко. Этот метод основан на использовании бензола как селективного переносчика этиленгликоля из объектов в дистиллят. Бензол совместно с парами этиленгликоля и небольшим количеством водяного пара переносится в дистиллят. Вода, которая перегоняется при этом, практически содержит весь этиленгликоль.

На исследование берут печень трупа, в которой после отравления содержится больше этиленгликоля, чем в других органах. При острых отравлениях этиленгликолем исследованию подвергают и желудок с содержимым. Методика изолирования этиленгликоля из биологического материала описана ниже. Для изолирования этиленгликоля пользуются аппаратом, представленным на рис. 5.

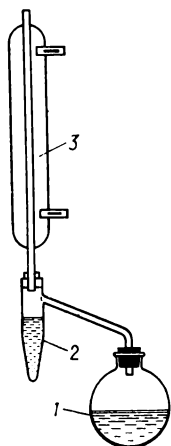
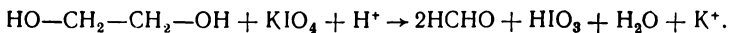


Рис. 5. Аппарат для обнаружения этиленгликоля.

К 10 г печени или содержимого желудка прибавляют 5 г кристаллической щавелевой кислоты, смесь растирают до получения тонкой кашицы, переносят в круглодонную колбу 1 вместимостью 100 мл и прибавляют 50 мл бензола. Колбу закрывают вертикально поставленным холодильником 3, снабженным приспособлением 2 для улавливания воды. Затем колбу устанавливают на водяную баню и нагревают. Пары бензола и увлекаемые им вода и этиленгликоль конденсируются в холодильнике и попадают в специальное приспособление. Поскольку в этом приспособлении (насадке) бензол (плотностью 0,879) находится сверху воды, он стекает в колбу. Вода и находящийся в ней этиленгликоль остаются в насадке. После окончания отгонки разбирают прибор и пипеткой из насадки отбирают необходимое для анализа количество жидкости.

Обнаружение этиленгликоля. Для обнаружения этиленгликоля применяют цветные и микрористаллоскопические реакции.

Реакция окисления этиленгликоля периодатом и обнаружение образовавшегося формальдегида. Эта реакция основана на окислении этиленгликоля периодатом натрия или калия. В результате указанной реакции образуется формальдегид, который можно обнаружить при помощи фуксинсернистой кислоты:



При выполнении этой реакции избыток ионов иодата и периодата связывают раствором сернистой кислоты, а затем прибавляют фуксинсернистую кислоту. Реакция формальдегида с фуксинсернистой кислотой описана выше (см. гл. IV, § 7).

Выполнение реакции. К 3—5 мл дистиллята прибавляют 5 капель 12 %-го раствора серной кислоты, 5 капель 5 %-го раствора периодата калия в 5 %-м растворе серной кислоты и взбалтывают. Через 5 мин прибавляют 3—5 капель раствора сернистой кислоты, а затем 4 капли раствора фуксинсернистой кислоты.

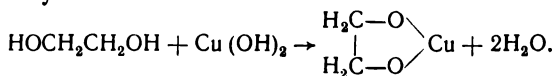
При наличии этиленгликоля через 3—20 мин появляется красно-фиолетовая или розовая окраска.

Раствор сернистой кислоты (см. Приложение 1, реактив 50).

Раствор фуксинсернистой кислоты (см. Приложение 1, реактив 56).

Окисление этиленгликоля азотной кислотой и обнаружение щавелевой кислоты. При многократном выпаривании этиленгликоля с азотной кислотой образуется щавелевая кислота, которая с солями кальция образует кристаллы оксалата кальция, имеющие характерную форму. Эти кристаллы в ряде случаев появляются через 2—3 суток.

Реакция с сульфатом меди. От прибавления сульфата меди и щелочи к этиленгликолю образуется соединение, имеющее синнюю окраску:



Выполнение реакции. К 2—3 мл исследуемого раствора прибавляют 1—2 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия и несколько капель 10 %-го раствора сульфата меди. Появление голубой окраски указывает на наличие этиленгликоля в растворе.

Эту реакцию применяют для исследования этиленгликоля в технических жидкостях.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. В чем состоит метод перегонки ядовитых веществ с водяным паром?
2. Что такое азеотропные смеси?
3. Почему для подкисления биологического материала при перегонке токсических веществ с водяным паром применяют органические кислоты? В таких случаях для подкисления используют минеральные кислоты?
4. Почему после перегонки ядовитых веществ с водяным паром из подкисленного биологического материала необходимо дополнительно производить перегонку ядов из того же объекта после подщелачивания?
5. В каких случаях производится фракционная перегонка дистиллятов?
6. С помощью каких реакций можно обнаружить синильную кислоту и ее соли в дистиллятах? Какая из реакций на синильную кислоту является наиболее доказательной в химико-токсикологическом анализе?
7. Какие реакции применяются для обнаружения формальдегида?
8. С помощью каких реакций можно обнаружить метиловый спирт в дистиллятах? Почему перед обнаружением метилового спирта необходимо убедиться в отсутствии формальдегида в дистилляте?
9. Как отличить этиловый спирт от метилового?
10. Что такое сивушные масла, их состав и способы обнаружения?
11. С помощью каких реакций можно обнаружить ацетон и фенол в дистиллятах?
12. Как обнаружить в дистиллятах и отличить друг от друга хлорпроизводные углеводородов (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод и 1,2-дихлорэтан)?
13. С помощью каких реакций можно обнаружить уксусную кислоту и ТЭС?
14. В чем состоит метод перегонки этиленгликоля из биологического материала и какими реакциями можно его обнаружить?

ЯДОВИТЫЕ И СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПОДКИСЛЕННЫМ ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ ИЛИ ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ

В настоящее время наиболее многочисленную группу ядовитых и сильнодействующих веществ составляют алкалоиды, их синтетические аналоги и некоторые другие вещества, для изолирования которых из биологического материала применяют этиловый спирт или воду, подкисленные соответствующими кислотами.

На первом этапе развития судебной (токсикологической) химии основными объектами исследования были органы трупов лиц, отравленных «металлическими ядами» и препаратами, полученными из ядовитых растений (настойками, отварами, экстрактами и др.). Химический состав этих препаратов долгое время был не изучен.

В 1806 г. Ф. Сертюрнер из опийного мака получил морфин, который был первым алкалоидом, выделенным из растений в чистом виде. Затем в первой половине XIX ст. из растений были выделены и другие алкалоиды (хинин, никотин, атропин, аконитин, теобромин, гармин и др.). К тому времени методы выделения алкалоидов из органов и тканей трупов были не разработаны.

§ 1. РАЗВИТИЕ МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ АЛКАЛОИДОВ И ДРУГИХ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

В 1823 г. Лассань предложил метод выделения морфина из органов трупов. Это был первый метод выделения алкалоидов, предложенный для целей судебно-химического анализа. Согласно этому методу, биологический материал, подлежащий исследованию на наличие алкалоидов, непродолжительное время кипятят с водой, а затем фильтруют. Полученную водную вытяжку выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в этиловом спирте. Спиртовой раствор сухого остатка используют для обнаружения алкалоидов. М. Ж. Орфилла применил метод Лассаня для выделения ряда других алкалоидов из объектов биологического происхождения.

Метод выделения алкалоидов из биологического материала, предложенный Лассанем, имел ряд существенных недостатков. Основания большинства алкалоидов не растворяются в воде и не

выделяются из биологического материала при помощи этого метода. Сухие остатки алкалоидов, выделенных из биологического материала по Лассаню, как правило, содержат большое количество примесей, мешающих обнаружению исследуемых веществ при помощи соответствующих реакций.

Изолирование алкалоидов подкисленным спиртом. Первый метод изолирования алкалоидов из биологического материала подкисленным спиртом в 1851 г. предложил Ж. С. Стас. Для подкисления этилового спирта он применил щавелевую и винную кислоты. Однако он не производил очистку вытяжек из биологического материала от примесей. Способ очистки спиртовых вытяжек, полученных по методу Стаса, в 1856 г. предложил Ф. Отто. Для очистки кислых алкалоидных вытяжек он применил метод экстракции примесей диэтиловым эфиром. Метод Стаса, модифицированный Ф. Отто, в литературе получил название *метод Стаса — Отто*. Согласно этому методу, биологический материал несколько раз настаивают с этиловым спиртом, подкисленным щавелевой кислотой. Полученные кислые спиртовые вытяжки сливают с твердых частиц биологического материала и фильтруют. Профильтрованные спиртовые вытяжки упаривают до густоты сиропа, прибавляют абсолютный (или 96°) этиловый спирт, осаждающий примеси белковых и других веществ в виде хлопьев. Эти хлопья отфильтровывают. Фильтр промывают этиловым спиртом. Фильтрат и этиловый спирт, взятый для промывания фильтра, соединяют и снова выпаривают до густоты сиропа, а затем примеси осаждают этиловым спиртом. Эту операцию повторяют несколько раз (до тех пор, пока из сиропообразной жидкости не прекратится осаждение примесей этиловым спиртом). Кислые спиртовые вытяжки, из которых осаждены белковые и другие вещества, разбавляют водой и взбалтывают с диэтиловым эфиром, в который переходят примеси, неосаждающиеся абсолютным этиловым спиртом. Освобожденные таким образом от примесей кислые спиртовые вытяжки из биологического материала подщелачивают карбонатом натрия или аммиаком и взбалтывают с диэтиловым эфиром, в который переходят алкалоиды. Эфирные вытяжки выпаривают, а в полученных остатках определяют наличие алкалоидов.

Метод Стаса — Отто на протяжении многих десятилетий подвергался различным модификациям. Эти модификации касаются выбора кислот и щелочей, применяемых при выделении алкалоидов из биологического материала, способов очистки вытяжек от примесей и т. д. Для подкисления этилового спирта вместо щавелевой кислоты предложены винная, серная, соляная и уксусная кислоты. Для подщелачивания алкалоидных вытяжек, из которых экстрагируют алкалоиды, предложены гидроксид натрия и гидроксид бария. Вместо диэтилового эфира для экстракции алкалоидов из подщелоченных вытяжек предложены хлороформ, бензол, амиловый спирт и другие несмешивающиеся с водой органические растворители.

Изолирование алкалоидов подкисленной водой. В 1856 г. С. Макадам для изолирования алкалоидов из биологического материала применил воду, подкисленную щавелевой кислотой. Для очистки полученных вытяжек он использовал активированный уголь. Воду, подкисленную щавелевой кислотой, для изолирования алкалоидов из пищевых продуктов растительного происхождения в 1943 г. применили М. Д. Швайкова и А. В. Степанов. В 1949 г. А. А. Васильева использовала принцип метода М. Д. Швайковой и А. В. Степанова для изолирования алкалоидов из органов трупов водой, подкисленной щавелевой кислотой.

Согласно методу А. А. Васильевой, трупный материал измельчают и заливают водой, подкисленной щавелевой кислотой. Вытяжку процеживают через марлю. Процеженную кислую водную вытяжку взбалтывают с хлороформом, который отделяют от водной фазы. После этого кислую водную вытяжку подщелачивают и взбалтывают с хлороформом. В хлороформной вытяжке определяют наличие алкалоидов.

Фильтрация вытяжек из биологического материала согласно методу А. А. Васильевой не производится. Процеженные через марлю кислые водные вытяжки являются мутными, загрязненными не только растворимыми в воде примесями, но и мелкими частицами биологического материала. Степень кислотности смеси биологического материала и подкисленной воды контролируется только по лакмусу. Определение рН кислых и подщелоченных вытяжек из биологического материала не производится.

Воду, подкисленную соляной кислотой, для изолирования алкалоидов из биологического материала предложили Услар и Эрдман в 1861 г. Позднее для подкисления воды были предложены фосфорная, винная, уксусная и другие кислоты.

В 1865 г. Г. Драгендорф для выделения алкалоидов из биологического материала предложил метод, основанный на изолировании этих веществ водой, подкисленной серной кислотой. Согласно методу Г. Драгендорфа, измельченные органы трупов 2—3 раза настаивают в воде, подкисленной серной кислотой. Каждый раз настаивание производится в течение нескольких часов при нагревании до 40—50 °С. Полученные после каждого настаивания кислые водные вытяжки из биологического материала сливают, соединяют, процеживают и выпаривают до густоты сиропа. К сиропοοбразному остатку прибавляют этиловый спирт и настаивают в течение 24 часов, а затем отфильтровывают образовавшийся осадок. Фильтрат нагревают до улетучивания этилового спирта. После этого к фильтрату прибавляют воду. Полученную кислую водную вытяжку взбалтывают с петролевым эфиром, затем с бензином, хлороформом и снова с петролевым эфиром. Вытяжки, полученные с помощью указанных органических растворителей, исследуют на наличие теобромина, наркотина, папаверина, бруцина и других алкалоидов. Затем кислые водные вытяжки подщелачивают аммиаком до щелочной реакции (по лакмусу). Из подщелоченных вытяжек последователь-

но экстрагируют алкалоиды бензином и амиловым спиртом. Пользуясь этим методом, при нагревании биологического материала с раствором серной кислоты в вытяжки переходит значительное количество примесей, являющихся продуктами гидролиза белковых веществ. В этих условиях отдельные алкалоиды, представляющие собой сложные эфиры (атропин, скополамин, кокаин и др.), могут подвергаться гидролизу.

Первые методы изолирования ядовитых веществ из биологического материала подкисленным этиловым спиртом и подкисленной водой, предложенные вначале второй половины XIX ст., применялись только для выделения алкалоидов. В то время химия синтетических азотсодержащих фармацевтических препаратов основного характера (аналогов алкалоидов) была только в начальной стадии развития. Поэтому синтетические фармацевтические препараты не применялись в медицине и не были причиной отравлений. Начиная с конца XIX ст. в медицинскую практику все больше начали внедряться синтетические фармацевтические препараты, отдельные представители которых в ряде случаев были причиной отравлений. Для выделения этих синтетических препаратов из биологического материала специальные методы не разрабатывались, а применялись методы, ранее предложенные для исследования алкалоидов.

Все описанные выше методы выделения алкалоидов из биологического материала имеют ряд недостатков. Согласно этим методам, изолирование алкалоидов и синтетических азотсодержащих ядовитых веществ основного характера производилось без учета влияния pH извлекающих жидкостей (подкисленного этилового спирта или подкисленной воды) на степень выделения исследуемых веществ из биологического материала. Не учитывалось влияние pH среды на экстракцию примесей из алкалоидных вытяжек и на экстракцию алкалоидов и их синтетических аналогов из предварительно очищенных вытяжек. Выбор органических растворителей для экстракции примесей, переходящих из биологического материала в вытяжки, а также для экстракции алкалоидов и других веществ из вытяжек производился эмпирически.

§ 2. ВЛИЯНИЕ pH СРЕДЫ НА ИЗОЛИРОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ И ДРУГИХ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

При использовании предложенных ранее методов для выделения алкалоидов из биологического материала в процессе анализа всегда имеют место определенные потери этих веществ. Кроме этого, результаты выделения алкалоидов этими методами являются не репродуктивными. Причины потерь алкалоидов при выделении их из биологического материала с помощью ранее предложенных методов долгое время были не изучены.

Еще в конце прошлого столетия было высказано предположение о возможности связывания алкалоидов с белками в орга-

низме. Однако это предположение не имело экспериментального подтверждения. После того как П. Л. Зеренсен в 1909 г. ввел понятие о рН среды и разработал метод его определения, биохимики широко использовали данный метод для решения ряда важных проблем этой науки. Советские ученые А. М. Петрунькина и М. Л. Петрунькин (1928), М. А. Лисицин (1931), Х. Ш. Казаков (1957) и ряд зарубежных исследователей показали, что связывание алкалоидов с белками в организме зависит от рН среды.

Чтобы понять механизм связывания алкалоидов с белковыми веществами, кратко остановимся на описании некоторых свойств белков. Белковые вещества являются амфотерными соединениями. В зависимости от рН среды они могут диссоциировать как кислоты и как основания. При определенном значении рН среды число положительных и отрицательных зарядов в белке становится одинаковым. В этом случае суммарный заряд белка будет равным нулю и белок становится неподвижным в электрическом поле. Значение рН, при котором белковые вещества и другие амфотерные соединения не имеют заряда и не передвигаются в электрическом поле, называется *изоэлектрической точкой*.

Изоэлектрическая точка белковых веществ зависит от их природы. Так, изоэлектрической точке сывороточного альбумина соответствует $\text{pH}=4,8$, β -глобулина — $5,2$, γ -глобулина — $6,4$, фибриногена — $5,4$, пепсина — $1,0$ и т. д. При рН, находящемся выше изоэлектрической точки, белок имеет отрицательный заряд. По мере возрастания рН среды отрицательный заряд белков увеличивается. При рН ниже изоэлектрической точки белки имеют положительный заряд.

При диссоциации алкалоидов их ионы приобретают положительный заряд. Белки, имеющие отрицательный заряд при рН выше изоэлектрической точки, с катионами алкалоидов образуют соединения или комплексы. В живом организме имеются необходимые условия для взаимодействия белковых веществ с алкалоидами. Кровь имеет $\text{pH}=7,35\ldots 7,40$, ткани организма тоже имеют слабощелочную реакцию. При этих значениях рН белки крови и тканей организма, имеющие отрицательный заряд, связываются с алкалоидами. Таким образом, алкалоиды связываются с белками при рН, находящемся выше их изоэлектрической точки.

Позднее установлено, что не только алкалоиды, но и органические синтетические азотсодержащие вещества основного характера связываются с белками при рН выше их изоэлектрической точки. Вопрос о связывании представителей других классов химических соединений с белками до сих пор изучен недостаточно.

Большая роль в связывании алкалоидов в организме принадлежит альбумину, который содержится в крови в количествах, больших, чем другие белковые вещества. Так, например, в сыворотке крови из общего количества белков на долю альбумина приходится около 60 %. Альбумин также содержится в различных органах и тканях организма. Кроме альбумина с алкалои-

дами и некоторыми азотистыми веществами основного характера связываются и другие белковые вещества.

Несмотря на успехи, достигнутые в области изучения влияния рН среды на связывание различных ядов с белками и другими веществами, условия разложения соединений белков с алкалоидами и другими ядами долгое время были не изучены.

В. Ф. Крамаренко с сотрудниками установлено, что соединения белковых веществ с большинством алкалоидов, их синтетических аналогов и других азотистых соединений основного характера разлагаются кислотами при $\text{pH} = 2 \dots 3$. Эти данные послужили основанием для выбора рН извлекающих жидкостей (подкисленной воды или подкисленного спирта), с помощью которых производится изолирование алкалоидов и других органических оснований из биологического материала. Согласно методам, которые в настоящее время применяются в химико-токсикологическом анализе для изолирования алкалоидов и других азотистых оснований, извлекающие жидкости подкисляют до $\text{pH} = 2,5 \dots 3,0$. При этих значениях рН происходит разрушение связей между белками и алкалоидами, а также другими азотистыми основаниями, которые в виде солей переходят в вытяжки из биологического материала.

§ 3. ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ИЗВЛЕКАЮЩИХ ЖИДКОСТЕЙ НА ИЗОЛИРОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ И ДРУГИХ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Применяемые в химико-токсикологическом анализе методы выделения алкалоидов и других азотистых оснований из биологического материала основаны на изолировании этих веществ подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом. Степень изолирования указанных веществ, количество и природа примесей, переходящих из биологического материала в вытяжки, зависят от состава извлекающих жидкостей.

К извлекающим жидкостям, применяемым для изолирования ядовитых веществ из биологического материала, предъявляется ряд требований. Эти жидкости должны хорошо проникать в клетки и ткани биологического материала; разрушать связи между ядами и белковыми веществами в тканях; хорошо растворять соли ядовитых веществ, которые образуются в биологическом материале под влиянием кислот, входящих в состав извлекающих жидкостей; растворять как можно меньшие количества примесей, переходящих из биологического материала в вытяжки.

Способность извлекающих жидкостей, применяемых для изолирования ядовитых веществ, проникать в ткани трупов, подлежащих исследованию на наличие ядов, зависит от содержимого клеток и тканей исследуемого биологического материала. Известно, что во внутриклеточной жидкости содержится около 50, а во внеклеточной — около 20 % воды. В мышцах находится 75—78, а в печени — 70—75 % воды. В связи с наличием большого

количества воды в клетках и тканях органов трупов в эти клетки могут проникать вода и смешивающиеся с водой органические растворители. Проникновению в биологический материал органических растворителей, несмешивающихся с водой, препятствует вода, находящаяся в клетках и тканях органов трупов. Поэтому органические растворители, несмешивающиеся с водой, не пригодны или малоприспособны для изолирования токсических веществ из органов трупов. Они могут применяться для извлечения физиологически активных веществ из высушенного растительного материала и других объектов, содержащих незначительное количество влаги.

На степень изолирования алкалоидов и других азотистых соединений основного характера из биологического материала оказывает влияние природа кислоты, применяемой для подкисления воды и этилового спирта. В зависимости от природы кислоты, содержащейся в извлекающей жидкости, ядовитые вещества, находящиеся в биологическом материале, превращаются в нем в соли этой кислоты. Чем лучше растворяются соли ядовитых веществ в извлекающей жидкости, тем легче изолируются эти яды из биологического материала. Это можно показать на примере морфина. Ацетат морфина хорошо растворяется в воде (1 : 2,5). Хуже растворяются в воде тартрат (1 : 10), затем сульфат (1 : 21) и гидрохлорид (1 : 40) морфина. В этиловом спирте лучше растворяется гидрохлорид и ацетат морфина (1 : 100), чем сульфат и тартрат (1 : 1000) этого алкалоида.

Неодинаковой растворимостью солей морфина в воде и этиловом спирте объясняется различная степень изолирования этого алкалоида из биологического материала указанными извлекающими жидкостями. При изолировании морфина водой, подкисленной серной кислотой, из биологического материала выделяются большие количества этого алкалоида, чем при изолировании его этиловым спиртом, подкисленным винной или серной кислотой.

В некоторых источниках литературы указывается на непригодность минеральных кислот для подкисления воды и этилового спирта, применяемых для изолирования алкалоидов из биологического материала. Это мотивируется тем, что минеральные кислоты могут разлагать алкалоиды, являющиеся сложными эфирами, а также гидролизовать белковые вещества, содержащиеся в биологическом материале, загрязняя алкалоидные вытяжки продуктами гидролиза белков (пептидами, аминокислотами и др.).

Известно, что при выделении алкалоидов и других токсических веществ из биологического материала его настаивают с подкисленной водой (при $\text{pH} = 2 \dots 3$) в течение двух-трех часов. Экспериментальные данные показывают, что за такое время не происходит гидролиз биологического материала и алкалоидов, являющихся сложными эфирами. Даже для частичного гидролиза белков требуются относительно жесткие условия (более высокая

концентрация кислоты и длительное нагревание). Поэтому растворы разбавленных минеральных кислот, имеющие $pH=2...3$, как и растворы органических кислот с таким же pH , могут применяться для изолирования алкалоидов (в том числе и сложных эфиров) из биологического материала.

Возникают определенные затруднения при выборе извлекающей жидкости для изолирования метаболитов из биологического материала. Большинство ядовитых веществ в организме подвергается биотрансформации. В результате этого ядовитые вещества, поступившие в организм, частично или полностью превращаются в их метаболиты. Поэтому для установления причин отравлений в ряде случаев необходимо производить обнаружение и количественное определение не только ядовитых веществ, но и их метаболитов.

Растворимость большинства ядовитых веществ в подкисленной воде или в подкисленном этиловом спирте отличается от растворимости их метаболитов в указанных извлекающих жидкостях. Поэтому иногда трудно подобрать извлекающую жидкость, обеспечивающую совместное изолирование ядовитых веществ и их метаболитов из одной навески биологического материала. В этих случаях ряд авторов рекомендуют производить изолирование ядовитых веществ и их метаболитов из двух навесок биологического материала. Из одной навески изолируют ядовитое вещество, а из другой — метаболиты.

§ 4. ВЛИЯНИЕ ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДЫ И ПОДКИСЛЕННОГО СПИРТА НА ИЗВЛЕЧЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ, ПЕРЕХОДЯЩИХ В ВЫТЯЖКИ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

При изолировании ядовитых веществ подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом в вытяжки из биологического материала совместно с ядовитыми веществами переходят примеси белков, продуктов их гидролиза (пептидов, аминокислот), липидов и ряда других соединений.

Состав и количественное содержание примесей, переходящих в вытяжки, зависят от состава и степени гнилостного разложения биологического материала, от природы извлекающей жидкости, pH среды и от некоторых других факторов.

Из биологического материала в подкисленную воду совместно с ядовитыми веществами переходят примеси белковых веществ (главным образом альбуминов), некоторых аминокислот и других соединений. Известно, что в дистиллированной воде белковые вещества растворяются в незначительных количествах. От прибавления к воде кислот или оснований растворимость белковых веществ повышается. Таким образом, подкисление воды, применяемой для изолирования ядовитых веществ, способствует увеличению количества белковых веществ в вытяжках из биологического материала. Гидратация молекул белковых веществ также повышает их растворимость в воде. В результате гидратации

молекул некоторых белковых веществ они содержат «связанную» воду, которая иногда составляет 30—50 % их массы. Гидратированные молекулы белковых веществ легче переходят в водные растворы, чем негидратированные.

В подкисленную воду переходят и отдельные аминокислоты, являющиеся продуктами гидролиза белковых веществ в трупах. Некоторые из этих аминокислот растворяются в подкисленной воде. С увеличением длины углеродной цепи в молекулах аминокислот растворимость их в воде понижается, а растворимость в этиловом спирте повышается. Поэтому в кислые водные вытяжки из биологического материала в основном переходят аминокислоты, имеющие относительно короткую цепь углеродных атомов.

Липиды, в виду их нерастворимости в воде, практически не переходят в кислые водные вытяжки из биологического материала. В подкисленный этиловый спирт из биологического материала в основном переходят липиды, часть белковых веществ, некоторые аминокислоты и другие примеси.

К липидам относится группа веществ, содержащихся в клетках организма и растворяющихся в органических растворителях (этиловом спирте, диэтиловом эфире, хлороформе и др.). Липиды практически не растворяются в воде. К числу липидов относятся: жиры, жирные кислоты, воски, алифатические спирты, фосфолипиды, липопротеиды, холестерин и ряд других веществ.

За небольшим исключением белковые вещества не растворяются в этиловом спирте. Под влиянием этилового спирта и других органических растворителей, смешивающихся с водой (метиловый спирт, ацетон и др.), происходит денатурация белков. От прибавления этилового спирта к биологическому материалу понижается степень гидратации белковых веществ, уменьшается их растворимость.

Растворимость белковых веществ и их осаждение в значительной степени зависят от диэлектрической проницаемости растворителей. Диэлектрическая проницаемость этилового спирта ($D=24$) ниже, чем у воды ($D=80$). При понижении диэлектрической проницаемости растворителей силы притяжения между молекулами растворенных веществ возрастают. В результате этого под влиянием этилового спирта происходит агрегация молекул белковых веществ, понижается их растворимость и происходит выпадение в осадок.

Кроме природы растворителей, их диэлектрической проницаемости и pH среды на растворимость белковых веществ влияет ионная сила растворов, зависящая от концентрации электролитов в этих растворах. О влиянии электролитов на растворимость белковых веществ указано ниже (см. гл. V, § 5).

При изолировании ядовитых веществ подкисленным спиртом может происходить денатурация белковых веществ на поверхности кусочков биологического материала. В результате этого создаются затруднения для проникновения этилового спирта

в биологический материал и для практически полного извлечения из него исследуемых веществ этим спиртом.

До настоящего времени остается не изученным вопрос о загрязнении вытяжек, полученных при настаивании гнилостного биологического материала с подкисленной водой и подкисленным этиловым спиртом. Это объясняется тем, что в гнилостном биологическом материале содержится значительное число продуктов гниения, принадлежащих к различным классам химических соединений (см. гл. II, § 17). Число и состав этих соединений зависят от сроков и условий гниения биологического материала. При изолировании токсических веществ из гнилостного биологического материала продукты гниения в зависимости от их растворимости могут переходить как в подкисленную воду, так и в подкисленный этиловый спирт.

Многие продукты гнилостного разложения биологического материала дают такие же реакции, как и некоторые ядовитые вещества. Поэтому при исследовании гнилостного биологического материала на наличие ядовитых веществ требуется тщательная очистка водных и спиртовых вытяжек от примесей, являющихся продуктами гниения объектов биологического происхождения.

§ 5. ОЧИСТКА ВЫТЯЖЕК ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ОТ ПРИМЕСЕЙ

Вытяжки, полученные настаиванием биологического материала с подкисленной водой или с подкисленным этиловым спиртом, всегда содержат определенное количество примесей белковых веществ, аминокислот, липидов и других соединений, мешающих обнаружению и количественному определению ядовитых веществ, находящихся в этих вытяжках. В связи с этим вытяжки из биологического материала подвергают очистке от примесей.

Известно несколько способов очистки вытяжек. Для этой цели применяется фильтрование, центрифугирование, осаждение, экстракция и ряд физико-химических методов.

Фильтрование и центрифугирование. Для очистки вытяжек от механических загрязнений (мелких частичек биологического материала) применяют фильтрование. Однако через поры фильтров могут проходить более мелкие частицы твердых веществ, размер которых меньше диаметра пор фильтров. Кроме этого, материалом фильтров могут адсорбироваться определенные количества ядовитых веществ, которые выделяют из биологического материала. Учитывая указанные выше недостатки фильтрования, как метода очистки вытяжек от примесей, для этой цели применяют метод центрифугирования.

Осаждение примесей. Примеси, переходящие из биологического материала в вытяжки, которые проходят через поры фильтров и не осаждаются при центрифугировании, могут осаждаться соответствующими реактивами. Ряд реактивов применяют не только для очистки вытяжек из биологического материала, но

и для осаждения белковых и других веществ из крови. К числу таких реактивов относятся: трихлоруксусная, вольфрамовая, метафосфорная кислоты; некоторые гетерополикислоты (фосфорно-вольфрамовая, фосфорно-молибденовая) и другие вещества. При этом фосфорно-вольфрамовая и фосфорно-молибденовая кислоты осаждают белки и пептиды, а трихлоруксусная кислота осаждает белки, но не осаждает пептиды.

Ряд белковых веществ осаждается под влиянием температуры. При повышении температуры приблизительно до 40 °С растворимость большинства белков возрастает (из этого правила имеются исключения). При дальнейшем повышении температуры происходит денатурация белковых веществ, понижается их растворимость, в результате чего они выпадают в осадок. Такой способ очистки вытяжек применяется при выделении алкалоидов из биологического материала по методу Стаса — Отто.

Как отмечалось выше, от прибавления этилового и метилового спиртов, ацетона и других органических растворителей, смешивающихся с водой, понижается растворимость белковых веществ. В результате этого они могут выпадать в осадок.

Одним из эффективных методов освобождения вытяжек из биологического материала от белковых веществ и других примесей является высаливание. Эффективность высаливания зависит от концентрации и природы электролитов, прибавляемых к растворам или вытяжкам из биологического материала.

При низких концентрациях нейтральные электролиты повышают растворимость многих белковых веществ. Этот эффект не зависит от природы применяемой соли, но зависит от ее концентрации и заряда ионов, входящих в состав соли. Соли, содержащие двухвалентные ионы, повышают растворимость белков лучше, чем соли, состоящие из одновалентных ионов. Повышение растворимости белковых веществ под влиянием низких концентраций электролитов объясняется изменением степени диссоциации ионизированных (карбоксильных, фенольных, сульфгидрильных) групп белков.

С повышением концентрации солей, прибавляемых к вытяжкам, растворимость белков понижается, а при дальнейшем прибавлении этих солей белковые вещества могут выпадать в осадок.

По данным литературы, высаливание является одним из эффективных методов осаждения примесей из вытяжек, полученных при настаивании гниlostного биологического материала с подкисленной водой.

Высаливание используется не только для повышения или понижения растворимости белковых веществ. В химико-токсикологическом анализе высаливание может применяться и для повышения степени экстракции многих ядовитых веществ из водных растворов (см. гл. III, § 1).

Осаждение белковых веществ из вытяжек можно производить путем изменения рН среды. При рН, соответствующем изоэлектрической точке белка, он не несет суммарного заряда. Поэтому

при указанном рН между соседними молекулами белка отсутствует электростатическое отталкивание. В результате этого происходит слипание молекул белка и выпадение его в осадок. При значениях рН выше или ниже изоэлектрической точки белка его молекулы имеют суммарный заряд одного знака, и поэтому выпадение белка в осадок не происходит.

Все перечисленные выше методы осаждения примесей до некоторой степени позволяют освободить вытяжки из биологического материала от белковых и других веществ. С помощью метода, основанного на осаждении примесей соответствующими реагентами (фосфорно-вольфрамовой, фосфорно-молибденовой кислотами и др.), можно очистить вытяжки не только от белковых веществ, но и от некоторых других азотсодержащих соединений. Однако некоторые примеси из вытяжек невозможно осадить с помощью перечисленных выше методов.

Необходимо отметить, что методы очистки вытяжек, основанные на осаждении примесей, имеют и некоторые недостатки. Осадки примесей могут адсорбировать на своей поверхности отдельные, подлежащие исследованию, токсические вещества. Адсорбция токсических веществ осадками примесей может быть одной из причин потерь исследуемых веществ в ходе химико-токсикологического анализа.

Экстракция примесей из вытяжек. В химико-токсикологическом анализе для очистки вытяжек из биологического материала метод экстракции применяется более часто, чем другие методы. При помощи метода экстракции можно очистить вытяжки от липидов, аминокислот, продуктов их декарбоксилирования и деаминарования, а также от ряда других примесей. Экстракция примесей из вытяжек успешно проходит только тогда, когда правильно выбран несмешивающийся с водой органический растворитель и установлено соответствующее значение рН среды, из которой извлекают примеси. При неправильно выбранном рН среды совместно с примесями может экстрагироваться и определенное количество исследуемого вещества. Экстракция примесей должна производиться при таком значении рН среды, при котором не экстрагируются исследуемые вещества, находящиеся в вытяжках.

Применение физико-химических методов для очистки вытяжек. В последнее время в химико-токсикологическом анализе для очистки вытяжек из биологического материала от примесей внедряются некоторые физико-химические методы. Для этой цели применяются методы ионообменной хроматографии, гель-хроматографии, молекулярной адсорбционной хроматографии на колонках и др. Методы хроматографии на бумаге, в тонких слоях сорбентов, а также методы электрофореза в основном используются для обнаружения токсических веществ, находящихся в вытяжках из биологического материала. В ряде случаев эти методы пригодны для обнаружения исследуемых веществ в вытяжках без предварительной очистки их от примесей.

§ 6. ЭКСТРАКЦИЯ АЛКАЛОИДОВ И ДРУГИХ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ВЫТЯЖЕК

В современном химико-токсикологическом анализе экстракция является одним из основных методов выделения алкалоидов и других токсических веществ из вытяжек, биологических жидкостей (мочи, крови), промывных вод желудка и ряда других объектов. Теоретические основы методов экстракции описаны выше (см. гл. III, § 1).

Алкалоиды и другие токсические вещества, изолированные из биологического материала, долгое время подразделяли на две группы: вещества, экстрагирующиеся органическими растворителями, несмешивающимися с водой, из кислых вытяжек, и вещества, экстрагирующиеся теми же растворителями из подщелоченных вытяжек. Однако такое подразделение ядовитых веществ на две группы является условным. Большинство ядовитых веществ, изолируемых из биологического материала подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом, в определенной степени экстрагируется несмешивающимися с водой органическими растворителями как из кислой, так и из щелочной среды.

Впервые на кафедре токсикологической и аналитической химии Львовского медицинского института, а затем и на ряде кафедр других институтов изучена зависимость степени экстракции свыше пятидесяти алкалоидов, их синтетических аналогов и других ядовитых веществ от рН среды и природы органических растворителей.

Влияние рН среды и природы органических растворителей на экстракцию некоторых алкалоидов приведено в табл. 5.

Данные, приведенные в табл. 5, подтверждают известное правило, согласно которому большинство алкалоидов экстрагируется органическими растворителями из щелочной среды. Однако почти все алкалоиды в определенной степени экстрагируются и из кислых растворов.

Для каждого алкалоида имеется область значений рН, при которой он экстрагируется несмешивающимися с водой органическими растворителями в максимальных количествах. В дальнейшем этот интервал значений рН будем называть *областью максимума экстракции*. Известны алкалоиды (колхицин, кофеин, наркотин, теобромин и др.), область максимума экстракции которых находится в кислой среде или на границе кислой и щелочной сред. Однако в определенных количествах эти алкалоиды экстрагируются и из щелочной среды. Алкалоиды, область максимума экстракции которых находится в щелочной среде, частично экстрагируются и из кислой среды. Область максимума экстракции некоторых алкалоидов зависит и от природы органических растворителей, применяемых для извлечения этих веществ из водных растворов и алкалоидных вытяжек из биологического материала.

Таблица 5

Зависимость степени экстракции некоторых алкалоидов от pH среды и природы органических растворителей

| Алкалоид | Органический растворитель | pH начала экстракции | Интервал pH, соответствующий максимуму экстракции | Максимальное количество экстрагируемого алкалоида, % | Автор |
|-------------|---------------------------|----------------------|---|--|------------------|
| Анабазин | Хлороформ | 1,9 | 9,7—11,7 | 94—95 | Банк С. И. |
| | Дихлорэтан | 1,9 | 9,7—11,7 | 61—71 | |
| | Диэтиловый эфир | 2,4 | 9,2—11,7 | 21—23 | |
| | Бензол | 3,5 | 9,7—11,7 | 60—70 | |
| Галантамин | Хлороформ | 3,0 | 8,0—10,0 | 97—99 | Михно В. В. |
| | Дихлорэтан | 4,0 | 9,0—10,0 | 91—94 | |
| | Диэтиловый эфир | 5,0 | 10,0—11,0 | 37—38 | |
| | Бензол | 5,0 | 9,0—10,0 | 84—88 | |
| Кокаин | Хлороформ | 3,0 | 7,0—8,5 | 80—83 | Крамаренко В. Ф. |
| | Диэтиловый эфир | 4,0 | 8,0—8,5 | 57—62 | |
| | Бензол | 4,0 | 7,0—8,5 | 68—70 | |
| Колхицин | Хлороформ | 1,5 | 4,0—8,0 | 90—96 | Светличная В. И. |
| | Дихлорэтан | 1,5 | 4,0—7,0 | 91—93 | |
| | Бензол | 1,5 | 4,0—8,0 | 20—25 | |
| Кофеин | Хлороформ | 1,8 | 4,0—5,5 | 96—98 | Шкадова А. И. |
| | Дихлорэтан | 1,8 | 4,0—5,5 | 82—86 | |
| | Диэтиловый эфир | 1,8 | 4,0—5,5 | 3—4 | |
| Наркотин | Хлороформ | 1,0 | 4,0—7,0 | 91—93 | Рокач З. С. |
| | Дихлорэтан | 1,0 | 5,0—7,0 | 76—78 | |
| | Диэтиловый эфир | 2,4 | 5,0—7,0 | 83—85 | |
| Платифиллин | Хлороформ | 4,0 | 9,0—12,0 | 91—94 | Егорова Э. И. |
| | Дихлорэтан | 5,0 | 9,0—12,0 | 90—93 | |
| | Диэтиловый эфир | 6,0 | 9,0—12,0 | 66—70 | |
| Секуренин | Хлороформ | 3,0 | 7,0—9,0 | 43—47 | Михно В. В. |
| | Дихлорэтан | 3,0 | 7,0—9,0 | 48—50 | |
| | Диэтиловый эфир | 4,0 | 9,0—10,0 | 45—46 | |
| Скополамин | Хлороформ | 5,0 | 8,8—10,5 | 88—90 | Акопян О. А. |
| | Диэтиловый эфир | 6,7 | 9,8—10,5 | 40—43 | |
| | Бензол | 4,9 | 9,0—10,0 | 76—78 | |
| Теобромин | Хлороформ | 2,1 | 4,0—7,0 | 32—37 | Шкадова А. И. |
| | Дихлорэтан | 2,1 | 6,1—8,0 | 12—22 | |
| | Диэтиловый эфир | 2,1 | 4,0—7,0 | 4—6 | |

Исследователями установлено, что указанные выше закономерности экстракции касаются не только алкалоидов, но и их синтетических аналогов, являющихся азотсодержащими органическими веществами основного характера.

Для обеспечения полноты извлечения алкалоидов и других азотсодержащих органических соединений основного характера из растворов необходимо экстрагировать их при рН, находящемся в области максимума экстракции, пользуясь органическими растворителями, обеспечивающими извлечение максимальных количеств этих веществ.

Степень экстракции токсических веществ, не обладающих основными или кислотными свойствами, в основном зависит от природы органических растворителей и не зависит (или мало зависит) от рН среды.

Расчет степени экстракции, константы распределения и числа повторных экстракций, необходимых для практически полного извлечения исследуемых веществ из растворов, следует производить при помощи формул, приведенных выше (см. гл. III, § 1).

§ 7. ОБНАРУЖЕНИЕ ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ, ИЗОЛИРУЕМЫХ ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ ИЛИ ПОДКИСЛЕННЫМ ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ

К числу ядовитых веществ, которые изолируются из биологического материала подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом, в основном относятся алкалоиды, их синтетические аналоги и некоторые другие вещества. Для обнаружения алкалоидов применяют реакции осаждения, цветные реакции, физические, физико-химические методы анализа, а в ряде случаев проводят фармакологические пробы.

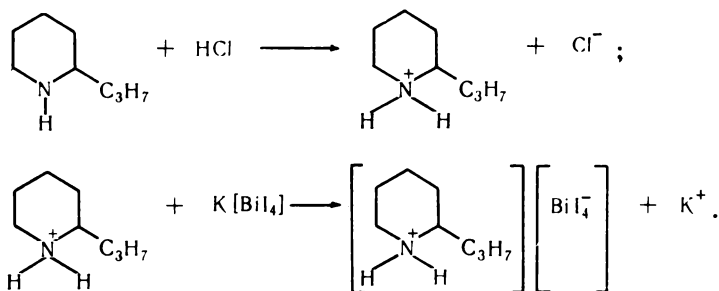
Реакции осаждения. Переведение алкалоидов и их синтетических аналогов в осадки является одним из методов обнаружения этих веществ в химико-токсикологическом анализе. С этой целью применяются реактивы группового осаждения алкалоидов. К таким реактивам относятся: некоторые комплексные соединения, гетерополикислоты, таннин, пикриновая, пикролоновая кислоты и др. К комплексным соединениям, являющимся реактивами группового осаждения алкалоидов, относятся: реактив Бушарда (раствор иода в иодиде калия), реактив Драгендорфа (тетраиодвисмутат калия), реактив Майера (тетраиодмеркуроат калия), платинохлористоводородная кислота и др. Из гетерополикислот в качестве реактивов группового осаждения алкалоидов и аминов применяются: фосфорно-молибденовая кислота (реактив Зонншейна), фосфорно-вольфрамовая кислота (реактив Шейблера), кремневольфрамовая кислота (реактив Бертрана) и др.

Почти все реактивы группового осаждения с алкалоидами, их синтетическими аналогами и другими органическими веществами основного характера дают аморфные осадки.

При использовании гетерополикислот и органических кислот в качестве реактива группового осаждения алкалоидов и их синтетических аналогов с исследуемыми веществами образуются соответствующие соли. Если в качестве реактивов группового осаждения на указанные вещества применяются комплексные соединения (реактивы Бушарда, Майера, Драгендорфа и др.), то образуются осадки, являющиеся ионными ассоциатами.

В реактивах группового осаждения алкалоидов, которые представляют собой комплексные соединения, анионами являются ацидокомплексы (см. гл. VI, § 12). Эти анионы в кислой среде с алкалоидами образуют ионные ассоциаты, которые выпадают в осадок.

Образование ионных ассоциатов алкалоидов с одним из реактивов группового осаждения алкалоидов (реактивом Драгендорфа) на примере кониина можно представить следующим уравнением:



Реактивы группового осаждения алкалоидов также дают осадки с белковыми веществами и продуктами их гидролиза. Таким образом, реакции токсических веществ с реактивами группового осаждения алкалоидов являются не специфичными. Эти реакции могут быть использованы в качестве предварительных проб на наличие алкалоидов и других азотсодержащих органических веществ основного характера, выделенных из биологического материала. При положительных результатах этих проб необходимо проводить дальнейшее исследование веществ, выделенных из биологического материала, на наличие отдельных алкалоидов и других азотистых оснований с помощью соответствующих реакций и методов. Поэтому в химико-токсикологическом анализе большое значение имеют отрицательные результаты реакций с реактивами группового осаждения алкалоидов. При отрицательных результатах этих реакций из плана химико-токсикологического анализа можно исключить исследование алкалоидов и других азотистых оснований.

Только в редких случаях алкалоиды и некоторые азотистые вещества основного характера с реактивами группового осаждения образуют характерной формы кристаллические осадки. Об-

разование таких осадков может быть использовано для обнаружения соответствующих алкалоидов и других веществ по форме кристаллов их осадков с групповыми реактивами.

Выполнение реакций осаждения. Несколько капель хлороформной вытяжки из щелочной среды наносят на предметное стекло и при комнатной температуре выпаривают досуха. Сухой остаток на предметном стекле растворяют в 1—2 каплях 0,01 н. раствора соляной кислоты. Рядом с этим раствором на предметное стекло наносят каплю одного из реактивов группового осаждения алкалоидов. Эти капли соединяют друг с другом при помощи стеклянной палочки. Появление осадка или мути указывает на наличие в исследуемом растворе алкалоидов или других азотсодержащих органических веществ основного характера.

Цветные реакции. Для обнаружения алкалоидов в основном используются цветные реакции. Химизм большинства этих реакций не изучен. Реактивы, применяемые для обнаружения алкалоидов при помощи цветных реакций, относятся к различным классам химических соединений. Для этой цели применяются концентрированные серная и азотная кислоты, а также смеси концентрированной серной кислоты с другими соединениями. Значительную группу реактивов, применяемых для обнаружения алкалоидов, составляют органические вещества.

С концентрированной серной кислотой дают окраску наркотин (желто-зеленая окраска, через несколько суток переходящая в вишнево-красную), тебаин (крово-красная окраска, переходящая в желтую) и другие алкалоиды. С концентрированной азотной кислотой дают окраску бруцин (крово-красная окраска, переходящая в оранжевую, а затем в желтую), морфин (крово-красная окраска, переходящая в оранжево-желтую) и некоторые другие алкалоиды.

Для обнаружения алкалоидов и других азотистых оснований применяют реактив Эрсмана (смесь концентрированной азотной и серной кислот), реактив Манделина (концентрированная серная кислота, содержащая ванадиевую кислоту), реактив Марки (концентрированная серная кислота, содержащая формальдегид), реактив Фреде (концентрированная серная кислота, содержащая молибденовую кислоту) и др. Приготовление этих реактивов приведено в Приложении 1. Реакции отдельных алкалоидов с этими реактивами приводятся в табл. 6.

Выполнение цветных реакций. Часть хлороформной вытяжки из щелочной среды вносят в фарфоровые чашки или в углубления на фарфоровых пластинках. Хлороформ выпаривают досуха. На сухие остатки наносят по капле соответствующих реактивов. При положительных реакциях проводят контрольные опыты с растворами чистых препаратов.

Кроме перечисленных выше реактивов, дающих окраску с алкалоидами и другими веществами этой группы ядов, для обнаружения токсических веществ в химико-токсикологическом анализе применяются многие органические соединения. Реакции этих

Таблица 6

**Цветные реакции обнаружения некоторых алкалоидов и других соединений
(по М. Д. Швайковой)**

| Исследуемые вещества | Окраска, возникающая при взаимодействии с реактивами | | | |
|----------------------|--|---|---|--|
| | Манделина | Марки | Фреде | Зрдмана |
| Апоморфин | Сине-зеленая | Фиолетовая, переходящая в черно-зеленую | Грязно-зеленая, переходящая в синюю | Красная |
| Бруцин | Красная, переходящая в желтую | | Красная, переходящая в желтую | Красная, переходящая в желтую |
| Героин | Фиолетовая | Красная, переходящая в фиолетовую | Фиолетовая, переходящая в грязно-зеленую, а затем в розовую | |
| Дионин | Зеленая | Синяя, переходящая в сине-фиолетовую | Зеленая, переходящая в синюю | |
| Кодеин | Зеленая, переходящая в синюю | Зеленая с сине-ватным оттенком | Зеленая, переходящая в сине-ватную | |
| Морфин | Фиолетовая | Фиолетовая | Фиолетовая | Красная, переходящая в желтую |
| Наркотин | Красная, переходящая в бурую, а затем в фиолетовую | Фиолетовая, переходящая в зеленую, а затем в желтую | Сине-зеленая, при нагревании переходящая в вишнево-красную | Красная, переходящая в фиолетово-красную |
| Папаверин | Сине-фиолетовая | Фиолетовая | Зеленая | Красная |
| Стрихнин | Фиолетовая, переходящая в сине-фиолетовую, затем в красную | | | |
| Тебанин | | | Кроваво-красная, переходящая в желтую | Кроваво-красная, переходящая в желтую |

соединений с ядовитыми веществами приведены ниже при описании способов обнаружения соответствующих токсических веществ.

Микрористаллоскопические реакции. Для обнаружения ряда алкалоидов и других токсических веществ в химико-токсикологическом анализе применяют микрористаллоскопические реакции. Эти реакции основаны на осаждении исследуемых веществ с помощью соответствующих реактивов и на определении формы образующихся кристаллов.

При использовании микрористаллоскопических реакций для идентификации токсических веществ могут возникнуть определенные затруднения. Главным затруднением является то, что форма образующихся кристаллов зависит от многих факторов, к числу которых относятся: концентрация исследуемого вещества, концентрация реактива, соотношение объемов растворов исследуемого вещества и реактива, температура, рН среды, наличие примесей, полиморфизм образующихся кристаллов и т. д. (см. гл. III, § 2). В связи с указанным выше трудно учесть влияние такого большого числа факторов на форму образующихся кристаллов. Поэтому микрористаллоскопические реакции должны выполнять лица, имеющие необходимые знания в области кристаллохимии и кристаллографии.

Физические и физико-химические методы. В химико-токсикологическом анализе для обнаружения алкалоидов и других веществ, которые извлекаются из биологического материала подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом, применяется ряд физических и физико-химических методов. Для этой цели используются методы хроматографии на бумаге, в тонких слоях сорбентов, газожидкостной хроматографии, спектроскопии в УФ- и ИК-областях, электрофореза, микродиффузии и др. Условия обнаружения отдельных токсических веществ с помощью перечисленных выше методов описаны в соответствующих разделах этой книги.

Фармакологические (физиологические) пробы. Некоторые ядовитые вещества при действии на организм животных вызывают характерные физиологические реакции. Так, например, атропин, введенный в глаз кошки, вызывает расширение зрачка. После нанесения раствора никотина на спинку лягушки она принимает характерную позу. То же касается и стрихнина. При нанесении его на спинку лягушки появляются тетанические судороги, а затем лягушка принимает позу, характерную для действия стрихнина.

Фармакологические испытания ядовитых веществ, выделенных из биологического материала и хорошо очищенных с помощью соответствующих методов, должны выполнять специалисты — фармакологи, имеющие специальные познания в этой области и владеющие техникой эксперимента.

§ 8. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ПОДКИСЛЕННОЙ ВОДОЙ ИЛИ ПОДКИСЛЕННЫМ СПИРТОМ

Количественное определение токсических веществ, выделенных из биологического материала, является заключительным этапом химико-токсикологического анализа. Количественное определение токсических веществ производится после их идентификации. При идентификации могут быть обнаружены токсические вещества, которые приняты умершим перед смертью в терапевтических дозах (с лечебной целью) и не были причиной отравления. Дозу яда, поступившего в организм, можно оценить только на основании результатов количественного определения.

В химико-токсикологическом анализе для количественного определения токсических веществ, выделенных из биологического материала и других объектов, применяются чувствительные фотокolorиметрические, спектрофотометрические, газохроматографические и некоторые другие методы. Ввиду малой чувствительности гравиметрических и титриметрических методов они практически не применяются в химико-токсикологическом анализе. Выделенные из биологического материала вещества, которые подвергаются количественному определению, должны быть хорошо очищены от белковых соединений, продуктов их разложения, образующихся в трупном материале, и от других примесей.

Несмотря на большое значение результатов количественного определения ядовитых веществ, выделенных из биологического материала, для решения вопроса об отравлениях в ряде случаев результаты этих определений могут быть занижены. Это объясняется рядом причин.

Токсические вещества в организме в определенной степени подвергаются метаболизму. Вещества, вызвавшие отравление, неравномерно распределяются в органах и тканях организма. В одних органах эти вещества находятся в больших количествах, чем в других, а в некоторых органах и тканях эти вещества могут отсутствовать. Поэтому результаты химико-токсикологического анализа зависят от правильного выбора органов и тканей, направляемых на исследование. Ядовитые вещества в организме связываются с белковыми и другими соединениями. Количество выделяемых веществ, переходящих в вытяжки из биологического материала, зависит от применяемого метода выделения токсических веществ из соответствующих объектов. Количество токсических веществ, выделенных из биологического материала, зависит и от степени гнилостного разложения исследуемых объектов. Влияние указанных выше факторов на выделение токсических веществ необходимо учитывать при оценке результатов количественного определения ядов, выделенных из биологического материала в ходе химико-токсикологического анализа.

§ 9. МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ОСНОВАННЫЙ НА ИЗОЛИРОВАНИИ ИХ ЭТИЛОВЫМ СПИРТОМ, ПОДКИСЛЕННЫМ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ

Первый метод выделения алкалоидов из биологического материала, основанный на изолировании этих веществ этиловым спиртом, подкисленным щавелевой кислотой, предложил Стас. Затем этот метод модифицировал Отто. В литературе описан ряд недостатков этого метода (см. § 1). Учитывая недостатки метода Стаса — Отто, он не применяется в современном химико-токсикологическом анализе, а применяется ряд модификаций указанного метода. Одна из них приводится ниже.

100 г тщательно измельченного биологического материала вносят в широкогорлую колбу вместимостью 500 мл, заливают этиловым (96°) спиртом до покрытия им твердых частиц исследуемого объекта. Смесь биологического материала и этилового спирта подкисляют 10 %-м спиртовым раствором щавелевой кислоты. Содержимое колбы периодически перемешивают стеклянной палочкой. Через некоторое время проверяют pH содержимого колбы¹ и при необходимости прибавляют 10 %-й спиртовой раствор щавелевой кислоты до pH=2...3.

Колбу слегка закрывают пробкой, оставляют на сутки в теплом месте (25—30 °C) при периодическом перемешивании ее содержимого. После этого кислую спиртовую вытяжку сливают с биологического материала. Настаивание биологического материала с новыми порциями этилового спирта, подкисленного 10 %-м раствором щавелевой кислоты до pH=2...3, производят еще 3—4 раза (в течение суток каждый раз).

Кислые спиртовые вытяжки из биологического материала соединяют и переносят в фарфоровую чашку. Биологический материал переносят на фильтр и промывают этиловым спиртом. Этиловый спирт, которым промывают биологический материал, присоединяют к полученным вытяжкам. Объединенные спиртовые вытяжки упаривают до густоты сиропа на водяной бане, нагретой до 40 °C. К сиропообразной жидкости при перемешивании стеклянной палочкой по каплям прибавляют этиловый спирт (96°) до прекращения выпадения примесей в осадок. Образовавшийся осадок отфильтровывают, фильтр промывают этиловым спиртом. Фильтрат снова упаривают на водяной бане до густоты сиропа, как указано выше. Из сиропообразного остатка примеси осаждают этиловым спиртом. Упаривание спиртовых фильтратов и осаждение примесей этиловым спиртом из сиропообразной жидкости проводят многократно (до прекращения осаждения примесей от прибавления этилового спирта).

¹ В связи с тем что этиловый спирт подавляет диссоциацию щавелевой кислоты, для измерения pH содержимого колбы берут 5 капель жидкости, находящейся в колбе, выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 5 капель воды и определяют pH раствора универсальной индикаторной бумагой.

К очищенной таким образом сиропообразной жидкости прибавляют 25 мл воды. Если при этом образуется осадок, его отфильтровывают.

Кислую водно-спиртовую жидкость переносят в делительную воронку, прибавляют 10—15 мл хлороформа и легко взбалтывают в течение 5 мин, а затем отделяют хлороформную вытяжку. Кислую водно-спиртовую жидкость еще 2—3 раза взбалтывают с новыми порциями хлороформа (по 10—15 мл). Хлороформные вытяжки из кислой водно-спиртовой жидкости соединяют и исследуют на наличие ядовитых соединений, экстрагирующихся органическими растворителями из кислой среды.

Оставшуюся в делительной воронке кислую жидкость подщелачивают 25 %-м раствором аммиака до $\text{pH}=9\ldots 10$. Из этой подщелоченной жидкости алкалоиды и другие токсические вещества 3—4 раза экстрагируют новыми порциями хлороформа (по 10—15 мл). Хлороформные вытяжки соединяют и исследуют на наличие алкалоидов и некоторых других токсических веществ основного характера.

Описанный выше метод выделения токсических веществ из биологического материала, основанный на изолировании их этиловым спиртом, подкисленным щавелевой кислотой, является трудоемким. Для выделения токсических веществ из биологического материала с помощью этого метода требуется 8—10 рабочих дней. На один анализ расходуется около 500 мл этилового спирта. В связи с большим количеством операций, связанных с осаждением примесей из вытяжек, в ходе химико-токсикологического анализа могут теряться определенные количества ядовитых веществ, адсорбирующихся примесями.

Несмотря на указанные выше недостатки метода изолирования токсических веществ подкисленным этиловым спиртом, этот метод является эффективным для выделения ядовитых соединений из гнилостного биологического материала.

§ 10. МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ОСНОВАННЫЙ НА ИЗОЛИРОВАНИИ ИХ ВОДОЙ, ПОДКИСЛЕННОЙ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТОЙ

В современном химико-токсикологическом анализе для изолирования алкалоидов и других токсических веществ из биологического материала используется вода, подкисленная щавелевой кислотой. На применении этой извлекающей жидкости основан метод выделения алкалоидов по А. А. Васильевой. Этот метод сыграл определенную роль в развитии химико-токсикологического анализа в нашей стране. Однако метод А. А. Васильевой имеет и ряд недостатков (см. гл. V, § 1). Из-за наличия недостатков оригинальный метод А. А. Васильевой в настоящее время не применяется в химико-токсикологическом анализе. Ниже приводится описание современного метода выделения алкалоидов и других токсических веществ из биологического материала, основанный на изолировании их водой, подкисленной щавелевой кислотой.

100 г мелко измельченного трупного материала вносят в колбу вместимостью 500 мл. Трупный материал заливают 200 мл воды, подкисленной насыщенным водным раствором щавелевой кислоты до $\text{pH}=2,0\ldots 2,5$. Смесь биологического материала и подкисленной воды оставляют на 2 ч при периодическом перемешивании содержимого колбы. После указанного времени кислую водную вытяжку сливают с трупного материала, который еще раз в течение часа настаивают с водой, подкисленной щавелевой кислотой до $\text{pH}=2,5$, а затем кислую водную вытяжку сливают с трупного материала. Кислые водные вытяжки соединяют и процеживают через двойной слой марли. Процеженную вытяжку подвергают центрифугированию. Надосадочную жидкость из центрифужного стакана переносят в делительную воронку. Эту жидкость 3—4 раза взбалтывают с новыми порциями хлороформа (по 15—20 мл). Хлороформные вытяжки из кислой среды соединяют и исследуют на наличие токсических веществ, которые экстрагируются хлороформом из кислой среды.

Оставшуюся в делительной воронке кислую водную вытяжку подщелачивают 25 %-м раствором аммиака до $\text{pH}=10$ и 3—4 раза взбалтывают с хлороформом (порциями по 15—20 мл). Хлороформные вытяжки из щелочной среды соединяют и исследуют на наличие алкалоидов, их синтетических аналогов и других органических веществ основного характера.

Описанный выше метод, основанный на изолировании токсических веществ водой, подкисленной щавелевой кислотой, имеет ряд преимуществ перед методом изолирования этих веществ этиловым спиртом, подкисленным той же кислотой. При изолировании алкалоидов и других токсических веществ подкисленной водой в несколько раз сокращается время анализа. Для выделения токсических веществ с помощью этого метода не требуется применение этилового спирта. Однако описанный выше метод изолирования токсических веществ непригоден для выделения из биологического материала соединений, нерастворимых в подкисленной воде. Кроме этого, данный метод ограниченно пригоден для выделения токсических веществ из загнившего биологического материала.

§ 11. МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ОСНОВАННЫЙ НА ИЗОЛИРОВАНИИ ИХ ВОДОЙ, ПОДКИСЛЕННОЙ СЕРНОЙ КИСЛОТОЙ

Воду, подкисленную серной кислотой, для изолирования алкалоидов из биологического материала впервые применил Г. Драгендорф в 1865 г. В связи с рядом недостатков (см. гл. V, § 1) метод Драгендорфа не нашел широкого применения в химико-токсикологическом анализе.

В. Ф. Крамаренко изучил основные причины потерь алкалоидов при выделении их из биологического материала по методу Драгендорфа и по ряду других методов. При этом установлено,

что частичная потеря алкалоидов в ходе химико-токсикологического анализа объясняется связыванием этих веществ с биологическим материалом. Потери алкалоидов также могут быть в результате неправильного выбора рН извлекающей жидкости, применяемой для изолирования этих веществ из биологического материала, а также в результате неправильного выбора рН среды при очистке полученных вытяжек и при экстракции алкалоидов из предварительно очищенных вытяжек.

Учитывая результаты указанных исследований, В. Ф. Крамаренко предложил описанный ниже метод выделения алкалоидов из биологического материала. (100 г измельченных органов трупов вносят в стакан вместимостью 250—500 мл и заливают 0,02 н. раствором серной кислоты с таким расчетом, чтобы твердые частицы биологического материала были покрыты этой жидкостью. Содержимое стакана перемешивают стеклянной палочкой и с помощью универсального индикатора проверяют рН среды. Если рН среды превышает 2,5, то к смеси биологического материала и подкисленной воды по каплям прибавляют 20 %-й раствор серной кислоты до рН-2,5. Содержимое стакана оставляют на 2 ч при периодическом перемешивании, а затем процеживают через марлю. Твердые частицы биологического материала еще дважды настаивают с новыми порциями 0,02 н. раствора серной кислоты, доводя рН до 2,5 и настаивая в течение часа.

Кислые водные вытяжки из биологического материала соединяют, переносят в стакан для центрифугирования вместимостью 200 мл и центрифугируют. Надосадочную жидкость сливают, а остаток в центрифужном стакане перемешивают стеклянной палочкой и заливают 20—30 мл 0,2 н. раствора серной кислоты. Содержимое центрифужного стакана настаивают в течение 2 ч и центрифугируют. Надосадочную жидкость присоединяют к ранее полученной надосадочной жидкости. Объединенные надосадочные жидкости (центрифугат А) подвергают дальнейшему исследованию.

1. При исследовании загнившего биологического материала на наличие токсических веществ к центрифугату А прибавляют кристаллический сульфат аммония до насыщения жидкости этим электролитом. Через 1—2 ч образующийся осадок примесей отделяют от жидкости центрифугированием. Надосадочную жидкость сливают с осадка и проверяют степень кислотности этой жидкости. При необходимости жидкость доводят до рН=2,0...2,5 прибавлением 10 %-го раствора серной кислоты. Подкисленную до рН=2,0...2,5 жидкость дважды взбалтывают с диэтиловым эфиром (по 40 мл). Эфирные вытяжки, содержащие примеси, отделяют от кислой водной фазы и в дальнейшем не исследуют.

Кислую водную фазу подщелачивают 20 %-м раствором гидроксида натрия до рН=8,5...9,0 и 3 раза взбалтывают с хлороформом (объем хлороформа, взятый для каждой экстракции, должен быть в три раза меньше объема водной фазы). Хлороформные вытяжки соединяют, профильтровывают и на водяной

бане отгоняют хлороформ до небольшого объема (10—15 мл). Оставшийся хлороформ выпаривают на воздухе досуха. Сухой остаток растворяют в 10 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты. В полученном растворе определяют наличие алкалоидов.

Если раствор сухого остатка в 0,1 н. растворе соляной кислоты имеет бурую окраску или содержит окрашенные взвешенные частицы, то его 1—2 раза взбалтывают с равным объемом изоамилового спирта. Этот спирт, содержащий примеси, отделяют от кислой водной фазы, в которой определяют наличие алкалоидов и других токсических веществ.

2. При исследовании незагнившего биологического материала осаждение примесей из вытяжек сульфатом аммония не производится. Центрифугат А дважды взбалтывают с диэтиловым эфиром по 30 мл. Эфирные вытяжки отделяют и в дальнейшем не исследуют. Кислую водную фазу подщелачивают 20 %-м раствором гидроксида натрия до $pH=8,5\ldots 9,0$ и 3 раза взбалтывают с хлороформом (объем хлороформа для каждой экстракции должен быть в 3 раза меньше, чем объем водной фазы). Хлороформные вытяжки соединяют и хлороформ отгоняют на водяной бане до небольшого объема (10—15 мл). Оставшийся хлороформ на воздухе выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 10 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты. В полученном растворе определяют наличие алкалоидов и других токсических веществ.

3. В тех случаях, когда биологический материал подвергают исследованию на наличие ядовитых веществ, экстрагирующихся из кислых водных вытяжек, центрифугат А доводят 20 %-м раствором гидроксида натрия до $pH=4\ldots 5$ и 3 раза взбалтывают с хлороформом (объем хлороформа должен быть в 3 раза меньше, чем объем водной фазы). Хлороформные вытяжки соединяют и отгоняют хлороформ, как указано выше. Сухой остаток растворяют в 10 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты. В этом растворе определяют наличие ядовитых веществ, экстрагирующихся из кислой среды.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какой принцип положен в основу классификации токсикологически важных веществ на группы в химико-токсикологическом анализе?
2. Как влияет pH среды на связывание алкалоидов и других азотистых оснований с белковыми веществами?
3. Как влияет pH среды на разложение соединений белковых веществ с алкалоидами и другими азотистыми основаниями?
4. Как влияют pH среды и анионы кислот, входящих в состав извлекающих жидкостей, на изолирование алкалоидов и других азотистых оснований из биологического материала?
5. Как влияет природа растворителей (воды и этилового спирта) и pH среды на загрязнение вытяжек из биологического материала белковыми веществами и продуктами их разложения?
6. Какие способы очистки вытяжек из биологического материала от примесей применяются в современном химико-токсикологическом анализе?
7. Как влияет pH среды и природа органических растворителей на экстракцию алкалоидов из водных растворов и алкалоидных вытяжек?
8. Чем объясняются заниженные выходы алкалоидов и некоторых других токсических веществ из биологического материала?

9. Как проводится изолирование алкалоидов и других азотистых соединений из биологического материала водой, подкисленной щавелевой или серной кислотой, а также этиловым спиртом, подкисленным щавелевой кислотой?
10. Почему нельзя изолировать алкалоиды из биологического материала настаиванием с его органическими растворителями, не смешивающимися с водой?

ВЕЩЕСТВА, ЭКСТРАГИРУЕМЫЕ ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ ИЗ КИСЛЫХ ВОДНЫХ ВЫТЯЖЕК

К этой группе токсических веществ относятся барбитураты, производные ксантина, отдельные алкалоиды и некоторые другие ядовитые соединения.

§ 12. БАРБИТУРАТЫ И МЕТОДЫ ИХ ИССЛЕДОВАНИЯ

В современной медицине применяется большое число барбитуратов (производных барбитуровой кислоты). Барбитураты представляют собой одну из групп веществ, имеющих большое токсикологическое значение. Сама барбитуровая кислота (малонилмочевина) не применяется в медицине, зато широко используются ее производные.

Барбитуровая кислота со щелочами образует соли. Кислотные свойства барбитуровой кислоты обусловлены наличием атомов водорода в —NH— группах, находящихся рядом с карбонильной группой —CO— .

Применяемые в медицине барбитураты являются 5,5-замещенными (барбитал, барбитал, фенобарбитал и др.) и 1,5,5-замещенными (гексенал, гексабарбитал, бензонал и др.) барбитуровой кислоты.

Выделение барбитуратов из биологического материала

Для выделения барбитуратов из биологического материала долгое время применялись методы, которые были разработаны для выделения алкалоидов (см. гл. V, § 9—11). В последние десятилетия для выделения барбитуратов из объектов биологического происхождения предложен ряд специальных методов, которые описаны ниже.

Изолирование барбитуратов водой, подкисленной щавелевой кислотой. Оптимальные условия изолирования барбитуратов из биологического материала водой, подкисленной щавелевой кислотой, и способ очистки полученных вытяжек разработала М. Д. Швайкова с сотрудниками. Согласно этому методу, в коническую колбу или стакан вносят 100 г тщательно измельченных органов трупов, прибавляют 200 мл воды, подкисляют насыщенным водным раствором щавелевой кислоты до $\text{pH}=2$ (по универсальному индикатору) и оставляют на 2 ч при частом перемешивании. Затем содержимое колбы переносят в стакан для центрифугирования вместимостью 500 мл и центрифугируют в течение

30 мин (3000 об/мин). Центрифугат сливают с осадка и процеживают через ватный тампон. Процеженную жидкость собирают в делительную воронку и проверяют рН этой жидкости. В случае необходимости жидкость доводят до рН=2. Содержимое делительной воронки взбалтывают с тремя порциями хлороформа (по 20, 15 и 15 мл) в течение 5 мин. Если образуется эмульсия, то ее разрушают центрифугированием.

Хлороформные вытяжки соединяют, доводят хлороформом до 50 мл и переносят в делительную воронку, в которую прибавляют 25 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия, и взбалтывают. Водную фазу отделяют от хлороформной вытяжки. Эту вытяжку взбалтывают с двумя порциями воды по 1,5 мл. Первую и вторую порции воды (по 1,5 мл), которыми промывали хлороформные вытяжки, присоединяют к щелочной водной фазе. Потом водную фазу подкисляют соляной кислотой до рН=2, вносят в делительную воронку и взбалтывают с двумя новыми порциями хлороформа (по 20 мл) в течение 5 мин. Хлороформные вытяжки соединяют и доводят хлороформом до 50 мл. В этих вытяжках определяют наличие и количественное содержание барбитуратов.

Изолирование барбитуратов водой, подкисленной серной кислотой. Метод выделения барбитуратов из биологического материала, основанный на изолировании этих веществ водой, подкисленной серной кислотой, разработала В. И. Попова. Согласно этому методу, биологический материал настаивают с водой, подкисленной серной кислотой (рН=2...3). Полученные вытяжки освобождают от примесей методом гель-хроматографии. Для этой цели используется гель сефадекса G=25.

В стакан вносят 100 г измельченного биологического материала, прибавляют 80 мл 0,02 н. раствора серной кислоты, перемешивают и проверяют рН среды. При необходимости смесь доводят до рН=2...3 (по универсальному индикатору) 30 %-м раствором серной кислоты. Смесь биологического материала и подкисленной воды настаивают в течение 2 ч при частом перемешивании. Затем вытяжку сливают, а биологический материал еще 2 раза настаивают с новыми порциями 0,02 н. раствора серной кислоты (по 80 мл) в течение 1 ч. Кислые водные вытяжки соединяют, процеживают через сложенную в три слоя марлю и центрифугируют в течение 25—30 мин.

Надосадочную жидкость (центрифугат) сливают с осадка и очищают от примесей методом гель-хроматографии. Этот метод обеспечивает хорошую очистку барбитуратов, выделенных из биологического материала.

После очистки вытяжек из биологического материала с помощью метода гель-хроматографии получают большие объемы элюатов, в одном миллилитре которых содержатся малые количества барбитуратов. Поэтому барбитураты, находящиеся в элюатах, подвергают экстракционному концентрированию. С этой целью объединенные кислые элюаты 3 раза взбалтывают с новыми порциями хлороформа (по 50 мл) в течение 7 мин. Хлороформ-

ные вытяжки, полученные после каждой экстракции, соединяют и на водяной бане при 70 °С отгоняют из них 120—130 мл хлороформа. Оставшуюся упаренную хлороформную вытяжку при комнатной температуре выпаривают досуха. Сухие остатки используют для идентификации и количественного определения барбитуратов при помощи соответствующих реакций и методов.

Изолирование барбитуратов подщелоченной водой. Подщелоченную воду для изолирования барбитуратов из биологического материала впервые применил П. Валов. Для осаждения примесей, переходящих из биологического материала в вытяжки, он использовал вольфрамат натрия. В настоящее время известно несколько модификаций метода Валова. Одна из модификаций метода Валова, предложенная М. Д. Швайковой с сотрудниками, приводится ниже.

В стакан или в коническую колбу вносят 100 г измельченного биологического материала, прибавляют 180 мл воды и 20 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия. Содержимое стакана (или колбы) оставляют на 30 мин при частом перемешивании, а затем центрифугируют в течение 30 мин (3000 об/мин). От осадка отделяют надосадочную жидкость (центрифугат), к которой прибавляют 120 мл 10 %-го раствора вольфрамата натрия и 1 н. раствор серной кислоты (до $\text{pH}=2$). Жидкость нагревают на кипящей водяной бане в течение 20 мин, а затем подвергают центрифугированию (30 мин). Центрифугат сливают с осадка и процеживают через ватный тампон, смоченный водой. Процеженную жидкость собирают в делительную воронку. Тампон промывают водой (10 мл). Промывную воду тоже выливают в делительную воронку. К процеженной жидкости прибавляют равный объем диэтилового эфира и взбалтывают в течение 15 мин. Эфирный слой отделяют и взбалтывают с 50 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия. Щелочной водный слой отделяют, подкисляют 25 %-м раствором серной кислоты до $\text{pH}=2$ и взбалтывают с равным объемом диэтилового эфира. Полученную при этом эфирную вытяжку используют для обнаружения и количественного определения барбитуратов.

Обнаружение барбитуратов

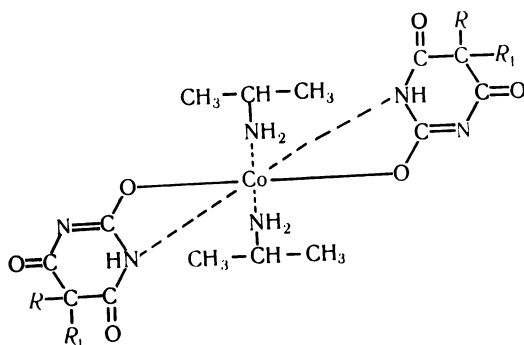
Для обнаружения барбитуратов применяются цветные реакции, реакции осаждения, микрокристаллоскопические реакции, методы хроматографии, УФ- и ИК-спектроскопии и др.

Предварительная проба. Для обнаружения барбитуратов в моче применяют предварительную пробу, основанную на реакции этих веществ с ацетатом кобальта и гидроксидом лития.

В делительную воронку вносят 50 мл мочи, к которой по каплям прибавляют 10 %-й раствор серной кислоты до $\text{pH}=4\ldots 5$ и 50 мл диэтилового эфира. Содержимое делительной воронки взбалтывают. После разделения фаз отделяют эфирную вытяжку. Водную фазу еще раз взбалтывают с 50 мл диэтилового эфира.

Эфирные вытяжки соединяют и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 1 мл хлороформа. К хлороформному раствору прибавляют 2 капли свежеприготовленного 1 %-го раствора ацетата кобальта в метиловом спирте и несколько капель свежеприготовленного 1 %-го раствора гидроксида лития в метиловом спирте. После прибавления каждой капли указанных реактивов жидкость взбалтывают. Появление голубой окраски указывает на наличие барбитуратов в моче.

Реакция барбитуратов с изопропиламином и солями кобальта. Для обнаружения барбитуратов Парри (1924) предложил реакцию, основанную на взаимодействии этих веществ с солями кобальта и аммиаком. Позднее другие исследователи аммиак заменили изопропиламином. При взаимодействии барбитуратов с изопропиламином и солями кобальта образуются внутрикомплексные соединения:



Выполнение реакции. К 2 мл хлороформного раствора исследуемого вещества прибавляют 0,3 мл 1 %-го раствора ацетата кобальта в безводном этиловом спирте и 1 мл 5 %-го раствора изопропиламина в этиловом спирте. При наличии барбитуратов появляется фиолетовое окрашивание. Вместо этилового спирта можно использовать метиловый спирт.

Реакция с солями кобальта и щелочами. Цвиккер (1931) установил, что от прибавления хлорида кобальта и гидроксида бария к барбитуратам образуется окрашенное соединение. В 1932 г. Цвиккер вместо гидроксида бария применил гидроксид калия. Другие исследователи вместо гидроксида бария применяли гидроксид лития.

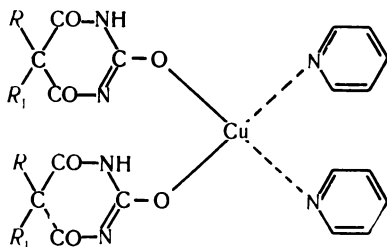
Выполнение реакции. Исследуемое вещество или остаток, полученный после выпаривания вытяжек из соответствующих объектов, растворяют в 0,2—0,5 мл абсолютного этилового спирта. К этому раствору прибавляют 1—2 капли 1 %-го раствора ацетата кобальта в абсолютном этиловом спирте и 1—2 капли 1 %-го раствора гидроксида калия в абсолютном этиловом спирте. При наличии барбитуратов появляется розовая или красная окраска.

Выполнению этой реакции мешает вода, которая разлагает окрашенное соединение. Поэтому при выполнении указанной реакции используют реактивы, растворенные в абсолютном этиловом или метиловом спирте. Оттенок и интенсивность окраски зависят от применяемого спирта, что объясняется различной сольватирующей способностью образовавшихся соединений этими спиртами. Указанную реакцию дают некоторые гидантоины, сульфаниламидные препараты, пурины, пиримидины и др.

Реакция с пиридином и солями меди. При взаимодействии барбитуратов с пиридином и солями меди образуются трудно-растворимые комплексные соединения.

Под влиянием пиридина происходят енолизация и частичная ионизация барбитуратов. Пиридин с ионами меди образует положительно заряженный комплексный ион $[Cu(Py)]^{2+}$.

При взаимодействии комплекса пиридина с ионами меди и ионизированными молекулами барбитуратов образуется внутримолекулярное соединение:



Минеральные кислоты разлагают это соединение.

Осадки, образующиеся при взаимодействии барбитуратов с солями меди и пиридином, могут быть аморфными и кристаллическими.

Выполнение реакции. На предметное стекло наносят несколько капель раствора исследуемого вещества в хлороформе и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 2 капли 10 %-го раствора аммиака и 1—2 капли реактива (раствор сульфата меди в аммиаке и пиридине). При наличии барбитуратов через 10—15 мин появляются кристаллические или аморфные осадки.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 53).

Мурексидная реакция. Для обнаружения барбитуратов предложено несколько вариантов мурексидной реакции. Один из вариантов этой реакции приводится ниже.

В фарфоровую чашку к сухому остатку, полученному после выпаривания вытяжек из биологического материала, или к небольшому количеству сухого вещества прибавляют 3 капли 3 %-го раствора пероксида водорода и 3 капли реактива, содержащего соль Мора и хлорид аммония. Содержимое чашки выпаривают, сухой остаток нагревают до появления белых паров. После охлаждения прибавляют 3 капли 6 н. раствора аммиака.

При наличии некоторых барбитуратов и тиобарбитуратов появляется розовая окраска.

Мурекидную реакцию дают барбамил, барбитал, фенобарбитал, этаминал-натрий и тиопентал. Не дают этой реакции гексенал, гексобарбитал и циклобарбитал (В. И. Попова).

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 51).

Выделение кислотной формы барбитуратов. На предметное стекло наносят несколько капель раствора барбитурата в хлороформе, который выпаривают при комнатной температуре. После выпаривания исследуемого раствора на то же место наносят следующую каплю этого раствора, который также выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в одной капле концентрированной серной кислоты. Через 3—5 мин после охлаждения раствора рядом с ним наносят каплю воды. Затем эти капли соединяют при помощи капилляра. Через 10—20 мин (а при малых количествах барбитуратов через 1—2 ч) появляются кристаллические осадки. Для каждого барбитурата кристаллы имеют определенную форму.

Гадамер, а также К. П. Стюарт и А. Стольман указывают, что многие барбитураты могут находиться в нескольких полиморфных модификациях. Поэтому при идентификации барбитуратов по форме кристаллов необходимо учитывать возможность появления нескольких кристаллических форм одного и того же вещества.

Реакция с хлорцинкидом. На предметное стекло наносят несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1 каплю раствора хлорцинкида. Через 10—15 мин под микроскопом наблюдают форму образовавшихся кристаллов. При наличии барбитуратов (барбамил, барбитал, бутобарбитал, этаминал) в исследуемом растворе появляются кристаллические осадки.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 60).

Реакция со смесью растворов хлорида железа и иодида калия. На предметное стекло наносят несколько капель раствора исследуемого вещества в хлороформе. Этот раствор выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю реактива. Через 10—15 мин под микроскопом наблюдают форму образовавшихся кристаллов, которые появляются при наличии ряда барбитуратов (барбамил, бутобарбитал, фенобарбитал, этаминал).

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 57).

Реакция с динодокупратом калия в растворе иода. На предметное стекло к сухому остатку, полученному после выпаривания раствора исследуемого вещества, прибавляют каплю реактива. При наличии барбитуратов (барбамил, бутобарбитал, этаминал) образуются кристаллические осадки.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 11).

Реакция с подкисленным спиртовым раствором иодида калия. На предметное стекло к сухому остатку, полученному при выпаривании

ривании исследуемого раствора, наносят 2 капли реактива. При наличии барбитуратов (барбитал, бутобарбитал, гексенал, этаминал) через 10—15 мин появляются кристаллические осадки.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 16).

Реакция с роданином 6Ж. При взаимодействии роданина 6Ж с солями барбитуратов (барбамил, гексенал, этаминал-натрий) образуются окрашенные ионные ассоциаты, экстрагируемые четыреххлористым углеродом.

Выполнение реакции. В делительную воронку вносят 0,1 мл раствора исследуемого вещества, прибавляют 0,2 мл 0,1 %-го раствора роданина 6Ж и 1 мл четыреххлористого углерода. Смесь взбалтывают в течение 1 мин. При наличии солей барбитуратов слой четыреххлористого углерода приобретает светло-оранжевую или оранжево-красную окраску.

Эта реакция пригодна для обнаружения барбамила, гексенала и этаминал-натрия в фармакопейных препаратах и в лекарственных смесях (В. И. Попова).

Обнаружение барбитуратов по спектрам поглощения в УФ-области. Описанный ниже метод позволяет обнаружить отдельные барбитураты и определить принадлежность их к соответствующим группам барбитуратов.

К сухому остатку, полученному при выпаривании вытяжек из биологического материала или лекарственных форм, прибавляют 5 мл воды. После растворения сухого остатка полученный раствор фильтруют, затем к фильтрату прибавляют 1 каплю 2 н. раствора аммиака ($\text{pH} \sim 10$) и снимают спектр поглощения. При этом 5,5-замещенные (барбамил, барбитал, бутобарбитал, фенобарбитал, циклобарбитал, этаминал) и 1,5,5-замещенные (гексенал, гексобарбитал) барбитуровой кислоты имеют максимум поглощения при длине волны около 240 нм, а производные тиобарбитуровой кислоты имеют 2 максимума (при 305 и при 255 нм). Если к этому раствору прибавить 1—2 капли 2 н. раствора серной кислоты ($\text{pH} \sim 2$), то максимум поглощения 1,5,5- и 5,5-замещенных барбитуровой кислоты исчезает. В этих условиях для тиобарбитуратов максимумы поглощения смещаются до 290 и 239 нм. После прибавления к указанным растворам 1—2 капель 4 н. раствора гидроксида натрия ($\text{pH} \approx 13$) появляется максимум поглощения 1,5, 5-замещенных барбитуровой кислоты при 240 нм, а для 5,5-производных этой кислоты — при 255 нм. Для тиобарбитуратов появляется максимум при 305 нм, а второй максимум исчезает.

Обнаружение барбитуратов методом хроматографии в тонком слое сорбента. Для обнаружения барбитуратов применяют метод хроматографии в тонком слое сорбента. Этот метод позволяет не только обнаружить отдельные барбитураты, но и отличить их друг от друга.

Способы обнаружения отдельных барбитуратов приведены ниже.

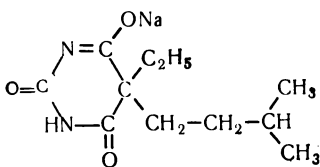
Количественное определение барбитуратов

Для количественного определения барбитуратов, выделенных из биологического материала, применяют фотоколориметрические и спектрофотометрические методы. Один из фотоколориметрических методов количественного определения барбитуратов, разработанный В. И. Поповой, приводится ниже.

Сухие остатки барбитуратов, выделенных из биологического материала методом изолирования этих веществ водой, подкисленной серной кислотой (см. выше), в зависимости от исследуемого барбитурата растворяют в хлороформе или в метиловом спирте. Сухие остатки барбитала, гексенала, фенобарбитала и циклобарбитала растворяют в 6 мл хлороформа, а сухие остатки барбамила и этаминала — в 2 мл метилового спирта. Объемы растворов барбамила и этаминала в метиловом спирте доводят хлороформом до 6 мл. К полученным растворам барбитуратов прибавляют по 5 мл 0,125 %-го раствора ацетата кобальта в метиловом спирте и по 1 мл 50 %-го раствора изопропиламина в метиловом спирте. Оптическую плотность окрашенных в фиолетовый цвет растворов измеряют при помощи фотоэлектроколориметра ФЭК-М (светофильтр зеленый, кювета 20 мм) или с помощью другой марки фотоэлектроколориметра.

В качестве раствора сравнения применяют смесь перечисленных выше реактивов.

§ 13. БАРБАМИЛ



Барбаamil (амитал-натрий, амобарбитал-натрий, амилбарбитал-натрий) — 5-изоамил-5-этилбарбитурат натрия — белый аморфный гигроскопический порошок без запаха. Хорошо растворяется в воде и этиловом спирте, практически нерастворим в диэтиловом эфире, экстрагируется органическими раство-

рителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Барбаamil оказывает снотворное действие, а в более высоких дозах он проявляет наркотические свойства. Этот препарат применяется в качестве успокаивающего и противосудорожного средства. Выпускают его в виде порошков и таблеток; входит в состав таблеток «бромитал», «барбафен» и др.

Метаболизм. Часть барбамила выделяется из организма с мочой в неизмененном виде. Около 45 % барбамила подвергается различным превращениям. В качестве метаболита барбамила является 5-этил-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-барбитуровая кислота, которая выделяется с мочой. В моче обнаружено еще 2 метаболита барбамила, состав которых не установлен.

Обнаружение барбамила

1. Барбамил с изопропиламином и солями кобальта дает фиолетовую окраску.

2. При взаимодействии барбамила с солями кобальта и щелочами появляется розовая или красная окраска.

3. Барбамил дает положительную мурексидную реакцию.

4. Барбамил с родамином 6Ж образует ионный ассоциат, раствор которого в четыреххлористом углероде имеет оранжевую окраску.

5. При действии H_2SO_4 на барбамил выделяется кислотная форма этого препарата, образуется осадок, частицы которого имеют форму пластинок или призм, сгруппированных в виде сфероидов. Предел обнаружения: 21 мкг барбамила в пробе.

6. Хлорцинкиод с барбамилом образует темно-красные или золотистые прямоугольные пластинки или сростки из них. Предел обнаружения: 7 мкг барбамила в пробе.

7. Барбамил со смесью растворов хлорида железа (III) и иодида калия образует кристаллический осадок (призмы или сростки из них) оранжево-коричневого или коричневого цвета. Предел обнаружения: 1,8 мкг барбамила в пробе.

8. Диодокупрат калия в растворе иода с барбамилом образуют призматической формы кристаллы или сростки из них. Предел обнаружения: 2,1 мкг барбамила в пробе. Выполнение перечисленных реакций описано выше (см. гл. V, § 12).

9. **Обнаружение барбамила по УФ-и ИК-спектрам.** Способ обнаружения барбамила по светопоглощению в УФ-области спектра описан выше (см. гл. V, § 12).

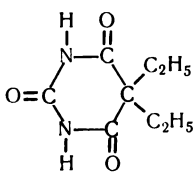
В ИК-области спектра барбамил (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1716, 1689 и 1745 cm^{-1} .

10. **Обнаружение барбамила методом хроматографии.** На хроматографической пластинке (9×12 см), покрытой тонким слоем силикагеля, закрепленным гипсом, отмечают линию старта, на которую наносят каплю хлороформной вытяжки из кислого раствора, а правее на расстоянии 2 см от нее наносят каплю раствора «свидетеля» (0,01 %-й раствор препарата в метиловом спирте). Пятна на пластинке подсушивают на воздухе, а затем пластинку помещают в камеру для хроматографирования, насыщенную парами растворителей (хлороформ-*n*-бутанол-25 %-й раствор аммиака в соотношении 70 : 40 : 5). Когда фронт растворителей поднимется на 10 см выше линии старта, пластинку вынимают из камеры, подсушивают и опрыскивают 0,02 %-м хлороформным раствором дифенилкарбазида, затем раствором сульфата ртути.

При наличии барбамила пятна на хроматограмме приобретают сине-фиолетовую или красно-фиолетовую окраску.

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 3).

Приготовление раствора сульфата ртути (см. Приложение 1, реактив 54).



Барбитал (веронал) -5,5-диэтилбарбитуровая кислота—представляет собой белый кристаллический порошок. В качестве фармацевтического препарата применяется натриевая соль барбитала, которая называется *мединал*. Барбитал растворяется в этиловом спирте (1 : 15), диэтиловом эфире (1 : 40), хлороформе (1 : 75), воде (1 : 160). Он также растворяется в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов. Мединал растворяется в воде (1 : 5), слабо растворяется в этиловом спирте (1 : 600), практически не растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе.

Барбитал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Барбитал применяется в качестве успокаивающего и снотворного средства. Он относится к барбитуратам продолжительного действия. Иногда его назначают больным в смеси с бромидами, амидопирином, антипирином и др. Барбитал по сравнению с другими барбитуратами медленно всасывается из пищевого канала и еще медленнее выделяется из организма. Его можно обнаружить в организме даже через 10 суток после приема.

Метаболизм. Большая часть дозы принятого барбитала выделяется с мочой в неизмененном виде. Незначительная часть дозы этого препарата выделяется с мочой в виде метаболитов, к числу которых относятся: 5-этил-5-β-оксиэтилбарбитуровая кислота, ее глюкуронид и 5-этил-барбитуровая кислота.

Обнаружение барбитала

1. Барбитал с изопропиламином и солями кобальта дает фиолетовую окраску.

2. От прибавления солей кобальта и щелочей к барбиталу появляется розовая или красная окраска.

3. Барбитал дает мурекидную реакцию.

4. После прибавления серной кислоты к барбиталу образуется кислотная форма этого препарата. Под микроскопом наблюдается появление бесцветных прозрачных прямоугольных призм. Предел обнаружения: 80 мкг барбитала в пробе.

5. При взаимодействии барбитала с раствором хлорцинкиода образуются темно-красные, фиолетовые или серовато-розовые прямоугольные пластинки. Предел обнаружения: 4 мкг барбитала в пробе.

6. Барбитал с солями меди и пиридином образует фиолетовые кристаллы, имеющие форму прямоугольников, друз или звездочек. Предел обнаружения: 14 мкг барбитала в пробе.

Выполнение перечисленных реакций описано выше (см. гл. V, § 12).

7. **Обнаружение барбитала по УФ- и ИК-спектрам.** Способ обнаружения барбитала и других барбитуратов по УФ-спектрам описан выше (см. гл. V, § 12);

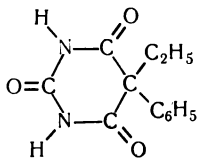
В ИК-области спектра барбитал (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1674, 1754, 1380 и 1707 см^{-1} .

8. **Обнаружение барбитала методом хроматографии.** Для обнаружения барбитала методом хроматографии применяется тот же способ, который описан для обнаружения барбитала (см. гл. V, § 13).

При наличии барбитала на хроматограмме появляются фиолетово-синие или красно-фиолетовые пятна.

§ 15. ФЕНОБАРБИТАЛ

Фенобарбитал (люминал)-5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота — белый кристаллический порошок слабогорького вкуса, растворяется в этиловом спирте (1 : 15), хлороформе (1 : 50), в растворах щелочей, слабо растворяется в воде (1 : 1000).



Фенобарбитал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Фенобарбитал оказывает снотворное, успокаивающее и противосудорожное действие. Он применяется для лечения эпилепсии, хореи и других заболеваний. В малых дозах фенобарбитал применяется при начальных стадиях гипертонической болезни, стенокардии и др. Фенобарбитал, по сравнению с другими барбитуратами, относительно медленно всасывается из пищевого канала и имеет продолжительное действие.

Метаболизм. Фенобарбитал метаболизируется несколькими путями. Основными метаболитами фенобарбитала являются 5-этил-5-*n*-гидроксифенилбарбитуровая кислота, *n*-оксифенилбарбитал. Эти метаболиты частично выделяются с мочой в виде глюкуронидов. Некоторое количество фенобарбитала превращается в *o*-оксифенобарбитал. Обнаружены еще 3 метаболита фенобарбитала, состав которых не изучен. Часть принятой дозы фенобарбитала выделяется с мочой в неизмененном виде.

Обнаружение фенобарбитала

1. При взаимодействии фенобарбитала с изопропиламином и солями кобальта появляется фиолетовая окраска.

2. Фенобарбитал с солями кобальта и щелочью дает розовую или красную окраску.

3. Фенобарбитал можно обнаружить при помощи реакции образования мурексида.

4. От прибавления концентрированной серной кислоты к фенобарбиталу образуется кристаллический осадок кислотной формы этого препарата (бесцветные игольчатые кристаллы, сростки из них, сфероиды). Предел обнаружения: 41 мкг фенобарбитала в пробе.

5. Фенобарбитал со смесью соли железа (III) и иодида калия образует оранжево-коричневые или коричневые кристаллы (призмы и их сростки). Предел обнаружения: 4 мкг фенобарбитала в пробе.

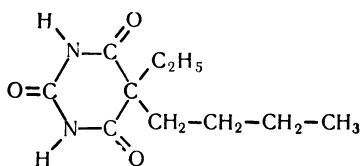
Способы выполнения перечисленных реакций приведены выше (см. гл. V, § 12).

6. **Реакция образования *n*-нитрофенилэтилбарбитуровой кислоты.** Небольшое количество вещества растворяют в 3 мл концентрированной серной кислоты. К этому раствору прибавляют 0,5 г нитрата калия и нагревают в течение 10 мин на кипящей водяной бане. Затем жидкость охлаждают и прибавляют 10 мл воды. При наличии фенобарбитала образуется кристаллический осадок *n*-нитрофенилэтилбарбитуровой кислоты. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта. Высушенный осадок имеет температуру плавления 279 °С. Нитрогруппу в *n*-нитрофенилэтилбарбитуровой кислоте можно восстановить в аминогруппу, а затем *n*-аминофенилэтилбарбитуровую кислоту можно обнаружить при помощи реакции диазотирования. Эта реакция специфична для фенобарбитала, но малочувствительна. Ее можно использовать для обнаружения фенобарбитала в порошках, таблетках и др. Эту реакцию дает и бензонал. Ее не дают барбитураты, не содержащие фенильной группы.

8. **Обнаружение фенобарбитала по УФ- и ИК-спектрам.** Обнаружение фенобарбитала по УФ-спектрам производится так, как и обнаружение других барбитуратов (см. гл. V, § 12). В ИК-области спектра фенобарбитал (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1703, 1756 и 1406 см⁻¹.

9. **Обнаружение фенобарбитала методом хроматографии.** Условия обнаружения фенобарбитала методом хроматографии в тонком слое силикагеля такие же, как и условия обнаружения барбамила (см. гл. V, § 13).

§ 16. БУТОБАРБИТАЛ



Бутобарбитал — 5-бутил-5-этилбарбитуровая кислота — белый кристаллический порошок или белые гранулы слабогорького вкуса, без запаха, растворяется в этиловом спирте (1 : 1), хлороформе (1 : 3), диэтиловом эфире (1 : 10),

слабо растворяется в воде (1 : 250).

Бутобарбитал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Бутобарбитал является барбитуратом средней продолжительности действия на организм. Он входит в состав таблеток «беллоид», который кроме бутобарбитала содержит эрготоксин и сумму алкалоидов белладонны.

Метаболизм. Метаболитом бутобарбитала является 5-(3'-гидроксибутил)-5-этилбарбитуровая кислота.

Обнаружение бутобарбитала

1. При взаимодействии бутобарбитала с изопропиламином и солями кобальта появляется фиолетовая окраска.

2. Бутобарбитал с солями кобальта и щелочами образует соединение, имеющее розовую или красную окраску.

3. При взаимодействии бутобарбитала с пиридином и солями меди образуются фиолетовые сростки в виде сферондов. Предел обнаружения: 16 мкг бутобарбитала в пробе.

4. От прибавления к бутобарбиталу концентрированной серной кислоты образуются кристаллы в виде прозрачных призм и сростков из них. Предел обнаружения: 16 мкг бутобарбитала в пробе.

5. Хлорцинкиод с бутобарбиталом дает ромбической формы кристаллы или сростки из них, имеющие темно-коричневую окраску. Предел обнаружения: 6 мкг бутобарбитала в пробе.

6. При взаимодействии бутобарбитала со смесью хлорида железа (III) и иодида калия образуются призматические кристаллы, имеющие коричневую или оранжевую окраску. Предел обнаружения: 6 мкг бутобарбитала в пробе.

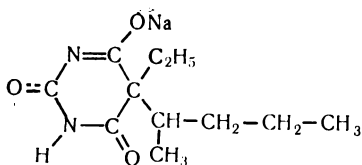
7. Бутобарбитал с диодокупратом калия в растворе иода образует осадок, частицы которого напоминают форму чечевицы. Предел обнаружения: 6 мкг бутобарбитала в пробе.

Выполнение перечисленных реакций описано выше (см. гл. V, § 12).

Обнаружение бутобарбитала по УФ- и ИК-спектрам. Обнаружение барбитуратов, в том числе и бутобарбитала, по спектрам поглощения в УФ-области описано выше (см. гл. V, § 12). В ИК-области спектра бутобарбитал (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1683, 1712 и 1745 см⁻¹.

10. **Обнаружение бутобарбитала методом хроматографии в тонком слое силикагеля.** Для обнаружения бутобарбитала методом хроматографии в тонком слое силикагеля используется та же методика, что и для обнаружения барбитала (см. гл. V, § 13). При наличии бутобарбитала в пробе на хроматографической пластинке появляются фиолетово-синие пятна.

§ 17. ЭТАМИНАЛ-НАТРИЙ



Этаминал-натрий (нембутал, пентобарбитал-натрий, пентал) — 5-этил-5-(2-амил)-барбитурат натрия — представляет собой белый порошок, растворимый в воде и этиловом спирте, практически не растворимый в диэтиловом эфире.

Этаминал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Этаминал по строению и действию близок к барбитаму. Однако этаминал-натрий быстрее разлагается в организме и действует менее продолжительно, чем барбитамил. Этаминал применяется как снотворное средство.

Метаболизм. Этаминал-натрий быстро всасывается из пищевого канала и подвергается метаболизму. Основными метаболитами этаминал-натрия являются: этил-5-(окси-3-метил-1-бутил)-5-барбитуровая кислота, метил-5-(окси-3-метил-1-бутил)-5-барбитуровая кислота, этил-5-(карбокси-3-метил-1-пропил)-5-барбитуровая кислота. Одним из метаболитов этаминал-натрия является мочевины.

Обнаружение этаминал-натрия

1. Этаминал-натрий дает фиолетовую окраску с солями кобальта и изопропиламинном.

2. С солями кобальта и щелочами этаминал-натрий дает розовую окраску.

3. Этаминал-натрий дает реакцию образования мурексида.

4. Этаминал-натрий дает оранжево-красную окраску с родамином 6Ж.

Окрашенное соединение хорошо экстрагируется четыреххлористым углеродом. Эта реакция может быть использована для обнаружения этаминал-натрия в порошках, таблетках и др.

5. После прибавления концентрированной серной кислоты к этаминал-натрию через 10—15 мин образуется осадок (сростки из призматических кристаллов). Предел обнаружения: 5 мкг этаминал-натрия в пробе.

6. При взаимодействии этаминал-натрия с хлорцинкиодом образуется коричневый или оранжево-коричневый кристаллический осадок (призмы или сростки из них). Предел обнаружения: 4 мкг этаминал-натрия в пробе.

7. Этаминал-натрий со смесью хлорида железа (III) и иодида калия дает кристаллический осадок коричневого или оранжево-коричневого цвета (призмы и сростки из них). Предел обнаружения: 0,5 мкг этаминал-натрия в пробе.

Выполнение перечисленных реакций описано выше (см. гл. V, § 12).

8. Обнаружение этаминала-натрия по УФ- и ИК-спектрам.

Этаминал, как и некоторые другие барбитураты, являющиеся производными 5,5-барбитуровой кислоты, определяют по светопоглощению в УФ-области спектра так, как описано выше (см. гл. V, § 12); в ИК-области спектра этаминал (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1685, 1719 и 1744 см^{-1} .

9. Обнаружение этаминала методом хроматографии. На хроматографической пластинке, покрытой закрепленным тонким слоем силикагеля, отмечают линию старта, на которую наносят каплю хлороформной вытяжки из биологического материала или каплю хлороформного раствора исследуемого вещества. Правее на расстоянии 2 см от нее на линию старта наносят каплю раствора «свидетеля» (0,01 %-й раствор препарата в метиловом спирте). Пятна на пластинке подсушивают на воздухе, а затем пластинку вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами растворителей (хлороформ — бензол — ацетон в соотношении 70 : 15 : 15). После того как система растворителей поднимется на 10 см выше линии старта, пластинку вынимают из камеры, подсушивают на воздухе, а затем опрыскивают смесью, состоящей из 0,25 г безводного сульфата меди, 1,5 мл диэтиламина и 48,5 мл метилового спирта. Пластинку дополнительно опрыскивают насыщенным раствором нитрата ртути (I).

При наличии этаминала в пробе на желтом фоне хроматографической пластинки появляются черные пятна ($R_f = 0,58 \dots 0,62$).

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 2).

§ 18. БЕНЗОНАЛ

Бензонал (бензобарбитал) — 1-бензил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота — представляет собой белый кристаллический порошок горького вкуса.

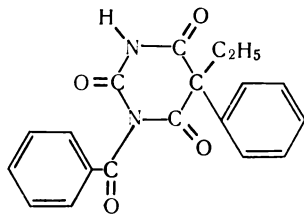
Растворимость. Бензонал трудно растворяется в воде и этиловом спирте, легче — в диэтиловом эфире, хлороформе и диметилформамиде.

Бензонал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Бензонал в основном применяется для лечения судорожных форм эпилепсии. Иногда он применяется для лечения больных, страдающих припадками, не сопровождающимися судорогами.

Метаболизм. Метаболитами бензонала являются бензойная кислота и фенобарбитал, который, в свою очередь, подвергается метаболизму (см. гл. V, § 15). Бензонал и его метаболиты в основном выделяются с мочой.

Выделение бензонала из биологического материала. В стакан вносят 100 г измельченного биологического материала, прибавляют 10 мл раствора соляной кислоты (1 : 1), перемешивают



и прибавляют 50 г сульфата аммония. Содержимое стакана хорошо перемешивают и прибавляют 200 мл смеси равных объемов этилового спирта и хлороформа. Смесь биологического материала с указанными растворителями настаивают в течение 2 ч при постоянном перемешивании. Вытяжку сливают с твердых частиц биологического материала и фильтруют через плотный бумажный фильтр, который затем промывают 5—10 мл смеси этилового спирта и хлороформа (1 : 1). Фильтрат и промывную жидкость переносят в делительную воронку и оставляют для разделения фаз. Водную фазу, насыщенную сульфатом аммония, отделяют и в дальнейшем не исследуют. Слой органических растворителей выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 200 мл горячей воды (порциями по 50 мл), полученную жидкость перемешивают и фильтруют. Фильтрат охлаждают и взбалтывают с тремя порциями хлороформа (20, 15 и 15 мл). Хлороформные вытяжки соединяют и взбалтывают с 10 мл фосфатного буферного раствора ($\text{pH}=7,4$) в течение 5 мин. Хлороформный слой отделяют от водной фазы (раствор А) и фильтруют через небольшой плотный бумажный фильтр, смоченный хлороформом. Фильтрат собирают в мерную колбу вместимостью 50 мл. Объем хлороформной вытяжки доводят хлороформом до метки. Хлороформную вытяжку используют для идентификации и количественного определения бензонала (М. Д. Швайкова с сотр.).

Поскольку бензонал частично разлагается в организме на фенобарбитал и бензойную кислоту, наличие последней определяют в водной фазе (в растворе А). С этой целью водную фазу подкисляют раствором соляной кислоты (1 : 1) до $\text{pH}=2$ и взбалтывают с 10 мл хлороформа. От водной фазы отделяют хлороформную вытяжку, которую исследуют на наличие бензойной кислоты.

Обнаружение бензонала

1. Бензонал с изопропиламином и солями кобальта дает фиолетовую окраску (см. гл. V, § 12).

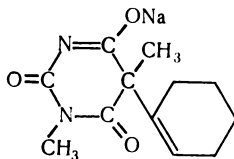
2. С солями кобальта и щелочами бензонал дает сине-фиолетовую окраску (см. гл. V, § 12).

3. Бензонал можно обнаружить по форме кристаллов, которые образуются после прибавления к нему метилового спирта и концентрированной соляной кислоты. С этой целью на предметное стекло, на котором находится сухой остаток этого препарата, наносят каплю смеси равных объемов метилового спирта и концентрированной соляной кислоты. Жидкость на предметном стекле накрывают покровным стеклом. Через несколько минут в поле зрения под микроскопом появляются ромбической формы кристаллы или сростки из них.

4. **Обнаружение методом хроматографии.** Для обнаружения бензонала используется методика, которая применяется для обнаружения барбитала (см. гл. V, § 13). Пятна бензонала на пластинке имеют $R_f=0,40\ldots 0,45$.

§ 19. ГЕКСЕНАЛ

Гексенал (эвипан натрия) — 1,5-диметил-5-(циклогексен-1-ил)-барбитурат натрия — представляет собой натриевую соль гексобарбитала. Это белая или слегка желтоватая пенообразная горькая масса. Под влиянием влаги воздуха гексенал расплывается, а под влиянием углекислого газа — разлагается. Хорошо растворяется в воде, этиловом спирте и хлороформе, слабо — в диэтиловом эфире. Гексенал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.



Применение. Действие на организм. Гексенал проявляет снотворное действие, а в больших дозах он имеет наркотические свойства. Его применяют для наркоза в сочетании с оксидом азота (I), фторотаном и с некоторыми другими веществами. Гексенал и сам может применяться для кратковременного наркоза (продолжительностью 15—20 мин).

Метаболизм. Гексенал относится к барбитуратам короткого периода действия. В организме он подвергается метаболизму несколькими путями. При метаболизме может гидроксилироваться циклогексильная группа гексенала. Образовавшийся при этом продукт гидроксилирования может подвергаться окислению с образованием 3'-кетогексабарбитала. Этот метаболит, в свою очередь, может подвергаться N-деметилованию. Некоторая часть гексенала подвергается метаболизму путем N-деметилирования при атоме азота в третьем положении. В результате этого образуется норгексабарбитал. Определенное количество гексенала, поступившего в организм, метаболизируется путем разрыва цикла барбитуровой кислоты.

Обнаружение гексенала

1. От прибавления солей кобальта и изопропиламина к гексеналу появляется фиолетовая окраска.

2. Гексенал с солями кобальта и щелочью дает розовую или красную окраску.

3. От прибавления концентрированной серной кислоты к гексеналу образуется осадок, состоящий из сrostков игольчатых кристаллов.

4. Гексенал с подкисленным спиртовым раствором иодида калия образует кристаллический осадок.

Способы выполнения перечисленных реакций описаны выше (см. гл. V, § 12).

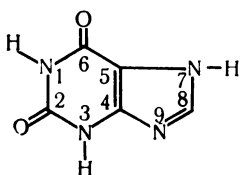
5. **Обнаружение гексенала по УФ-спектрам.** Гексенал в ходе химико-токсикологического анализа выделяется из биологического материала в виде гексобарбитала, который можно обнаружить по спектрам поглощения (см. гл. V, § 12).

В ИК-области спектра гексенал (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1712, 1660, 1390, 1358 см^{-1} .

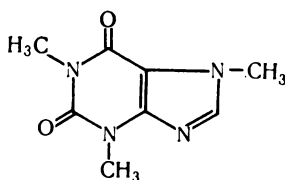
§ 20. ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА

В химико-токсикологическом анализе определенный интерес представляют производные ксантина или так называемые *пурины*. Эти вещества содержат конденсированную кольцевую систему имидазола и пиримидина.

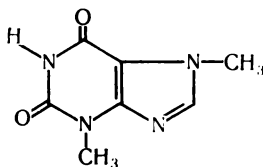
К числу производных ксантина, применяемых в медицине, относятся кофеин, теобромин и теофиллин, которые являются алкалоидами:



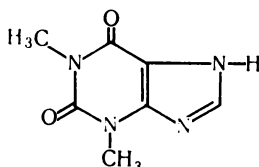
Ксантин
(2,6-диоксипурин)



Кофеин
(1,3,7-триметилксантин)



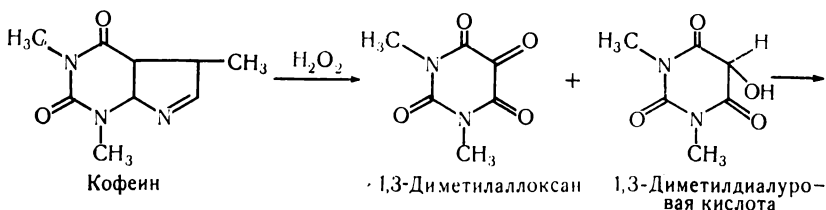
Теобромин
(3,7-диметилксантин)

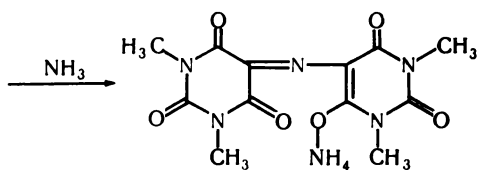


Теофиллин
(1,3-диметилксантин)

Для обнаружения кофеина, теобромина и теофиллина применяют реакцию образования мурексида, реакции группового осаждения алкалоидов, некоторые физико-химические методы и др.

Реакция образования мурексида. При действии окислителей (хлорная вода, бромная вода, пероксид водорода, хлорат калия KClO_3 и др.) и соляной кислоты на производные ксантина образуется смесь производных аллоксана и диалуровой кислоты. От прибавления аммиака к этой смеси образуется метильное производное мурексида (аммонийная соль тетраметилпурпуровой кислоты), имеющее фиолетовую окраску:





Аммонийная соль
тетраметилпурпуровой кислоты

Выполнение реакции. В литературе описано несколько вариантов выполнения мурексидной реакции, некоторые из этих вариантов приводятся ниже:

а) 5—6 капель раствора исследуемого вещества в хлороформе вносят в фарфоровую чашку и при комнатной температуре выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 0,5—1,0 мл бромной воды (насыщенный раствор брома в воде), 2—3 капли соляной кислоты, затем содержащее фарфоровой чашки на водяной бане выпаривают досуха. К полученному остатку, имеющему красную или красно-бурую окраску, прибавляют каплю 25 %-го раствора аммиака. Появление пурпурной или фиолетовой окраски указывает на наличие производных ксантина в растворе;

б) к сухому остатку, полученному после выпаривания хлороформного раствора, прибавляют 2—3 капли концентрированной соляной кислоты и несколько кристалликов хлората калия ($KClO_3$). После перемешивания этой смеси ее выпаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 2 н. раствора аммиака. При наличии кофеина, теобромина, теофиллина или других производных ксантина в пробе появляется пурпурная или фиолетовая окраска.

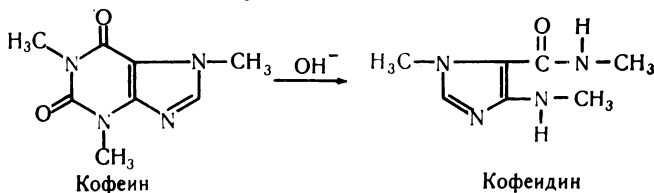
Приготовление бромной воды (см. Приложение 1, реактив 3).

Индивидуальные реакции обнаружения отдельных производных ксантина приведены ниже при описании способов идентификации кофеина, теобромина и теофиллина.

§ 21. КОФЕИН

Кофеин (1,3,7-триметилксантин) принадлежит к числу алкалоидов, содержащихся в кофе, чае и в некоторых других растениях. Кроме кофеина в указанных растениях содержатся и другие производные ксантина (теобромин, теофиллин). Кофеин не только выделяют из растений, но и получают синтетическим путем.

В щелочной среде кофеин разлагается с образованием физиологически неактивного кофеидина:



Основание кофеина растворяется в хлороформе (1 : 7), воде (1 : 60), этиловом спирте (1 : 130), слабо растворяется в диэтиловом эфире.

Кофеин экстрагируется органическими растворителями из кислых и щелочных растворов. Однако максимальные количества кофеина экстрагируются хлороформом при $pH = 4,0-5,5$ (А. И. Шкадова).

Применение. Действие на организм. Кофеин оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему, ослабляет действие снотворных и наркотических средств, повышает возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры. Под влиянием кофеина усиливается сердечная деятельность. В медицине применяются основание кофеина и его растворимые (двойные) соли (кофеин-бензоат натрия, кофеин-салицилат натрия). Кофеин входит в состав многих лекарственных форм (аскофен, пирамеин, цитрамон и др.).

Метаболизм. Кофеин быстро всасывается из пищевого канала. По токсичности кофеин слабее теофиллина, но сильнее теобромина. Кофеин быстро разлагается в организме (примерно 15 % принятой дозы разлагается за 1 ч) путем N-деметилирования и окисления. В результате разложения кофеина образуется ряд метаболитов (1-метилксантин, 7-метилксантин, 1,7-диметилксантин, 1-метилмочевая кислота, 1,3-метилмочевая кислота), которые выделяются с мочой. Только незначительное количество поступившего в организм кофеина выделяется с мочой в неизменном виде.

Обнаружение кофеина

Для обнаружения кофеина используется хлороформная вытяжка из кислых водных растворов.

1. Кофеин дает положительную мурексидную реакцию (см. гл. V, § 20).

2. Кофеин дает осадки с реактивами Драгендорфа, Зонншейна, Шейблера и др.

3. При нагревании (на кипящей водяной бане) раствора кофеина с реактивом Несслера в течение 1—2 мин появляется красно-бурый осадок. Теобромин в этих условиях дает только слабо-коричневую окраску.

4. **Обнаружение кофеина по УФ- и ИК-спектрам.** Раствор кофеина в этиловом спирте имеет максимум поглощения при длине волны, равной 273 нм. В 0,1 н. растворе соляной кислоты кофеин имеет максимум поглощения при длине волны, равной 272 нм. В ИК-области спектра основание кофеина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1695, 1658 и 745 cm^{-1} .

Обнаружение кофеина методом хроматографии. На хроматографической пластинке (12×18 см), покрытой тонким слоем силикагеля, отмечают линию старта, на которую наносят каплю исследуемого раствора, а правее на расстоянии 2 см от нее —

каплю раствора «свидетеля» (0,01 %-й раствор кофеина в хлороформе). Пятна на пластинке подсушивают на воздухе, а затем пластинку помещают в камеру для хроматографирования, пространство которой насыщено парами растворителей (эфир — ацетон — 25 %-й раствор аммиака (40 : 20 : 1)). Камеру плотно закрывают крышкой. Пластинку вынимают из камеры после того, как фронт растворителей поднимается на 10 см выше линии старта. Пластинку подсушивают на воздухе и опрыскивают 0,1 н. раствором иода, а затем через несколько минут пластинку опрыскивают смесью равных объемов 96° этилового спирта и 25 %-го раствора соляной кислоты. При этом пятна кофеина на хроматограммах приобретают фиолетовую окраску.

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 1).

§ 22. ТЕОБРОМИН

Теобромин (3,7-диметилксантин) относится к числу алкалоидов, которые содержатся в плодах какао и листьях чая. Этот алкалоид получают и синтетическим путем. При окислении теобромина он распадается с образованием метилмочевины и метилаллоксана. Основание теобромина трудно растворяется в воде (1 : 2000), этиловом спирте (1 : 2500), хлороформе (1 : 6000), еще труднее оно растворяется в диэтиловом эфире. Растворимость теобромина в воде повышается при нагревании.

Теобромин экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов. Максимальные количества теобромина экстрагируются хлороформом при $\text{pH} = 4 \dots 7$. Небольшие количества теобромина экстрагируются и из щелочных растворов.

Применение. Действие на организм. По химическому строению и действию на организм теобромин близок к кофеину и теофиллину. Теобромин стимулирует сердечную деятельность, расширяет венечные сосуды сердца и мускулатуру бронхов, усиливает диурез. Теобромин слабее возбуждает центральную нервную систему, чем кофеин. В медицинской практике теобромин применяется главным образом при спазмах сосудов мозга, при хронической коронарной недостаточности.

Теобромин применяется в виде натриевой соли в сочетании с салицилатом натрия (темисал) и с другими фармацевтическими препаратами. Он входит в состав таблеток темисал, теоверин, теодинал, тепалюсал, тесаминал, а также является составной частью ряда других сложных лекарственных форм.

Метаболизм. Теобромин хорошо всасывается из пищевого канала. В организме он подвергается метаболизму путем N-деметилирования и окисления. В результате этих превращений в качестве метаболитов теобромина образуются 3-метилксантин, 7-метилксантин и 7-метилмочевая кислота, которые выводятся из организма с мочой.

Обнаружение теобромина

1. Теобромин дает мурексидную реакцию (см. гл. V, § 20).
2. При нагревании теобромина с реактивом Несслера появляется слабо-коричневая окраска. Кофеин в этих условиях дает красно-бурый осадок.

3. Теобромин можно обнаружить при помощи микрокристаллоскопической реакции с реактивом Драгендорфа. С этой целью раствор исследуемого вещества в хлороформе наносят на предметное стекло и при комнатной температуре выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 10 %-го раствора соляной кислоты и каплю реактива Драгендорфа. При наличии теобромина в исследуемом растворе через 10—15 мин появляются темно-красные игольчатые кристаллы, собранные в пучки. Предель обнаружения: 19 мкг теобромина в пробе.

4. **Обнаружение теобромина по УФ- и ИК-спектрам.** Щелочные растворы теобромина ($\text{pH}=9,4$) имеют максимум поглощения при длине волны, равной 273 нм. В ИК-области спектра (диск с бромидом калия) основание теобромина имеет основные пики при 1690, 1221 и 1550 см^{-1} .

5. **Обнаружение теобромина методом хроматографии.** Для этой цели используется метод, который был предложен для обнаружения кофеина (см. гл. V, § 21). При наличии теобромина в пробе пятна этого препарата на хроматограмме имеют фиолетовую окраску ($R_f=0,47 \pm 0,01$).

§ 23. ТЕОФИЛЛИН

Теofilлин (ланофиллин, оптифиллин, теоцин и др.) (1,3-диметилксантин моногидрат) является алкалоидом пуринового ряда, который содержится в листьях чая. В настоящее время теofilлин получают путем синтеза. Теофиллин является изомером теобромина. При окислении он разлагается на мочевину и диметилаллоксан. Основание теofilлина растворяется в этиловом спирте (1 : 80), хлороформе (1 : 86), слабо растворяется в воде (1 : 120) и диэтиловом эфире.

Теофиллин экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов. Максимальные количества теofilлина экстрагируются при $\text{pH}=4\ldots 7$ (А. И. Шкадова).

Применение. Действие на организм. Теофиллин применяется в медицине в виде порошка, он входит в состав свечей, таблеток (эуфиллин, теофедрин, антастман и др.), содержащих смесь нескольких препаратов.

Теофиллин имеет выраженное мочегонное действие. Он стимулирует сократительную деятельность миокарда, расширяет просвет бронхов, возбуждает центральную нервную систему. Учитывая перечисленные выше фармакологические свойства теofilлина, он применяется для регуляции сердечно-сосудистой системы, как диуретик, противоастматическое средство, а также используется для лечения ишемической болезни сердца.

Теofilлин более токсичен, чем кофеин и теобромин. После приема больших доз теofilлина нарушается деятельность центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы.

Метаболизм. В организме теofilлин подвергается метаболизму. При этом образуются 1,3-диметилмочевая кислота (около 50 % дозы), 1-метилмочевая кислота (около 20 % дозы) и следы 3-метилмочевой кислоты. Все эти метаболиты выделяются из организма с мочой.

Обнаружение теofilлина

1. Теofilлин дает мурексидную реакцию (см. гл. V, § 20).

2. Для отличия теofilлина от теобромина используют различное отношение их к диазореактиву. Теofilлин дает реакцию с диазотированной сульфаниловой кислотой. Теобромин не дает этой реакции.

Приготовление диазотированной сульфаниловой кислоты (см. Приложение 1, реактив 52).

3. **Обнаружение теofilлина по УФ- и ИК-спектрам.** Основание теofilлина в 0,1 н. растворе соляной кислоты имеет максимум поглощения при длине волны, равной 270 нм; в ИК-области спектра основание теofilлина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1660, 1700, 1445 и 1560 см^{-1} .

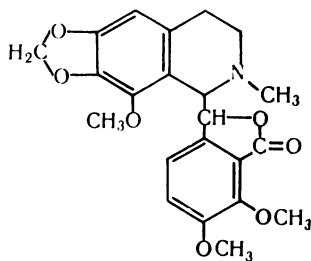
4. **Обнаружение теofilлина методом хроматографии.** С этой целью используют методику, которая предложена для обнаружения кофеина (см. гл. V, § 21). Пятна теofilлина на хроматограмме имеют фиолетовую окраску ($R_f = 0,22 \pm 0,02$).

§ 24. НАРКОТИН

Наркотин (гноскапин, носкапин) является одним из алкалоидов опия, в котором содержится 0,75—9 % этого вещества. Наркотин легко рацемизируется. При кипячении уксусно-кислых растворов наркотина образуется его рацемат (гноскапин). Природный наркотин является левовращающим.

Наркотин является слабым основанием, его соли со слабыми кислотами легко гидролизуются. Ацетат натрия осаждает основание наркотина из его солей, но не осаждает оснований других, применяемых в медицине, алкалоидов опия.

При действии восстановителей на наркотин образуется *меконин*. На холоде наркотин не растворяется в щелочах, а при нагревании этого препарата со щелочами образуются непрочные соли (*наркотаты*). Уже при действии горячей воды они разлагаются. При нагревании наркотина с гидроксидом бария



происходит разложение этого алкалонда с образованием опиановой кислоты и гидрокотарнина. Основание наркотина хорошо растворяется в хлороформе, слабо растворяется в диэтиловом эфире и в этиловом спирте, практически не растворяется в воде. Гидрохлорид наркотина растворяется в воде (1 : 4), этиловом спирте (1 : 8), хорошо растворяется в хлороформе, слабо — в диэтиловом эфире.

Наркотин экстрагируется органическими растворителями как из кислых, так и из щелочных водных растворов. Максимум экстракции наркотина органическими растворителями достигается при $pH = 5 \dots 7$.

Применение. Действие на организм. Наркотин в чистом виде не применяется в медицине. Однако он входит в состав опия и опнона, которые являются фармацевтическими препаратами. Наркотин имеет большое токсикологическое значение. Обнаружение его в организме трупов или в биологических жидкостях является одним из доказательств отравления опиумом или опноном. Наркотин применяется в промышленности для получения котарнина, из которого готовят стиптицин.

В отличие от некоторых других алкалоидов опия наркотин не обладает наркотическими и анальгетическими свойствами. Он не вызывает привыкания. По действию наркотин подобен папаверину, однако он более токсичный, чем папаверин.

Метаболизм. После введения наркотина в организм он быстро исчезает из крови и переходит в ткани. В течение первых шести часов после поступления наркотина в организм он выделяется с мочой в неизмененном виде, а после указанного времени наркотин выделяется из организма в виде конъюгатов.

Обнаружение наркотина

Исследование на наличие наркотина производят в тех случаях, если в вытяжках из биологического материала обнаружен морфин и в связи с этим возникает вопрос о возможности отравления опиумом.

Ввиду того что наркотин и морфин с некоторыми реактивами дают подобные продукты реакций, перед идентификацией наркотина его отделяют от морфина. Способ разделения этих алкалоидов основан на том, что морфин, содержащий фенольную группу, растворяется в щелочах и после этого не экстрагируется органическими растворителями из щелочных растворов. Наркотин в этих условиях экстрагируется органическими растворителями.

Для разделения наркотина и морфина берут хлороформную вытяжку и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 1—2 мл разбавленной соляной кислоты, прибавляют 2—3 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия и взбалтывают с двумя порциями хлороформа (по 5 мл). Хлороформные вытяжки соединяют и выпаривают досуха. В сухом остатке определяют наличие наркотина.

Для обнаружения наркотина применяются следующие реакции: наркотин дает окраску с концентрированной серной кислотой, реактивами Марки, Фреде, Эрдмана (см. гл. V, § 7).

Обнаружение наркотина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор основания наркотина в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при 291 и 310 нм. Водный раствор гидрохлорида наркотина имеет максимум поглощения при 313 нм и минимум — при 268 нм; основание наркотина (диск с бромидом калия) в ИК-области спектра имеет основные пики при 1745, 1276 и 1038 см⁻¹.

Обнаружение наркотина методом хроматографии. На линию старта на хроматографической пластинке наносят каплю хлороформного раствора исследуемого вещества. Правее на расстоянии 2 см от нее наносят каплю раствора «свидетеля» (0,01 %-й раствор наркотина в хлороформе). Пятна нанесенных растворов подсушивают на воздухе. После этого пластинку вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами растворителей (хлороформ — ацетон — 25 %-й раствор аммиака в соотношении (30 : 30 : 2)). После продвижения системы растворителей на 10 см выше линии старта пластинку вынимают из камеры, подсушивают на воздухе и опрыскивают реактивом Драгендорфа, модифицированным по Мунье. При наличии наркотина в пробе на пластинке появляются розовато-бурые пятна.

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 1).

Приготовление реактива Драгендорфа, модифицированного по Мунье (см. Приложение 1, реактив 33).

§ 25. МЕКОНОВАЯ КИСЛОТА

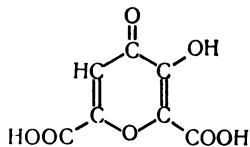
Меконовая кислота содержится в опиоиде в связанном виде с алкалоидами.

Кроме меконовой кислоты алкалоиды опиоидов в растениях могут быть связаны и с другими кислотами.

При длительном кипячении растворов меконовой кислоты она разлагается на оксид углерода (IV) и коменовую кислоту, которая при дальнейшем нагревании превращается в β-оксипирон, обладающий свойствами фенолов.

Меконовая кислота трудно растворяется в холодной воде, этиловом спирте и диэтиловом эфире, лучше — в горячей воде и в кипящем этиловом спирте. Меконовая кислота экстрагируется некоторыми органическими растворителями из кислой среды.

Исследование объектов биологического происхождения на наличие меконовой кислоты производится тогда, когда в биологическом материале обнаружены морфин, кодеин и другие алкалоиды опиоидов. Наличие в биологическом материале морфина, кодеина,



Меконовая кислота

наркотина, меконовой кислоты, а в ряде случаев и меконина указывает на отравление опиумом.

Выделение меконовой кислоты из биологического материала. Из биологического материала меконовую кислоту изолируют подкисленным спиртом. Для подкисления биологического материала лучше применять соляную кислоту, а не слабые органические кислоты.

Исследуемый биологический материал настаивают с этиловым спиртом, подкисленным соляной кислотой. Вытяжку сливают с твердых частиц биологического материала и фильтруют, а затем фильтрат на водяной бане выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в воде и фильтруют. Полученный фильтрат нагревают до кипения и взбалтывают с избытком оксида магния. Раствор, содержащий меконат магния, еще горячим фильтруют и упаривают до небольшого объема, а затем подкисляют разбавленной соляной кислотой. В этом растворе определяют наличие меконовой кислоты.

Обнаружение меконовой кислоты

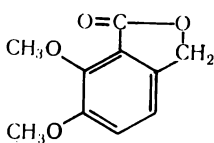
Для обнаружения меконовой кислоты применяют реакцию с хлоридом железа (III) и метод УФ-спектроскопии.

Реакция с хлоридом железа (III). К 1—2 мл указанного выше раствора прибавляют 2—3 капли 1 %-го раствора хлорида железа (III). Появление кроваво-красной окраски указывает на наличие меконовой кислоты в растворе. Эта окраска не должна исчезать при нагревании.

Обнаружение меконовой кислоты по УФ-спектрам. Меконовая кислота в водном растворе имеет максимумы поглощения при 210, 284 и 303 нм.

Описанные выше способы выделения меконовой кислоты из биологического материала и обнаружения ее в вытяжках также пригодны для исследования остатков пищи, мочи, рвотных масс и других объектов на наличие указанной кислоты.

§ 26. МЕКОНИН



Меконин

Меконин содержится в опиум, получаемом из снотворного мака и в желтокорне канадском. Меконин представляет собой белое кристаллическое вещество (т. пл. 102 °С). Он хорошо растворяется в щелочах с образованием солей мекониновой кислоты. Эти соли не стойкие и сразу же подвергаются гидролизу.

При действии слабых восстановителей на наркотин и гидрастин образуется меконин. Его также можно получить из опиановой кислоты, которая образуется при нагревании наркотина с водой. От прибавления восстановителей к опиановой кислоте образуется меконин.

Меконин трудно растворяется в холодной воде (1 : 700), лучше — в кипящей воде (1 : 22), хорошо — в этиловом спирте, диэтиловом эфире, бензоле и хлороформе.

Меконин экстрагируется органическими растворителями из кислых растворов.

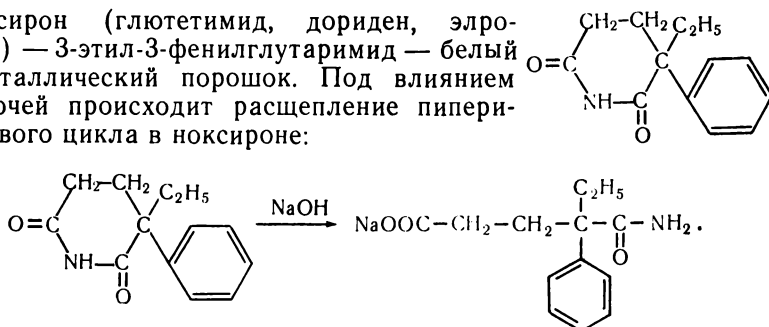
Меконин не имеет токсикологического значения, но обнаружение его в трупном материале указывает на отравление опиум.

Выделение меконина из биологического материала. Измельченный биологический материал настаивают с этиловым спиртом, подкисленным серной кислотой. Полученную вытяжку сливают с твердых частиц объекта, фильтруют и упаривают до небольшого объема. Затем эту жидкость взбалтывают с бензолом. Бензольную вытяжку выпаривают досуха. Сухой остаток исследуют на наличие меконина.

Обнаружение меконина. От прибавления нескольких капель концентрированной серной кислоты к полученному выше сухому остатку появляется зеленая окраска, которая в течение двух суток переходит в красную. При слабом нагревании раствора, имеющего зеленую окраску, появляется изумрудно-зеленая окраска, переходящая в фиолетовую, а затем в красную.

§ 27. НОКСИРОН

Ноксирон (глутетимид, дориден, элродорм) — 3-этил-3-фенилглутаримид — белый кристаллический порошок. Под влиянием щелочей происходит расщепление пиперидинового цикла в ноксироне:



По данным Е. Кларка, под влиянием 0,5 н. раствора щелочи уже через 90 с начинается размыкание пиперидинового цикла в молекулах ноксирона.

Ноксирон нерастворим в воде, растворяется в хлороформе (1 : 1), этиловом спирте (1 : 5), диэтиловом эфире (1 : 12) и в других органических растворителях.

Ноксирон экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Ноксирон применяется как успокаивающее и снотворное средство. Снотворное действие ноксирона слабее, чем действие барбитуратов. При длительном применении ноксирона к нему развивается привыкание.

Метаболизм. Ноксирон быстро всасывается из пищевого канала и относительно быстро выделяется из организма. Он явля-

ется рацематом. Каждая энантиоморфная форма этого препарата метаболизируется неодинаково. Правовращающая форма ноксирона метаболизируется с образованием α -этил- α -фенил- α -оксиглутетимида, часть которого превращается в α -этил- α -фенилглутаконимид. Левовращающая форма ноксирона превращается в α -(1-оксиэтил)- α -фенилглутаримид. Затем некоторая часть этого метаболита превращается в α -фенилглутаримид. Часть указанных выше метаболитов выделяется с мочой в виде глюкуроноидов.

Выделение ноксирона из биологического материала. Ноксирон из биологического материала изолируют водой, подкисленной щавелевой кислотой. Для обеспечения полноты изолирования ноксирона из биологического материала последний 3 раза по 1 ч настаивают с водой (по 150, 75 и 75 мл), подкисленной щавелевой кислотой ($\text{pH} = 1 \dots 2$). Полученные при этом кислые вытяжки соединяют и взбалтывают с хлороформом, в который переходит ноксирон и некоторые примеси. Для очистки ноксирона от примесей хлороформные вытяжки взбалтывают с 0,5 н. раствором соляной кислоты. При этом ноксирон остается в хлороформном слое, который затем используют для идентификации и количественного определения этого препарата.

При исследовании мочи и крови на наличие ноксирона его экстрагируют хлороформом. С этой целью к моче или крови прибавляют равный объем хлороформа и взбалтывают в течение 15 мин. Хлороформную вытяжку отделяют от мочи или крови и взбалтывают с 0,5 н. раствором соляной кислоты. Очищенные таким образом хлороформные вытяжки исследуют на наличие ноксирона.

Обнаружение ноксирона

Реакция с изопропиламином и солями кобальта. Эту реакцию выполняют так, как указано при описании способов идентификации барбитуратов (см. гл. V, § 12).

Реакция с хлорцинкиодом. От прибавления капли раствора хлорцинкиода к ноксирону через 2—5 мин образуются темно-бурого цвета кристаллы, имеющие форму призм или сростков из них.

Приготовление раствора хлорцинкиода (см. Приложение 1, реактив 60).

Перекристаллизация ноксирона из серной кислоты. К остатку ноксирона, полученному после испарения хлороформной вытяжки, прибавляют каплю концентрированной серной кислоты. После растворения остатка в кислоте прибавляют каплю воды. При наличии ноксирона через 10—30 мин появляются сростки бесцветных призматических кристаллов.

Обнаружение ноксирона методом хроматографии в тонком слое силикагеля. На пластинку, покрытую тонким слоем силикагеля КСК, наносят каплю исследуемого раствора и каплю раствора «свидетеля». Пятна нанесенных растворов подсушивают

на воздухе, а затем пластинку вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами растворителей (смесь ацетона и хлороформа в соотношении 1 : 9). После продвижения растворителей на пластинке на 10 см выше линии старта пластинку вынимают из камеры, подсушивают на воздухе и опрыскивают 1 %-м раствором нитрата ртути (I). При наличии ноксирона в исследуемом растворе на белом фоне пластинки появляются серо-черного цвета пятна ($R_f=0,60\ldots 0,65$). Этот метод позволяет обнаружить 10 мкг ноксирона в пробе.

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 4).

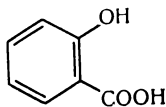
Обнаружение ноксирона по УФ- и ИК-спектрам. Раствор ноксирона в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при 251, 257 и 263 нм. В щелочном растворе ноксирон имеет максимум при 235 нм и минимум при 223—225 нм. Как указывает Е. Г. Кларк, измерение максимумов поглощения ноксирона в щелочных растворах должно производиться не позднее 90 с после прибавления щелочи, так как при более длительном соприкосновении ноксирона со щелочью светопоглощение раствора изменяется в результате разрушения пиперидинового цикла в молекулах этого препарата. В ИК-области спектра ноксирон (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1686, 1710 и 1200 см^{-1} .

Для обнаружения ноксирона может быть использована реакция образования гидроксамата железа (Е. Д. Зинакова).

Предварительная проба на наличие ноксирона в моче. 50 мл мочи вносят в делительную воронку и подкисляют 0,1 н. раствором соляной кислоты до $\text{pH}=4\ldots 5$. Подкисленную мочу дважды взбалтывают с новыми порциями диэтилового эфира (по 20 мл). Эфирные вытяжки соединяют и взбалтывают с 4 мл воды, а затем отделяют водную фазу от эфирной вытяжки. Эту вытяжку выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 5 мл хлороформа. К части хлороформного раствора прибавляют 2 капли свежеприготовленного 1 %-го раствора ацетата кобальта в метиловом спирте и 2 капли свежеприготовленного 1 %-го раствора гидроксида лития в метиловом спирте. Появление синей окраски, переходящей в сине-зеленую, указывает на наличие ноксирона в моче.

§ 28. САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

Салициловая (о-оксibenзойная) кислота представляет собой белые игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок без запаха. Эта кислота перегоняется с водяным паром, при осторожном нагревании она возгоняется. Растворяется в диэтиловом эфире (1 : 3), этиловом спирте (1 : 4), хлороформе (1 : 55), слабо растворяется в воде (1 : 550), легче — в кипящей воде (1 : 15).



Салициловая кислота экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Салициловая кислота применяется в медицине для лечения кожных и других заболеваний. При более высокой концентрации (10—20 %) салициловая кислота проявляет кератолитическое действие (разрыхляет и отторгает эпидермис). На этом свойстве салициловой кислоты основано применение ее в составе различных противомозольных средств. В малых концентрациях (1—2 %) салициловая кислота проявляет кератопластическое действие (способствует разрастанию эпидермиса). Салициловая кислота подавляет секрецию потовых желез. Поэтому она применяется в виде растворов и присыпок при повышенной потливости. Дезинфицирующее действие салициловой кислоты (в пастах, мазях) используется для лечения инфекционных заболеваний кожи.

Салициловая кислота применяется как консервант при изготовлении вин, овощных консервов, варенья, соков и т. д. Следует отметить, что на заводах и фабриках для консервирования салициловая кислота не применяется. Салициловая кислота в незначительных количествах содержится в вишне, малине, землянике и других ягодах как составная часть.

При поступлении салициловой кислоты внутрь наблюдается раздражение слизистой оболочки желудка, появляются боль в надчревной области, тошнота, а иногда и рвота. Поэтому салициловая кислота не применяется внутрь. Для этой цели применяются соли салициловой кислоты (салицилаты) и ее производные.

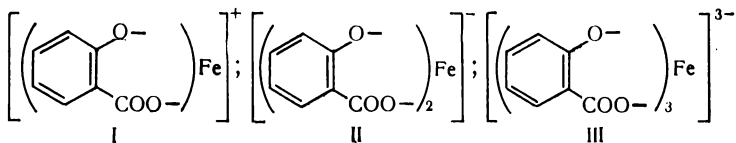
Метаболизм. Салициловая кислота частично выделяется из организма с мочой в несвязанном виде и в виде конъюгатов с глицином и с глюкуроновой кислотой. Метаболитами салициловой кислоты являются *о*-гидроксibenzoилглюкуронид и *о*-карбоксифенилглюкуронид. Часть салициловой кислоты, поступившей в организм, метаболизируется путем гидроксилирования. При этом в качестве метаболитов образуются 2,3-дигидроксibenзойная кислота, 2,5-дигидроксibenзойная кислота и 2,3,5-тригидроксibenзойная кислота. Эти метаболиты выделяются из организма с мочой.

Выделение салициловой кислоты из биологического материала. Для выделения салициловой кислоты из биологического материала применяют методы, основанные на изолировании ядовитых веществ водой, подкисленной серной или щавелевой кислотой.

Для выделения салициловой кислоты из консервов, варенья и других пищевых продуктов их настаивают с 1 %-м раствором карбоната натрия. При этом салициловая кислота превращается в растворимый салицилат натрия. Водную вытяжку отфильтровывают, подкисляют раствором серной кислоты. Образовавшуюся при этом салициловую кислоту экстрагируют органическими растворителями.

Обнаружение салициловой кислоты

Реакция с хлоридом железа (III). От прибавления раствора хлорида железа (III) к салициловой кислоте жидкость приобретает сине-фиолетовую окраску. Состав и окраска комплексов, образующихся при взаимодействии салициловой кислоты с ионами железа, зависит от pH среды. При pH=1,8...2,5 образуется моносалицилатный комплекс (I), имеющий сине-фиолетовую окраску. При pH=4...8 образуется дисалицилатный комплекс (II), имеющий красно-бурую окраску. Трисалицилатный комплекс железа (III), имеющий желтую окраску, образуется при pH=8...11:

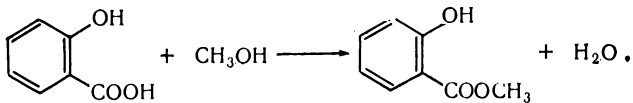


Выполнение реакции. Эту реакцию можно выполнять двумя способами:

1. Несколько капель хлороформной вытяжки, содержащей салициловую кислоту, вносят в фарфоровую чашку и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 1 %-го свежеприготовленного раствора хлорида железа (III). При этом появляется сине-фиолетовая окраска, не исчезающая от прибавления 2—3 капель этилового спирта.

2. На полоску фильтровальной бумаги наносят каплю 1 %-го свежеприготовленного раствора хлорида железа (III) и подсушивают. Затем на то же место наносят 1—2 капли хлороформной вытяжки, содержащей салициловую кислоту. При наличии этой кислоты в вытяжке появляется сине-фиолетовое пятно.

Реакция образования метилсалицилата. При нагревании салициловой кислоты с метиловым спиртом в присутствии серной кислоты образуется метиловый эфир салициловой кислоты (метилсалицилат):



Выполнение реакции. Несколько капель хлороформной вытяжки вносят в пробирку. При слабом нагревании пробирки на водяной бане жидкость выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 2 капли метилового спирта и 2 капли концентрированной серной кислоты. Содержимое пробирки нагревают на водяной бане. Появление характерного запаха метилсалицилата указывает на наличие салициловой кислоты в исследуемой пробе.

Обнаружение салициловой кислоты по УФ- и ИК-спектрам. Салициловая кислота в 0,5 н. растворе гидроксида натрия имеет

максимум поглощения при 300 нм, а в 0,1 н. растворе серной кислоты — при 302 нм; в ИК-области спектра салициловая кислота (диск с бромидом калия) имеет пики при 1657, 1446, 1288 и 758 см⁻¹.

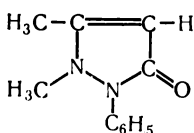
Предварительные пробы на наличие салициловой кислоты в моче и крови. Для обнаружения салициловой кислоты в моче и крови предложены предварительные пробы, основанные на реакции с реактивом Триндлера и на реакции с нитратом железа (III).

1. К 1 мл мочи прибавляют 2—3 капли реактива Триндлера. Появление пурпурной окраски указывает на наличие салициловой кислоты в моче.

Приготовление реактива Триндлера (см. Приложение 1, реактив 41).

2. К 0,5 мл мочи или плазмы крови прибавляют 4,5 мл 0,55 %-го раствора нитрата железа (III) в 0,04 н. растворе азотной кислоты. Появление пурпурной окраски указывает на наличие салициловой кислоты в исследуемых объектах.

§ 29. АНТИПИРИН



Антипирин (феназон, азофен) — 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5 — бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса.

Растворяется в воде (1 : 1), этиловом спирте (1 : 1), хлороформе (1 : 1), диэтиловом эфире (1 : 50).

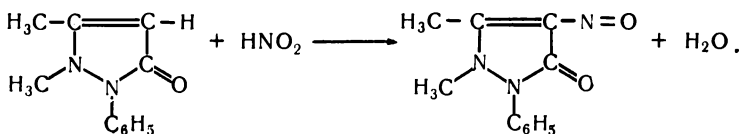
Антипирин экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Антипирин применяется при невралгиях, ревматизме, хоре, простудных и некоторых других заболеваниях. Этот препарат обладает болеутоляющим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Он уменьшает проницаемость капилляров и препятствует развитию воспалительных процессов. Антипирин при местном применении оказывает кровоостанавливающее действие.

Метаболизм. Антипирин быстро всасывается в кровь из пищевого канала. Максимальный уровень его в плазме достигается через 1—2 ч после поступления в организм. Антипирин относительно медленно метаболизируется в органах и тканях. Около 5 % дозы антипирина выделяется из организма в несвязанном виде, больше 50 % этого препарата подвергается метаболизму. Около 30—40 % введенной дозы антипирина связывается с глюкуроновой кислотой и выделяется в виде глюкуронида. Некоторое количество антипирина подвергается гидроксилированию с образованием 4-гидроксиантипирина. Определенная часть дозы антипирина метаболизируется путем разрыва пиразолонового цикла.

Обнаружение антипирина

Реакция образования нитрозоантипирина. При взаимодействии антипирина с азотистой кислотой образуется нитрозоантипирин, имеющий зеленую окраску:



Выполнение реакции. В пробирку вносят 3—5 мл хлороформной вытяжки, которую на водяной бане выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 3—5 каплях воды, прибавляют 2—4 капли 10 %-го раствора серной кислоты и 2—3 капли насыщенного раствора нитрита натрия. При наличии антипирина появляется зеленая окраска.

Реакция образования азокрасителя. Если к антипирину прибавить раствор нитрита натрия и уксусную кислоту, то образуется нитрозоантипирин (см. предыдущую реакцию), который при взаимодействии с α -нафтиламином образует пиразолоновый азокраситель, имеющий красную окраску.

Избыток азотистой кислоты связывается мочевиной, сульфаминовой кислотой или азидом натрия (см. гл. VII, § 2).

Выполнение реакции. В пробирку вносят 2—5 капель хлороформной вытяжки из кислой среды, которую выпаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют 1—2 капли воды. К полученному раствору прибавляют каплю ледяной уксусной кислоты и каплю 5 %-го раствора нитрита калия. Смесь оставляют на 5 мин при периодическом взбалтывании. Затем в пробирку вносят небольшое количество азиды натрия. После прекращения выделения пузырьков газа прибавляют 3—4 кристаллика α -нафтиламина и нагревают пробирку на водяной бане 1—2 мин. В зависимости от количества антипирина появляется темно- или светло-фиолетовая окраска.

Предел обнаружения: 2 мкг антипирина. Эта реакция является специфической для обнаружения антипирина. С помощью описанной реакции можно отличить антипирин от амидопирина, который не дает этой реакции.

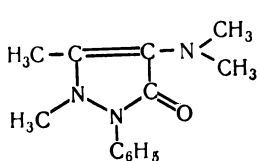
Реакция с хлоридом железа (III). От прибавления к антипирину раствора хлорида железа (III) образуется ферропирин, растворы которого имеют красную окраску.

Выполнение реакции. В фарфоровую чашку вносят несколько капель хлороформной вытяжки, которую выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 5 %-го раствора хлорида железа (III). При наличии антипирина появляется кроваво-красная или оранжево-красная окраска.

Обнаружение антипирина по УФ- и ИК-спектрам. Антипирин в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимум поглощения

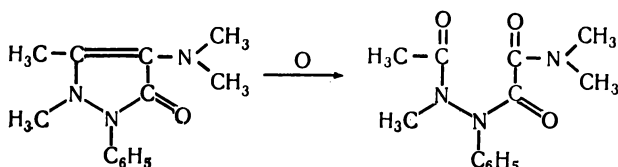
при 230 нм и изгибы при 259 и 265 нм; в ИК-области спектра антипирин (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1660, 770 и 1486 см⁻¹.

§ 30. АМИДОПИРИН



Амидопирин (пирамидон, аминокфеназон, антипирин и др.) — 1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон-5 — мелкие бесцветные кристаллы, слегка горьковатого вкуса. При действии окислителей на амидопирин образуется ряд окрашенных промежуточных продуктов. При дальнейшем окис-

лении этих продуктов образуется бесцветное вещество диоксиамидопирин:



Промежуточные продукты окисления амидопирина имеют синюю или сине-фиолетовую окраску. Окраска возникает при взаимодействии амидопирина с растворами хлорида железа (III), азотной и азотистой кислот, нитрата серебра, оксидом свинца (IV) и другими окислителями. Амидопирин растворяется в хлороформе (1 : 1), этиловом спирте (1 : 2), диэтиловом эфире (1 : 13), в воде (1 : 20).

Амидопирин экстрагируется органическими растворителями из кислых и щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Амидопирин оказывает жаропонижающее, болеутоляющее и противовоспалительное действие. Применяется при головных болях, невралгии, миозите, остром суставном ревматизме, артритах и т. д. При длительном применении амидопирина в отдельных случаях наблюдается угнетение кроветворения, кожные сыпи и т. д.

Метаболизм. Амидопирин подвергается метаболизму путем деметилирования и ацетилирования. Метаболитами амидопирина являются 4-аминоантипирин, метиламиноантипирин, рубазоновая и метилрубазоновая кислоты. Эти кислоты имеют красноватую окраску. Из-за наличия указанных кислот в моче лиц, принимающих большие дозы амидопирина, она может иметь красновато-буроватую окраску.

Обнаружение амидопирина

Для обнаружения амидопирина применяют цветные реакции, реакции осаждения, хроматографический и спектроскопический методы.

Реакция с реактивами группового осаждения алкалоидов. Амидопирин с реактивами группового осаждения алкалоидов (таннин, пикриновая кислота, реактив Майера и др.) дает осадки.

Реакция с хлоридом железа (III). На предметное стекло наносят раствор исследуемого вещества и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 1 %-го раствора хлорида железа. В присутствии амидопирина появляется фиолетовая окраска, исчезающая от избытка реактива.

Реакция с нитратом серебра. В пробирку вносят 2—4 капли водного раствора исследуемого вещества, прибавляют 3—5 капель 1 %-го раствора нитрата серебра и нагревают на водяной бане в течение 3—5 мин. Появление фиолетовой окраски указывает на наличие амидопирина в растворе. При больших количествах амидопирина может выпадать черный осадок металлического серебра.

Реакция с азотистой кислотой. На предметное стекло наносят несколько капель раствора исследуемого вещества и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1 каплю воды, 1 каплю 10 %-го раствора серной кислоты и несколько капель насыщенного раствора нитрита натрия. При наличии амидопирина появляется фиолетовая окраска, исчезающая от избытка реактива.

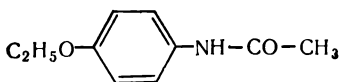
Обнаружение амидопирина и антипирина при их совместном присутствии. Для этой цели применяют описанную выше реакцию с азотистой кислотой. Вначале появляется фиолетовая окраска, которую дает амидопирин. Затем под влиянием избытка реактива эта окраска исчезает, а появляется зеленая (нитрозоантипирин).

Реакция с серной и хромотроповой кислотами. От прибавления к амидопирину концентрированной серной кислоты, а затем хромотроповой кислоты появляется фиолетовая окраска. При этой реакции в результате взаимодействия концентрированной серной кислоты с амидопирином выделяется формальдегид, который с хромотроповой кислотой дает фиолетовую окраску (см. гл. IV, § 7).

Обнаружение амидопирина по УФ- и ИК-спектрам. УФ-спектр амидопирина в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимум поглощения при длине волны, равной 256 нм, и минимум — при 228 нм, а также изгиб при 242 нм. В ИК-области спектра амидопирин (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1660, 1315 и 1126 см⁻¹.

Обнаружение амидопирина методом хроматографии. Для обнаружения амидопирина методом хроматографии используется методика, которая применяется для обнаружения ноксирона (см. гл. V, § 27). Пластинку опрыскивают реактивом Драгендорфа, модифицированным по Мунье. Пятна амидопирина на хроматограмме имеют бурую окраску ($R_f = 0,15 \dots 0,17$).

§ 31. ФЕНАЦЕТИН



Фенацетин (ацетофенетидин, ацетил-фенетидин, фенедин) — 1-этоксн-4-ацетамнобензол — белый кристаллический порошок без запаха, слегка

горьковатого вкуса. Растворяется в хлороформе (1 : 15), этиловом спирте (1 : 20), слабо растворяется в диэтиловом эфире, трудно — в воде (1 : 1700).

Фенацетин экстрагируется органическими растворителями как из кислых, так и из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Фенацетин оказывает жаропонижающее, противовоспалительное и болеутоляющее действие. Он применяется при головной боли, невралгиях. Фенацетин прописывают в сочетании с рядом других фармацевтических препаратов. Он входит в состав ряда таблеток (анальфен, асфен, пирарфен, фенальгин, седальгин и др.). В большинстве случаев фенацетин не вызывает выраженных изменений во внутренних органах. Однако описаны случаи «фенацетинового» нефрита. Иногда при приеме больших доз фенацетина наблюдаются случаи аллергических реакций, метгемоглобинемии, анемии.

Метаболизм. Фенацетин метаболизируется путем дезалкилирования и гидроксилирования. При дезалкилировании в качестве метаболитов образуются парацетамол, *n*-фенетидин, *n*-аминофенол и др. Парацетамол тоже метаболизируется с образованием *n*-аминофенола. При гидроксилировании фенацетина в качестве метаболита образуется 2-гидроксифенацетин. Часть метаболитов фенацетина выделяется из организма с мочой, а часть их выделяется с мочой в виде глюкуронидов или конъюгатов с сульфатами.

Обнаружение фенацетина

Обнаружение фенацетина по продуктам его гидролиза. Большинство реакций обнаружения фенацетина, выделенного из биологического материала, сводится к обнаружению *n*-аминофенола. Для выполнения реакций на *n*-аминофенол используется хлороформная вытяжка, полученная при взбалтывании кислой водной вытяжки из биологического материала с хлороформом. С этой целью 0,5 мл хлороформной вытяжки вносят в маленькую пробирку, которую нагревают на водяной бане (50—55 °С) до полного испарения хлороформа. Сухой остаток растворяют в 1—2 мл концентрированной соляной кислоты и нагревают пробирку на пламени горелки до тех пор, пока объем жидкости уменьшится примерно наполовину. Содержимое пробирки охлаждают и прибавляют равный объем воды. Полученный гидролизат разливают в несколько пробирок, в которых определяют наличие *n*-аминофенола при помощи реакций образования индофенолового красителя, аммонийной соли индофенолового красителя и реакции образования азокрасителя.

Реакция образования индофенолового красителя. От прибавления ангидрида хромовой кислоты к полученному гидролизату появляется вишнево-красная окраска.

Выполнение реакции. К гидролизату прибавляют каплю 2 %-го раствора ангидрида хромовой кислоты или каплю 5 %-го раствора дихромата калия. Появление фиолетовой окраски, переходящей в вишнево-красную, указывает на наличие *n*-аминофенола в пробе.

Реакция образования аммонийной соли индофенолового красителя. От прибавления раствора фенола, хлорной извести и аммиака к гидролизату появляется синяя окраска.

Выполнение реакции. К гидролизату прибавляют каплю 5 %-го водного раствора фенола и 2—3 капли свежеприготовленного раствора хлорной извести (2 г хлорной извести взбалтывают с 20 мл воды и фильтруют). При взбалтывании полученной смеси появляется красно-фиолетовая окраска. От прибавления раствора аммиака указанная окраска переходит в синюю. Появление синей окраски указывает на наличие *n*-аминофенола в пробе.

Реакция образования азокрасителя. От прибавления нитрита натрия, кислоты, а затем β -нафтола к гидролизату образуется азокраситель.

Выполнение реакции. К гидролизату по каплям прибавляют 1 %-й раствор нитрита натрия до тех пор, пока не начнет синеть иодкрахмальная бумага, смоченная этой жидкостью. Затем в пробирку вносят несколько капель щелочного раствора β -нафтола. При наличии в растворе *n*-аминофенола (продукта гидролиза фенаcetина) появляется красная окраска или выпадает такого же цвета осадок.

Приготовление иодкрахмальной бумажки (см. Приложение 1, реактив 4).

Реакция образования этилацетата. При нагревании фенаcetина с серной кислотой образуется уксусная кислота. От прибавления к этому раствору этилового спирта образуется этилацетат, имеющий характерный запах.

Выполнение реакции. В пробирку вносят 0,5 мл хлороформной вытяжки, которую на водяной бане выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты и 3 капли этилового спирта. Содержимое пробирки нагревают на водяной бане в течение 5 мин, а затем выливают в фарфоровую чашку, в которую предварительно вносят 15 мл холодной воды. Появление характерного запаха этилацетата указывает на наличие фенаcetина в хлороформной вытяжке. Эта реакция малочувствительна. Ее можно применять при исследовании фенаcetина в порошках.

Реакция образования 3-нитрофенаcetина. При нагревании фенаcetина с азотной кислотой образуется 3-нитрофенацетин, имеющий желтую окраску.

Выполнение реакции. 1—2 мл хлороформной вытяжки вносят в пробирку, которую затем нагревают на водяной бане до полного испарения жидкости. К сухому остатку прибавляют 1 мл 50 %-й азотной кислоты и нагревают на водяной бане. При наличии фенаcetина в вытяжке появляется желтая окраска или выпадает такого же цвета осадок. При наличии больших количеств фенаcetина появляется оранжево-красная окраска.

При помощи этой реакции можно отличить фенаcetин от антипирина и антифибрина.

Обнаружение фенаcetина по УФ- и ИК-спектрам.

Раствор фенаcetина в этиловом спирте имеет максимум поглощения при 250 нм; В ИК-области спектра фенаcetин (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1243, 1655, 1513 и 1555 см⁻¹.

Предварительная проба на наличие фенаcetина в моче. Эта проба основана на том, что фенаcetин и его метаболит парацетамол в организме подвергаются биотрансформации, в результате которой образуется *n*-аминофенол. По наличию *n*-аминофенола в моче делают вывод о том, что лицом, моча которого подвергается исследованию, был принят фенаcetин или парацетамол.

Эта предварительная проба выполняется таким образом: к 1 мл мочи прибавляют 2—3 капли 10 %-го раствора соляной кислоты и охлаждают. Затем к охлажденной смеси прибавляют 2—3 капли 1 %-го раствора нитрита натрия и 2—3 капли 1 %-го свежеприготовленного раствора α -нафтола в 10 %-м растворе гидроксида натрия. Появление красной окраски указывает на наличие *n*-аминофенола в моче. Большой избыток α -нафтола мешает этой реакции.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие токсические вещества экстрагируются органическими растворителями из кислых вытяжек, полученных настаиванием биологического материала с подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом?
2. Какие методы выделения барбитуратов из биологического материала применяются в химико-токсикологическом анализе?
3. С помощью каких общих реакций можно обнаружить барбитураты, выделенные из биологического материала?
4. С какой целью и как выполняется мурексидная реакция в химико-токсикологическом анализе?
5. С какой целью определяют наличие меконина и меконовой кислоты в объектах химико-токсикологического анализа? Какие реакции применяются для этого?
6. С помощью каких реакций можно обнаружить наркотин?
7. Как обнаружить амидопирин и фенаcetин в вытяжках из биологического материала?
8. Как обнаружить салициловую кислоту в вытяжках из биологического материала? Почему окраска салицилатов железа зависит от pH среды?
9. С помощью каких реакций можно обнаружить ноксирон?
10. Какие реакции применяются для обнаружения антипирина?

ВЕЩЕСТВА, ЭКСТРАГИРУЕМЫЕ ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ ИЗ ПОДЩЕЛОЧЕННЫХ ВОДНЫХ ВЫТЯЖЕК

В химико-токсикологическом анализе наиболее многочисленную группу токсических соединений составляют вещества, которые экстрагируются органическими растворителями из подщелоченных водных вытяжек. Ниже приводится описание свойств, применения и методов анализа только некоторых из этих веществ, которые неоднократно были причиной отравлений.

К числу рассматриваемых ниже веществ относятся алкалоиды, синтетические соединения, полученные на основе алкалоидов, и ряд других препаратов.

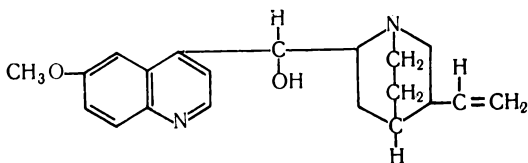
Включенные в этот раздел алкалоиды являются производными хинолина (хинин), изохинолина (морфин, кодеин, папаверин, галантамин), пиридина (анабазин, никотин, ареколин), пиперидина (кониин), тропана (атропин, скополамин, кокаин), индола (стрихнин, бруцин, резерпин) и др.

В этот раздел книги включены синтетические вещества, полученные на основе морфина (апоморфин, дионин, героин), препараты, являющиеся производными фенотиазина (аминазин, дипразин и др.), бензодиазепина (хлордиазепоксид, диазепам, нитразепам), анилина (новокаин и дикаин) и др.

Обнаружение приведенных выше токсических веществ производят в хлороформных вытяжках из подщелоченных водных вытяжек. Для этой цели также могут быть использованы сухие остатки, полученные после выпаривания хлороформных вытяжек или растворы сухих остатков.

§ 32. ХИНИН

Хинин является алкалоидом, содержащимся в коре различных видов хинного дерева. В этой коре кроме хинина



содержится хинидин, цинхонин, цинхонидин и ряд других алкалоидов. В состав молекулы хинина входят хинолиновый и хинуклидиновый циклы, связанные группой атомов — CH — OH. Хинин является изомером хинидина. В медицинской практике применяются гидрохлорид, дигидрохлорид и сульфат хинина. Основание хинина растворяется в этиловом спирте (1 : 1), хлороформе (1 : 3), диэтиловом эфире, насыщенном водой (1 : 4), слабо растворяется в воде. Гидрохлорид хинина растворяется в этиловом спирте (1 : 1), хлороформе (1 : 2), воде (1 : 23), слабо растворяется в диэтиловом эфире. Сульфат хинина растворяется в этиловом

спирте (1 : 95), слабо растворяется в воде (1 : 810), диэтиловом эфире и хлороформе.

Хинин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальные количества хинина экстрагируются хлороформом при $pH=9\ldots 10$.

Применение. Действие на организм. В зависимости от принятой дозы хинина он может вызывать угнетение центральной нервной системы, головную боль, головокружение, нарушение зрения. Хинин возбуждает мускулатуру матки и усиливает ее сокращение. Он так же вызывает сокращение селезенки. Хинин действует на возбудителя малярии и является одним из эффективных противомаларийных лекарственных препаратов. Его применяют при аритмиях. Хинин применяется в акушерской практике для возбуждения и усиления родовой деятельности. При передозировке хинина, применяемого беременными женщинами, может наступить аборт.

Метаболизм. В организме хинин подвергается метаболизму путем окисления хинолинового и хинуклидинового циклов. При этом образуются 2-оксихинин, 2'-оксихинин, диоксихинин. При метаболизме может окисляться винильная группа в молекуле хинина с образованием хинетина. Также может окисляться хинуклидиновый цикл с образованием гемохинной кислоты (6-метокси-хинолин-4-кетокاربоневой кислоты). Метаболиты и незначительная часть несвязанного хинина выводится из организма с мочой.

Обнаружение хинина

Предварительная проба на наличие хинина в моче. В делительную воронку вносят 2 мл мочи, которую подщелачивают раствором аммиака, а затем прибавляют 4 мл хлороформа и взбалтывают в течение 5 мин. От водной фазы отделяют слой органического растворителя, который взбалтывают с 3 мл 10 %-го раствора серной кислоты. Синяя флуоресценция водной фазы указывает на наличие хинина в моче. Флуоресценция становится более выраженной, если кислую водную вытяжку облучать УФ-светом.

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Хинин дает осадки с реактивами Бушарда, Драгендорфа, Майера, Зонненшейна и другими реактивами группового осаждения алкалоидов.

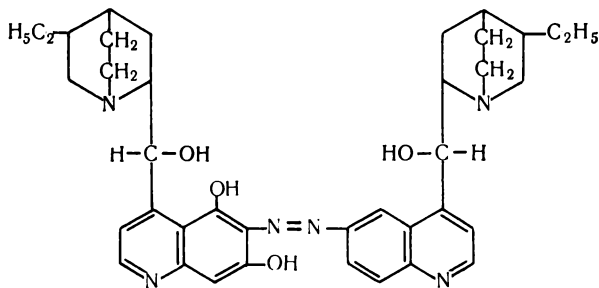
Обнаружение хинина по флуоресценции. Растворы хинина, подкисленные серной кислотой, имеют голубую флуоресценцию. При наличии ионов хлора и некоторых других ионов в растворах флуоресценция хинина ослабляется.

Флуоресценция хинина как двухосновного основания зависит от pH среды. В кислой среде хинин имеет голубую флуоресценцию. В щелочной среде ($pH\sim 9$) хинин имеет фиолетовую флуоресценцию. Продукты окисления хинина имеют желто-зеленую флуоресценцию.

Выполнение опыта. Исследуемый раствор вносят в фарфоровую чашку и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 4—5 мл 0,1 н. раствора серной кислоты. Полученный раствор переносят в пробирку, которую облучают УФ-лучами. При наличии хинина появляется голубая флуоресценция раствора. От прибавления к этой жидкости нескольких капель 0,1 н. раствора гидроксида натрия интенсивность голубой флуоресценции ослабевает, а затем (при $\text{pH} \sim 9$) появляется фиолетовая флуоресценция.

Если к раствору хинина, подкисленному серной кислотой, прибавить несколько капель бромной воды, разбавленной десятикратным объемом воды (до полного тушения флуоресценции), а затем прибавить несколько капель 25 %-го раствора аммиака до щелочной реакции, то появляется желто-зеленая флуоресценция.

Талейохинная реакция. От прибавления к хинину бромной воды, а затем аммиака образуется зеленого цвета талейохин, который экстрагируется хлороформом:



Выполнение реакции. Раствор исследуемого вещества выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1 мл воды. К полученному раствору по каплям прибавляют бромную воду (избегая ее избытка) до слабо-желтой окраски. От прибавления нескольких капель раствора аммиака к слабо-желтому раствору появляется ярко-зеленая окраска, которая при нейтральной реакции становится синей, а при добавлении кислоты переходит в красную или фиолетовую. При взбалтывании жидкости, имеющей зеленую окраску, с хлороформом последний приобретает зеленую окраску.

На воспроизводимость реакции влияет концентрация исследуемого вещества, объемы прибавляемых реактивов и т. д. Реакции мешают амидопирин, антипирин, кофеин и др.

Эритрохинная реакция. Несколько капель исследуемого раствора выпаривают досуха, прибавляют 1 мл воды, слабо подкисленной серной или уксусной кислотой, каплю бромной воды и каплю 10 %-го раствора гексацианоферрата (III) калия. Полученную жидкость хорошо взбалтывают, затем по каплям прибавляют аммиак до щелочной реакции. При наличии хинина

в исследуемом растворе появляется розовая или красно-фиолетовая окраска, которая при взбалтывании с хлороформом переходит в хлороформный слой.

Обнаружение хинина методом хроматографии. Для обнаружения хинина применяют метод хроматографии в тонком слое силикагеля. С этой целью используется та же методика, что и для обнаружения морфина (см. гл. V, § 34).

Пятна хинина на хроматограмме имеют розовато-бурую окраску ($R_f = 0,39 \pm 0,01$).

Обнаружение хинина по УФ- и ИК-спектрам. Основание хинина в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при 236, 278 и 332 нм, а хинин в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 250, 316 и 346 нм. В ИК-области спектра основание хинина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1235, 1510, 1030 и 1619 см^{-1} .

§ 33. ОПИЙ И ОМНОПОН

Опий представляет собой сложную смесь алкалоидов, получаемую из снотворного мака. Для этой цели на недозревших коробочках (головках) снотворного мака делают надрезы, из которых вытекает млечный сок. Высохший на маковых коробочках млечный сок применяется в медицине под названием опий. В состав опия входит свыше 20 алкалоидов. В зависимости от сорта и места произрастания снотворного мака в опиуме может содержаться от 2—3 до 15—20 % алкалоидов, главными из которых являются морфин, кодеин, наркотин, тебаин и папаверин. Кроме алкалоидов в опиуме содержатся белковые вещества, углеводы, соли, кислоты и др. К веществам, которые сопутствуют алкалоидам в опиуме, относятся меконовая кислота и меконин (см. гл. V, § 25 и 26).

В медицине применяется порошок опия и галеновые препараты (экстракты, настойки, таблетки и др.), содержащие опий. Из алкалоидов, выделяемых из опия, в медицине применяются морфин, кодеин, папаверин и др.

Препараты опия применяются как болеутоляющие средства при болях различного происхождения, при некоторых желудочно-кишечных заболеваниях и т. д. Опиум и его препараты поступают в кровь из пищевого канала или при парентеральном введении. При курении опия входящие в его состав алкалоиды почти в несвязанном виде всасываются через легкие.

Обнаружение морфина, кодеина, наркотина и меконовой кислоты является доказательством наличия опия в исследуемых объектах. Ряд авторов считают, что для доказательства отравлений опиумом кроме обнаружения указанных выше веществ исследуемые объекты необходимо дополнительно проверить на наличие меконина. Это мотивируется тем, что реакции обнаружения меконовой кислоты малочувствительны и что она относительно

быстро разлагается в биологическом материале. Для обнаружения меконовой кислоты необходимо, чтобы в исследуемом материале содержалось не меньше 0,05 г опия.

Обнаружение меконовой кислоты (см. гл. V, § 25) позволяет отличить опий от омнопона при исследовании вытяжек из биологического материала, поступившего на химико-токсикологический анализ. Опий содержит меконовую кислоту, а в омнопоне она отсутствует.

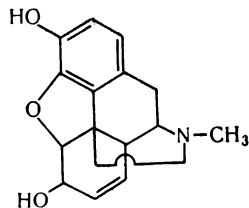
При химико-токсикологических исследованиях алкалоидов опия в биологическом материале их экстрагируют органическими растворителями из подщелоченных вытяжек. Морфин, кодеин, папаверин и тебаин хорошо экстрагируются органическими растворителями из щелочной среды. Однако значительное количество тебаина может экстрагироваться и из кислой среды. Наркотин начинает экстрагироваться хлороформом, 1,2-дихлорэтаном при pH выше единицы. При pH=5...7 теми же органическими растворителями экстрагируется свыше 90 % наркотина (см. гл. V, § 24).

Омнопон (пантопон) представляет собой смесь гидрохлоридов алкалоидов опия. В состав омнопона входят около 50 % морфина и 32—35 % других алкалоидов. Омнопон представляет собой порошок от кремоватого до коричневато-желтого цвета. Он растворяется в воде (1 : 15) и этиловом спирте (1 : 50). При взбалтывании водных растворов омнопона они сильно пенятся. Омнопон в основном применяется для тех же целей, что и морфин. Выпускается промышленностью в виде порошка и ампул. В 1 мл 1 %-го раствора омнопона содержится 6,7 морфина гидрохлорида, 2,7 наркотина, 0,72 кодеина, 0,36 папаверина гидрохлорида и 0,05 мг тебаина.

В химико-токсикологическом анализе при исследовании биологического материала на наличие омнопона в вытяжках определяют наличие морфина, кодеина и наркотина, а при исследовании биологического материала на наличие опия определяют те же алкалоиды и дополнительно проводят реакции идентификации на меконовую кислоту и по возможности на меконин (см. гл. V, § 26). В омнопоне меконовая кислота и меконин отсутствуют.

§ 34. МОРФИН

Морфин является одним из главных алкалоидов опия, в котором содержится 3—20 % этого алкалоида. В молекуле морфина содержится атом азота, OH-группа фенольного и OH-группа спиртового характера. Наличие атома азота и указанных OH-групп обуславливает химические свойства морфина, используемые для аналитических целей. Основание морфина слабо растворяется в воде (в холодной 1 : 5000, в кипящей — 1 : 500) и диэтиловом эфире (1 : 7630). Еще хуже основание морфина растворяется в диэтиловом эфире, насыщен-



ном водой (1 : 10 600). Основание морфина слабо растворяется в бензоле (1 : 1600) и хлороформе (1 : 1500), лучше — в этиловом спирте (в холодном 1 : 250, в кипящем — 1 : 13).

Ацетат морфина растворяется в этиловом спирте (1 : 100), лучше — в воде (1 : 2,5), почти не растворяется в диэтиловом эфире.

Гидрохлорид морфина растворяется в этиловом спирте (1 : 100), воде (1 : 23), почти не растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе.

Сульфат морфина слабо растворяется в этиловом спирте (1 : 1000), лучше — в воде (1 : 21), практически не растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе.

Тартрат морфина растворяется в воде (1 : 10), хуже — в этиловом спирте (1 : 1000), почти не растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе.

Морфин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальные количества морфина экстрагируются хлороформом при $\text{pH} = 8,6 \dots 10,2$.

Применение. Действие на организм. В медицине применяется гидрохлорид морфина. Этот препарат является основным представителем группы наркотических анальгетиков.

Морфин оказывает сильное болеутоляющее действие, понижает возбудимость болевых центров, оказывает противошоковое действие при травмах и т. д. Морфин вызывает эйфорию. При повторном применении морфина к нему быстро развивается болезненное пристрастие (морфинизм). Слабо всасывается в кровь через пищеварительную систему. После парентерального введения морфина в организм максимальный уровень его в крови достигается примерно через 1 ч.

Метаболизм. В организме основное количество морфина связывается с глюкуроновой кислотой и в виде глюкуронида выделяется с мочой. За первые 8 ч после введения морфина 50 % его выделяется с мочой в виде глюкуронида, а за 24 ч выделяется из организма примерно 90 % глюкуронида морфина. В организме незначительная часть морфина подвергается N-деметилованию (образуется норморфин) и O-метилованию (образуется кодин).

В органах трупов морфин постепенно превращается в псевдоморфин (оксидиморфин, дегидроморфин), по которому определяют отравление морфином.

Выделение морфина из биологического материала. Для выделения морфина из биологического материала рекомендованы методы, основанные на изолировании этого алкалоида спиртом, подкисленным щавелевой кислотой, или водой, подкисленной щавелевой или серной кислотой. Большие количества морфина выделяются с помощью метода, основанного на изолировании его водой, подкисленной серной кислотой.

Обнаружение морфина

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Морфин дает осадки с реактивами группового осаждения алкалоидов (реактивы Бушарда, Драгендорфа, Майера, Зонненшейна и др.).

Цветные реакции. Морфин дает окраску с концентрированной азотной кислотой, реактивами Манделина, Марки, Фреде и Эрмана. Эти реакции описаны выше (см. гл. V, § 7).

Реакция Пеллагри. При нагревании морфина с концентрированными соляной и серной кислотами он превращается в апоморфин, который дает положительную реакцию Пеллагри. Выполнение реакции Пеллагри на морфин несколько отличается от способа выполнения этой реакции на апоморфин. При выполнении реакции Пеллагри на морфин и кодеин их переводят в апоморфин путем нагревания с концентрированными соляной и серной кислотами, а затем прибавляют остальные реактивы, необходимые для протекания этой реакции.

Выполнение реакции. В пробирку вносят несколько капель хлороформной вытяжки, которую выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1—2 капли концентрированной соляной кислоты. После растворения сухого остатка в этой кислоте в пробирку вносят 1—2 капли концентрированной серной кислоты и смесь нагревают на водяной бане до полного выпаривания соляной кислоты. После этого жидкость еще нагревают в течение 15 мин, потом охлаждают и прибавляют 2—3 мл воды. Если при этом образуется осадок, то его растворяют в нескольких миллилитрах разбавленной соляной кислоты. Полученный раствор нейтрализуют 10 %-м раствором карбоната натрия и прибавляют 2—3 капли спиртового раствора иода. При этом появляется зеленая окраска. После прибавления 0,5—1,0 мл диэтилового эфира и взбалтывания водный слой сохраняет зеленую окраску, а эфирный приобретает пурпурно-красную. Избыток иода мешает этой реакции, так как его окраска маскирует окраску конечного продукта реакции. Реакцию Пеллагри дают и другие вещества (кодеин, этилморфин, диацетил морфин, апоморфин и др.).

Реакция с хлоридом железа (III). В фарфоровую чашку вносят несколько капель хлороформной вытяжки, которую при комнатной температуре выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1—2 капли свежеприготовленного 2 %-го раствора хлорида железа (III). При наличии морфина появляется синяя окраска.

Реакция с иодноватой кислотой (HIO_3). При взбалтывании раствора морфина, слабо подкисленного серной кислотой, с раствором иодноватой кислоты или раствором иодата калия (KIO_3), не содержащего иодидов, выделяется свободный иод, который при взбалтывании с хлороформом переходит в хлороформный слой, окрашивая его в фиолетовый цвет.

Эту реакцию дают и некоторые примеси, которые переходят в хлороформную вытяжку при выделении морфина из биологического материала. Поэтому реакцию с HIO_3 можно применить для обнаружения морфина в препарате и смесях лекарственных веществ, а также в хорошо очищенных вытяжках из биологического материала.

Реакция с гексацианоферратом (III) калия и хлоридом железа (III). Эта реакция основана на том, что гексацианоферрат (III) калия окисляет морфин и превращается в гексацианоферрат (II) калия, который взаимодействует с хлоридом железа (III). При этом образуется берлинская лазурь, имеющая синюю окраску. Реакцию с гексацианоферратом (III) калия выполняют так: к водному раствору исследуемого вещества прибавляют несколько капель смеси растворов гексацианоферрата (III) калия и хлорида железа (III). При наличии морфина появляется синяя окраска или такого же цвета осадок.

Эту реакцию дают и некоторые примеси, которые из биологического материала переходят в алкалоидные вытяжки. Поэтому реакцию с гексацианоферратом (III) калия применяют для обнаружения морфина в лекарственных смесях и в хорошо очищенных вытяжках из биологического материала.

Метод хроматографии. На линию старта на хроматографической пластинке наносят 1—2 капли хлороформной вытяжки. Правее на расстоянии 2—3 см на линию старта наносят каплю раствора «свидетеля» (0,01 %-й раствор морфина в хлороформе). Пятна на пластинке подсушивают на воздухе. Затем пластинку вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами растворителей (эфир — ацетон — 25 %-ый аммиак в соотношении 40 : 20 : 2). Камеру плотно закрывают крышкой. После того как система растворителей поднимется на 10 см выше линии старта, пластинку вынимают из камеры, подсушивают на воздухе и опрыскивают реактивом Драгендорфа, модифицированным по Мунье.

При наличии морфина пятна этого алкалоида на хроматографической пластинке приобретают розовато-бурую окраску ($R_f = 0,18 \pm 0,01$).

Приготовление реактива Драгендорфа, модифицированного по Мунье (см. Приложение 1, реактив 33).

Приготовление хроматографической пластинки (см. Приложение 2, способ 1).

Обнаружение морфина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор морфина в этиловом спирте имеет максимум поглощения при 287 нм. В 0,1 н. растворе гидроксида натрия максимумы поглощения морфина наблюдаются при длинах волн, равных 250 и 296 нм. В 0,1 н. растворе серной кислоты морфин имеет максимум поглощения при 284 нм. Водные растворы гидрохлорида и сульфата морфина имеют максимум поглощения при 285 нм.

В ИК-области спектра основание морфина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 805, 1243, 1448, и 945 см^{-1} .

Фотоколориметрический метод определения морфина

Для фотоколориметрического определения морфина применяют метод, основанный на реакции этого алкалоида с кремнемолибденовой кислотой, в результате которой возникает синяя окраска (по В. Ф. Крамаренко).

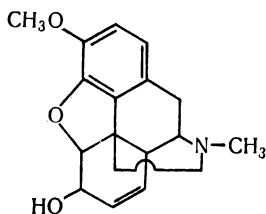
Техника определения. В мерную колбу вместимостью 25 мл вносят 3 мл 0,11 %-го раствора силиката калия K_2SiO_3 , 4 мл воды, 2 мл 0,5 н. раствора соляной кислоты и 2 мл 5 %-го раствора молибдата аммония. Через 3 мин прибавляют 2 мл исследуемого раствора и 5 мл 6 %-го раствора аммиака. Через 10 мин объем жидкости доводят водой до метки и измеряют оптическую плотность окрашенного в синий цвет раствора с помощью фотоэлектроколориметра ФЭК-М (светофильтр красный, кювета 3 мм). В качестве раствора сравнения берут смесь, состоящую из 3 мл 0,11 %-го раствора силиката калия, 2 мл 0,5 н. раствора соляной кислоты, 2 мл 5 %-го раствора молибдата аммония, 5 мл 6 %-го раствора аммиака и 13 мл. воды.

Расчет содержания морфина в пробах производят по калибровочному графику. Для построения калибровочного графика в 6 мерных колб вместимостью по 25 мл каждая вносят по 3 мл 0,11 %-го раствора силиката калия, 4 мл воды, 2 мл 0,5 н. раствора соляной кислоты и 2 мл 5 %-го раствора молибдата аммония. Через 3 мин в колбы вносят соответственно по 0,1; 0,5; 0,8; 1,0; 1,5 и 2,0 мл стандартного раствора (в 1 мл стандартного раствора содержится 2 мг гидрохлорида морфина), а далее поступают, как указано выше.

Этот метод позволяет определять от 0,2 до 4 мг морфина в пробе.

§ 35. КОДЕИН

Кодеин представляет собой монометиловый эфир морфина. Он является одним из алкалоидов опия. В опи, полученном из снотворного мака, содержится 0,2—2 % кодеина. В отдельных сортах индийского опия содержится около 6 % кодеина. Кодеин является сильным основанием, которое не осаждается аммиаком. Основание кодеина растворяется в холодной (1:120) и кипящей воде (1:20), диэтиловом эфире (1:50), хлороформе (1:2) и этиловом спирте (1:2). Гидрохлорид кодеина слабо растворяется в хлороформе (1:800), лучше — в этиловом спирте (1:100) и воде (1:30). Фосфат кодеина плохо растворяется в этиловом спирте (1:450), диэтиловом эфире и хлороформе, лучше — в воде (1:4), сульфат кодеина плохо растворяется в этиловом спирте (1:1300), диэтиловом эфире и хлороформе, лучше — в воде (1:30).



Кодеин экстрагируется органическими растворителями из подщелоченных водных вытяжек. Максимальные количества кодеина экстрагируются хлороформом при $\text{pH}=8,0\ldots 3,5$.

Применение. Действие на организм. Кодеин применяется в медицине в виде основания и фосфата. По действию на организм кодеин близок к морфину. Однако болеутоляющее свойство кодеина выражено слабее, чем у морфина. Кодеин в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание. Кодеин уменьшает возбудимость кашлевого центра, и поэтому назначается для успокоения кашля, в сочетании с анальгином, амидопирином, кофеином, фенобарбиталом и другими препаратами применяется при головных болях, невралгиях и т. д. Кодеин менее токсичен, чем морфин. Однако при частом, повторяющемся приеме кодеина возможно привыкание к нему.

Метаболизм. Кодеин подвергается метаболизму тремя путями. Часть кодеина связывается с глюкуроновой кислотой и выделяется из организма с мочой в виде глюкуронида. Некоторое количество кодеина подвергается О-деметилованию (образуется морфин) и N-деметилованию (образуется норкодеин). Образовавшиеся метаболиты (морфин и норкодеин) выделяется с мочой в виде глюкуронидов. Незначительная часть кодеина выделяется с мочой в несвязанном виде. Через 6 ч после поступления кодеина в кровь из организма выделяется около двух третей дозы этого алкалоида, а через 24 ч он почти полностью исчезает из организма.

Обнаружение кодеина

Предварительная проба на наличие кодеина в моче. В делительную воронку вносят 50 мл мочи, подщелачивают раствором аммиака до $\text{pH}=10$, прибавляют 50 мл хлороформа и взбалтывают в течение 5 мин. Хлороформную вытяжку отделяют от водной фазы, вытяжку взбалтывают с 3 мл воды в течение 3 мин. Водную фазу отделяют от хлороформа, фильтруют через безводный сульфат натрия и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 1 мл этилового спирта. Полученный спиртовой раствор используют для обнаружения кодеина одним из следующих способов:

а) на фильтровальную бумагу наносят каплю полученного спиртового раствора и прибавляют каплю реактива Марки. При наличии кодеина пятно приобретает красноватую окраску, переходящую в сине-фиолетовую;

б) на фильтровальную бумагу наносят каплю указанного выше спиртового раствора и прибавляют каплю 0,5 %-го раствора ванадата аммония и каплю 2 %-го раствора серной кислоты. При наличии кодеина появляется зеленая окраска, переходящая в синюю.

Для подтверждения результатов указанных реакций необхо-

димо привести обнаружение кодеина в вытяжке методом хроматографии в тонком слое сорбента.

Реакция с реактивами группового осаждения алкалоидов. При взаимодействии кодеина с реактивами Драгендорфа, Бушарда, Майера и другими образуются осадки.

Цветные реакции. Кодеин с реактивами Манделина, Марки и Фреде дает окрашенные продукты реакции, которые описаны выше (см. гл. V, § 7).

Реакция Пеллагри. При нагревании кодеина с концентрированной соляной кислотой, а затем с концентрированной серной кислотой происходит деметоксилирование этого алкалоида и образуется апоморфин, который дает реакцию со спиртовым раствором иода. Выполнение реакции Пеллагри описано выше (см. гл. V, § 34).

Обнаружение кодеина методом хроматографии. На линию старта на хроматографической пластинке наносят каплю хлороформного раствора исследуемого вещества. Правее на расстоянии 2 см на линию старта наносят каплю раствора «свидетеля» (0,01 %-й раствор кодеина). Пятна нанесенных растворов подсушивают на воздухе, а затем пластинку вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами растворителей (хлороформ-ацетон-диэтиламин в соотношении 50 : 30 : 2). После продвижения системы растворителей на 10 см выше линии старта пластинку вынимают из камеры, подсушивают на воздухе и опрыскивают реактивом Драгендорфа, модифицированным по Мунье.

При наличии кодеина в исследуемом растворе пятна этого алкалоида приобретают буровато-розовую окраску ($R_f = 0,40 \pm 0,02$).

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 1).

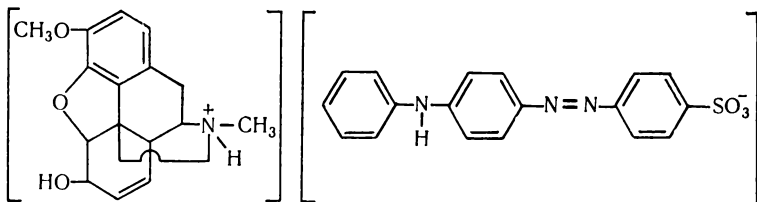
Обнаружение кодеина по УФ- и ИК-спектрам. Основание кодеина в растворе этилового спирта имеет максимум поглощения при 286 нм; в ИК-области спектра основание кодеина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1052, 1268, 1500 см^{-1} .

Способы идентификации, позволяющие отличить кодеин от морфина. Ввиду того что морфин и кодеин являются близкими по строению алкалоидами, они дают ряд реакций с одними и теми же реактивами. Однако кодеин не дает реакций с хлоридом железа (III), с HIO_3 , с гексацианоферратом (III) калия и хлоридом железа (III), которые дает морфин. Кодеин можно отличить от морфина и по светопоглощению в ИК-области спектра.

Кодеин отличается от морфина и тем, что морфин не экстрагируется диэтиловым эфиром из щелочных растворов (образуется морфинат). Это свойство указанных алкалоидов используется для разделения их в ходе анализа.

Экстракционно-фотоколориметрический метод определения кодеина

Метод фотоколориметрического определения кодеина основан на реакции с тропеолином 00, при которой образуется ионный ассоциат, экстрагирующийся хлороформом:



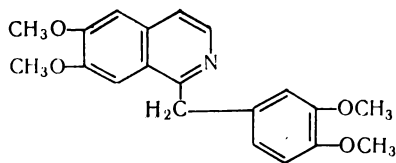
Техника определения. 1 мл исследуемого раствора вносят в делительную воронку, прибавляют 9 мл ацетатной буферной смеси (рН=4,6), 5 мл 0,1 %-го водного раствора тропеолина 00 и 5 мл хлороформа. Содержимое делительной воронки взбалтывают в течение 5 мин. Через 3 мин от водного слоя отделяют хлороформную вытяжку. Водный слой взбалтывают с новыми порциями хлороформа (по 5 мл) до тех пор, пока 3—4 капли последней хлороформной вытяжки не перестанут давать окраску с 1—2 каплями 1 %-го раствора концентрированной серной кислоты в метиловом спирте. Хлороформные вытяжки соединяют и доводят хлороформом до 50 мл. К 5 мл полученного хлороформного раствора прибавляют 20 мл хлороформа и 2,5 мл 1 %-го раствора концентрированной серной кислоты в метиловом спирте. Затем измеряют оптическую плотность полученного фиолетово-красного раствора с помощью фотоэлектроколориметра ФЭК-М (светофильтр зеленый, кювета 10 мм). В качестве раствора сравнения берут хлороформную вытяжку из смеси, состоящей из 5 мл 0,1 %-го раствора тропеолина 00, 9 мл ацетатной буферной смеси (рН=4,6) и 1 мл воды. К полученной хлороформной вытяжке прибавляют 2,5 мл 1 %-го раствора концентрированной серной кислоты в метиловом спирте.

Расчет содержания кодеина в пробе производят по калибровочному графику. Для построения калибровочного графика берут делительные воронки, в которые вносят по 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 и 1 мл стандартного раствора (в 1 мл содержится 2 мг фосфата кодеина). В первые 5 делительных воронок прибавляют воду до 1 мл. Затем во все делительные воронки вносят по 9 мл ацетатной буферной смеси (рН=4,6), по 5 мл 0,1 %-го раствора тропеолина 00 и поступают, как указано выше.

С помощью этого метода можно определить от 0,2 до 2,0 мг кодеина в пробе.

§ 36. ПАПАВЕРИН

Папаверин является одним из алкалоидов опия, в котором содержится 0,1—1,5 % этого алкалоида. Папаверин получают и путем синтеза. В медицинской практике применяется гидрохлорид папаверина. Основание папаверина почти не растворяется в воде, слабо растворяется в этиловом спирте и диэтиловом эфире. Гидрохлорид папаверина растворяется в хлороформе (1 : 10), воде (1 : 40), хуже — в этиловом спирте (1 : 120), почти не растворяется в диэтиловом эфире. Сульфат папаверина растворяется в воде (1 : 2), этиловом спирте (1 : 20), хлороформе (1 : 20), слабо растворяется в диэтиловом эфире (1 : 5000).



Папаверин является слабым основанием, экстрагируется органическими растворителями из кислых и щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Папаверин оказывает ссудорасширяющее и спазмолитическое действие. В больших дозах он проявляет седативный эффект. В медицине папаверин применяется при спазмах кровеносных сосудов, гладкой мускулатуры органов брюшной полости, он также используется при бронхиальной астме. Папаверин широко применяется в медицине в сочетании с некоторыми другими фармацевтическими препаратами.

Метаболизм. Метаболизм папаверина происходит главным образом путем деметилирования. При этом образуются фенольные соединения, которые выделяются с мочой в виде глюкуроноидов.

Обнаружение папаверина

Реакции с реактивами группового осаждения. Папаверин образует осадки с реактивами группового осаждения алкалоидов.

Цветные реакции. Папаверин дает реакции с реактивами Манделина, Марки, Фреде и Эрдмана. (см. гл. V, § 7).

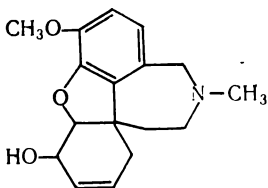
Реакция с хлоридом кадмия. На предметное стекло наносят несколько капель исследуемого раствора и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 0,1 н. раствора соляной кислоты. Рядом наносят каплю 10 %-го раствора хлорида кадмия, а затем соединяют эти растворы. При наличии папаверина появляются сrostки из тонких пластинок, имеющих форму куба.

Обнаружение папаверина методом хроматографии. Для обнаружения папаверина применяют метод хроматографии в тонком слое силикагеля. Обнаружение этого алкалоида производится так, как и обнаружение кодеина (см. гл. V, § 35).

Пятна папаверина на хроматографических пластинках имеют буровато-розовую окраску ($R_f = 0,75 \pm 0,01$).

Обнаружение папаверина по УФ- и ИК-спектрам. Основание папаверина в 1 н. растворе соляной кислоты имеет максимум поглощения при 250, 284 и 310 нм. Раствор папаверина в 1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 250, 254 и 310 нм. В ИК-области спектра основание папаверина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1507, 1068 и 1273 см⁻¹.

§ 37. ГАЛАНТАМИН



Галантамин относится к числу алкалоидов, содержащихся в клубнях и листьях подснежника Воронова. Кроме галантамина в этом подснежнике содержится алкалоид галантин. Галантамин содержится и в некоторых других видах подснежника. Основание галантамина хорошо растворяется в этиловом спирте, ацетоне и хлоро-

форме, трудно — в бензоле, диэтиловом эфире и воде. Гидробромид галантамина трудно растворяется в воде, практически не растворяется в 95 %-м растворе этилового спирта, хлороформе и диэтиловом эфире.

Галантамин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимум экстракции галантамина хлороформом имеет место при pH=8,5...9,0.

Применение. Действие на организм. В медицине применяется гидробромид галантамина. По фармакологическим свойствам галантамин близок к физостигмину, но менее токсичен. Он является сильным ингибитором холинэстеразы. Галантамин повышает тонус гладкой мускулатуры, усиливает секрецию пищеварительных и потовых желез, вызывает сужение зрачков. Гидробромид галантамина применяется при мышечной дистрофии, радикулитах, при остаточных явлениях после нарушения мозгового кровообращения, при атонии кишок, мочевого пузыря и т. д.

Выделение галантамина из биологического материала. Для выделения галантамина применяют метод, основанный на изолировании его водой, подкисленной серной кислотой (pH=2,0...2,5). Из подщелоченных вытяжек до pH=8,5...9,0 галантамин экстрагируют хлороформом. Хлороформные вытяжки выпаривают досуха при 40 °С. Сухой остаток растворяют в 5 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты. Полученный раствор используют для идентификации и количественного определения галантамина.

Обнаружение галантамина

Реакции группового осаждения алкалоидов. Галантамин образует осадки с реактивами Драгендорфа, Вагнера, Зонненштейна и другими реактивами группового осаждения алкалоидов.

Реакция с диазотированной сульфаниловой кислотой. Эта реакция основана на окислении галантамина перманганатом ка-

лия, избыток которого связывают солью Мора. После прибавления диазотированной сульфаниловой кислоты к продукту окисления галантамина появляется розовая окраска.

Выполнение реакции. К 1 мл раствора сухого остатка в 0,1 н. растворе соляной кислоты прибавляют 2 мл воды, 0,5 мл 0,3 %-го водного раствора перманганата калия и взбалтывают. Через 2 мин прибавляют 0,5 мл 10 %-го свежеприготовленного раствора соли Мора и 2 мл 15 %-го водного раствора гидроксида натрия. Полученную жидкость фильтруют и через 20 мин к 3 мл профильтрованной жидкости прибавляют 0,5 мл 1 %-го раствора сульфаниловой кислоты в 7 %-м растворе соляной кислоты, а затем — 0,5 мл 1 %-го раствора нитрита натрия. При наличии галантамина появляется розовая окраска, которая при нагревании переходит в красную.

Реакция с реактивом Марки. От прибавления реактива Марки к галантамину появляется сине-фиолетовая окраска.

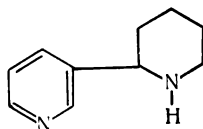
Реакция с реактивом Фреде. Реактив Фреде с галантамином дает зеленую окраску, переходящую в синюю.

Обнаружение галантамина по УФ-спектру. Растворы галантамина в 0,1 н. растворе соляной кислоты имеют максимумы поглощения при 232 и 289 нм.

Обнаружение галантамина методом электрофореза. Для обнаружения галантамина, выделенного из биологического материала, В. В. Михно предложила метод электрофореза на бумаге.

§ 38. АНАБАЗИН

Анабазин — алкалоид, содержащийся в ежевнике безлистном. Небольшие количества анабазина содержатся в табаке. Основание анабазина представляет собой бесцветную маслянистую жидкость, которая хорошо растворяется в воде и ряде органических растворителей.



Анабазин экстрагируется органическими растворителями как из кислых, так и из щелочных водных растворов. Однако большие количества анабазина экстрагируются из щелочных водных растворов, из которых он перегоняется с водяным паром без разложения.

Применение. Действие на организм. Анабазина гидрохлорид применяется в виде таблеток для облегчения отвыкания от курения. Сумма сульфатов алкалоидов, выделенных из ежевника безлистного, в смеси с хозяйственным мылом применяется в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями растений. Для указанной цели также применяется анабадуст. Анабазин применяется в ветеринарии для борьбы с вшивостью животных, для лечения стригущего лишая и чесотки у животных и т. д.

В малых дозах анабазин возбуждает центральную нервную систему, усиливает дыхание, повышает кровяное давление, возбуждает ганглии вегетативной нервной системы. В больших дозах

анабазин оказывает угнетающее и парализующее действие вегетативных ганглиев. Анабазин проникает в организм с вдыхаемым воздухом, а также через неповрежденную кожу и может давать тяжелые отравления. Выделяется из организма с мочой. Метаболизм анабазина изучен недостаточно.

Выделение анабазина из биологического материала. Для выделения анабазина применяют метод, основанный на изолировании алкалоидов водой, подкисленной серной кислотой, а также метод перегонки с водяным паром.

Один из методов выделения анабазина основан на том, что биологический материал настаивают с водой, подкисленной серной кислотой. Полученную кислую вытяжку фильтруют или центрифугируют, подщелачивают и взбалтывают с хлороформом или другими органическими растворителями, в которые переходит основание анабазина.

Учитывая летучесть основания анабазина, хлороформную вытяжку насыщают газообразным хлороводородом. В результате этого основание анабазина переходит в нелетучий гидрохлорид этого алкалоида. После этого хлороформную вытяжку выпаривают досуха. В сухом остатке определяют наличие анабазина. Подробно методика выделения анабазина из биологического материала приводится ниже.

Для насыщения хлороформной вытяжки газообразным хлороводородом берут колбу Вюрца вместимостью 50—100 мл, в которую вносят 25 мл раствора соляной кислоты (плотность 1,19). Колбу Вюрца закрывают пробкой с капельной воронкой, в которую вносят концентрированную серную кислоту (плотность 1,84). Затем из капельной воронки к соляной кислоте по каплям прибавляют концентрированную серную кислоту. При этом выделяется газообразный хлороводород, который в течение 2—3 мин пропускают через хлороформную вытяжку из биологического материала, содержащую анабазин.

Получение хлороводорода и насыщение им хлороформной вытяжки проводят под тягой.

В стакан вместимостью 500 мл вносят 100 г измельченного биологического материала (печень, почки, желудок с содержимым и др.) и приливают такое же количество 0,02 н. раствора серной кислоты, чтобы жидкость полностью покрыла твердые частицы исследуемого объекта. Смесь хорошо перемешивают и проверяют pH по универсальному индикатору (pH смеси должен составлять ~2,5). При необходимости прибавляют 10 %-й раствор серной кислоты до pH=2,5. Смесь оставляют на 2 ч при периодическом перемешивании, затем сливают водную вытяжку и процеживают ее через марлю, а биологический материал еще 2 раза настаивают с новыми порциями 0,02 н. раствора серной кислоты, как указано выше.

Водные вытяжки соединяют, переносят в стакан (пробирку) для центрифугирования и центрифугируют. Центрифугат сливают, оставшийся в стакане (пробирке) твердый остаток пере-

мешивают стеклянной палочкой, прибавляют к нему 5—10 мл 0,02 н. раствора серной кислоты и снова центрифугируют. Центрифугат сливают и присоединяют его к ранее полученному центрифугату.

К объединенному центрифугату прибавляют порошкообразный сульфат аммония до насыщения (при этом рН жидкости должно сохраняться ~2,5). Смесь центрифугата и сульфата аммония оставляют на 2 ч, после чего осадок отделяют центрифугированием. Центрифугат переносят в делительную воронку и 2 раза в течение 5—10 мин взбалтывают с диэтиловым эфиром (порциями по 50 мл). Эфирные вытяжки отделяют и в дальнейшем не исследуют.

Оставшийся в делительной воронке кислый раствор подщелачивают 5 %-м раствором гидроксида натрия до $\text{pH}=8,5\ldots 9,0$ и 3 раза взбалтывают с хлороформом (порциями по 50 мл). Хлороформные вытяжки соединяют, фильтруют через бумажный фильтр, а затем фильтрат насыщают газообразным хлороводородом в течение 2—3 мин и отгоняют хлороформ досуха. Сухой остаток или его раствор в хлороформе используют для идентификации и количественного определения анабазина.

Обнаружение анабазина

Реакция с реактивом Драгендорфа. На предметное стекло наносят 2—3 капли хлороформного раствора исследуемого вещества и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 0,1 н. раствора соляной кислоты и каплю реактива Драгендорфа. Предметное стекло вносят во влажную камеру (см. гл. 3, § 2) на 20—30 мин, а затем продукт реакции рассматривают под микроскопом. Появление сростков, состоящих из оранжево-красных кристаллов, имеющих игольчатую форму, указывает на наличие анабазина в исследуемом растворе. Предел обнаружения: 1 мкг анабазина в пробе.

С реактивом Драгендорфа кристаллические осадки дают конинин, никотин и ряд других азотсодержащих веществ. Однако форма кристаллов анабазина с реактивом Драгендорфа отличается от формы кристаллов других указанных веществ.

Реакция с солью Рейнеке. На предметное стекло наносят 2—3 капли раствора исследуемого вещества и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 0,01 н. раствора соляной кислоты и каплю 1 %-го свежеприготовленного раствора соли Рейнеке. При наличии анабазина в пробе через несколько минут под микроскопом наблюдаются сростки, состоящие из мелких игольчатых кристаллов, которые несколько увеличиваются при стоянии. Предел обнаружения: 0,7 мкг анабазина в пробе.

Реакцию с солью Рейнеке дает и никотин, но форма кристаллов рейнеката никотина отличается от формы кристаллов рейнеката анабазина.

Реакция с пикриновой кислотой. К капле исследуемого раствора прибавляют 2 капли насыщенного раствора пикриновой кислоты. При наличии анабазина в растворе выпадает желтый кристаллический осадок. Никотин не дает этой реакции.

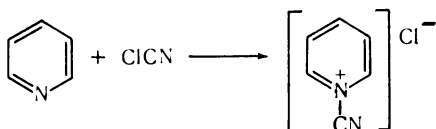
Реакция с реактивом Бушарда. К 2—3 каплям исследуемого раствора прибавляют каплю реактива Бушарда. При наличии анабазина выпадает красно-бурый осадок. Эту реакцию дает и никотин.

Реакция с пергидролем. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора, 1 мл пергидроля и 2—3 капли концентрированной серной кислоты. Появление красной или шоколадно-коричневой окраски указывает на присутствие анабазина в растворе. Эту реакцию дает и никотин.

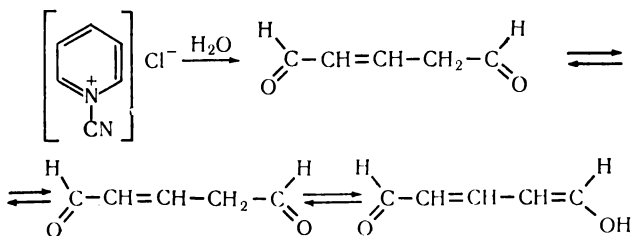
Реакция с ванилином. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют кристаллик ванилина и 1—2 капли концентрированной соляной кислоты. Появление красной или вишнево-красной окраски указывает на наличие анабазина в пробе. Эту реакцию дает и никотин.

Фотоколориметрическое определение анабазина

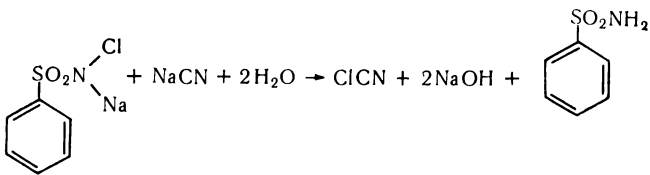
Описанный ниже метод фотоколориметрического определения анабазина базируется на реакции Кенига, который установил, что при взаимодействии пиридина и его производных, имеющих свободные α - и α' -положения, с хлорцианом или бромцианом образуется хлорид или бромид цианпиридиния:



При взаимодействии цианпиридиния с водой образуется глутаконовый альдегид, который может быть в двух таутомерных формах:

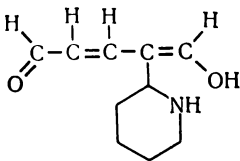


Необходимый для реакции Кенига хлорциан может быть получен при взаимодействии хлорамина с цианидами:

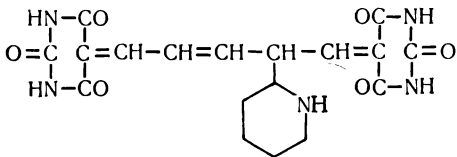


Учитывая высокую токсичность хлорциана, в последнее время ряд исследователей рекомендуют заменить его бромроданом (BrSCN).

С. И. Баик и другие исследователи использовали описанную выше реакцию Кенига для фотоколориметрического определения анабазина, никотина и других производных пиридина. С этой целью к раствору анабазина прибавляют цианид калия и хлорамин Б. При этом образуется производное глутаконового альдегида:



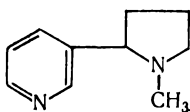
При взаимодействии производного глутаконового альдегида с барбитуровой кислотой образуется краситель, имеющий желто-оранжевую окраску:



Выполнение определения: 20 мл указанной выше хлороформной вытяжки, насыщенной газообразным хлороводородом, выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 5 мл воды, 1 мл этого раствора вносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 мл 1 %-го водного раствора цианида калия (*осторожно — яд!*) и 5 мл 1 %-го водного раствора хлорамина Б. Жидкость хорошо взбалтывают и через 5 мин прибавляют 10 мл 0,5 %-го водного раствора барбитуровой кислоты, а затем объем жидкости в колбе доводят водой до метки. Жидкость хорошо перемешивают и через 50 мин измеряют оптическую плотность окрашенного в желто-оранжевый цвет раствора с помощью фотоэлектроколориметра ФЭК-М (светофильтр зеленый, кювета 10 мм). В качестве раствора сравнения применяют смесь, состоящую из 2 мл раствора цианида калия, 5 мл раствора хлорамина Б, 10 мл раствора барбитуровой кислоты и 33 мл воды.

Содержание анабазина в пробе рассчитывают по калибровочному графику. Для построения этого графика в 6 мерных колб вместимостью 50 мл каждая вносят по 0,1; 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 и 1,0 мл стандартного раствора анабазина (в 1 мл содержится 1 мг этого препарата). В первые 5 мерных колб прибавляют воду до 1 мл, затем во все колбы прибавляют по 2 мл 1 %-го раствора цианида калия и по 5 мл 1 %-го раствора хлорамина Б, а далее поступают, как указано выше.

§ 39. НИКОТИН



Никотин (пиридин-3-N-метилпирролидин) принадлежит к алкалоидам, содержащимся в отдельных видах табака и в ряде других растений (очиток едкий, хвощ полевой, ваточник, некоторые виды плауна и др.). Кроме никотина в табаке содержится ряд других алкалоидов. Никотин является сильным двутретичным основанием, которое с кислотами образует ряд солей.

Никотин — бесцветная маслянистая жидкость (т. кип. 247,6 °С), быстро темнеющая на воздухе. При температурах ниже 60 °С и выше 210 °С никотин смешивается с водой, а в интервале температур от 60 °С до 210 °С он ограниченно растворяется в воде. Никотин хорошо растворяется во многих органических растворителях. Он экстрагируется органическими растворителями как из кислых, так и из щелочных водных растворов. Однако большие количества никотина экстрагируются из щелочных растворов. Никотин с водой образует азеотропную смесь. Поэтому он перегоняется с водяным паром.

Применение. Действие на организм. Никотин является ядовитым веществом. Он поражает центральную и периферическую нервную систему. Особенно характерным является действие никотина на ганглии вегетативной нервной системы. В связи с этим никотин относится к числу «ганглионарных ядов». После поступления в организм больших доз никотина происходит угнетение и паралич нервной системы, остановка дыхания с последующим прекращением сердечной деятельности. Никотин не применяется в медицине, но он широко применяется в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями растений.

Никотин быстро всасывается через слизистые оболочки рта, пищевого канала, а также через легкие. Он может поступать в организм и через неповрежденную кожу (опасно даже попадание на кожу нескольких капель никотина). При вдыхании папиросного дыма около 90—98 % никотина, содержащегося в нем, попадает в легкие, а затем — в кровь. Никотин попадает в молоко курящих женщин, которые кормят детей грудью.

Метаболизм. В организме никотин разлагается главным образом в печени. Метаболизм никотина происходит путем его окисления и N-деметиляции. В процессе метаболизма происходит разрыв пирролидинового кольца и N-метилование пиридиного

вого кольца. При окислении никотина образуется котинин, который подвергается дальнейшим превращениям. Указанные выше метаболиты никотина выделяются из организма с мочой. Отмечено наличие в моче только следов неизмененного никотина.

Выделение никотина из биологического материала. Для выделения никотина из биологического материала применяется метод перегонки с водяным паром и метод, основанный на настаивании исследуемого материала с подкисленной водой. Выделение никотина из биологического материала производится так, как и выделение анабазина (см. гл. V, § 38).

Обнаружение никотина

Для обнаружения никотина, выделенного из биологического материала, применяют ряд реакций и метод УФ-спектроскопии.

Реакция с реактивом Драгендорфа. Обнаружение этого алкалоида при помощи реактива Драгендорфа производится так, как и обнаружение анабазина (см. гл. V, § 38). При наличии никотина в исследуемом растворе после прибавления реактива Драгендорфа в поле зрения микроскопа наблюдаются сrostки кристаллов в виде летящих птиц, буквы *K* или буквы *X*. Предел обнаружения: 1 мкг никотина в пробе.

Эту реакцию кроме никотина дают анабазин, конинин и др. Однако форма кристаллов указанных веществ с реактивом Драгендорфа отличается от формы кристаллов никотина с этим реактивом.

Реакция с солью Рейнеке. Эту реакцию выполняют так, как и реакцию на анабазин с этим реактивом. При наличии никотина образуются сrostки призматических кристаллов. Предел обнаружения: 1,2 мкг никотина в пробе. Форма кристаллов рейнеката никотина отличается от формы кристаллов рейнеката анабазина.

Реакция с раствором иода в диэтиловом эфире. В пробирку вносят 1 мл раствора исследуемого вещества в диэтиловом эфире и прибавляют 1 мл 10 %-го раствора иода в диэтиловом эфире. Через несколько минут смесь мутнеет, а затем выпадает смолистый осадок, содержащий игольчатые рубиново-красные кристаллы с темно-синим оттенком. Анабазин не дает этой реакции.

Реакция с формальдегидом. На часовое стекло или на капельную пластинку наносят 1—2 капли исследуемого раствора и 2 капли 4 %-го водного раствора формальдегида. Смесь нагревают, затем прибавляют каплю концентрированной азотной кислоты. В присутствии никотина раствор приобретает красную или розовую окраску. Анабазин не дает этой реакции.

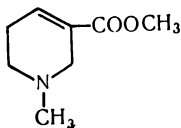
Реакция с *n*-диметиламинобензальдегидом. На часовое стекло или на капельную пластинку наносят каплю концентрированной соляной кислоты, в которую вносят кристаллик *n*-диметиламинобензальдегида. Рядом с этой каплей помещают каплю исследуемого раствора. Капли соединяют при помощи стеклянной палочки с заостренным концом. При наличии никотина в исследуе-

мом растворе в месте соприкосновения капль наблюдается розовая окраска, которая переходит в фиолетовую. Окраска сохраняется около суток.

Другие реакции на никотин. Никотин можно обнаружить при помощи реакций с реактивом Бушарда, раствором ванилина и пергидролем. Выполнение этих реакций приведено при описании способов обнаружения анабазина.

Обнаружение никотина по УФ-спектрам. Никотин в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимум поглощения при 260 нм.

§ 40. АРЕКОЛИН



Ареколин (метилловый эфир 1-метил-1,2,5,6-тетрагидроникотиновой кислоты) относится к алкалоидам, содержащимся в плодах арековой пальмы. В этих плодах кроме ареколина содержатся и другие алкалоиды (арекаидин, норареколин, норарекаидин). Основание ареколина представляет собой бесцветную густую маслянистую жидкость, летучую с водяным паром, смешивающуюся с водой и многими органическими растворителями. Ареколин оптически не активен.

Ареколин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Водные растворы основания ареколина имеют сильно щелочную реакцию, о чем свидетельствует то, что при действии этого основания на соли ряда тяжелых металлов выпадают их гидроксиды. Из растворов солей серебра под влиянием основания ареколина выделяется металлическое серебро.

Применение. Действие на организм. Гидробромид ареколина в основном применяется в ветеринарной практике в качестве слабительного и глистогонного средства, а также как заменитель пилокарпина и эзерина в офтальмологии. По действию ареколин близок к мускарину и ацетилхолину. Под влиянием ареколина усиливается слюноотделение, снижается кровяное давление, происходит сокращение гладкой мускулатуры, суживаются зрачки. Ареколин в небольших дозах возбуждает, а в больших дозах парализует центральную нервную систему. Он оказывает сильное влияние на органы пищеварения, усиливает секрецию пищеварительных желез и вызывает сокращение мускулатуры кишок.

Выделение ареколина из биологического материала. Для этой цели может быть использован метод перегонки с водяным паром, а также методы, основанные на изолировании его водой, подкисленной серной или щавелевой кислотой.

Обнаружение ареколина

Для обнаружения ареколина применяют ряд реакций и методы спектроскопии.

Реакция с реактивом Драгендорфа. 2—3 капли хлороформного раствора исследуемого вещества наносят на предметное

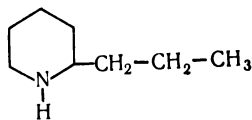
стекло и выпаривают досуха. Остаток растворяют в 1 капле 0,1 н. раствора соляной кислоты и прибавляют каплю реактива Драгендорфа. После этого предметное стекло вносят во влажную камеру (см. гл. III, § 2) на 10—30 мин. При наличии ареколина образуются оранжево-красные кристаллы, представляющие собой сростки из ромбов или параллелограммов. Предел обнаружения: 0,2 мкг ареколина в пробе.

Реакция с пикриновой кислотой. 2—3 капли хлороформного раствора исследуемого вещества наносят на предметное стекло и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 1 капле 0,1 н. раствора соляной кислоты, а затем прибавляют 1 каплю 0,5 %-го раствора пикриновой кислоты. Через несколько минут появляются темно-зеленые кристаллы (сферолиты, со временем распадающиеся на отдельные призматические кристаллы). Предел обнаружения: 0,2 мкг ареколина в пробе.

Обнаружение ареколина по УФ- и ИК-спектрам. Спиртовой раствор основания ареколина имеет максимум поглощения при 214 нм. В ИК-области спектра основание ареколина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1712, 1262 и 1135 см⁻¹.

§ 41. КОНИИН

Кониин (α-пропилпиперидин) относится к числу алкалоидов, содержащихся в болиголове, в котором содержатся и другие алкалоиды (N-метилкониин, коницеин, конгидрин и др.). Аналогичная смесь алкалоидов найдена в корышке. Болиголов широко распространенное растение, произрастающее в зоне умеренного климата. Он давно известен своей ядовитостью. Кониин и другие алкалоиды содержатся во всех частях болиголова, однако наиболее богатые кониинном плоды этого растения до их полного созревания.



Кониин представляет собой бесцветную жидкость с сильным запахом, напоминающим запах мышиной мочи, имеющую сильно щелочную реакцию. Кониин разлагается на воздухе, в результате этого приобретает бурую окраску. Он перегоняется с водяным паром без разложения. Основание кониина растворяется в воде (1 : 100), слабее растворяется в хлороформе, смешивается с этиловым спиртом и диэтиловым эфиром. При повышении температуры растворимость кониина в воде понижается. Поэтому при нагревании насыщенных водных растворов кониина они мутнеют. Кониин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Его можно изолировать подкисленной водой или перегонкой с водяным паром из подщелоченных объектов.

Применение. Действие на организм. В связи с высокой токсичностью кониина он не применяется в медицине. Токсические свойства кониина были известны еще в глубокой древности. Согласно литературным данным, в Древней Греции кониин приме-

нялся для отравления инакомыслящих, приговоренных к смертной казни. В частности, конином был отравлен видный древнегреческий философ Сократ (469—399 г. до н. э.).

В настоящее время встречаются случайные отравления растениями, содержащими конинин. Это имеет место при употреблении в пищу корня болиголова (вместо хрена) или его листьев (вместо петрушки). Отмечены случаи отравления плодами болиголова, при ошибочном применении их вместо плодов аниса. Также имели место случаи отравления скота свежей травой, в которой находились растения, содержащие конинин.

Кониин быстро всасывается в кровь из пищевого канала. После всасывания кониина в кровь он вызывает паралич окончаний двигательных нервов. Кониин сначала возбуждает, а затем парализует центральную нервную систему. Под влиянием кониина вначале усиливается, а затем ослабляется дыхание. После приема кониина усиливается слюнотечение, появляются тошнота, рвота, понос, головокружение, расстройство зрения. На лягушек кониин действует аналогично курарину. При отравлении конином смерть наступает от паралича дыхания.

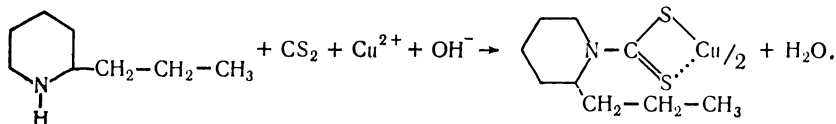
Патологоанатомическая картина при отравлении конином не характерна. Кониин выделяется из организма с мочой и выдыхаемым воздухом. Метаболиты кониина не изучены.

Обнаружение кониина

Для обнаружения кониина предложено ограниченное число реакций.

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Кониин дает осадки с реактивами Бушарда, Драгендорфа, Майера и др.

Реакция образования дитиокарбамата меди. Кониин и другие вторичные амины с сероуглеродом и аммиачным раствором сульфата меди образуют нерастворимые в воде дитиокарбаматы:



Выполнение реакции: В микропробирку вносят каплю подкисленного раствора исследуемого вещества, прибавляют каплю 5 %-го раствора сульфата меди, а затем 5 %-й раствор аммиака до щелочной реакции и взбалтывают. После этого прибавляют 2 капли смеси сероуглерода и бензола (1 : 3). При наличии кониина бензольный слой приобретает коричневую или желтую окраску. Предел обнаружения: 1 мкг кониина в пробе.

Эту реакцию дает эфедрин и ряд других вторичных аминов. Первичные и третичные амины не дают этой реакции. Реакция образования дитиокарбамата меди применяется для обнаружения кониина в растительном сырье. При хорошей очистке вытя-

жек эта реакция может быть использована и для обнаружения конииина, выделенного из биологического материала.

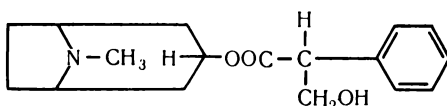
Реакция с реактивом Драгендорфа. На предметное стекло наносят 2—3 капли хлороформного раствора исследуемого вещества и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в одной капле 0,1 н. раствора соляной кислоты. К полученному раствору прибавляют каплю реактива Драгендорфа. После этого предметное стекло помещают во влажную камеру на 10—15 мин (см. гл. III, § 2), а затем под микроскопом рассматривают форму образовавшихся кристаллов. При наличии конииина образуются оранжево-красные кристаллы, имеющие форму ромбов, параллелограммов или сростков из них. Предел обнаружения: 3,5 мкг конииина в пробе.

Получение сублимата хлоргидрата конииина. Несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества вносят в маленький тигель и при комнатной температуре выпаривают досуха. К остатку прибавляют 2—3 капли 1 %-го раствора соляной кислоты. Жидкость оставляют при комнатной температуре почти до полного выпаривания. Затем тигель накрывают предметным стеклом и 20—30 мин нагревают на песочной бане (120—130 °C), постоянно охлаждая предметное стекло влажным ватным тампоном или влажной фильтровальной бумагой. После этого образовавшийся на предметном стекле сублимат рассматривают под микроскопом. При наличии конииина в поле зрения микроскопа видны бесцветные игольчатые кристаллы. Предел обнаружения: 0,33 мкг конииина в пробе.

Обнаружение конииина по УФ-спектру. Конииин в 0,2 н. растворе серной кислоты имеет максимум поглощения при 266—270 нм.

§ 42. АТРОПИН

Атропин является алкалоидом, содержащимся в белладонне, скополии и в некоторых других растениях. Атропин представляет собой



сложный эфир тропина и троповой кислоты. Стереоизомером атропина является гиосциамин, вращающий плоскость поляризации влево. Под влиянием щелочей и температуры левовращающий гиосциамин превращается в атропин, который оптически неактивен. Он состоит из активного левовращающего и малоактивного правовращающего изомеров. В растениях в основном содержится гиосциамин, а при выделении его из растительного материала он превращается в рацемическую форму — атропин.

Основание атропина растворяется в хлороформе (1 : 1), диэтиловом эфире (1 : 60), этиловом спирте (1 : 3), хуже растворяется в воде (1 : 400). Сульфат атропина растворяется в воде (1 : 1), этиловом спирте (1 : 4), практически не растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе.

Атропин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальные количества атропина экстрагируются хлороформом при pH=9...11 (О. А. Акopian).

Применение. Действие на организм. В медицинской практике используется сульфат атропина. Он применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистите, желчекаменной болезни, при спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме. В офтальмологии атропин применяется для расширения зрачка и т. д.

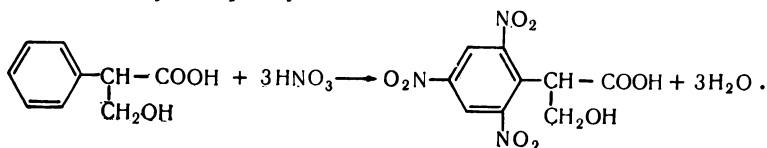
Атропин быстро всасывается через слизистые оболочки, кожу, кишки (но не через желудок). Принятая доза атропина почти полностью всасывается в тонкой кишке в течение двух часов. Примерно половина поступившего в организм атропина циркулирует в крови, а вторая — связывается с белками плазмы.

Метаболизм. Атропин разлагается в организме на тропин и троповую кислоту. Однако это разложение не является основным путем метаболизма атропина. Об этом свидетельствует то, что только около 2 % троповой кислоты выделяется с мочой. В моче обнаружено 3, а в печени 4 метаболита атропина, которые не идентифицированы. Около 50 % введенного в организм атропина выделяется с мочой в неизмененном виде.

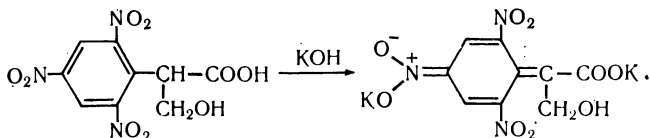
Обнаружение атропина

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Атропин дает осадки с реактивами Бушарда, Драгендорфа, Майера и др.

Реакция Витали — Морена. Эта реакция основана на том, что при нагревании атропина с азотной кислотой он разлагается на тропин и троповую кислоту. При действии азотной кислоты на троповую кислоту образуется тринитропроизводное этой кислоты, имеющее желтую окраску:



При действии щелочи на тринитропроизводное троповой кислоты появляется фиолетовая окраска:



Выполнение реакции. В фарфоровую чашку вносят несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества и при

комнатной температуре выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1 мл концентрированной азотной кислоты, жидкость на кипящей водяной бане выпаривают досуха. При этом сухой остаток приобретает желтую окраску. К сухому остатку с одной стороны помещают 3—5 капель ацетона, а с другой — 1—2 капли 10 %-го спиртового раствора гидроксида калия. При соприкосновении указанных растворов с сухим остатком появляется быстро-исчезающая фиолетовая окраска. Появление этой окраски указывает на наличие атропина в исследуемом растворе. Предел обнаружения: 1 мкг атропина в пробе.

Кроме атропина эту реакцию дают: гиосциамин, скополамин, вератрин, стрихнин и другие вещества. При наличии перечисленных веществ окраска имеет несколько иной оттенок и исчезает быстрее, чем окраска атропина.

Реакция с *n*-диметиламинобензальдегидом и серной кислотой. К 2—3 каплям исследуемого раствора прибавляют 3—5 капель 0,5 %-го раствора *n*-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте. Жидкость взбалтывают, а затем нагревают на кипящей водяной бане 5—10 мин. При наличии атропина появляется красная окраска, которая переходит в вишнево-красную, а затем в фиолетовую.

Эту реакцию дают гиосциамин и скополамин. При наличии морфина и кодеина появляется красная окраска, которая не переходит в фиолетовую. Кокаин не дает окраски с *n*-диметиламинобензальдегидом.

Реакция с *n*-диметиламинобензальдегидом и серной кислотой используется главным образом для обнаружения атропина в лекарственных смесях и для отличия этого алкалоида от кокаина.

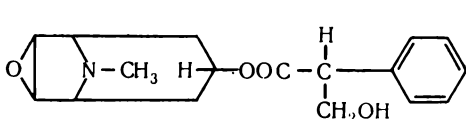
Реакция с солью Рейнеке. Сухой остаток исследуемого вещества растворяют в капле 0,1 н. раствора соляной кислоты. Рядом с полученным раствором помещают каплю свежеприготовленного 1 %-го раствора соли Рейнеке ($\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4]$). При соединении этих растворов образуется сиреневого цвета аморфный осадок, быстро переходящий в кристаллический. Образование сростков кристаллов с ромбовидными концами указывает на наличие атропина в пробе. Предел обнаружения: 0,1 мкг атропина в пробе.

Реакция с пикриновой кислотой. Атропин с 0,5 %-м раствором пикриновой кислоты дает светло-желтый кристаллический осадок в виде пластинок или сростков из них. Этот осадок появляется через 15—20 мин. Реакцию с пикриновой кислотой выполняют так, как и с солью Рейнеке. Предел обнаружения: 5 мкг атропина в пробе.

Обнаружение атропина методом хроматографии. Для обнаружения атропина методом хроматографии в тонком слое силикагеля используется та же методика, которая применяется для обнаружения кодеина. Пятна атропина на хроматографической пластинке имеют розовато-бурую окраску ($R_f = 0,26 \pm 0,01$).

Обнаружение атропина по УФ- и ИК-спектрам. Атропин в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 252, 258 и 264 нм; в ИК-области спектра основание атропина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1720, 1035 и 1153 см^{-1} .

§ 43. СКОПОЛАМИН



Скополамин (гиосцин) является алкалоидом, содержащимся в отдельных видах дурмана, скополии и др.

Скополамин является сложным эфиром скопина и троповой кислоты. Этот алкалоид оптически активен (левовращающий). В медицине применяется гидробромид скополамина. Основание скополамина представляет собой сиропообразную жидкость, хорошо растворимую во многих органических растворителях, хуже растворяется в петролейном и этиловом эфирах и бензоле. Основание скополамина кристаллизуется с одной молекулой воды. Образующийся моногидрат основания скополамина плавится при 59 °С. Гидробромид скополамина растворяется в воде (1 : 3), этиловом спирте (1 : 30), практически не растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе. Скополамин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальные количества скополамина экстрагируются хлороформом при $\text{pH} = 8 \dots 10$.

Применение. Действие на организм. Скополамин подобно атропину вызывает расширение зрачка, паралич аккомодации, расслабление гладкой мускулатуры, уменьшение секреции пищеварительных и потовых желез. Скополамин входит в состав таблеток «аэрон», которые применяются как противорвотное и успокаивающее средство при морской и воздушной болезнях.

Метаболизм. Скополамин легко всасывается через пищеварительный тракт. Поступивший в организм скополамин связывается с белками плазмы крови, а небольшое количество принятой дозы подвергается гидролизу. Основное количество скополамина разлагается в печени и выводится из организма с мочой.

Обнаружение скополамина

Скополамин дает большинство реакций, которые используются для обнаружения атропина (реакция Витали — Морена, реакция с *n*-диметиламинобензальдегидом и солью Рейнеке).

Скополамин и атропин можно отличить друг от друга при помощи реакции образования бромаурата скополамина, а также при помощи метода хроматографии и на основании спектров в ИК-области.

Реакция с золотобромистоводородной кислотой. Несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества наносят на

предметное стекло и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 0,1 н. раствора соляной кислоты и каплю реактива (смесь равных объемов 5 %-го раствора золотохлористоводородной кислоты, концентрированной соляной кислоты и ацетона). После этого к жидкости прибавляют 3—4 кристаллика бромидка калия. При наличии скополамина в исследуемом растворе образуются светло-коричневые, желтые или оранжево-красные кристаллы (зубчатые дендриты). Предел обнаружения: 1 мкг скополамина в пробе.

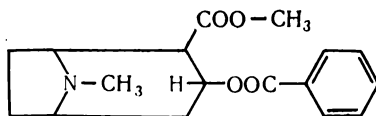
Обнаружение скополамина методом хроматографии. Для обнаружения скополамина применяют метод хроматографии в тонком слое силикагеля. Обнаружение скополамина этим методом производят так, как и обнаружение кодеина.

Пятна скополамина на хроматограмме имеют розовато-бурую окраску ($R_f = 0,44 \pm 0,01$).

Обнаружение скополамина по УФ- и ИК-спектрам. Основание скополамина в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 251, 257 и 263 нм; в ИК-области спектра основание скополамина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1725, 1041, 1165 и 1060 см^{-1} .

§ 44. КОКАИН

Кокаин является алкалоидом, который находится в листьях кока. Кроме кокаина (около 1 %) в этих листьях содержится ряд других алкалоидов (тропа-



кокаин, циннамилкокаин, гигрин, кускгигрин и др.) и азотистых оснований. Из всех алкалоидов, находящихся в листьях кока, только кокаин применяется в медицине в виде гидрохлорида. По химическому строению кокаин представляет собой метиловый эфир бензоилэконина. Основание кокаина растворяется в хлороформе (1 : 0,5), диэтиловом эфире (1 : 4), этиловом спирте (1 : 7), плохо растворяется в воде (1 : 1300). Гидрохлорид кокаина растворяется в воде (1 : 0,5), этиловом спирте (1 : 4,5), хлороформе (1 : 18), почти не растворяется в диэтиловом эфире.

Кокаин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальные количества кокаина экстрагируются хлороформом при $\text{pH} = 7,0 \dots 8,5$. Этот алкалоид в меньших количествах экстрагируется и из слабокислых растворов.

Применение. Действие на организм. Кокаин является одним из алкалоидов, обладающих местноанестезирующим свойством. При всасывании оказывает действие на центральную нервную систему. В определенных дозах он вызывает эйфорию, возбуждение, а затем угнетение центральной нервной системы. При частом приеме кокаина к нему развивается болезненное пристрастие (кокаинизм). Для уменьшения скорости всасывания

и удлинения периода анестезирующего действия в ряде случаев кокаин назначают в смеси с адреналином.

Метаболизм. Кокаин в основном метаболизируется в печени. Образующиеся при этом метаболиты выделяются с мочой. При гидролизе кокаина образуется метиловый спирт и бензоилэконин, который превращается в экгонин и бензойную кислоту. Экгонин быстро разлагается в организме, поэтому его трудно обнаружить в моче.

Обнаружение кокаина

Реакция с реактивами группового осаждения алкалоидов. Кокаин дает осадки с реактивами Майера, Бушарда, Драгендорфа, пикриновой кислотой и др.

Реакция с перманганатом калия. Несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества наносят на предметное стекло и при комнатной температуре выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в одной капле 10 %-го раствора соляной кислоты. Этот раствор тоже выпаривают досуха. К сухому остатку снова прибавляют каплю 10 %-го раствора соляной кислоты и выпаривают досуха. Затем к сухому остатку прибавляют каплю 1 %-го раствора перманганата калия. При наличии кокаина через 10—20 мин появляются красно-фиолетовые кристаллы, имеющие форму прямоугольных пластинок и сростков из них. Если вместо указанной формы кристаллов образуются кристаллы, имеющие форму розеток или другую форму, то жидкость с кристаллами осторожно перемешивают концом оплавленного стеклянного капилляра, а затем снова прибавляют каплю 1 %-го раствора перманганата калия и через 15—20 мин форму кристаллов рассматривают под микроскопом. Предел обнаружения: 4 мкг кокаина в пробе.

С перманганатом калия кристаллические осадки дают скополамин, аконитин, тропаккокаин, котарнин, берберин и гидрастин. Однако форма кристаллов этих веществ с перманганатом калия отличается от формы кристаллов кокаина с указанным реактивом.

Реакция с платинохлористоводородной кислотой. К сухому остатку, полученному после выпаривания хлороформного раствора, прибавляют каплю 0,1 н. раствора соляной кислоты и каплю 10 %-го раствора платинохлористоводородной кислоты. При наличии кокаина образуются светло-желтые кристаллы, имеющие форму перистых дендритов. Предел обнаружения: 33 мкг кокаина в пробе.

Реакция образования бензойноэтилового эфира. К нескольким крупинкам исследуемого вещества или к сухому остатку прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты и 2 мл этилового спирта. Смесь нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Появление характерного запаха бензойноэтилового эфира указывает на наличие кокаина в пробе. Этот запах хорошо ощущается, если к полученной жидкости прибавить 5—10-кратный объем

холодной воды. Эта реакция малочувствительная, ее можно применять при исследовании порошков и других объектов на наличие кокаина.

Обнаружение кокаина методом хроматографии. Кокаин можно обнаружить методом хроматографии в тонком слое силикагеля. При этом поступают так, как при обнаружении кодеина методом хроматографии.

Пятна кокаина на хроматограмме имеют буровато-розовую окраску ($R_f = 0,61 \pm 0,01$).

Обнаружение кокаина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор кокаина в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при 230, 274 и 281 нм. Кокаин в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 233 и 275 нм, а также изгиб при 281 нм. В ИК-области спектра основание кокаина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1275, 1700, 1106 и 1728 см^{-1} .

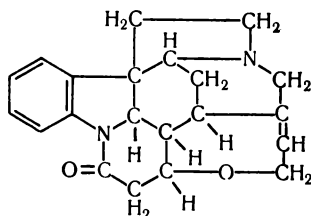
§ 45. СТРИХНИН

Стрихнин принадлежит к числу алкалоидов, являющихся производными индола. Эти алкалоиды содержатся в некоторых видах растений рода стрихнос (рвотный орех, или чилибуха, бобы Игнатия и др.). В указанных растениях кроме стрихнина содержатся бруцин и некоторые другие алкалоиды. Известны растения, представители рода стрихнос, которые не содержат стрихнина, но содержат бруцин и другие алкалоиды.

Основание стрихнина растворяется в хлороформе (1 : 6) и этиловом спирте (1 : 250). Слабо растворяется в диэтиловом эфире (1 : 5500) и в воде (1 : 7000). Нитрат стрихнина растворяется в воде (1 : 50), хлороформе (1 : 110), этиловом спирте (1 : 150), практически не растворяется в диэтиловом эфире. Сульфат стрихнина растворяется в воде (1 : 50), этиловом спирте (1 : 135), слабо растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе.

Стрихнин экстрагируется органическими растворителями как из кислых, так и из щелочных водных растворов. Однако большее количество этого алкалоида экстрагируется из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. В медицинской практике в основном применяется нитрат стрихнина и настойка рвотного ореха (чилибухи). Стрихнин возбуждает центральную нервную систему, повышает рефлекторную возбудимость. После приема больших доз стрихнина под влиянием различных раздражителей появляются сильные тетанические судороги. В терапевтических дозах стрихнин стимулирует органы чувств, возбуждает сосудодвигательный и дыхательный центры, тонизирует скелетную мускулатуру, усиливает процессы обмена и т. д. Поэтому стрихнин применяется как тонизирующее средство. Он применяется при



пониженном обмене веществ, гипотонической болезни, при ослабленной сердечной деятельности, парезах, параличах и т. д.

Стрихнин оказывает сильное ядовитое действие на организм. После поступления в организм токсических доз стрихнина быстро появляются признаки отравления этим алкалоидом. Наступают часто повторяющиеся судороги, а затем наступает смерть (при явлениях асфиксии). Особенно опасен стрихнин для лиц, страдающих сердечными заболеваниями, заболеваниями печени, почек, а также для детей.

Метаболизм. Стрихнин быстро всасывается из пищевого канала, легко проникает в кровь через слизистые оболочки и неповрежденную кожу. Около 80 % дозы стрихнина метаболизируется в печени. Остальное количество этого алкалоида медленно выделяется с мочой в неизмененном виде. Из-за медленного выделения неизмененного стрихнина из организма может наступить кумулятивное действие этого алкалоида.

Метаболиты стрихнина изучены недостаточно. Однако установлено, что в организме образуется 4 метаболита стрихнина, один из которых имеет фенольный характер. Все метаболиты стрихнина не идентифицированы. Неподвергшийся метаболизму стрихнин, оставшийся в трупe после смерти, является стойким. Его можно обнаружить в эксгумированных трупах через несколько лет после смерти.

Обнаружение стрихнина

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Стрихнин дает осадки с реактивом Драгендорфа, Майера, Шейблера, Зонненшейна, пикриновой кислотой и др.

Реакция с дихроматом калия и серной кислотой. В фарфоровую чашку вносят несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю концентрированной серной кислоты. Во избежание обугливания сухого остатка концентрированной серной кислотой вместо нее к остатку прибавляют каплю смеси концентрированной серной кислоты и воды (5 : 1). Содержимое фарфоровой чашки хорошо перемешивают стеклянной палочкой, а затем прибавляют кристаллик дихромата калия, который передвигают в растворе стеклянной палочкой. При наличии стрихнина появляется синяя окраска в виде струек. Через некоторое время эта окраска переходит в фиолетовую, красную, а затем окраска исчезает. Предел обнаружения: 1 мкг стрихнина в пробе.

Этой реакции мешают морфин, бруцин, хинин, азотная кислота и др.

Реакция с ванадатом аммония и серной кислотой. Реактив Манделина (раствор ванадата аммония в концентрированной серной кислоте) со стрихнином дает сине-фиолетовую окраску, которая переходит в красную. Этой реакции мешает большой избыток кислоты.

Реакция Витали — Морена. Стрихнин дает реакцию Витали — Морена, выполнение которой описано выше (см. гл. V, § 42). При этой реакции стрихнин дает красно-фиолетовую окраску, а атропин — фиолетовую.

Обнаружение стрихнина методом хроматографии. Для обнаружения стрихнина применяют метод хроматографии в тонком слое силикагеля. Для указанной цели пользуются методикой, которая описана выше (см. гл. V, § 24).

Пятна стрихнина на хроматограмме имеют розовато-бурую окраску ($R_f = 0,33 \pm 0,01$).

Обнаружение стрихнина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор стрихнина в этиловом спирте имеет максимум поглощения при 255 нм. При такой же длине волны стрихнин имеет максимум поглощения и в 0,1 н. растворе серной кислоты. В ИК-области спектра основание стрихнина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1664, 764, 1392 и 1480 см^{-1} .

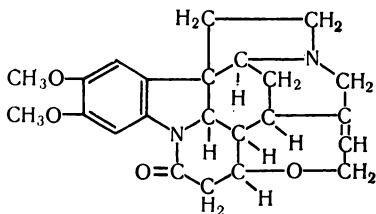
Обнаружение стрихнина в присутствии бруцина. Выполнению реакции на стрихнин с концентрированной серной кислотой и дихроматом калия мешает бруцин. Разделить эти алкалоиды методом экстракции очень трудно. Поэтому при наличии смеси стрихнина и бруцина последний разрушают серной и азотной кислотами, затем стрихнин экстрагируют эфиром и проводят реакцию с концентрированной серной кислотой и дихроматом калия.

Исследуемый раствор выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 2 мл разбавленной серной кислоты. К полученному раствору прибавляют 2 капли концентрированной азотной кислоты и оставляют на несколько часов. После этого жидкость подщелачивают раствором гидроксида натрия и взбалтывают с диэтиловым эфиром (2 раза по 5 мл). Эфирные вытяжки соединяют, выпаривают досуха, а затем в полученном остатке определяют наличие стрихнина при помощи реакции с дихроматом калия и серной кислотой.

§ 46. БРУЦИН

Бруцин является производным индола. Он содержится в рвотном орехе (чилибухе), бобах Игнатия. В этих растениях бруцин является алкалоидом, сопутствующим стрихнину. Известны растения рода стрихнос, которые содержат бруцин, но не содержат стрихнина. По химическому строению бруцин аналогичен стрихнину. Эти алкалоиды отличаются друг от друга наличием двух метоксильных групп в бруцине и отсутствием их в молекуле стрихнина.

Основание бруцина растворяется в этиловом спирте (1 : 3), хлороформе (1 : 5), диэтиловом спирте (1 : 187), слабо растворяется в воде (1 : 1320).



Бруцин экстрагируется органическими растворителями как из кислых, так и из щелочных водных растворов. Интервал значений рН от 7,5 до 12 является областью максимальной экстракции бруцина хлороформом.

Применение. Действие на организм. Бруцин применяется в химическом анализе для обнаружения нитрат-ионов в качестве реактива. Этот алкалоид не применяется в медицине. Однако он имеет определенное токсикологическое значение. Он входит в состав настойки чилибухи, при отравлении которой должно производиться химико-токсикологическое исследование органов трупов не только на наличие стрихнина, но и на наличие бруцина. По фармакологическому действию бруцин напоминает стрихнин, но менее ядовит.

Метаболизм. В организме основная часть бруцина подвергается метаболизму. Метаболитами бруцина являются метокси-2-окси-3-стрихнин и его изомер окси-2-метокси-3-стрихнин, которые выделяются из организма с мочой. В моче обнаруживается только небольшое количество неизмененного бруцина.

Обнаружение бруцина

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Бруцин с реактивами Бушарда, Майера и др. дает осадки.

Реакции с реактивами, содержащими концентрированную азотную или серную кислоту. Окраски бруцина с этими реактивами приведены выше (см. гл. V, § 7).

Реакция с азотной кислотой и хлоридом олова (II). К остатку, полученному после выпаривания исследуемого раствора, прибавляют несколько капель концентрированной азотной кислоты. При наличии бруцина появляется кроваво-красная окраска, переходящая в желтую. Если к раствору, имеющему желтую окраску, прибавить несколько капель раствора хлорида олова (II), то появляется фиолетовая окраска. Большой избыток азотной кислоты приводит к ослаблению фиолетовой окраски. Предел обнаружения: 14 мкг бруцина в пробе.

Приготовление раствора хлорида олова (II) (см. Приложение 1, реактив 58).

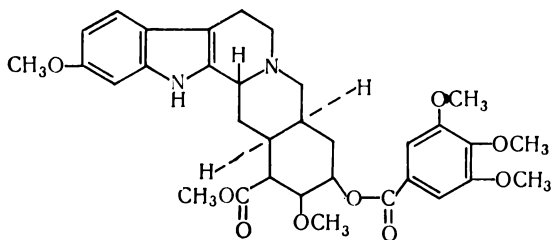
Обнаружение бруцина методом хроматографии. Для обнаружения бруцина применяют метод хроматографии в тонком слое силикагеля. Бруцин этим методом определяют так, как и наркотин.

Пятна бруцина на хроматографии имеют $R_f = 0,21 \pm 0,01$.

Обнаружение бруцина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор бруцина в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при 267 и 301 нм, а бруцин в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 265 и 300 нм. В ИК-области спектра основание бруцина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1500, 1649, 1190, 1285, 1400 и 1450 см^{-1} .

Отличие бруцина от стрихнина. Стрихнин отличается от бруцина тем, что он не дает окраски с азотной кислотой, с хлоридом олова (II) и с реактивом Эрдмана. Эти алкалоиды также можно отличить друг от друга при помощи метода хроматографии, по УФ-и ИК-спектрам.

§ 47. РЕЗЕРПИН



Резерпин относится к алкалоидам, которые содержатся в различных видах раувольфии. В некоторых видах раувольфии кроме резерпина содержится свыше 20 других алкалоидов. Растворяется в хлороформе (1:6), слабо — в этиловом спирте (1:2000), практически не растворяется в воде и диэтиловом эфире.

Резерпин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Резерпин обладает гипотензивными свойствами, проявляет успокаивающее действие на центральную нервную систему. Он углубляет и усиливает физиологический сон, потенцирует действие барбитуратов и других снотворных средств, замедляет сердечную деятельность, усиливает перистальтику пищевого канала и т. д. Резерпин применяют для лечения гипертонии (особенно на ранней стадии). После приема резерпина гипотензивный эффект развивается постепенно и сохраняется относительно долго. При гипертонии в ряде случаев резерпин назначается совместно с другими препаратами гипотензивного действия. Резерпин назначается при легких формах сердечной недостаточности, при токсикозах беременности, а также применяется в психиатрии и неврологии.

Резерпин медленно всасывается из пищевого канала. При внутривенном введении резерпина он быстро исчезает из крови. Токсичность резерпина повышается при заболевании выделительных органов (главным образом почек).

Метаболизм. Резерпин является сложным эфиром. Под влиянием ферментов он подвергается гидролизу, а также О-деметилованию. Метаболитами резерпина являются триметоксибензойная кислота, метиловый спирт и ряд других веществ. Резерпин метаболизируется медленно. Поэтому при частом приеме резерпина он может кумулироваться в организме.

Обнаружение резерпина

Действие реактивов группового осаждения алкалоидов. Резерпин дает осадки с реактивами Бушарда, Драгендорфа, Майера, Зонненшейна, Шейблера и др.

Реакция с ванилином и соляной кислотой. К раствору исследуемого вещества прибавляют 2—3 капли 2 %-го раствора ванилина в концентрированной серной кислоте. При наличии резерпина появляется фиолетовая окраска. Предел обнаружения: 0,6 мкг резерпина в пробе.

Обнаружение резерпина по флуоресценции. Несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества вносят в фарфоровую чашку и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 2—3 капли 1 %-го раствора уксусной кислоты, а затем жидкость облучают УФ-светом. Появление желто-зеленой флуоресценции жидкости указывает на наличие резерпина в исследуемом растворе.

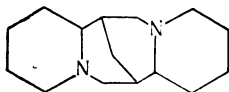
Реакция с роданидом аммония. На предметное стекло наносят несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества, который выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в одной капле 1 %-го раствора уксусной кислоты. К полученному раствору прибавляют каплю 5 %-го раствора роданида аммония. В присутствии резерпина образуются сростки кристаллов в виде дендритов. Иногда эти кристаллы появляются только через 1—2 ч после выполнения реакции.

Реакция с раствором хлорида ртути (II) в растворе хлорида натрия. Несколько капель исследуемого раствора наносят на предметное стекло и прибавляют каплю реактива (раствор, содержащий 1 г хлорида натрия и 0,5 г хлорида ртути (II) в 10 мл воды). В присутствии резерпина через несколько минут появляются кристаллы, имеющие форму сферолитов, состоящих из тонких пластинок.

Обнаружение резерпина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор резерпина в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при 267 и 294 нм.

В ИК-области спектра резерпин (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1120, 1220 и 1330 см⁻¹.

§ 48. ПАХИКАРПИН



Пахикарпин — алкалоид, содержится в надземных частях софоры толстоплодной. В меньших количествах пахикарпин содержится в листьях термописа ланцетовидного и в некоторых других растениях. В указанных растениях кроме пахикарпина содержится спартеин, являющийся стереоизомером пахикарпина. Спартеин является левовращающим, а пахикарпин — правовращающим алкалоидом.

Пахикарпин и спартеин представляют собой почти бесцветные густые маслообразные жидкости, быстро темнеющие и осмоляющиеся на воздухе. В медицине применяется гидроиодид пахикарпина. Это белый кристаллический порошок, растворимый в воде, этиловом спирте и хлороформе, слабо растворимый в диэтиловом эфире и ацетоне.

Пахикарпин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальные количества этого алкалоида экстрагируются хлороформом при $\text{pH}=9,8\ldots 10,8$. Однако меньшие количества пахикарпина экстрагируются органическими растворителями и из кислых растворов.

Пахикарпин применяется в медицине как препарат ганглиоблокирующего действия при спазмах периферических сосудов, при облитерирующем эндартериите. Он повышает тонус и усиливает сокращение мускулатуры матки. Поэтому пахикарпин применяется для усиления родовой деятельности. Описаны случаи тяжелых отравлений пахикарпином, который принимался для прерывания беременности.

Пахикарпин не кумулируется в организме. Уже через 6 ч после приема пахикарпина его можно обнаружить в неизмененном виде в моче. За сутки пахикарпин почти полностью выводится из организма. В результате приема больших доз пахикарпина могут быть отравления, признаки которых появляются через 1—3 ч. Наступает тошнота, рвота, головокружение, затрудненное дыхание, помрачение сознания. Отмечается расширение зрачков, цианоз, могут появиться судороги и др. Смерть наступает от асфиксии.

Обнаружение пахикарпина

Реакция с реактивом Бушарда. На предметное стекло наносят несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества, который при комнатной температуре выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 1—2 каплях 0,1 н. раствора соляной кислоты. К полученному раствору прибавляют 1—2 капли реактива Бушарда. При наличии пахикарпина в растворе через 5—10 мин (при малых количествах этого препарата через 30—40 мин) по краям жидкости появляются сrostки из золотисто-желтых или золотисто-зеленых кристаллов, по форме напоминающих дубовые листья. Предел обнаружения: 3,5 мкг пахикарпина в пробе.

Реакция с роданидом кобальта. Пахикарпин с роданидом кобальта дает кристаллический осадок.

Выполнение реакции. На предметное стекло наносят несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества, который выпаривают при комнатной температуре. К сухому остатку прибавляют 1—2 капли 0,1 н. раствора соляной кислоты и такой же объем реактива. В присутствии пахикарпина образуются сrostки из голубых призматических кристаллов. При стоянии эти кристаллы становятся более крупными и приобретают вид

ветвистых дендритов. Предел обнаружения: 1,5 мкг пахикарпина в пробе.

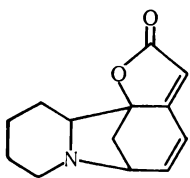
Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 49).

Реакция с пикриновой кислотой. Пахикарпин с 0,5 %-м раствором пикриновой кислоты образует кристаллический осадок (сростки из желто-зеленых призматических кристаллов). Предел обнаружения: 5 мкг пахикарпина в пробе. Эта реакция выполняется так, как и предыдущая.

Реакция окисления пахикарпина бромом. Для обнаружения пахикарпина в его иодистоводородной соли применяют следующую реакцию: пахикарпина гидроиодид растворяют в воде, раствор подщелачивают аммиаком, а затем основание этого алкалоида 2—3 раза экстрагируют хлороформом (по 5 мл). Хлороформные вытяжки соединяют и упаривают до небольшого объема (около 1 мл). Упаренной хлороформной вытяжкой смачивают полоску фильтровальной бумаги (2×3 см), которую высушивают при комнатной температуре. Затем фильтровальную бумагу держат над отверстием склянки с бромом до появления интенсивно желтой окраски. Через 20—30 с после появления указанной окраски бумагу помещают над отверстием склянки с аммиаком и держат до исчезновения окраски. После этого бумагу помещают в фарфоровую чашку, которую нагревают на кипящей водяной бане. Появление розовой окраски на бумаге указывает на наличие пахикарпина в исследуемом препарате. Предел обнаружения: 0,2 мг иодгидрата пахикарпина в пробе.

Обнаружение иодид-ионов в препарате. Аммиачный водный раствор, оставшийся после экстракции основания пахикарпина хлороформом, подкисляют 10 %-м раствором серной кислоты до кислой реакции (по лакмусу). К этому раствору прибавляют 2—3 капли 1 %-го раствора нитрита натрия, 3 мл хлороформа и взбалтывают. При наличии ионов иода в растворе хлороформный слой приобретает фиолетовую окраску.

§ 49. СЕКУРЕНИН



Секуренин является алкалоидом, который содержится в секуринеге полукустарниковой. В медицинской практике применяется нитрат секуренина, который хорошо растворяется в воде, трудно растворяется в этиловом спирте.

Секуренин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Секуренин возбуждает центральную нервную систему, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга. По действию секуренин подобен стрихнину, но в 8—10 раз менее токсичен. Он применяется в медицине как тонизирующее средство. Секуренин назначается при неврастении с быстрой утомляемостью, при ослаблении сердечной деятельности и при некоторых других заболеваниях.

Обнаружение секуренина

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Секуренин с реактивами группового осаждения алкалоидов дает аморфные осадки. С реактивом Бушарда этот алкалоид дает кристаллический осадок.

Реакция с реактивом Бушарда. 5 капель хлороформного раствора исследуемого препарата наносят на предметное стекло и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1 каплю 0,01 н. раствора соляной кислоты, а затем 2—3 капли реактива Бушарда. При наличии секуренина образуются кристаллы, форму которых сравнивают с формой кристаллов, образующихся при взаимодействии раствора фармакопейного нитрата секуренина с реактивом Бушарда.

Реакция со смесью растворов хлорида железа (III) и иодида калия. 5—10 капель хлороформного раствора исследуемого вещества наносят на предметное стекло и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1 каплю 0,01 н. раствора соляной кислоты и 2—3 капли смеси растворов хлорида железа (III) и иодида калия. При наличии секуренина образуются кристаллы, форму которых сравнивают с формой кристаллов, которые образуются при взаимодействии раствора фармакопейного нитрата секуренина с указанным реактивом.

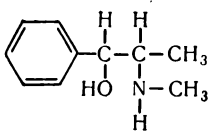
Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 57).

Обнаружение секуренина методом хроматографии. В камеру для хроматографирования вносят смесь хлороформа и ацетона (1 : 1) и насыщают пространство камеры парами этих растворителей. На линию старта на хроматографической пластинке наносят 2—3 капли хлороформного раствора исследуемого вещества. Правее через 2—3 см на линию старта наносят 2 капли раствора «свидетеля» (0,01 %-й хлороформный раствор нитрата секуренина). Пятна нанесенных растворов подсушивают на воздухе, а затем хроматографическую пластинку вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами системы растворителей. После того как жидкость поднимется на 10 см выше линии старта, пластинку вынимают из камеры и, не дожидаясь ее высушивания, облучают УФ-светом. При наличии секуренина наблюдается люминесценция пятен темно-оранжевого цвета ($R_f = 0,70 \dots 0,75$). Для проявления пятен секуренина может быть использован и реактив Бушарда.

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 5).

Обнаружение секуренина по УФ-спектрам. Растворы секуренина в хлороформе имеют максимумы поглощения при 254—258 и 328 нм.

§ 50. ЭФЕДРИН



Эфедрин (1-фенил-2-метиламинопропанола-1-гидрохлорид) относится к ациклическим алкалоидам, в молекуле которых аминогруппа находится в боковой цепи. Эфедрин и его стереоизомер псевдоэфедрин находятся в некоторых видах эфедры. Однако имеются виды эфедры, не содержащие ни эфедрина, ни псевдоэфедрина. Эфедрин также содержится в тиссе ягодном и в некоторых других растениях.

Учитывая большую потребность в эфедрине, его получают и синтетическим путем. Находящийся в растениях эфедрин является левовращающим, а синтетический — правовращающим. К числу синтетических препаратов относится эфетонин, являющийся рацематом эфедрина.

Основание эфедрина растворяется в этиловом спирте (1:1), воде (1:36), диэтиловом эфире и хлороформе. Гидрохлорид эфедрина растворяется в воде (1:4), этиловом спирте (1:17), практически не растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе. Эфедрин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

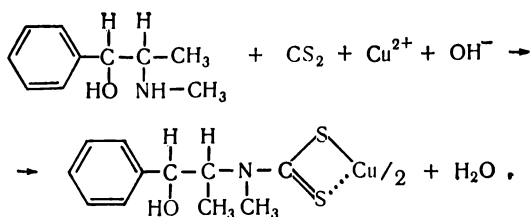
Применение. Действие на организм. По фармакологическим свойствам эфедрин близок к адреналину. Он повышает артериальное давление, сужает сосуды, расширяет зрачок и бронхи, уменьшает перистальтику кишок, возбуждает центральную нервную систему. В медицине эфедрин применяется при бронхиальной астме, в глазной практике и при ряде других заболеваний.

Промышленность выпускает эфедрин в виде гидрохлорида. Он применяется в виде растворов, капель, таблеток. Эфедрин входит в состав таблеток «теофедрин». Кроме эфедрина в состав этих таблеток входят теofilлин, теобромин, кофеин, амидопирин, фенацетин, фенобарбитал, экстракт красавки и цитизин. Эфедрин входит в состав аэрозоля «эфатин». При лечении бронхиальной астмы эфедрин назначают в смеси с димедролом, теобромином и т. д.

Метаболизм. Эфедрин быстро всасывается из пищевого канала и накапливается в печени, почках, легких и мозге. Через 24 ч 80 % принятой дозы эфедрина выделяется из организма с мочой в неизмененном виде. Незначительная часть дозы эфедрина подвергается N-деметилированию с образованием фенилпропанол-амина. Этот метаболит эфедрина выделяется из организма с мочой.

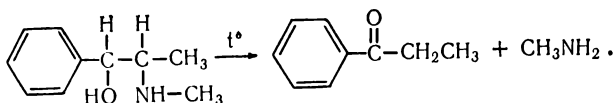
Обнаружение эфедрина

Реакция с солями меди и сероуглеродом. При взаимодействии эфедрина с сероуглеродом и щелочным раствором сульфата меди образуется производное дитиокарбаминовой кислоты, растворимое в бензоле:

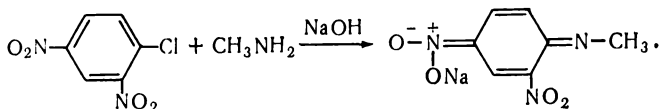


Выполнение реакции. В микропробирку вносят каплю раствора исследуемого вещества, подкисленного уксусной кислотой, прибавляют каплю 5 %-го раствора сульфата меди, а затем аммиак до щелочной реакции. К полученному раствору прибавляют 2 капли смеси сероуглерода и бензола (1 : 3) и взбалтывают. При наличии эфедрина бензольный слой приобретает коричневую или желтую окраску. Предел обнаружения: 2 мкг эфедрина в пробе. Эту реакцию дает и конииин.

Реакция с 2,4-динитрохлорбензолом. Эфедрин и другие соединения, у которых OH-группа находится в α -положении, а аминогруппа в β -положении по отношению к ароматическому кольцу, при нагревании претерпевают гидраминное разложение. При этом образуется фенилэтилкетон и амин:



Образовавшийся при этой реакции метиламин с 2,4-динитрохлорбензолом дает соединение желтого цвета, которое экстрагируется хлороформом:



Выполнение реакции. В микропробирку вносят каплю эфирного раствора исследуемого вещества, прибавляют каплю 5 н. раствора гидроксида натрия и каплю 5 %-го спиртового раствора 2,4-динитрохлорбензола. Жидкость нагревают на водяной бане в течение 5 мин. При наличии эфедрина в растворе появляется желто-коричневая окраска. Если к охлажденному раствору прибавить 1—2 капли хлороформа и несколько капель разбавленной уксусной кислоты, а затем взболтать, то хлороформный слой приобретает желтую окраску. Предел обнаружения: 5 мкг эфедрина в пробе.

Реакция с реактивом Драгендорфа. При взаимодействии эфедрина с реактивом Драгендорфа образуются кристаллы, напоминающие тонкие иглы, собранные в пучки. Предел обнаружения: 1,6 мкг эфедрина в пробе.

Обнаружение эфедрина по УФ- и ИК-спектрам. Основание эфедрина, растворенное в 0,1 н. растворе серной кислоты, имеет максимумы поглощения при 251, 256 и 262 нм; в ИК-области спектра основание эфедрина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 703, 1455 и 745 см⁻¹.

§ 51. АКОНИТИН

Аконитин относится к числу очень ядовитых алкалоидов, содержащихся в некоторых видах аконита (борца). Аконитин в указанных растениях находится в смеси с другими алкалоидами. В зависимости от вида аконитов может меняться качественный и количественный состав алкалоидов в растениях, принадлежащих к этим видам. До настоящего времени изучен алкалоидный состав свыше 25 видов аконита. Почти во всех этих видах содержится смесь аконитина, мезаконитина, гипаконитина и ряда аморфных азотистых оснований. Известны виды аконита, содержащие и другие алкалоиды. В изученных видах аконита алкалоиды содержатся главным образом в клубнях. В меньших количествах они содержатся в листьях, цветах и семенах аконитов.

Аконитин слабо растворяется в воде (1:4500), легче — в диэтиловом эфире (1:70), этиловом спирте (1:40), легко — в хлороформе (1:3).

Аконитин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальные количества этого алкалоида экстрагируются при pH=8,0...10,0. Однако в определенной степени аконитин экстрагируется и из кислых растворов при pH=2 и выше.

Применение. Действие на организм. Аконитин и настойка аконитов в некоторых странах применяются в мазях как анальгезирующее средство (при невралгиях тройничного нерва, артритях и т. д.).

Как аконитин, так и части растений, содержащие этот алкалоид, могут быть причиной отравлений. Известны случаи отравлений цветами, семенами, клубнями аконитов. По токсичности алкалоиды аконитов подразделяются на две группы: на сильно-токсичные, представляющие собой сложные эфиры, и менее токсичные, являющиеся аминоспиртами.

Аконитин возбуждает, а затем парализует окончания чувствительных нервов. Он оказывает рефлекторное влияние на сердце и органы дыхания. Позднее наступает паралич центров головного и спинного мозга. Аконитин является одним из самых сильных и быстро всасывающихся ядов. Он хорошо всасывается через пищевой канал. В зависимости от дозы аконитина смерть может наступить через несколько минут. Аконитин быстро разлагается в организме. Образовавшиеся при этом метаболиты из организма выделяются с мочой.

В нашей стране токсикологическое значение имеет не сам аконо-

нитин, который недоступный широким слоям населения, а части растений, содержащие этот алкалоид. Патологоанатомическая картина отравлений аконитином нехарактерна.

Обнаружение аконитина

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Аконитин с реактивами Бушарда, Драгендорфа, Майера, Шейблера, Зонненшейна и другими дает осадки.

Реакция с перманганатом калия. На предметное стекло наносят несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1—2 капли 1 %-го раствора серной кислоты, а затем каплю 1 %-го свежеприготовленного раствора перманганата калия. При наличии аконитина через 10—20 мин появляются красно-фиолетовые кристаллы (сростки из призм, сфероиды). Предел обнаружения: 0,02 мг аконитина в пробе.

Эти кристаллы по форме отличаются от кристаллов, которые образуются при взаимодействии перманганата калия с кокаином, скополамином, гидрастином и др.

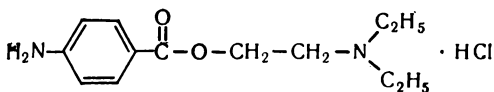
Реакция с роданидом кобальта. В делительную воронку вносят несколько капель раствора исследуемого вещества, прибавляют 3—5 капель 20 %-го раствора гидроксида натрия и 10 мл хлороформа. Содержимое делительной воронки взбалтывают 10 мин. Затем от водной фазы отделяют хлороформную вытяжку, к которой прибавляют 0,2 г винной кислоты, 1 мл раствора роданида кобальта и взбалтывают. При наличии аконитина хлороформный слой приобретает синюю окраску. Такую же окраску дают кокаин, наркотин, папаверин, бруцин и некоторые третичные амины. Эта реакция может быть использована для обнаружения аконитина в его препаратах и в растительном сырье.

Приготовление раствора роданида кобальта (см. Приложение 1, реактив 49).

Реакция с резорцином и серной кислотой. 5—10 капель исследуемого раствора вносят в фарфоровую чашку и выпаривают досуха. К остатку прибавляют 4 капли 80 %-го раствора серной кислоты и нагревают на водяной бане в течение 5 мин. Затем прибавляют несколько кристалликов резорцина и продолжают нагревание. Появление красной окраски (через 3—20 мин) указывает на наличие аконитина в пробе. Предел обнаружения: 0,1—0,5 мг аконитина в пробе. Эта реакция малочувствительная. Она рекомендуется для обнаружения аконитина в растительном материале, настояках и в некоторых других объектах.

Обнаружение аконитина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор аконитина в смеси воды и этилового спирта (1 : 1) имеет максимумы поглощения при 228 и 270 нм. Этот препарат в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 234 и 275 нм. В ИК-области спектра основание аконитина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1092, 1273 и 1713 см⁻¹.

§ 52. НОВОКАИН



Новокаин (прокаин, аллокаин, синкаин и др.) — гидрохлорид β-диэтиламиноэтилового эфира *n*-аминобензойной кислоты. Он

представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Растворяется в воде (1 : 1), этиловом спирте (1 : 15), слабо растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе.

Новокаин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Новокаин широко используется в медицине как анестетик. Он менее активен, чем кокаин. После всасывания в кровь новокаин понижает возбудимость периферических холинореактивных систем, уменьшает спазмы гладкой мускулатуры, понижает возбудимость мышцы сердца и некоторых отделов головного мозга. В токсических дозах новокаин вызывает возбуждение, а затем паралич центральной нервной системы.

Метаболизм. Новокаин является нестойким препаратом. В организме он распадается на *n*-аминобензойную кислоту и диэтиламиноэтанол. В течение 24 ч после введения новокаина около 2 % этого препарата выделяется с мочой в неизмененном виде. Указанные выше метаболиты новокаина тоже выделяются с мочой. Часть *n*-аминобензойной кислоты выделяется с мочой в неизмененном виде и в виде глюкуронида.

Обнаружение новокаина

Для обнаружения новокаина применяют реакцию diaзотирования, реакцию с реактивом Драгендорфа и физико-химические методы.

Реакция diaзотирования. К исследуемому раствору прибавляют 1 %-й раствор соляной кислоты, а затем по каплям прибавляют 1 %-й раствор нитрита натрия до тех пор, пока не начнет окрашиваться в синий цвет иодкрахмальная бумажка. Через 5 мин жидкость подщелачивают 2 %-м раствором гидроксида натрия до щелочной реакции и прибавляют щелочной раствор β-нафтола. При наличии новокаина раствор приобретает красно-оранжевую окраску.

Приготовление иодкрахмальной бумажки (см. Приложение 1, реактив 4).

Реакция с реактивом Драгендорфа. От прибавления к сухому остатку исследуемого вещества капли реактива Драгендорфа образуется осадок, состоящий из прямоугольных пластинок красно-бурого цвета.

Обнаружение новокаина методом хроматографии. Раствор исследуемого вещества в этиловом спирте или спиртовой раствор

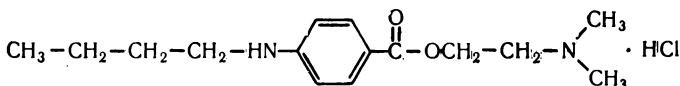
остатка вещества, выделенного из биологического материала, наносят на хроматографическую пластинку, покрытую тонким слоем силикагеля. Пятна нанесенных растворов подсушивают на воздухе, а затем пластинку вносят в камеру, насыщенную парами системы растворителей (циклогексан — бензол — диэтиламин (75 : 15 : 10)). Пластинку выдерживают в камере для хроматографирования до тех пор, пока жидкость поднимается на 10 см выше линии старта. После этого пластинку вынимают из камеры, высушивают на воздухе и опрыскивают реактивом Драгендорфа, модифицированным по Мунье.

При наличии новокаина на пластинке появляются оранжево-коричневого цвета пятна ($R_f = 0,16 \dots 0,18$). Дикаин в этих условиях имеет $R_f = 0,33 \dots 0,35$, а кокаин — $R_f = 0,60 \dots 0,63$.

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 6).

Обнаружение новокаина по УФ- и ИК-спектрам. Водный раствор новокаина имеет максимум поглощения при 290 нм. Новокаин в 0,2 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 228, 272 и 279 нм. В ИК-области спектра новокаина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1274, 1690, и 1605 см^{-1} .

§ 53. ДИКАИН



Дикаин (аметокаин, тетракаин, пантокаин и др.) представляет собой гидрохлорид β -диметиламиноэтилового эфира *n*-бутиламинобензойной кислоты. Это белый или желтоватый кристаллический порошок, который применяется в медицине и имеет определенное токсикологическое значение. Дикаин растворяется в воде (1 : 8), хлороформе (1 : 22), этиловом спирте (1 : 40), не растворяется в диэтиловом эфире.

Дикаин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Дикаин применяется для анестезии гортани при интубации, при бронхо- и эзофагоскопии, бронхографии, для перидуральной анестезии, в офтальмологии и т. д.

Дикаин представляет собой сильное местноанестезирующее средство, которое по активности превосходит новокаин и кокаин. Однако дикаин более токсичен, чем новокаин и кокаин. Дикаин в 2 раза токсичнее кокаина и в 10 раз — новокаина.

Метаболизм. В организме дикаин подвергается метаболизму. Его метаболитом является *n*-аминобензойная кислота.

Обнаружение дикаина

Для обнаружения дикаина применяются реакции окрашивания, микрокристаллоскопические реакции, методы хроматографии и спектроскопии.

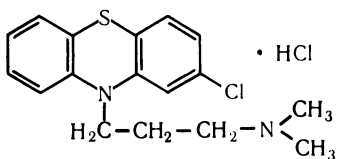
Реакция Витали — Морена. При нагревании дикаина с азотной кислотой образуется остаток желтоватого цвета, от прибавления к которому спиртового раствора щелочи появляется кроваво-красная окраска. Выполнение этой реакции описано выше (см. гл. V, § 42).

Реакция с раствором нитрита натрия. К 1—2 каплям исследуемого раствора прибавляют каплю 30 %-го раствора нитрита натрия. При наличии дикаина в растворе образуется осадок, состоящий из тонких раздвоенных на концах призм.

Обнаружение дикаина методом хроматографии. Для обнаружения дикаина методом хроматографии в тонком слое силикагеля применяют методику, которая описана для обнаружения новокаина. Пятна дикаина на хроматограмме имеют оранжево-коричневую окраску ($R_f = 0,33 \dots 0,35$).

Обнаружение дикаина по УФ- и ИК-спектрам. Дикаин в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 229, 281 и 312 нм; В ИК-области спектра основание дикаина (диск с бромидом калия) имеет пики при 1598, 1270 и 1166 см^{-1} .

§ 54. АМИНАЗИН



Аминазин (хлорпромазин, плегомазин, хлоразин, ларгактил и др.) представляет собой белый или белый с кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок. Аминазин гигроскопичен, темнеет под

влиянием света, хорошо растворяется в воде, этиловом спирте и хлороформе. Он практически не растворяется в диэтиловом эфире. Растворы аминазина имеют кислую реакцию.

Аминазин экстрагируется органическими растворителями из щелочных растворов.

Применение. Действие на организм. Аминазин принадлежит к числу основных нейролептиков. Он оказывает сильное седативное действие. При больших дозах аминазин вызывает сон. Он усиливает действие снотворных, наркотических и местноанестезирующих веществ. Аминазин имеет противорвотное действие и успокаивает икоту. Он уменьшает проницаемость сосудов, снимает страх, тревогу, напряжение у больных психозами и неврозами. Аминазин применяется для лечения бессонницы, зудящих дерматозов. Он назначается при ряде психических заболеваний и т. д.

Метаболизм. Метаболизм аминазина довольно сложный. При метаболизме происходит гидроксилирование, сульфоокисление, N-деметилирование, разрыв боковой цепи и другие изменения

в молекулах аминазина. По данным литературы, до настоящего времени выделено около 20 метаболитов аминазина. Главными метаболитами аминазина у человека являются: 7-оксипроизводное этого препарата, десмонометиламиназин и соответствующие сульфоксиды указанных метаболитов. Перечисленные выше метаболиты выделяются с мочой. Некоторое количество этих метаболитов выделяется с мочой в виде конъюгатов с сульфатами и глюкуроновой кислотой. С мочой выделяется и часть неизмененного аминазина. В моче был найден еще ряд метаболитов, которые до сих пор не идентифицированы.

Выделение аминазина из биологического материала (по Е. М. Саломатину). 100 г измельченного биологического материала трижды настаивают по 2 ч с этиловым спиртом, подкисленным 10 %-м спиртовым раствором щавелевой кислоты до $\text{pH}=2\ldots 3$. Соединенные кислые спиртовые вытяжки на водяной бане (при 40°C) упаривают до густоты сиропа. Примеси, содержащиеся в сиропообразных остатках, осаждают 96° этиловым спиртом и фильтруют. Затем спиртовые вытяжки выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 100 мл воды, нагретой до $40\text{—}60^\circ\text{C}$. Жидкость охлаждают и фильтруют. Фильтрат переносят в делительную воронку, доводят 5 %-м раствором щавелевой кислоты до $\text{pH}=2\ldots 3$ и дважды взбалтывают с диэтиловым эфиром (по 50 мл). Водную фазу подщелачивают 50 %-м раствором гидроксида натрия до $\text{pH}=13$ и взбалтывают с 3—4 новыми порциями диэтилового эфира по 5 мин (объем прибавляемого диэтилового эфира для каждой экстракции должен составлять третью часть объема водной фазы). Объединенные эфирные вытяжки взбалтывают с 0,5 н. раствором серной кислоты (по 10, 10, 10, 5 и 5 мл) в течение 5 мин.

Кислые водные вытяжки соединяют и нагревают 3 мин на водяной бане, нагретой до $50\text{—}60^\circ\text{C}$, для удаления диэтилового эфира. Освобожденные от диэтилового эфира кислые водные вытяжки используют для обнаружения аминазина.

Выделение аминазина из крови. В колбу вместимостью 100 мл, снабженную обратным холодильником, вносят 5—10 мл крови и прибавляют 30—50 мл этилового спирта, подкисленного 10 %-м спиртовым раствором щавелевой кислоты до $\text{pH}=2\ldots 3$. Колбу нагревают на кипящей водяной бане в течение 10 мин, а затем охлаждают. Спиртовую вытяжку сливают и выпаривают на водяной бане досуха. К сухому остатку прибавляют 50 мл воды, нагретой до $40\text{—}60^\circ\text{C}$, и взбалтывают. После охлаждения раствора до комнатной температуры его фильтруют, собирая фильтрат в делительную воронку, в которую дважды прибавляют по 20 мл диэтилового эфира, и взбалтывают по 5—10 мин, а затем отделяют эфирный слой. Оставшуюся в делительной воронке кислую водную фазу подщелачивают 50 %-м раствором гидроксида натрия до $\text{pH}=13$ и взбалтывают с 3—4 порциями диэтилового эфира (по 10 мл). Эфирные вытяжки соединяют и исследуют на наличие аминазина.

Выделение аминазина из мочи. В колбу вносят 50—200 мл мочи, подкисляют 25 %-м раствором серной кислоты до $\text{pH}=2\ldots 3$, нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин, а затем охлаждают до комнатной температуры. Эту жидкость переносят в делительную воронку и взбалтывают в течение 5—10 мин с двумя новыми порциями диэтилового эфира по 50 мл. Оставшуюся в делительной воронке кислую водную фазу исследуют на наличие аминазина, как указано при описании способа выделения этого препарата из биологического материала.

Предварительные пробы на наличие аминазина в моче.

1. К 1 мл мочи прибавляют 1 мл реактива, состоящего из 80 мл 10 %-го раствора серной кислоты и 20 мл 5 %-го раствора хлорида железа (III). При наличии аминазина и других производных фенотиазина в моче раствор приобретает розовато-лиловую окраску.

2. К 1 мл мочи прибавляют 1 мл реактива ФПН. Появление розовой окраски указывает на наличие аминазина или других производных фенотиазина в моче.

Приготовление реактива ФПН (см. Приложение 1, реактив 45).

Обнаружение аминазина

Реакция с концентрированной серной кислотой. Аминазин с концентрированной серной кислотой дает пурпурно-красную окраску.

Реакция с концентрированной азотной кислотой. При взаимодействии аминазина с концентрированной азотной кислотой возникает пурпурно-фиолетовая окраска.

Реакция с концентрированной соляной кислотой. Аминазин с концентрированной соляной кислотой дает розовато-фиолетовую, переходящую в красно-фиолетовую окраску.

Реакция с реактивом Марки. Аминазин под влиянием реактива Марки приобретает пурпурную окраску.

Реакция с реактивом Манделина. Аминазин с этим реактивом дает зеленую окраску, переходящую в пурпурную.

Обнаружение аминазина методом хроматографии. На хроматографическую пластинку наносят исследуемый раствор и раствор «свидетель» (спиртовой раствор аминазина). Пластинку подсушивают на воздухе, а затем вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами системы растворителей (смесь бензола, диоксана и аммиака 75 : 20 : 5). После того как жидкость поднимется на 13 см выше линии старта, пластинку вынимают из камеры, высушивают на воздухе и опрыскивают реактивом Марки или свежеприготовленной смесью концентрированной азотной кислоты и этилового спирта (1 : 9). При наличии аминазина пятна на пластинке приобретают розово-фиолетовую окраску.

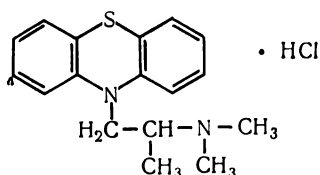
Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 7).

Обнаружение аминазина по УФ- и ИК-спектрам. Аминазин в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 255 и 307 нм. Сульфоксид аминазина, являющийся метаболитом этого препарата, в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 239, 274, 300 и 341 нм.

В ИК-области спектра основание аминазина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1561, 1455, 1402, 1240, 747 см⁻¹.

§ 55. ДИПРАЗИН

Дипразин (пипольфен, прометазин, протазин и др.) — белый кристаллический порошок, легкорастворимый в воде (1:0,6) и этиловом спирте (1:9), хлороформе (1:2), почти не растворим в диэтиловом эфире.



Дипразин экстрагируется органическими растворителями из щелочной среды.

Применение. Действие на организм. Дипразин имеет выраженную противогистаминную активность. Он обладает седативным действием, усиливает действие наркотических, снотворных и анальгезирующих средств. Дипразин применяется для лечения аллергических заболеваний, зудящих дерматозов, хореи, энцефалита и др.

Метаболизм. Главным метаболитом дипразина является сульфоксид этого препарата. Часть дипразина в неизменном виде выделяется с мочой. Кроме этого, с мочой выделяется и сульфоксид дипразина, который можно обнаружить в моче даже через 14 сут после приема указанного препарата.

Выделение дипразина из биологического материала. Дипразин выделяют из биологического материала так, как и аминазин.

Обнаружение дипразина

Реакция с концентрированной серной кислотой. Дипразин с концентрированной серной кислотой дает пурпурно-красную окраску.

Реакция с концентрированной азотной кислотой. При взаимодействии дипразина с концентрированной азотной кислотой появляется бледная пурпурно-красная окраска, переходящая в желтую.

Реакция с концентрированной соляной кислотой. Дипразин с концентрированной соляной кислотой дает розовато-фиолетовую окраску, переходящую в пурпурно-фиолетовую.

Реакция Витали — Морена. Дипразин дает реакцию Витали — Морена (см. гл. V, § 42).

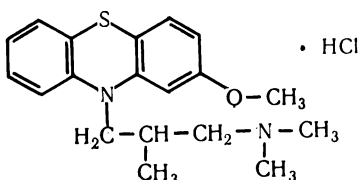
Реакция с реактивом Марки. Дипразин с реактивом Марки дает пурпурную окраску.

Реакция с реактивом Манделина. Реактив Манделина с дипразином дает зеленую окраску, переходящую в пурпурную.

Обнаружение дипразина методом хроматографии. Дипразин можно обнаружить методом хроматографии, как указано выше (см. гл. V, § 54).

Обнаружение дипразина по УФ- и ИК-спектрам. Дипразин, растворенный в смеси воды и этилового спирта (1:1), имеет максимумы поглощения при длинах волн, равных 252 и 301 нм; в 0,01 н. растворе соляной кислоты имеет максимум поглощения при 249 и около 300 нм; в ИК-области спектра дипразин (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1459, 1222 и 757 см⁻¹.

§ 56. ТИЗЕРЦИН



Тизерцин (левомепромазин, левопромазин, метотримепразин и др.) — белый кристаллический порошок, слабо растворимый в воде, хорошо растворяется в этиловом спирте, диэтиловом эфире и хлороформе.

Тизерцин экстрагируется органическими растворителями из щелочных растворов.

Применение. Действие на организм. Тизерцин обладает адренолитической и противогистаминной активностью, проявляет анальгезирующее действие. Под влиянием тизерцина быстро наступает седативный эффект. Поэтому он применяется при острых психозах. Этот препарат применяется при психомоторном возбуждении различной этиологии (в том числе и при алкогольных психозах), бессоннице, зудящих дерматозах и ряде других заболеваний.

Метаболизм. Часть принятой дозы тизерцина выделяется из организма с мочой в неизменном виде. Около 10 % тизерцина выделяется с мочой в виде сульфоксида или глюкуронида. Некоторое количество тизерцина выделяется с калом в неизменном виде.

Выделение тизерцина из биологического материала. Тизерцин выделяется из биологического материала так, как и аминазин.

Обнаружение тизерцина

Реакции с реактивами Марки и Фреде. Тизерцин с реактивами Марки и Фреде дает синевато-красную окраску.

Реакция с реактивом Манделина. К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 0,1 мл реактива Манделина. Жидкость взбалтывают и охлаждают в ледяной воде. К жидкости прибавляют

5 мл концентрированной серной кислоты. При наличии тизерцина раствор приобретает красно-фиолетовую окраску.

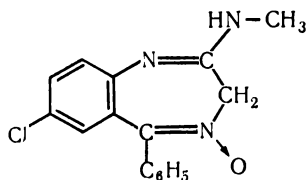
Обнаружение тизерцина методом хроматографии. На хроматографическую пластинку наносят каплю исследуемого раствора. Нанесенное пятно подсушивают на воздухе. Затем пластинку вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами системы растворителей (смесь раствора аммиака и этилового спирта (1 : 1), этилацетата и ацетона (4 : 90 : 45)). После хроматографирования пятна тизерцина на пластинках проявляют 50 %-м раствором серной кислоты в этиловом спирте. Затем пластинку на 3—5 мин помещают в сушильный шкаф, нагретый до 100 °С.

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 9).

Обнаружение тизерцина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор тизерцина в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при 255 и 310 нм; тизерцин в 0,1 н. растворе соляной кислоты имеет максимумы поглощения при 251 и 302 нм. В ИК-области спектра основание тизерцина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1587, 1460, 1269 и 1446 см⁻¹.

§ 57. ХЛОРДИАЗЕПОКСИД

Хлордiazепоксид (элениум, декадил, либриум и др.) представляет собой белый или светло-желтый кристаллический порошок, хорошо растворяется в воде. Он экстрагируется органическими растворителями из щелочной среды. Лактам, являющийся метаболитом хлордiazепоксида, экстрагируется диэтиловым эфиром из нейтральной и кислой среды.



Применение. Действие на организм. Хлордiazепоксид относится к транквилизаторам. Он оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему, обладает противосудорожной активностью, потенцирует действие снотворных веществ и анальгетиков, проявляет умеренный снотворный эффект. Хлордiazепоксид применяется при невротических состояниях, неврозах, миозитах, шизофрении, кожных заболеваниях, сопровождающихся зудом, и т. д.

Метаболизм. Хлордiazепоксид (7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксид) быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Период полусуществования хлордiazепоксида в плазме крови составляет 22—24 ч. Метаболитами хлордiazепоксида является N-деметилхлордiazепоксид и лактам (7-хлор-1,3-дигидро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он-4-оксид). Часть неизмененного хлордiazепоксида и его метаболитов выделяется с мочой, а часть — образует конъюгаты, которые тоже выделяются с мочой.

Выделение хлордiazепоксида из биологического материала. 25 г измельченного биологического материала 3 раза по одному часу настаивают со 100 мл воды, подкисленной соляной кислотой до $\text{pH}=1$. Вытяжки центрифугируют, полученный центрифугат подщелачивают до $\text{pH}=10$ и 3 раза взбалтывают с хлороформом (по 25, 15 и 15 мл). Хлороформные вытяжки соединяют и используют для обнаружения и количественного определения хлордiazепоксида.

Один из методов определения хлордiazепоксида состоит в том, что этот препарат выделяют из биологического материала, а затем при нагревании гидролизуют соляной кислотой. Образовавшийся при этом 2-амино-5-хлорбензофенон переводят в diaзо-соединение.

Предварительная проба на наличие хлордiazепоксида в крови и моче. От 5 до 10 мл плазмы крови или мочи подщелачивают аммиаком и дважды взбалтывают с хлороформом по 10 мл. Соединенные хлороформные вытяжки взбалтывают с 2 мл воды. Водную фазу отделяют, а хлороформный слой взбалтывают с 5 мл 6 н. раствора соляной кислоты в течение 5 мин. Водные солянокислые вытяжки отделяют от хлороформа, нагревают на водяной бане, а затем эти вытяжки нагревают при 125°C на парафиновой бане в течение 30 мин (при этом образуется 2-амино-5-хлорбензофенон). К охлажденной жидкости прибавляют 0,5 мл 10 %-го раствора нитрита натрия и оставляют на 3 мин. По истечении указанного времени прибавляют 0,5 мл 0,5 %-го раствора сульфамината аммония и оставляют на 3 мин. Затем прибавляют 0,5 мл 0,1 %-го раствора N-1-нафтилэтилендиамина дигидрохлорида. При наличии хлордiazепоксида в крови или в моче появляется вишнево-красная окраска.

Эту реакцию можно использовать для фотоколориметрического определения хлордiazепоксида.

Обнаружение хлордiazепоксида

Реакция с нингидрином. Эту реакцию выполняют так, как указано при обнаружении diaзепамa. При этой реакции хлордiazепоксид дает коричневую окраску.

Реакция с реактивом Марки. Хлордiazепоксид с реактивом Марки дает желтую окраску.

Реакция с реактивом Фреде. С этим реактивом хлордiazепоксид дает оранжевую окраску.

Реакция Витали — Морена. Хлордiazепоксид при реакции Витали — Морена дает желтую окраску.

Обнаружение хлордiazепоксида методом хроматографии в тонком слое сорбента. Обнаружение хлордiazепоксида с помощью этого метода производится так, как и обнаружение diaзепамa (см. гл. V, § 58).

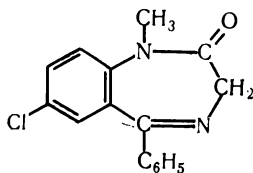
Обнаружение хлордiazепоксида по УФ- и ИК-спектрам. Хлордiazепоксид в 0,1 н. растворе гидроксида натрия имеет макси-

мумы поглощения при 243 и 260 нм; в 0,1 н. растворе серной кислоты хлордиазепоксид имеет максимумы поглощения при 245 и 306 нм.

Хлордиазепоксид в 0,1 н. растворе соляной кислоты имеет максимумы поглощения при 246 и 308 нм. В ИК-области спектра основание хлордиазепоксида (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1625, 1458 и 760 см⁻¹.

§ 38. ДИАЗЕПАМ

Диазепам (седуксен, эридан, реланиум и др.) представляет собой белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, не растворяется в воде, трудно растворяется в этиловом спирте, растворяется в хлороформе.



Этот препарат экстрагируется органическими растворителями как из кислой, так и из щелочной среды.

Применение. Действие на организм. По действию на организм диазепам относится к транквилизаторам. Он способствует нормализации сна, применяется для лечения невротических состояний, уменьшает чувство страха и т. д. В комбинации с другими препаратами применяется для лечения эпилепсии и т. д.

Метаболизм. Диазепам быстро всасывается в пищевом канале. Он подвергается метаболизму, который происходит в нескольких направлениях: образуются продукты N-деметилирования и гидроксирования диазепамы. Продукт N-деметилирования затем превращается в оксазепам, который выделяется с мочой в виде глюкуронида. Также в виде глюкуронида выделяется с мочой продукт гидроксирования диазепамы.

Выделение диазепамы из крови и мочи. К 10 мл мочи или 5 мл крови прибавляют равный объем фосфатного буферного раствора (рН=7,0). Полученную жидкость 2 раза по 5 мин взбалтывают с новыми порциями диэтилового эфира. Объем диэтилового эфира, применяемого для взбалтывания, должен быть равным объему водной фазы. Соединенные эфирные вытяжки дважды взбалтывают с 0,1 н. раствором гидроксида натрия (по 2 мл), а затем с 2 мл воды. После отделения водной фазы эфирную вытяжку взбалтывают с 3 мл 2 н. раствора соляной кислоты в течение 10 мин, а затем от эфирного слоя отделяют солянокислую вытяжку. Оптическую плотность этой вытяжки измеряют в диапазоне длин волн от 200 до 300 нм.

Параллельно измеряют оптическую плотность диазепамы, обработанного указанным выше способом. Наличие максимумов поглощения при 242 и 287 нм указывает на наличие диазепамы в крови или моче.

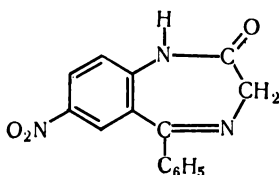
Обнаружение диазепама

Реакция с нингидрином. К 2—3 мл раствора диазепама в этиловом спирте прибавляют около 10 мг нингидрина и 2 мин нагревают на водяной бане. После прибавления 5 мл этилового спирта раствор приобретает синюю окраску, которая от прибавления двух капель 1 %-го раствора сульфата меди (II) переходит в красную или в оранжево-красную. В указанных выше условиях нитразепам дает желто-коричневую, а хлордиазепоксид — коричневую окраску.

Обнаружение диазепама методом хроматографии в тонком слое сорбента. Для обнаружения диазепама и других производных бензодиазепина с помощью этого метода применяют пластинки, покрытые тонким закрепленным слоем силикагеля КСК или пластинки «силуфол». В качестве системы растворителей применяют смесь этилацетата, 25 %-го раствора аммиака и метилового спирта (26 : 1,6 : 3,3) или смесь хлороформа и ацетона (9 : 1). Пятна на пластинках проявляют с помощью реактива Драгендорфа.

Обнаружение диазепама по УФ- и ИК-спектрам. Диазепам в 2 н. растворе соляной кислоты имеет максимумы поглощения при 242 и 287 нм, в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимумы поглощения при 241, 284 и 359 нм; в ИК-области спектра диазепам (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1681, 1484 и 1313 см⁻¹.

§ 59. НИТРАЗЕПАМ



Нитразепам (радедорм, зуноктин, могадон, неозепам и др.) — светло-желтый или светло-желтый с зеленым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в этиловом спирте и хлороформе.

Нитразепам экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Нитразепам, как и другие производные бензодиазепина, оказывает транквилизирующее, мышечно-расслабляющее, снотворное действие и т. д. Он усиливает снотворное действие других снотворных средств и анальгетиков. Применяется при нарушении сна, неврозах, психопатиях. В комбинации с другими препаратами применяется при лечении шизофрении, эпилепсии и др.

Метаболизм. Метаболитами нитразепама являются 7-амино-метаболит, 7-ацетиламино-метаболит. В течение 48 ч из организма выделяется около 23 % принятой дозы нитразепама. В неизмененном виде с мочой выделяется около 5 % этого препарата. Свыше 8 % нитразепама выделяется с мочой в виде 7-амино-

метаболита и около 10 % — в виде 7-ацетиламино-метаболита. Часть неизмененного нитразепама может быть обнаружена в кале.

Выделение нитразепама из биологического материала. Биологический материал трижды настаивают с новыми порциями насыщенного водного раствора щавелевой кислоты ($\text{pH}=1$). Через 1 ч после каждого настаивания вытяжки отделяют от биологического материала центрифугированием. Объединенный кислый центрифугат трижды взбалтывают со смесью (1 : 1) хлороформа и этилацетата (по 20, 15 и 15 мл). Затем кислый центрифугат подщелачивают до $\text{pH}=10$ и трижды взбалтывают с новыми порциями (20, 15 и 15 мл) смеси хлороформа и этилацетата (1 : 1). Полученные при этом вытяжки подвергают исследованию на наличие нитразепама.

Предварительные пробы на наличие нитразепама в моче. Нитразепам можно обнаружить в моче в неизмененном виде и в виде 7-амино- и 7-ацетиламино-производных, являющихся метаболитами этого препарата, как указано ниже.

Обнаружение нитразепама в неизмененном виде в моче. 5 мл мочи подщелачивают аммиаком до $\text{pH}=10$ и прибавляют 250 г дитионита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Смесь взбалтывают в течение 10 мин, затем нагревают при 50°C в течение часа и охлаждают. Охлажденную жидкость 10 мин взбалтывают с 10 мл смеси, состоящей из равных объемов метиленхлорида и этилацетата. После этого от водной фазы отделяют слой смеси органических растворителей. Слой взбалтывают с 10 мл 5 %-го раствора буры. Водную фазу отделяют от фазы органических растворителей. К фазе органических растворителей прибавляют 5 мл 0,2 н. раствора соляной кислоты и взбалтывают. После этого отделяют фазу органических растворителей. 4 мл кислой водной фазы охлаждают в ледяной воде и прибавляют 0,2 мл 0,4 н. раствора нитрита натрия. Через 5 мин к кислому раствору прибавляют 0,2 мл 2 %-го раствора сульфамината аммония. Жидкость хорошо перемешивают и оставляют на 5 мин, а затем прибавляют 0,2 мл 0,4 %-го раствора N-1-нафтилэтилендиамина дигидрохлорида. При наличии нитразепама в моче появляется вишнево-красная окраска ($\lambda=555\text{ нм}$).

Выделение метаболитов нитразепама из мочи. Выделение этих соединений из мочи проводят так же, как и при обнаружении нитразепама, находящегося в моче в неизмененном виде. Однако при исследовании метаболитов в процессе их выделения из мочи к ней не прибавляют дитионит натрия. Выделенные из мочи метаболиты нитразепама обнаруживают методом хроматографии.

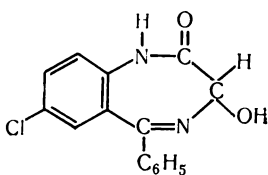
Обнаружение нитразепама и его метаболитов методом хроматографии. Исследуемый раствор наносят на хроматографическую пластинку, покрытую тонким закрепленным слоем силикагеля, или на пластинку «силуфол». Для развития хроматограммы на пластинке применяют систему растворителей, являющуюся смесью этилацетата, метилового спирта и 25 %-го аммиака

(85 : 10 : 5). Пятна нитразепама и его метаболитов на пластинках проявляются реактивом Драгендорфа.

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 10).

Обнаружение нитразепама по УФ- и ИК-спектрам. Раствор нитразепама в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при 218 и 260 нм, в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимум поглощения при 277 нм и изгиб около 340 нм; нитразепам в ИК-области спектра (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1692, 1615, 1352 и 702 см⁻¹.

§ 60. ОКСАЗЕПАМ



Оксазепам (тазепам, адумбран, нозепам, пракситен, серакс, серенал и др.) является производным 1,4-бензодиазепина. Он представляет собой кристаллический порошок, почти не растворимый в воде, растворимый в этиловом спирте и хлороформе. Этот препарат экстрагируется

органическими растворителями, из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. По фармакологическим свойствам оксазепам близкий к хлордiazепоксиду и diaзепаму. Он менее токсичен, чем diaзепам, обладает слабым противосудорожным действием и менее выраженным, чем diaзепам, миорелаксантным эффектом. Применяется в медицине при неврозах, депрессивных состояниях, при бессоннице на почве нервного расстройства.

Метаболизм. Оксазепам является одним из метаболитов diaзепам. После приема оксазепама максимальный уровень его в плазме достигается через 4 ч, а через 48 ч он исчезает из плазмы. Оксазепам находится в плазме в виде глюкуронида. В виде глюкуронида он выделяется с мочой, а с калом он выделяется в неизмененном виде.

Выделение оксазепама из биологического материала (по Л. Ф. Фартушному с сотрудниками). К 25 г исследуемого объекта (желудок и тонкая кишка с содержимым, печень, почки) прибавляют 3 мл насыщенного водного раствора гидрофосфата натрия и эту смесь подвергают гомогенизированию. Гомогенат переносят в колбу с притертой пробкой вместимостью 500 мл, прибавляют 100 мл диэтилового эфира, содержимое колбы взбалтывают с помощью аппарата для встряхивания жидкостей в течение 10 мин, а затем отделяют эфирную вытяжку. Оставшийся в колбе гомогенат еще дважды взбалтывают с новыми порциями диэтилового эфира (по 100 и 50 мл) в течение 10 мин. Эфирные вытяжки соединяют, фильтруют через бумажный фильтр. Объединенные профильтрованные эфирные вытяжки используют для обнаружения и количественного определения оксазепама, выделенного из биологического материала.

Выделение оксазепам из крови и мочи. В колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл вносят 10 мл крови или мочи, а затем прибавляют 100 мл диэтилового эфира. Содержимое колбы взбалтывают при помощи аппарата для встряхивания жидкостей в течение 10 мин. Затем отделяют эфирную вытяжку. Оставшуюся в колбе жидкость еще раз взбалтывают со 100 мл диэтилового эфира. Эфирные вытяжки соединяют и фильтруют через бумажный фильтр. Объединенные эфирные вытяжки используют для идентификации и количественного определения оксазепам.

Обнаружение оксазепам

Для обнаружения оксазепам применяют цветные реакции, метод хроматографии в тонком слое сорбента, методы УФ- и ИК-спектроскопии и др.

Цветная реакция на оксазепам. 25—50 мл объединенной эфирной вытяжки, полученной после изолирования исследуемого вещества из биологического материала (см. выше), выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 5 мл 6 н. раствора соляной кислоты и фильтруют. 1 мл фильтрата вносят в колбу вместимостью 25 мл и кипятят 5—10 мин. Жидкость охлаждают и помещают в холодильник на 15 мин. К охлажденной жидкости прибавляют 1 мл смеси (0,3 г бромида калия, 0,3 г нитрита натрия в 6 мл воды). Жидкость взбалтывают и помещают в холодильник на 30 мин. Затем к охлажденной жидкости прибавляют 0,5 мл 10 %-го раствора мочевины. Через 15 мин прибавляют 1 мл 1 %-го спиртового раствора α -нафтола и 1 мл 40 %-го водного раствора гидроксида натрия. При наличии оксазепам появляется красная окраска, которую дает и хлордиазепоксид.

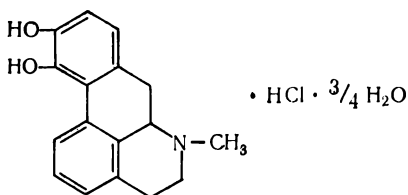
Приведенная выше реакция может быть использована для фотокolorиметрического определения оксазепам (А. Ф. Фартушный с сотр.).

Обнаружение оксазепам методом хроматографии. 5—10 мл объединенной эфирной вытяжки (см. выше) выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 0,5 мл этилового спирта. Каплю полученного раствора наносят на линию старта на пластинке «силуфол». Правее через 2—3 см на линию старта наносят каплю раствора «свидетеля» (0,5 %-й спиртовой раствор оксазепам). Пятна нанесенных растворов подсушивают на воздухе, а затем пластинку вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами системы растворителей (хлороформ — пропиловый спирт — ацетон (9:0,4:1)). Пластинку вынимают из камеры после того, как система растворителей поднимется на пластинке на 10 см выше линии старта, подсушивают на воздухе и опрыскивают насыщенным раствором тиосульфата натрия. При наличии оксазепам на пластинке появляются оранжевые или желтоватые пятна.

Обнаружение оксазепам по УФ- и ИК-спектрам. Растворы оксазепам в этиловом спирте имеют максимумы полос поглоще-

ния при 230 и 315 нм. В ИК-области спектра оксазепам (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1687, 1706, 693 и 830 см⁻¹.

§ 61. АПОМОРФИН



Апоморфин получают при нагревании морфина с концентрированной соляной кислотой. Апоморфин выпускается промышленностью в виде гидрохлорида, который представляет собой белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха. На воздухе и на свету апоморфин зеленеет.

Под влиянием света и воздуха растворы апоморфина также зеленеют и теряют фармакологическую активность. Основание апоморфина растворяется в этиловом спирте и хлороформе, слабо растворяется в воде и диэтиловом эфире. Гидрохлорид апоморфина растворяется в воде (1 : 50) и этиловом спирте (1 : 50), трудно растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе.

Апоморфин экстрагируется органическими растворителями из кислых и щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Апоморфин применяется в медицине как рвотное средство для быстрого удаления из желудка ядовитых веществ и недоброкачественной пищи. Апоморфин вызывает рвоту через несколько минут после введения его под кожу. Он редко применяется как отхаркивающее средство. Его применяют для того, чтобы вызвать отвращение к алкоголю при лечении хронических алкоголиков.

Метаболизм. Апоморфин выводится из организма с мочой в виде глюкуронида. Небольшие количества апоморфина выводятся из организма в неизмененном виде.

Обнаружение апоморфина

Для обнаружения апоморфина, выделенного из биологического материала, применяют цветные реакции, а также методы УФ- и ИК-спектроскопии.

Реакция Пеллагри. В сухую пробирку вносят 5—6 капель хлороформного раствора исследуемого вещества (или хлороформной вытяжки), который выпаривают при комнатной температуре. Сухой остаток растворяют в 0,5 мл воды и прибавляют 3—4 капли 10 %-го раствора карбоната натрия. Затем в пробирку (по каплям) вносят 5—6 капель спиртового раствора йода. Появление зеленой окраски указывает на наличие апоморфина в хлороформном растворе. Если к раствору, имеющему зеленую окраску, прибавить 0,5—1,0 мл диэтилового эфира и взболтать, то водный слой сохраняет эту окраску, а эфирный слой приобретает пурпурно-красную.

Реакция с концентрированной азотной кислотой:

а) несколько капель хлороформной вытяжки вносят в фарфоровую чашку и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 2 капли концентрированной азотной кислоты. Появление фиолетовой окраски, переходящей в красно-бурую, указывает на наличие апоморфина;

б) к сухому остатку прибавляют 2—3 капли концентрированной серной кислоты, а затем каплю концентрированной азотной кислоты. При наличии апоморфина появляется фиолетовая окраска, переходящая в кроваво-красную, а затем в желтовато-красную.

Реакция с реактивом Фреде. 3—5 капель хлороформной вытяжки помещают в маленькую фарфоровую чашку или в углубление на фарфоровой пластинке. После испарения вытяжки при комнатной температуре на сухой остаток наносят каплю реактива Фреде. При наличии апоморфина появляется грязно-зеленая окраска.

Реакция с реактивом Марки. Реакцию выполняют так же, как и реакцию с реактивом Фреде. При наличии апоморфина в хлороформной вытяжке появляется фиолетовая окраска, быстро переходящая в грязно-зеленую.

Реакция с хлоридом железа (III). Несколько капель хлороформной вытяжки вносят в пробирку и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 3—5 каплях разбавленной соляной кислоты, раствор выпаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяют в 3—5 каплях воды и к раствору прибавляют каплю 0,1 %-го раствора хлорида железа (III). При наличии апоморфина появляется синяя окраска. В зависимости от количества апоморфина может появиться розово-красная окраска, переходящая в фиолетовую, а затем в черную.

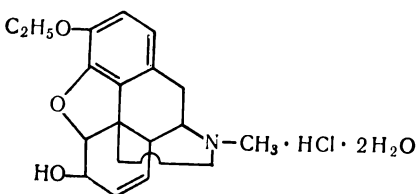
Обнаружение апоморфина по УФ- и ИК-спектрам. Апоморфин в 0,1 н. растворе серной кислоты имеет максимум поглощения при 273 нм и изгиб при 305 нм; в ИК-области основание апоморфина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1265, 1460, 752 и 985 см⁻¹.

§ 62. ДИОНИН

Дионин (гидрохлорид этилморфина) получают синтетическим путем из морфина. Он представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Растворяется в воде (1 : 12), этиловом спирте (1 : 25), почти не растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе.

Дионин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. По действию на организм



дионин близок к кодеину. Он применяется как средство для успокоения кашля, а также используется в офтальмологии в виде капель и мазей.

Обнаружение дионина

Для обнаружения дионина применяют цветные и микрокристаллоскопические реакции, а также метод спектроскопии.

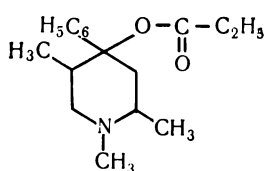
Реакция с реактивом Марки. Несколько капель хлороформной вытяжки выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1—2 капли реактива Марки. При наличии этилморфина появляется зеленая окраска, переходящая в синюю, а затем в синефиолетовую.

Реакция с хлоридом ртути (II). Несколько капель хлороформной вытяжки выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 0,1 н. раствора соляной кислоты и каплю 5 %-го раствора хлорида ртути (II). При наличии этилморфина через несколько минут появляются бесцветные тонкие призматические кристаллы.

Обнаружение этилморфина по УФ-спектру. Этилморфин в 0,2 н. растворе серной кислоты имеет максимум поглощения при 285 нм и изгиб при 277 нм.

Отличие этилморфина от морфина. Этилморфин не дает реакции с хлоридом железа (III), иодноватой кислотой (HIO_3) и гексацианоферратом (III) калия, которые дает морфин (см. гл. V, § 34).

§ 63. ПРОМЕДОЛ



Промедол (тримеперидин) — 1,2,5-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидина гидрохлорид — белый кристаллический порошок без запаха. Растворяется в воде, этиловом спирте и хлороформе, почти не растворим в диэтиловом эфире.

Промедол экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимум экстракции промедола органическими растворителями достигается при $\text{pH}=6,9\ldots 8,5$. Однако этот препарат в меньших количествах экстрагируется и из кислых растворов.

Применение. Действие на организм. Промедол применяется в медицине как болеутоляющее средство при травмах и различных заболеваниях, при подготовке к операции и в послеоперационном периоде. Он применяется при язвенной болезни, стенокардии, инфаркте миокарда, различных коликах, для обезболивания при родах. Промедол является одним из противошоковых средств. Он понижает возбудимость больших полушарий головного мозга. В ряде случаев промедол назначают в комбинации с другими фармацевтическими препаратами.

Промедол обладает сильной анальгезирующей активностью. По действию на центральную нервную систему промедол близок к морфину. Он в меньшей степени угнетает дыхательный центр,

чем морфин. Действие промедола после подкожного введения наступает через 10—20 мин. После введения однократной дозы промедола действие его на организм продолжается в течение 3—4 ч.

При частом применении промедола может развиваться привыкание и болезненное пристрастие к нему (наркомания). Поэтому промедол применяется только по назначению врача.

Обнаружение промедола

Для обнаружения промедола в химико-токсикологическом анализе применяется ограниченное число реакций и методов. Однако сочетание этих методов позволяет обнаружить промедол в вытяжке из биологического материала.

Реакция промедола с реактивом Марки. От прибавления реактива Марки к промедолу появляется красно-пурпурная окраска.

Обнаружение промедола методом хроматографии. На линию старта на хроматографической пластинке, покрытой тонким слоем силикагеля КСК, закрепленном гипсом, наносят каплю хлороформной вытяжки из исследуемого объекта. Правее через 2 см на линию старта наносят каплю раствора «свидетеля» (0,01 % -й раствор промедола в этиловом спирте). Пятна на пластинке подсушивают на воздухе, а затем пластинку помещают в камеру для хроматографирования, насыщенную парами системы растворителей (метиловый спирт — ледяная уксусная кислота (9 : 1)). Пластинку оставляют в камере для хроматографирования до тех пор, пока система растворителей поднимется на 10 см выше линии старта, а затем пластинку вынимают из камеры, высушивают на воздухе и опрыскивают реактивом Драгендорфа, модифицированным по Мунье. При наличии промедола в хлороформной вытяжке на желтом фоне пластинки появляются коричневые пятна (И. Г. Постригань).

Приготовление пластинок для хроматографирования (см. Приложение 2, способ 5).

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие токсикологически важные вещества экстрагируются органическими растворителями, несмешивающимися с водой, из подщелоченных вытяжек?
2. Какие реактивы группового осаждения алкалоидов применяются в химико-токсикологическом анализе?
3. Как отличить опий от омнопона?
4. С помощью каких реакций можно обнаружить морфин и кодеин и отличить их друг от друга?
5. Как выполняются талейохинная и эритрохинная реакции на хинин?
6. Как обнаружить никотин и анабазин в вытяжках из биологического материала и как отличить эти алкалоиды друг от друга?
7. Как выполняется реакция Витали — Морена и для каких целей она используется в химико-токсикологическом анализе?
8. С помощью каких реакций можно обнаружить стрихнин и бруцин и как отличить их друг от друга?
9. Как обнаружить эфедрин в объектах химико-токсикологического анализа?
10. Какие реакции применяются для обнаружения аминазина в химико-токсикологическом анализе?

ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ ОБЪЕКТОВ МИНЕРАЛИЗАЦИЕЙ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

В химико-токсикологическом анализе метод минерализации применяется при исследовании биологического материала (органов трупов, биологических жидкостей, растений, пищевых продуктов и др.) на наличие так называемых «металлических ядов». Эти яды в виде солей, оксидов и других соединений в большинстве случаев поступают в организм через пищевой канал, в соответствующих отделах которого они всасываются в кровь и вызывают отравления.

Важнейшими «металлическими ядами» являются соединения бария, висмута, кадмия, марганца, меди, ртути, свинца, серебра, таллия, хрома, цинка и некоторых других металлов. В токсикологии к группе «металлических ядов» относятся и соединения некоторых неметаллов (мышьяка, сурьмы и др.). Ряд перечисленных выше химических элементов, соединения которых являются токсичными, в небольших количествах содержатся в тканях организма как нормальная их составная часть. Ввиду незначительных количеств этих химических элементов, содержащихся в организме, их называют *микроэлементами*.

Некоторые химические элементы, соединения которых являются токсичными, в малых количествах играют важную роль в физиологических процессах в организмах людей и животных. Так, например, кобальт входит в состав витамина В₁₂ (цианокобаламина). Этот микроэлемент является кофактором некоторых ферментов (карбоксипептидазы, карбоксиангидразы). Медь входит в состав ряда ферментов (полифенолоксидазы, цитохром-оксидазы, фенолазы и др.). Она является составной частью белка-цирулоплазмина, участвует в синтезе гемоглобина. Марганец необходим для активизации некоторых ферментов (аргиназы, пролидазы и др.). Цинк также входит в состав отдельных ферментов (карбоксипептидазы, карбоангидразы, лактатдегидрогеназы и др.).

Данные о наличии и роли в организме людей бария, висмута, сурьмы и таллия, соединения которых являются токсичными, в литературе не приводятся. В организме содержится и ряд других металлов (калий, натрий, магний, кальций), соединения которых являются нетоксичными. Количественное содержание некоторых микроэлементов в тканях организма приведено в табл. 7.

Таблица 7

Содержание микроэлементов в некоторых тканях организма

| Микро-элементы | Содержание микроэлементов мг % | | | | | | |
|----------------|--------------------------------|-------------|-------------|--------|-----------------|-----------------|---------------|
| | Печень | Почки | Селезенка | Легкие | Сердечная мышца | Скелетная мышца | Головной мозг |
| Кадмий | 0,64—6,68 | 1,32—8,48 | — | — | — | — | — |
| Кобальт | 0,025 | — | — | — | — | — | — |
| Марганец | 0,17—0,20 | 0,06 | 0,022—0,032 | 0,022 | 0,021—0,032 | 0,05 | 0,028—0,03 |
| Медь | 0,71 | 0,116—0,36 | 0,12—0,24 | 0,11 | 0,19 | 0,125 | 0,22—0,46 |
| Мышьяк | 0,011 | | 0,008 | 0,009 | 0,01 | | |
| Олово | 0,06 | 0,02 | 0,022 | 0,045 | 0,022 | 0,011 | |
| Ртуть | 0,002 | 0,002 | | | | 0,0002 | 0,0002 |
| Свинец | 0,13 | 0,027 | 0,03 | 0,028 | 0,038 | 0,01 | 0,013 |
| Серебро | 0,005 | | | | | | |
| Хром | 0,001—0,013 | 0,027—0,028 | 0,0005—0,01 | 0,0007 | 0,01 | 0,0002 | 0,002 |
| Цинк | 5,4—14,5 | 5,5 | 1,1 | 0,65 | 1,4 | 3—5,15 | 0,8—1,5 |

Примечание. Данные о количественном содержании кобальта, марганца, меди, мышьяка, олова, ртути, свинца, хрома и цинка в тканях организма приведены по Н. В. Семенову (1971), а данные о содержании кадмия и серебра — по А. Н. Крыловой (1975).

Несмотря на то что отдельные металлы в малых количествах содержатся в организме как нормальная его составная часть, при повышении содержания их в крови и тканях они вызывают отравления.

Токсичность «металлических ядов» объясняется связыванием их с соответствующими функциональными группами белковых и других жизненно важных соединений в организме. В результате связывания катионов металлов белками и другими веществами нарушаются нормальные функции соответствующих клеток и тканей в организме и наступает отравление, которое в ряде случаев заканчивается смертью.

§ 1. СВЯЗЫВАНИЕ «МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЯДОВ» БИОЛОГИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛОМ

Причину отравлений соединениями металлов долгое время объясняли образованием в организме так называемых альбуминатов. Однако сторонники этой гипотезы химизм образования, состав и прочность альбуминатов не приводят.

Благодаря успехам в области биологической химии, фармакологии, токсикологии и ряда других наук установлено, что в организме ионы металлов связываются не только с белковыми веществами, но и с аминокислотами, пептидами и рядом других жизненно важных веществ. Прочность образовавшихся при этом соединений (комплексов) зависит от природы металлов, наличия соответствующих функциональных групп в молекулах веществ, связывающихся с металлами, природы связи в образовавшихся соединениях или комплексах и т. д.

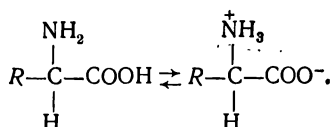
Связывание ионов металлов аминокислотами. Аминокислоты являются структурными элементами, из которых построены белки и которые определяют многие важные свойства этих белков. В настоящее время известно значительное число аминокислот. Однако в состав белков входит только около двадцати α -аминокислот. Все аминокислоты (кроме пролина), входящие в состав белков, содержат свободную карбоксильную группу и свободную незамещенную аминогруппу у α -углеродного атома. Пролин имеет замещенную α -аминогруппу и представляет собой α -иминокислоту.

Способность ионов металлов взаимодействовать с аминокислотами зависит от наличия в их составе определенных атомов и функциональных групп. С ионами металлов могут взаимодействовать концевые amino- и карбоксильные группы аминокислот. Большая роль в образовании связей между ионами металлов и аминокислотами принадлежит и боковым функциональным группам аминокислот. К числу боковых функциональных групп в аминокислотах относятся: спиртовые группы в молекулах серина и треонина, фенильная группа в тирозине, сульфгидрильная группа в цистеине, дисульфидная группа в цистине, вторые карбоксильные группы в аспарагиновой и глутаминовой кислотах,

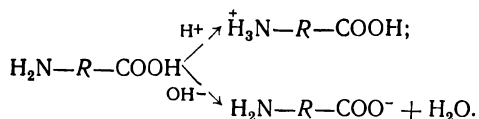
вторые азотсодержащие группы в аргинине и гистидине. Метионин содержит атомы серы в углеродной цепи.

В зависимости от наличия определенных групп атомов в молекулах аминокислот, природы и химических свойств металлов при взаимодействии между ними могут образовываться связи различной прочности.

Аминокислоты в водных растворах и в кристаллическом состоянии находятся в виде биполярных ионов:



Аминокислоты являются амфотерными соединениями. Диссоциация их на ионы зависит от pH среды. В кислой среде аминокислоты диссоциируют как основания, в щелочной — как кислоты:



Катионы металлов взаимодействуют с анионами аминокислот. В аминогруппах аминокислот содержатся атомы азота, имеющие неподеленную пару электронов, за счет которой образуется координационная связь между катионом металла и атомом азота. Эту связь следует рассматривать как один из видов ковалентной связи. При образовании координационной связи между катионом металла и атомом азота донором обоих связывающих электронов является атом азота аминогруппы.

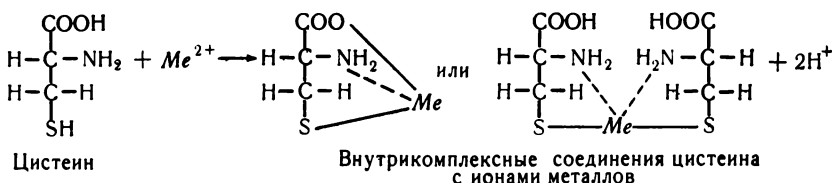
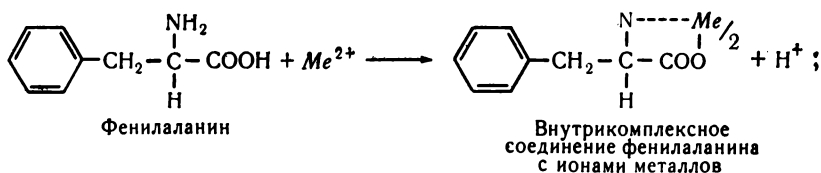
Один атом кислорода в карбоксильной группе аминокислоты после ее диссоциации имеет отрицательный заряд. За счет этого атома кислорода катионы металлов с аминокислотой могут образовывать как ионные, так и ковалентные связи. Характер этих связей зависит от природы катионов. При взаимодействии отрицательно заряженных атомов кислорода в карбоксильных группах с катионами щелочных металлов возникают ионные связи (образуются соли), а с катионами тяжелых металлов — ковалентные связи.

Катионы металлов, являющиеся комплексообразователями, с аминокислотами образуют внутрикомплексные соединения (*хелаты*). При этом положительные заряды катионов нейтрализуются отрицательными зарядами атомов кислорода в карбоксильных группах, а незаряженные атомы азота аминогрупп с катионами металлов образуют координационные связи.

Катионы металлов также могут связываться с боковыми реакционноспособными функциональными группами ($-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$).

—COOH) аминокислот с образованием внутрикомплексных соединений. Из аминокислот большой способностью связывать металлы обладают гистидин, содержащий в молекуле имидазольное кольцо, и цистеин, в молекуле которого имеется сульфгидрильная группа.

Образование внутрикомплексных соединений катионов металлов с аминокислотами можно показать на примере фенилаланина и цистеина;



Связывание металлов пептидами. Пептиды представляют собой продукты конденсации аминокислот, связанные между собой пептидными (амидными) связями (—NH—CO—). Приставки ди-, три-, тетра- и т. д. соответствуют числу остатков аминокислот в молекулах пептидов. Пептиды, включающие 20 и больше остатков аминокислот, называются *полипептидами*. Молекулярная масса их достигает 5000. Полипептиды с большей молекулярной массой называются *белками*.

Ди- и трипептиды могут связывать катионы металлов за счет образования связей с концевыми карбоксильными и аминными группами. Пептиды, представляющие собой продукты конденсации большого числа молекул аминокислот, не могут связываться с металлами указанными концевыми группами, так как эти группы значительно удалены друг от друга. Поэтому такие пептиды связываются с катионами металлов в основном за счет образования связей с боковыми функциональными группами или же с концевой карбоксильной группой и с атомом азота амидной группы, близко расположенной к карбоксильной группе. Координационная связь металла с атомом азота амидной группы менее прочная, чем связь металла с азотом аминной группы. Это объясняется тем, что электронодонорные свойства атома азота амидной (пептидной) группы выражены значительно слабее, чем у азота аминной группы.

При образовании связей между ионами металлов и пептидами-донорами электронов могут быть не только атомы азота, но и атомы серы, находящиеся в дисульфидных мостиках.

Связывание металлов белками. Белки занимают центральное место в структуре живой материи и играют первостепенную роль в ее функционировании. В количественном отношении белки представляют собой основной материал тканей живых организмов. Белки составляют до 75 % сухой массы клеток.

Белки представляют собой макромолекулы с молекулярными массами от 5000 до нескольких миллионов. Они состоят из α -аминокислот, связанных между собой пептидными (амидными) связями, образованными карбоксильными и аминными группами соседних аминокислотных остатков.

В образовании связей с металлами могут принимать участие концевые amino- и карбоксильные группы белковых молекул. Однако число концевых групп в молекулах белков незначительное. Каждая молекула белка, представляющая длинную полипептидную цепь, содержит только две значительно удаленные друг от друга концевые ($-\text{NH}_2$ и $-\text{COOH}$) группы и большое число боковых функциональных групп. Поэтому образование связей между ионами металлов и белками происходит в основном за счет боковых функциональных групп ($-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$). Полагают, что металлы связываются с белками главным образом через остатки гистидина, содержащего имидазольное кольцо, и цистеина, имеющего боковую сульфгидрильную группу.

Выше приведены сведения о связывании ионов металлов с аминокислотами, пептидами и белками в организме. Однако металлы могут связываться в организме и с другими соединениями, играющими важную роль во всех живых клетках. К таким соединениям относятся птеридины (в том числе фолиевая кислота), пурины, рибофлавин, нуклеиновые кислоты и многие др. В большинстве случаев ионы металлов с перечисленными выше соединениями образуют прочные ковалентные связи.

При отравлениях соединениями металлов на химико-токсикологическое исследование могут поступать органы трупов, биологические жидкости и другие объекты биологического происхождения. Для изолирования «металлических ядов» из указанных объектов, в которых эти яды находятся в виде прочных соединений с аминокислотами, пептидами, белками и другими веществами, необходимо производить разрушение (минерализацию) органических веществ, а затем в минерализатах обнаруживать и определять количественное содержание соответствующих «металлических ядов».

§ 2. МЕТОДЫ МИНЕРАЛИЗАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Выше указано, что «металлические яды», вызвавшие отравление, могут находиться в организме в виде соединений с белками, пептидами, аминокислотами и некоторыми другими веществами, выполняющими важную роль в жизненных процессах. Связи металлов с большинством указанных веществ являются проч-

ными (ковалентными). Поэтому изолировать «металлические яды» из биологического материала путем настаивания его с органическими растворителями или с другими извлекающими жидкостями (подкисленный этиловый спирт, подкисленная вода) не представляется возможным.

Для исследования биологического материала на наличие «металлических ядов» необходимо разрушить органические вещества, с которыми связаны металлы, и перевести их в ионное состояние. Методы, применяемые для этой цели, можно подразделить на две группы: методы *сухого озоления* и методы *мокрого озоления*, или *мокрой минерализации*.

Выбор метода минерализации органических веществ зависит от свойств исследуемых элементов, количества пробы биологического материала, поступившего на анализ, и т. д.

§ 3. СУХОЕ ОЗОЛЕНИЕ И СПЛАВЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

В литературе описан ряд способов минерализации органических веществ, основанных на нагревании исследуемых объектов до высокой температуры. Ниже мы остановимся только на тех способах минерализации, которые в ряде случаев применяются в химико-токсикологическом анализе (метод сухого озоления и метод сплавления).

Метод сухого озоления основан на нагревании органических веществ до высокой температуры при доступе воздуха. Сухое озоление производят в фарфоровых, кварцевых или платиновых тиглях. При разрушении органических веществ с помощью этого метода на исследование берут относительно небольшие навески (1—10 г) исследуемых объектов (пищевые продукты, биологический материал и др.) и нагревают их в тигле до 300—400 °С. Увеличение навесок исследуемых объектов является нежелательным, так как это значительно увеличивает время озоления.

Этот метод минерализации имеет ряд недостатков, главными из которых являются улетучивание некоторых металлов или их соединений в процессе нагревания, а также взаимодействие отдельных металлов с материалом тиглей. При сухом озолении трудно контролировать температуру исследуемого материала непосредственно в тигле. При перегреве содержимого тигля некоторые металлы могут улетучиваться. В процессе сухого озоления биологического материала даже при относительно невысокой температуре частично или полностью улетучиваются соединения ртути, таллия и др. При температуре выше 400 °С хлориды кадмия, свинца, серебра, цинка, марганца, мышьяка являются летучими. При несколько более высокой температуре могут улетучиваться некоторые соединения меди, никеля, хрома и др.

В процессе сухого озоления органических веществ при высокой температуре цинк, серебро, свинец и некоторые другие металлы могут взаимодействовать со стенками кварцевых и фарфоровых тиглей, а кобальт способен сплавляться со стен-

ками платиновых тиглей или взаимодействовать с материалом фарфоровых тиглей.

Выполнение сухого озоления. Метод применяется тогда, когда имеется специальное задание исследовать объекты биологического происхождения на наличие марганца, меди и некоторых других металлов.

Исследуемые объекты (растительные консервы или части органов) измельчают, вносят в фарфоровые чашки, которые помещают на нагретую песочную баню, и высушивают исследуемую пробу. Затем при дальнейшем осторожном нагревании песочной бани обугливают эту пробу. Обуглившийся или превращенный в пепел биологический материал охлаждают, смачивают концентрированным раствором нитрата аммония или концентрированной азотной кислотой. Фарфоровую чашку помещают на кипящую водяную баню и высушивают ее содержимое, которое переносят в фарфоровый тигель вместимостью 30—50 мл, и осторожно нагревают на слабом пламени. При этом пламя не должно соприкасаться с дном тигля. Нагревание тигля производят таким образом, чтобы его содержимое постепенно превращалось в золу и не было вспышки. При неполном сгорании органических веществ зола в тигле имеет черный или серый цвет.

Для полноты сгорания содержимого тигля его смачивают концентрированным раствором нитрата аммония, высушивают на водяной бане и прокаливают. После этого тигель охлаждают, а к его содержимому прибавляют раствор соответствующей кислоты (соляной или азотной) для перевода оксидов металлов в их соли. При исследовании полученного минерализата на наличие марганца золу обрабатывают соляной кислотой, а при исследовании на наличие меди — азотной кислотой. После обработки золы соответствующей кислотой содержимое тигля фильтруют. Фильтрат выпаривают на кипящей водяной бане досуха. Сухие остатки растворяют в 3—5 мл воды и полученные растворы исследуют на наличие катионов соответствующих металлов (марганца или меди).

В литературе имеются данные, согласно которым этот метод пригоден и при исследовании биологического материала на наличие цинка и висмута.

Сухое озоление органических веществ должно производиться в вытяжном шкафу с хорошей тягой.

Метод сплавления органических веществ с нитратами в микро-токсикологическом анализе применяется чаще, чем метод сухого озоления. Пользуясь методом сплавления, биологический материал или другие органические вещества нагревают с расплавленными нитратами щелочных металлов. С повышением температуры окислительные свойства нитратов усиливаются. При этом может происходить быстрое окисление органических веществ, сопровождающееся выбрасыванием из тигля мелких частиц сожженной пробы. Отмечены случаи взрыва при нагревании некоторых органических веществ с нитратами. Для предотвра-

щения протекания слишком бурной реакции, которая может сопровождаться взрывом, при сплавлении применяют не нитраты, а их смеси с карбонатами щелочных металлов.

Выполнение сплавления. Метод применяется при специальных заданиях исследовать соответствующие объекты (пилюли, органические соединения, содержащие металлы, остатки после выпаривания мочи, волосы, ногти и др.) на наличие мышьяка, серебра и некоторых других металлов.

1—2 г исследуемого объекта вносят в фарфоровую чашку, прибавляют 4—6 г смеси, состоящей из двух частей карбоната натрия и одной части нитрата натрия, перемешивают, смачивают водой и при нагревании на водяной бане высушивают досуха. В фарфоровый тигель вместимостью 30—50 мл вносят 5—6 г нитрата натрия. Тигель осторожно нагревают до полного расплавления нитрата натрия. Затем уменьшают пламя и в тигель небольшими порциями вносят указанную выше высушенную в фарфоровой чашке смесь исследуемого объекта, нитрата и карбоната натрия. Каждую новую порцию этой смеси вносят в тигель после сгорания предыдущей и перехода ее в расплавленное состояние.

После сжигания последней порции смеси в фарфоровую чашку, в которой находилась эта смесь, вносят 2—3 г карбоната натрия, хорошо перемешивают, чтобы остатки исследуемого объекта, оставшиеся на стенках фарфоровой чашки, хорошо смешались с карбонатом натрия. Карбонат натрия вносят в тигель для сжигания исследуемой смеси. При сплавлении смеси пламя горелки регулируют так, чтобы в тигле не вспыхивало пламя и с выделяющимися газами не удалялось исследуемое вещество.

После сжигания всей смеси тигель охлаждают, а его содержимое обрабатывают кипящей водой. Полученный раствор применяют для обнаружения и количественного определения «металлических ядов».

Описанный выше метод минерализации непригоден для исследования объектов биологического происхождения на наличие соединений ртути, так как они улетучиваются при нагревании с нитратом и карбонатом натрия.

§ 4. ОКИСЛИТЕЛИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ МИНЕРАЛИЗАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Для минерализации органических веществ методом мокрого озоления применяют кислоты-окислители (азотную, серную и хлорную кислоты), хлорат калия и пергидроль. При помощи этих окислителей происходит разрушение биологического материала с образованием более простых химических соединений. Применяемые окислители разрушают связи между металлами и белками, пептидами, аминокислотами и некоторыми другими соединениями. При минерализации биологического материала, содержащего металлы, связанные в организме с многими жиз-

ненно важными органическими соединениями, образуются соли этих металлов, которые можно обнаружить в минерализатах при помощи соответствующих реакций и методов.

Азотная кислота. Первый метод минерализации (разрушения) биологического материала при химико-токсикологических исследованиях предложил русский ученый А. П. Нелюбин. Он применил концентрированную азотную кислоту. Метод разрушения биологического материала концентрированной азотной кислотой сыграл большую роль в развитии химико-токсикологического анализа. Он был использован для разрушения ряда объектов биологического происхождения и последующего обнаружения ионов металлов в минерализатах.

Однако разрушение биологического материала нагреванием с концентрированной азотной кислотой требует большой затраты времени. В некоторых случаях разрушение органических веществ заканчивается только после повторного нагревания объектов биологического происхождения с азотной кислотой. Концентрированная азотная кислота слабо окисляет жиры, находящиеся в биологическом материале. Поэтому иногда требуется проводить экстракцию жиров петролейным эфиром или другими органическими растворителями и только после этого приступить к разрушению органических веществ нагреванием с концентрированной азотной кислотой. При повторном нагревании биологического материала с концентрированной азотной кислотой теряется некоторое количество кобальта, цинка, марганца и других металлов, содержащихся в исследуемых объектах.

Серная кислота. Кроме азотной кислоты для разрушения органических веществ предложена концентрированная серная кислота, действующая как дегидратирующий агент и окислитель. На использовании этой кислоты базируется метод определения азота в органических соединениях по Кьельдалю, предложенный в 1883 г. Концентрированная серная кислота применялась для разрушения различных органических соединений. Разбавленная серная кислота не проявляет окислительных свойств и не разрушает органических соединений. С повышением температуры и концентрации серной кислоты усиливаются ее окислительные свойства. При окислении органических веществ концентрированная серная кислота может восстанавливаться до оксида серы IV, свободной серы или сероводорода.

Концентрированная серная кислота как окислитель органических веществ имеет и ряд недостатков. Процесс окисления органических веществ этой кислотой является длительным. Кроме этого, могут образовываться неразлагающиеся этой кислотой обуглившиеся остатки. В процессе разрушения органических веществ нагретой концентрированной серной кислотой могут улетучиваться соединения ртути. Для ускорения и более полного разрушения органических веществ концентрированной серной кислотой прибавляют катализаторы (сульфат меди, оксид селена IV и др.). В литературе описан ряд модификаций метода разру-

шения органических веществ концентрированной серной кислотой. Выбор этих модификаций зависит от количества и природы разрушаемых соединений.

Ввиду медленного протекания процесса окисления биологического материала концентрированной серной кислотой и образования неразлагаемых обугленных остатков, этот метод мало пригоден для минерализации объектов биологического происхождения, исследуемых на наличие «металлических ядов».

Смесь серной и азотной кислот. В 1821 г. М.Ж. Орфила для разрушения органических веществ предложил смесь концентрированных серной и азотной кислот. В 1902 г. Мейллер применил смесь азотной и серной кислот для разрушения биологического материала при исследовании его на наличие фосфора. П. К. Равданикис в 1908 г. модифицировал метод Мейллера и применил его в химико-токсикологическом анализе для разрушения биологического материала, содержащего «металлические яды».

Смесь серной кислоты и нитрата аммония. Метод разрушения органических веществ смесью концентрированной серной кислоты и нитрата аммония предложил А. В. Степанов. Этот метод на протяжении ряда лет широко применялся в практике судебно-химических лабораторий СССР.

После разрушения органических веществ смесью серной и азотной кислот или смесью концентрированной серной кислоты и нитрата аммония в минерализате содержится большое количество оксидов азота, которые мешают обнаружению и количественному определению некоторых «металлических ядов». В связи с этим предложены различные вещества для *денитрации* (освобождения от азотной, азотистой кислот и оксидов азота) минерализатов. Для этой цели применялись пероксид водорода, мочевина, сульфаминовая кислота и др.

Ф. В. Зайковский для денитрации минерализатов предложил формальдегид. Метод, основанный на разрушении органических веществ смесью серной и азотной кислот и на денитрации минерализатов формальдегидом, широко применяется в химико-токсикологических лабораториях нашей страны. Однако этот метод непригоден для химико-токсикологического анализа биологического материала на наличие ртути, значительные количества которой улетучиваются в процессе минерализации.

Смесь хлората калия и соляной кислоты. В химико-токсикологическом анализе для разрушения биологического материала долгое время применялся метод Фрезениуса и Бабо, предложенный в 1844 г. Этот метод основан на разрушении органических веществ хлоратом калия $KClO_3$ и соляной кислотой. При взаимодействии хлората калия с соляной кислотой выделяется хлор, обладающий окислительными свойствами. Выделившийся при этой реакции хлор разрушает биологический материал.

Учитывая, что при использовании хлората калия и соляной кислоты для разрушения органических веществ процесс минерализации происходит медленно, а в ряде случаев минерализация

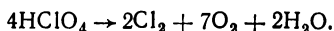
биологического материала не доходит до конца, в последнее время этот метод потерял свое значение и в химико-токсикологическом анализе не применяется.

Хлорная кислота. В химико-токсикологическом анализе для разрушения органических веществ применяется хлорная кислота (HClO_4) и ее смеси с другими кислотами. Хлорную кислоту как окислитель в аналитической химии впервые применил А. Щербак в 1893 г. Метод минерализации органических веществ смесью хлорной, азотной и серной кислот в 1934 г. предложил Каан. Метод разрушения органических веществ с помощью хлорной кислоты HClO_4 характеризуется высокой скоростью минерализации, а также способностью этой кислоты разрушать вещества, стойкие или медленно разлагающиеся другими окислителями.

Учитывая возможность взрыва при разрушении органических веществ хлорной кислотой и ее смесями, необходимо строго придерживаться правил обращения с этой кислотой. Свойства хлорной кислоты и правила обращения с ней приводятся ниже.

Безводная хлорная кислота HClO_4 представляет собой сильно дымящую жидкость (мол. масса 100,47, плотность 1,768, т. пл. -112°C , т. кип. 16°C , 2,39 кПа). Эта кислота гигроскопична, нестойкая и может взрываться при хранении. При нагревании безводной хлорной кислоты до температуры выше 90°C она разлагается со взрывом. Эта кислота также взрывается при соприкосновении с некоторыми органическими соединениями. Поэтому, работая с безводной хлорной кислотой, следует соблюдать меры предосторожности.

При нагревании разбавленных растворов хлорной кислоты вначале отгоняется вода, а при 203°C — азеотропная смесь, содержащая 72,4 % (мас.) указанной кислоты. Эта смесь известна как концентрированная хлорная кислота. Ее можно хранить не опасаясь взрыва. Растворы хлорной кислоты, концентрация которых выше 72 %, при нагревании разлагаются на хлор, кислород и воду:



При нагревании безводной хлорной кислоты может образовываться взрывоопасный Cl_2O_7 .

Хлорная кислота относится к сильным кислотам. Ее окислительные свойства зависят от концентрации и температуры. Сильным окислителем является только нагретая концентрированная хлорная кислота. Холодная концентрированная (70 %-я) хлорная кислота не окисляет даже иодиды до свободного иода и железо (II) до железа (III). Для аналитических целей применяется 30—70 %-я хлорная кислота. Разбавленная хлорная кислота не проявляет окислительных свойств ни на холоде, ни при нагревании.

Безводная хлорная кислота является взрывоопасной. Взрыв может произойти и в тех случаях, когда к растворам хлорной кислоты прибавляют водоотнимающие вещества (концентриро-

ванную серную кислоту, уксусный ангидрид и др.), гидразин, гидроксилламин, гипофосфиты и др. При нагревании хлорной кислоты с жирами, целлюлозой, сахаром, многоатомными спиртами, азотсодержащими гетероциклическими соединениями и некоторыми другими веществами тоже может произойти взрыв.

Очень опасны твердые перхлораты (соли хлорной кислоты) некоторых органических соединений (пиридина, анилина, диазосоединений и др.). Они детонируют даже при легком прикосновении к ним или же при их перемешивании. Перхлораты диазосоединений опасны даже во влажном состоянии. Смеси хлорной кислоты с желатином и уксусным ангидридом чувствительны к удару.

Во избежание возможного воспламенения и взрыва не следует обрабатывать хлорной кислотой неразложившиеся органические вещества. Для разложения таких веществ сначала их обрабатывают азотной кислотой, которая разлагает легкоокисляющиеся органические соединения, а затем прибавляют хлорную кислоту.

Учитывая взрывоопасность хлорной кислоты и способность ее вступать в реакции со многими органическими веществами, нельзя хранить эту кислоту в склянках, закрытых корковыми или резиновыми пробками. Сосуды, в которых сохраняют хлорную кислоту, должны быть закрыты притертыми стеклянными пробками.

При использовании хлорной кислоты для минерализации органических веществ нагревание исследуемого материала с этой кислотой необходимо проводить в колбах, снабженных обратными холодильниками. При нагревании содержимого колб с обратными холодильниками вода не улетучивается, а следовательно, и не повышается концентрация хлорной кислоты. Холодильники к колбам нельзя присоединять с помощью корковых или резиновых пробок. Для этой цели применяют холодильники и колбы со шлифами.

В ходе минерализации органических веществ смесью кислот, в состав которых входит хлорная кислота, может происходить обугливание исследуемого материала. В таких случаях содержимое колб необходимо немедленно разбавить водой, а затем производить минерализацию смесью кислот (без хлорной кислоты). Это связано с тем, что обуглившиеся частицы органических веществ могут активно взаимодействовать с хлорной кислотой и давать взрыв.

Не допускается полное испарение жидкостей, содержащих хлорную кислоту. При выпаривании таких жидкостей происходит удаление воды и повышается концентрация хлорной кислоты. В результате этого может произойти взрыв. Если трудно проконтролировать содержание хлорной кислоты в испаряемой жидкости, то в кипящую жидкость прибавляют концентрированную серную кислоту, имеющую более высокую температуру кипения (338°C), чем хлорная кислота. Поэтому серная кислота останется даже после полного испарения хлорной кислоты из раствора.

Разлитую хлорную кислоту необходимо сразу же разбавить водой, а затем пол или стол вытереть шерстяной (но не хлопчатобумажной) тряпкой. Если не сделать этого, то вода, содержащаяся в разлитой хлорной кислоте, будет испаряться, а концентрация указанной кислоты — увеличиваться. При определенной концентрации оставшейся хлорной кислоты может произойти загорание или взрыв.

Фильтровальную бумагу, через которую фильтровалась хлорная кислота или ее растворы, необходимо тщательно промывать водой. При несоблюдении этого правила жидкость из непромытых фильтров будет испаряться, а концентрация хлорной кислоты на фильтрах будет возрастать. После высыхания непромытых водой фильтров может произойти их загорание.

Деревянные части вытяжных шкафов, в которых производилась работа с любыми количествами хлорной кислоты, необходимо регулярно хорошо промывать водой.

Пергидроль. Для разрушения органических веществ в химикотоксикологическом анализе иногда применяют пергидроль и серную кислоту. Пергидроль представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, содержащую 27,5—31 % пероксида водорода H_2O_2 . Окислительные свойства пероксида водорода усиливаются в присутствии серной кислоты. Это объясняется взаимодействием пероксида водорода с серной кислотой с образованием надсерной (пероксомonosерной) кислоты H_2SO_5 , обладающей большой окислительной способностью.

При взаимодействии пероксида водорода с некоторыми органическими веществами может произойти взрыв. Поэтому вначале необходимо частично окислить органические вещества концентрированной серной кислотой, а затем для полного окисления этих веществ в горячий раствор по каплям прибавлять пергидроль.

Иногда для минерализации органических веществ применяют трехкомпонентную смесь (пергидроль, концентрированные серная и азотная кислоты). В этих случаях исследуемый объект вначале обрабатывают смесью концентрированных серной и азотной кислот. После частичного окисления органических веществ этой смесью прибавляют пергидроль, полностью разрушающий органические вещества.

Предложены методики разрушения органических веществ смесью серной, хлорной кислот и пергидроля. Учитывая взрывоопасность хлорной кислоты, минерализацию органических веществ по этим методикам необходимо проводить, соблюдая меры предосторожности.

При использовании метода разрушения органических веществ пергидролем в присутствии указанных выше кислот возможны потери значительных количеств мышьяка, ртути и других металлов. Эти потери увеличиваются при содержании в исследуемом биологическом материале больших количеств хлоридов.

Предпринята попытка проводить разрушение органических веществ пергидролем в щелочной среде. Окислительная способность пероксида водорода в щелочных растворах ниже, чем в кислых, однако скорость окисления органических веществ пероксидом водорода в щелочных средах выше, чем в кислых.

§ 5. ОТБОР И ПОДГОТОВКА ПРОБ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ МИНЕРАЛИЗАЦИИ

При исследовании биологического материала на наличие «металлических ядов» анализу подвергают органы трупов (печень, почки, желудок с содержимым и др.), биологические жидкости (кровь, моча), пищевые продукты и другие объекты.

Количество исследуемого материала, необходимое для каждого анализа, зависит от общей массы объекта, поступившего на исследование, и от обстоятельств дела. Если из материалов дела известно, что умерший после отравления «металлическими ядами» еще жил долгое время, в течение которого вещество, вызвавшее отравление, хотя бы частично могло выделиться из организма, а также при наличии данных о том, что умершим была принята небольшая доза яда, то на исследование по возможности берут большее количество биологического материала. При отсутствии таких данных на исследование берут пробы по 100 г биологического материала.

Каждую пробу биологического материала минерализуют отдельно, не допуская смешивания этих проб. Если на химико-токсикологический анализ поступили относительно большие навески органов трупов или пищевых продуктов, то на исследование можно брать несколько порций каждого объекта (массой по 100 г) и каждую порцию разрушать отдельно. Затем соединять минерализаты, полученные из одного и того же объекта.

Если же на анализ поступают малые количества объектов, то для исследования на наличие «металлических ядов» может быть использован биологический материал, из которого ранее были отогнаны летучие яды с водяным паром. Такой биологический материал содержит большое количество воды, мешающей минерализации. При наличии большого количества воды в объекте трудно создать соответствующую концентрацию кислот-окислителей, необходимых для минерализации. Поэтому перед минерализацией из объектов удаляют основную массу воды упариванием на водяной бане. Так же поступают и с другими объектами (моча), богатыми водой. Их упаривают до небольшого объема, а затем проводят минерализацию находящихся в них органических веществ.

На исследование могут поступать органы трупов, консервированные этиловым спиртом. При минерализации биологического материала, содержащего этиловый спирт, может произойти загорание спирта. Это обстоятельство особенно нужно учитывать при минерализации биологического материала хлорной кислотой

и ее смесями с другими кислотами, а также при минерализации биологического материала хлоратом калия KClO_3 и соляной кислотой или пергидролем и серной кислотой. К биологическому материалу, консервированному этиловым спиртом, прибавляют раствор карбоната натрия, хорошо перемешивают и на водяной бане, нагретой не выше 50°C , отгоняют этиловый спирт. После отгонки спирта приступают к минерализации биологического материала.

Меры предосторожности при минерализации. При любом способе минерализации из-за несоблюдения мер предосторожности возможно выбрасывание горячих кислот из колб. В результате этого могут быть поражены глаза, кожа лица и рук или повреждена одежда этими кислотами. Ввиду возможного взрыва при минерализации биологического материала хлорной кислотой, пергидролем, хлоратом калия требуется особая предосторожность. Поэтому приступать к разрушению биологического материала любым методом можно только после ознакомления со свойствами применяемых кислот.

При разрушении биологического материала по соответствующим методикам необходимо пользоваться защитными очками, предохраняющими глаза от попадания горячих кислот и осколков стекла при взрыве содержимого колб. Разрушение биологического материала необходимо производить в вытяжных шкафах с хорошей тягой.

Приступая к минерализации биологического материала, необходимо убедиться в том, что кислоты и другие применяемые для этой цели жидкости не содержат примесей соединений металлов, имеющих токсикологическое значение.

При использовании любых методов минерализации биологического материала недостаточно чистые кислоты-окислители могут загрязнять минерализаты соединениями металлов, которые отсутствовали в исследуемых объектах и не были причиной отравления. Учитывая то, что для каждого метода разрушения биологического материала применяются большие объемы кислот, общее количество примесей металлов в минерализатах может быть значительным. Эти примеси металлов могут быть обнаружены при исследовании минерализатов с помощью соответствующих реакций и послужить основанием для ошибочного заключения о наличии «металлических ядов» в биологическом материале.

Чтобы исключить указанную ошибку при химико-токсикологическом анализе, для минерализации биологического материала необходимо применять кислоты, свободные от примесей соединений металлов, имеющих токсикологическое значение. Если степень чистоты кислот и пергидроля, применяемых для минерализации, неизвестна, то проводят «холостой» опыт. С этой целью кислоты-окислители и другие жидкости (пергидроль и др.) берут в таких количествах, в которых они применяются для минерализации биологического материала, и поступают так, как ука-

зано в соответствующих методиках разрушения органических веществ. Только при отрицательных реакциях полученных жидкостей на наличие соединений металлов, имеющих токсикологическое значение, делают вывод о пригодности соответствующих кислот для минерализации биологического материала.

§ 6. РАЗРУШЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА АЗОТНОЙ И СЕРНОЙ КИСЛОТАМИ

Метод разрушения биологического материала азотной и серной кислотами является основным методом, применяемым в химико-токсикологических лабораториях нашей страны.

В начале минерализации концентрированная серная кислота играет роль водоотнимающего средства. Ее роль как водоотнимающего средства усиливается с повышением температуры. Благодаря водоотнимающему действию концентрированная серная кислота нарушает структуру клеток и тканей биологического материала. При повышении температуры (выше 110 °C) и концентрации (до 60—70 %) серной кислоты она проявляет окислительные свойства и разлагается с выделением оксида серы (IV).

Азотная кислота, находящаяся в смеси с серной кислотой, вначале минерализации является слабым окислителем. Со временем часть азотной кислоты при окислении биологического материала превращается в оксиды азота и азотистую кислоту, которые являются автокатализаторами дальнейшего более интенсивного процесса окисления органических веществ азотной кислотой. С образованием оксидов азота и азотистой кислоты, а также с повышением температуры азотная кислота проявляет себя как сильный окислитель.

В процессе нагревания биологического материала со смесью азотной и серной кислот происходит не только разрушение органических веществ этими кислотами, но и ряд побочных реакций, к числу которых относятся реакции сульфирования и нитрования органических соединений. Нитрованию и сульфированию в основном подвергаются фенильные группы аминокислот, образующихся при гидролизе белковых веществ кислотами. Нитрование и сульфирование органических веществ при разрушении биологического материала смесью азотной и серной кислот является нежелательным, так как нитро- и сульфосоединения довольно трудно разрушаются смесью этих кислот.

При разбавлении серной и азотной кислот водой степень нитрования и сульфирования органических соединений этими кислотами значительно уменьшается. Поэтому разрушение биологического материала производится не концентрированными, а частично разбавленными азотной и серной кислотами.

В процессе разрушения биологического материала смесью азотной и серной кислот образуется некоторое количество нитрозилсерной кислоты HOSO_2ONO , которая мешает обнаружению катионов некоторых металлов в минерализатах.

В первой стадии минерализации происходит деструкция биологического материала азотной и серной кислотами, которая заканчивается за 30—40 мин (о деструкции см. § 25). В результате деструкции получается прозрачная жидкость (деструктат), имеющая желтоватую или бурую окраску.

Во второй стадии минерализации происходит разрушение (окисление) органических веществ, находящихся в жидкой фазе (деструктате), полученной после деструкции биологического материала. Эта стадия разрушения более длительная, чем стадия деструкции.

Для окончательного разрушения органических веществ, находящихся в жидкой фазе, к ней при нагревании по каплям прибавляют азотную кислоту. Полное разрушение органических веществ в жидкой фазе зависит от количества прибавляемой азотной кислоты. От прибавления больших количеств азотной кислоты происходит обильное выделение оксидов азота, выходящих из колбы и загрязняющих атмосферу лаборатории. От прибавления в колбу недостаточных количеств азотной кислоты находящиеся в ней органические вещества обугливаются горячей серной кислотой, о чем свидетельствует потемнение жидкости в колбе. При обугливании органических веществ серной кислотой из жидкости с выходящими газами могут улетучиваться соединения мышьяка и ртути.

Разрушение биологического материала азотной и серной кислотами считается законченным тогда, когда после прекращения добавления азотной кислоты (при нагревании колбы) будут выделяться белые пары серной кислоты и не будет происходить почернение минерализата.

Полученный минерализат используют для обнаружения и количественного определения «металлических ядов». Однако обнаружению и количественному определению катионов некоторых металлов мешают азотная и азотистая кислоты, а также оксиды азота, находящиеся в минерализатах. В связи с этим минерализаты, полученные после разрушения биологического материала, подвергают денитрации.

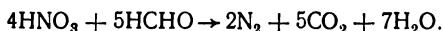
Денитрация — процесс освобождения минерализатов от азотной, азотистой, нитрозилсерной кислот и оксидов азота. На первых этапах применения метода разрушения органических веществ азотной и серной кислотами для денитрации минерализатов применялся так называемый гидролизный метод. Этот метод основан на разбавлении минерализатов водой и на последующем нагревании полученных жидкостей. При нагревании минерализатов, разбавленных водой, улетучиваются азотная, азотистая кислоты и оксиды азота, а нитрозилсерная кислота при указанных условиях практически не улетучивается. Она постепенно разлагается водой (гидролизует).

Азотистая кислота, образовавшаяся при разложении водой нитрозилсерной кислоты, улетучивается при нагревании. Для освобождения минерализатов от азотсодержащих кислот и окси-

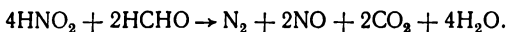
дов азота (включая нитрозилсерную кислоту) с помощью этого метода требуется 15—17 ч рабочего времени.

Для денитрации минерализатов позднее были предложены мочевины, сульфит натрия и др. С помощью мочевины процесс денитрации минерализатов заканчивается за 3—5 мин (при 135—145 °С), а с помощью сульфита натрия — за 10—15 мин (при температуре выше 100 °С).

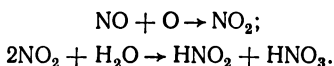
В 1952 г. Ф. В. Зайковский предложил метод денитрации минерализатов формальдегидом. При взаимодействии формальдегида с азотной кислотой, которая почти всегда находится в минерализате, выделяется азот:



В результате взаимодействия азотистой кислоты с формальдегидом выделяются азот, оксид азота (II), оксид углерода (IV) и вода:



Оксид азота (II) окисляется кислородом воздуха до оксида азота (IV), который при взаимодействии с водой дает азотную и азотистую кислоты:



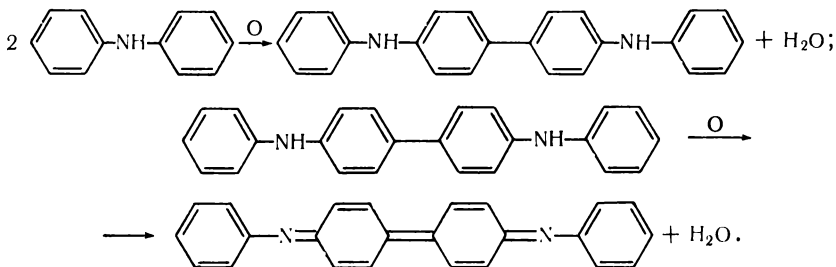
Образовавшиеся при этом азотная и азотистая кислоты реагируют с формальдегидом, как указано выше.

Нитрозилсерная кислота при нагревании с водой разлагается. Образовавшаяся при этом азотистая кислота реагирует с формальдегидом, как указано выше.

Для денитрации минерализатов, полученных при разрушении биологического материала азотной и серной кислотами, к ним прибавляют 10—15 мл воды. В эту жидкость, нагретую до 110—130 °С, осторожно по каплям прибавляют формалин (40 %-й раствор формальдегида). При этом наблюдается обильное выделение пузырьков газа (N_2 и NO), иногда имеющего оранжево-бурую окраску (NO_2). Процесс денитрации минерализатов формалином заканчивается за 1—2 мин. Для этой цели требуется от нескольких капель до нескольких миллилитров формалина. Избыток формальдегида, не вступившего в реакцию с азотной и азотистой кислотами, удаляют нагреванием жидкости в течение 5—10 мин.

Для проверки полноты денитрации минерализатов проводят реакцию с раствором дифениламина (0,5 г дифениламина растворяют в 100 г концентрированной серной кислоты и прибавляют 20 мл дистиллированной воды). На предметное стекло или на фарфоровую пластинку с углублением наносят 1—2 капли минерализата, к которому прибавляют 1 каплю указанного выше раствора дифениламина в серной кислоте. При наличии азотной, азотистой кислот или оксидов азота в минерализате появляется синяя окраска. Эта реакция основана на окислении дифенила-

мина азотной кислотой и продуктами ее разложения. Вначале при окислении дифениламина образуется бесцветный дифенилбензидин, при окислении которого образуется соединение, имеющее синюю окраску:



Денитрация считается оконченной тогда, когда реакция минерализата с раствором дифениламина будет отрицательной. Если от прибавления раствора дифениламина к минерализату он окрашивается в синий цвет, то денитрацию проводят повторно.

Выполнение минерализации. В колбу Кьельдаля вместимостью 500—800 мл вносят 100 г измельченного биологического материала, прибавляют 75 мл смеси, состоящей из равных объемов концентрированных азотной и серной кислот и воды. Колбу с содержимым в вертикальном положении закрепляют в штативе так, чтобы дно ее находилось над асбестированной сеткой на расстоянии 1—2 см. Над колбой Кьельдаля в штативе закрепляют делительную воронку, в которой содержится концентрированная азотная кислота, разбавленная равным объемом воды. После этого начинают осторожно нагревать колбу. В течение 30—40 мин происходит деструкция биологического материала. При этом прозрачная жидкость в колбе приобретает желтую или бурю окраску. Затем колбу Кьельдаля с содержимым опускают на асбестированную сетку и усиливают нагревание. Для разрушения органических веществ, находящихся в колбе, из капельной воронки по каплям прибавляют концентрированную азотную кислоту, разбавленную равным объемом воды. Прибавление азотной кислоты регулируют так, чтобы из колбы не выделялись бурые пары оксидов азота. Минерализация считается законченной тогда, когда прозрачная жидкость (минерализат) при нагревании без добавления азотной кислоты перестанет темнеть, а над жидкостью будут выделяться белые пары серной кислоты.

Полученный минерализат охлаждают, прибавляют 10—15 мл дистиллированной воды и нагревают до 110—130 °С, а затем осторожно по каплям (избегая избытка) прибавляют формалин. При этом отмечается обильное выделение бурых (иногда оранжевых) паров. После окончания выделения этих паров жидкость еще нагревают 5—10 мин, а затем 1—2 капли охлажденной жидкости (минерализата) наносят на предметное стекло или на фарфоровую пластинку и прибавляют каплю раствора дифенила-

мина в серной кислоте. Отрицательная реакция минерализата с дифениламином на азотную, азотистую кислоты, а также на оксиды азота указывает на окончание процесса денитрации. При положительной реакции минерализата с дифениламином денитрацию проводят повторно.

Минерализат, содержащий большинство катионов металлов, будет бесцветным. В минерализате могут быть катионы меди и хрома. В этом случае минерализат будет окрашен соответственно в синий или зеленый цвет. Если в биологическом материале содержались барий и свинец, то в минерализате будут осадки сульфатов этих металлов.

Методы обнаружения и количественного определения катионов в минерализатах описаны в последующих разделах этой главы.

Метод минерализации биологического материала азотной и серной кислотами имеет ряд достоинств. Минерализация этим методом происходит быстрее, чем методом разрушения биологического материала хлоратом калия и соляной кислотой, а также некоторыми другими методами. При использовании метода минерализации биологического материала азотной и серной кислотами получают относительно небольшие объемы минерализатов. Это обстоятельство оказывает влияние на чувствительность методов обнаружения «металлических ядов» в минерализатах.

Однако этот метод непригоден для изолирования ртути из биологического материала, так как значительные количества ее улетучиваются при нагревании биологического материала с серной и азотной кислотами. Метод изолирования ртути из биологического материала описан ниже (см. гл. VI, § 25).

§ 7. РАЗРУШЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ХЛОРНОЙ, АЗОТНОЙ И СЕРНОЙ КИСЛОТАМИ

В химико-токсикологическом анализе в последнее время нашел применение метод разрушения биологического материала смесью хлорной (HClO_4), азотной и серной кислот, предложенный Кааном в 1934 г. Этим методом достигается почти полное разрушение биологического материала и в 2—3 раза сокращается время разрушения по сравнению со временем, необходимым для минерализации объектов биологического происхождения азотной и серной кислотами. После разрушения биологического материала с помощью хлорной, азотной и серной кислот получают относительно небольшие объемы минерализатов, что повышает чувствительность этого метода.

Несмотря на указанные выше достоинства метода разрушения биологического материала смесью хлорной, азотной и серной кислот, при использовании этого метода требуется особая предосторожность ввиду взрывоопасности хлорной кислоты. Лица, приступающие к разрушению биологического материала с помощью хлорной, азотной и серной кислот, должны хорошо ознакомиться

со свойствами хлорной кислоты. Сведения об этой кислоте приведены выше.

Выполнение минерализации. В колбу Кьельдаля вместимостью 500 мл вносят тщательно измельченный биологический материал, прибавляют по 25 мл концентрированной азотной и серной кислот и 35 мл 37 %-го или 42 %-го раствора хлорной кислоты. Колбу с содержимым устанавливают на асбестированную сетку и постепенно усиливают нагревание колбы. При нагревании может происходить обугливание, о чем свидетельствует почернение содержимого колбы. В этом случае в колбу по каплям прибавляют концентрированную азотную кислоту. Если и при этом будет продолжаться обугливание и над жидкостью будут появляться пары ангидрида хлорной кислоты Cl_2O_7 , то прекращают или ослабляют нагревание колбы. Окисление биологического материала продолжают прибавлением по каплям 35—45 %-го раствора азотной кислоты. Когда жидкость в колбе станет прозрачной, тогда прекращают нагревание и проверяют полноту окисления органических веществ в минерализате. С этой целью к капле охлажденного, разбавленного водой минерализата, прибавляют 25 %-й раствор аммиака. Появление слабо-желтой окраски свидетельствует об окончании процесса минерализации. Появление оранжевой окраски указывает на наличие в минерализате некоторых еще не разрушенных аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан и др.).

Этот метод непригоден для разрушения биологического материала, подлежащего исследованию на наличие ртути, которая улетучивается в процессе минерализации.

§ 8. РАЗРУШЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПЕРГИДРОЛЕМ И СЕРНОЙ КИСЛОТОЙ

Метод разрушения биологического материала пергидролем и серной кислотой в химико-токсикологическом анализе может быть использован при исследовании малых навесок объектов биологического происхождения, поступивших на исследование.

Выполнение минерализации. Исследуемый объект по возможности освобождают от воды выпариванием, измельчают и вносят в фарфоровую чашку, в которую небольшими порциями (при помешивании стеклянной палочкой) прибавляют пятикратное количество концентрированной серной кислоты (плотность 1,86) и нагревают на водяной бане. При этом происходит обугливание исследуемого объекта с выделением оксида углерода (IV). После заметного уменьшения скорости выделения оксида углерода (IV) содержимое фарфоровой чашки количественно переносят в колбу Кьельдаля, которую устанавливают на асбестированную сетку. При слабом нагревании колбы в нее вносят небольшими порциями пергидроль. Прибавление новых небольших порций пергидроля производят до тех пор, пока жидкость не станет бесцветной или слегка желтоватой от наличия солей железа. После этого

колбу с жидкостью охлаждают, а содержимое разбавляют десятикратным количеством воды.

Для удаления избытка пергидроля в колбу Кьельдаля небольшими порциями прибавляют насыщенный водный раствор сульфита натрия и кипятят в течение 5—10 мин. Вместо сульфита натрия для связывания избытка пергидроля можно прибавлять раствор сульфата гидразина. Минерализат, освобожденный от избытка пергидроля, используют для обнаружения «металлических ядов».

§ 9. ДРОБНЫЙ МЕТОД И СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ХОД АНАЛИЗА «МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЯДОВ»

Для обнаружения и количественного определения «металлических ядов» используются минерализаты, полученные после разрушения биологического материала, содержащего эти яды. Обнаружению ионов исследуемых металлов могут мешать ионы других элементов, в том числе и элементов, содержащихся в биологическом материале как естественная составная часть тканей и жидкостей организма. В химико-токсикологическом анализе для обнаружения ионов металлов в минерализатах применяется систематический ход анализа и дробный метод.

Систематический ход анализа основан на последовательном выделении из растворов отдельных групп ионов, на подразделении этих групп на подгруппы и на выделении отдельных ионов из подгрупп. Выделенные из растворов ионы определяют при помощи соответствующих реакций.

При систематическом ходе анализа на исследование берут относительно большие навески исследуемого объекта и в соответствующей последовательности выполняют все необходимые аналитические операции (минерализация, осаждение, растворение, фильтрование и др.), связанные с выделением ионов. Систематический ход анализа с определенной надежностью позволяет выделять из растворов и определять отдельные ионы, находящиеся в сложных смесях. Однако этот метод анализа имеет и ряд недостатков, основным из которых является длительность разделения ионов. Кроме того, большое число отдельных операций (осаждение, растворение, фильтрование и др.) может быть причиной частичной потери исследуемых ионов. Часть ионов может быть потеряна в результате процессов соосаждения.

Учитывая указанные выше недостатки систематического хода анализа, для обнаружения ионов в смесях применяют дробный метод.

Дробный метод анализа. Основоположителем дробного метода анализа, применяемого в современной аналитической химии, является советский учёный Н. А. Тананаев. Большая заслуга в разработке методик дробного анализа «металлических ядов» и внедрении этих методик в практику химико-токсикологического анализа принадлежит А. Н. Крыловой и сотр.

Дробный метод основан на применении реакций, с помощью которых в любой последовательности можно обнаружить искомые ионы в отдельных небольших порциях исследуемого раствора. Пользуясь дробным методом, отпадает необходимость выделения исследуемых ионов из растворов.

Для обнаружения соответствующих ионов дробным методом необходимо применять специфические реактивы, позволяющие обнаружить искомый ион в присутствии посторонних ионов. Однако не всегда можно подобрать специфические реакции для обнаружения искомых ионов. В этих случаях в дробном анализе пользуются специальным приемом (маскировкой), с помощью которого устраняется влияние мешающих ионов.

Обнаружение искомых ионов дробным методом производится в два этапа. Вначале устраняют влияние мешающих ионов с помощью соответствующих реактивов или их смесей, а затем прибавляют реактив, дающий окраску или осадок с искомым ионом.

§ 10. МАСКИРОВКА ИОНОВ В ДРОБНОМ АНАЛИЗЕ

Маскировка ионов является одной из важнейших операций в дробном анализе. *Маскировкой* называется процесс устранения влияния мешающих ионов, находящихся в сложной смеси, на обнаружение искомых ионов. При маскировке мешающие ионы переводят в соединения или в другие ионы, которые теряют способность реагировать с реактивами на искомые ионы. Существует несколько способов маскировки ионов. С целью маскировки мешающие ионы переводят в устойчивые комплексы, изменяют валентность этих ионов при помощи окислителей или восстановителей, изменяют рН среды и т. д.

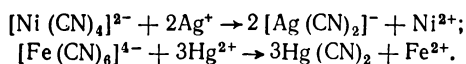
Основным способом маскировки мешающих ионов, который применяется в аналитической химии и в химико-токсикологическом анализе, является *комплексобразование*. Пользуясь этим способом, для маскировки подбирают такой реактив, который с мешающими ионами образует бесцветные прочные комплексные ионы, не способные реагировать с реактивами на искомые ионы. Использование комплексобразования для маскировки ионов можно показать на нескольких примерах.

1. Для обнаружения ионов Co^{2+} применяют роданид аммония. При этом образуется соединение $(\text{NH}_4)_2[\text{Co}(\text{SCN})_4]$, имеющее синюю окраску. Обнаружению ионов Co^{2+} роданидом аммония мешают ионы железа (III), которые с этим реактивом дают кроваво-красную окраску. Для устранения мешающего влияния ионов железа (III) к смеси, содержащей ионы кобальта и железа, прибавляют растворы фторидов или фосфатов, которые переводят ионы железа (III) в бесцветный комплекс $[\text{FeF}_6]^{3-}$, не реагирующий с роданидом аммония. Таким образом, после маскировки ионов железа (III) фторидами или фосфатами можно легко обнаружить ионы кобальта, находящиеся в смеси с ионами железа, используя роданид аммония.

2. Обнаружению ионов кадмия реакцией с сероводородом (образуется желтый осадок CdS) мешают ионы меди, которые с этим реактивом дают черный осадок CuS . Для маскировки ионов меди прибавляют растворы цианидов, образующие с указанными ионами бесцветный комплекс $[\text{Cu}(\text{CN})_4]^{3-}$, не реагирующий с сероводородом.

Демаскировка ионов. Демаскировкой называют процесс освобождения ранее замаскированных ионов от маскирующих реактивов. В результате демаскировки ранее замаскированные ионы восстанавливают способность вступать в реакции с соответствующими реактивами. Демаскировка в основном осуществляется разложением комплексных ионов, которые ранее образовались в процессе маскировки.

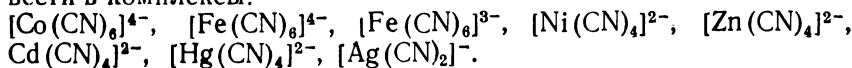
Процесс демаскировки можно показать на примере разложения следующих комплексных ионов:



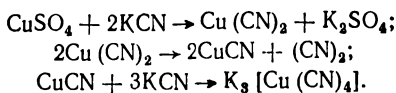
§ 11. РЕАКТИВЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ДРОБНОМ АНАЛИЗЕ «МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЯДОВ» ДЛЯ МАСКИРОВКИ ИОНОВ

В дробном анализе «металлических ядов» для маскировки мешающих ионов применяются цианиды, фториды, фосфаты, тиосульфаты, тиомочевина и другие вещества.

1. **Цианиды.** Применение цианидов для маскировки ионов основано на том, что с их помощью мешающие ионы можно перевести в комплексы:



Образование цианидных комплексов меди происходит в 2 этапа. Вначале восстанавливаются ионы меди (II), а затем образуется комплексный ион:



Широкое применение цианидов для маскировки ионов объясняется тем, что при необходимости из комплексных цианидов можно легко демаскировать катионы соответствующих металлов.

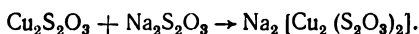
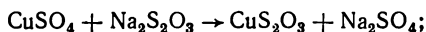
Следует отметить, что применение цианидов для маскировки ионов имеет и некоторое ограничение. Цианиды довольно токсичны. Их нельзя прибавлять к кислым растворам, так как в присутствии кислот происходит разложение цианидов и выделяется *летучая очень ядовитая синильная кислота*. Поэтому работа с цианидами должна производиться под вытяжным шкафом с хорошей тягой.

2. **Фториды.** Фториды часто используются для маскировки ионов железа (III), с которыми они образуют бесцветные устойчивые комплексные ионы $[\text{FeF}_6]^{3-}$.

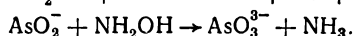
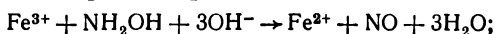
3. Фосфаты. В дробном анализе фосфаты также применяются для маскировки ионов железа (III). В кислой среде фосфаты и фосфорная кислота с ионами железа образуют бесцветные комплексы $[\text{Fe}(\text{PO}_4)_2]^{3-}$.

4. Тиосульфаты. Тиосульфаты применяются для маскировки ионов серебра, свинца, железа (III), меди и других катионов. При взаимодействии тиосульфатов с перечисленными ионами образуются комплексы: $[\text{Ag}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_3]^{4-}$, $[\text{Pb}(\text{S}_2\text{O}_3)_3]^{4-}$, $[\text{Fe}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]^-$.

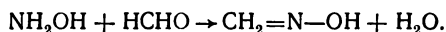
Реакция ионов меди с тиосульфатом происходит в 2 этапа. Вначале тиосульфаты восстанавливают ионы меди (II), а затем образуются комплексы:



5. Гидроксиламин. Маскирующее действие гидроксиламина основано на том, что с одними ионами он образует комплексы, а с другими — вступает в реакции окисления-восстановления. С ионами кобальта гидроксиламин образует комплекс $[\text{Co}(\text{NH}_2\text{OH})_6]^{2+}$. В зависимости от природы ионов, с которыми реагирует гидроксиламин, он может быть окислителем и восстановителем. Гидроксиламин восстанавливает ионы железа (III) и окисляет ионы AsO_2^- и SbO_2^- :

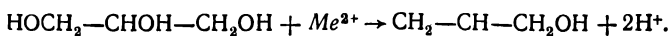


Для связывания избытка гидроксиламина применяют формальдегид, с которым он образует формальдоксим:



6. Тиомочевина. В дробном анализе тиомочевина используется для маскировки ионов висмута, железа (III), сурьмы (III), кадмия, ртути, серебра и других катионов. С указанными ионами тиомочевина образует прочные внутрикомплексные соединения.

7. Глицерин. С катионами висмута, свинца, кадмия и другими глицерин образует глицераты:

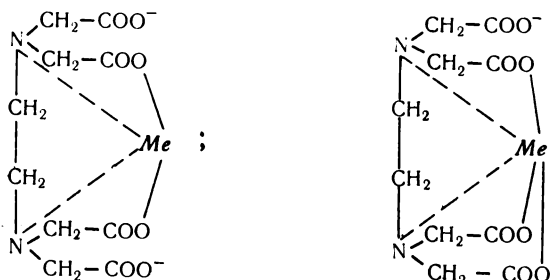


С некоторыми ионами глицерин дает окрашенные соединения. Образование этих соединений используется в анализе для идентификации ионов.

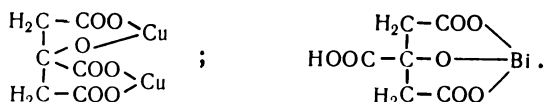
8. Комплексон III (трилон Б) широко применяется в количественном анализе. Однако этот реактив довольно часто исполь-

зуется и для маскировки ионов кадмия, кобальта, меди, железа, марганца, свинца, цинка, магния и др. При взаимодействии комплексона III с указанными ионами образуются прочные внутрикомплексные соединения.

Комплексон III с ионами металлов независимо от их валентности реагирует в соотношении 1 : 1. При взаимодействии комплексона III с ионами металлов образуются внутрикомплексные соединения за счет замещения атомов водорода в карбоксильных группах комплексона и за счет образования координационных связей между ионами металлов и атомами азота аминогрупп. Строение внутрикомплексных соединений двух- и трехвалентных металлов с комплексоном III можно представить следующими формулами:

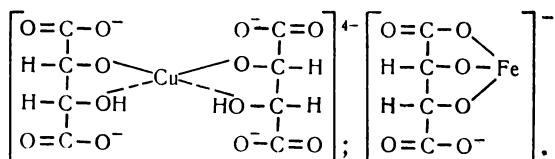


9. Лимонная кислота и ее соли (цитраты) с катионами ряда металлов дают прочные соединения, строение которых можно выразить следующими формулами:



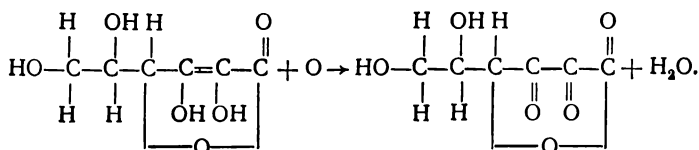
В дробном анализе лимонная кислота используется для маскировки ионов висмута, меди, железа (III), сурьмы (III), кадмия, ртути, серебра и некоторых других.

10. Винная кислота и ее соли (тартраты) с многими металлами образуют прочные растворимые в воде комплексы:



Способность винной кислоты образовывать прочные комплексные соединения с металлами используется для маскировки ионов меди, железа (III), алюминия, висмута, кадмия, ртути, свинца, цинка и др.

11. Аскорбиновая кислота. Применение аскорбиновой кислоты как маскирующего средства в основном базируется на восстановительных свойствах этой кислоты. При взаимодействии аскорбиновой кислоты с сильными окислителями она переходит в щавелевую или треоновую кислоту, а при взаимодействии с окислителями средней силы аскорбиновая кислота превращается в дегидроаскорбиновую кислоту:



Восстанавливающие свойства аскорбиновой кислоты используются в анализе для маскировки ионов железа (III), олова (IV) и др.

§ 12. РЕАКЦИИ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ ИОНОВ МЕТАЛЛОВ

Для обнаружения ионов металлов, содержащихся в минерализатах, применяют реакции образования осадков, микрокристаллоскопические и цветные реакции. В ряде случаев для этой цели применяются физико-химические методы.

Поскольку отравления соединениями металлов происходит после поступления в организм малых количеств различных химических соединений, содержащих металлы, в трупном материале эти металлы могут находиться только в незначительных количествах. Для обнаружения этих количеств ионов металлов в минерализатах требуются специфические и чувствительные реакции. Однако к чувствительности реакций на «металлические яды» в химико-токсикологическом анализе предъявляются и другие требования. Поскольку некоторые токсикологически важные металлы являются нормальной составной частью тканей организма (см. табл. 7), реакции, применяемые для обнаружения этих металлов в минерализатах, по чувствительности должны быть такими, которые не дают положительного результата с микроколичествами ионов металлов, входящих в состав тканей организма. Желательно, чтобы эти реакции были положительными только с относительно большими количествами ионов металлов, соединения которых вызвали отравление. Однако такие реакции в ряде случаев подобрать трудно.

Большинство окрашенных соединений, образующихся при взаимодействии ионов металлов с соответствующими реактивами, являются комплексами или ионными ассоциатами.

Ионные ассоциаты. В аналитической химии и химико-токсикологическом анализе для идентификации и фотометрического определения ряда веществ применяются реакции образования

ионных ассоциатов. Особенно часто эти реакции используются для обнаружения и количественного определения алкалоидов и «металлических ядов».

Ионные ассоциаты (ионные пары) представляют собой не полностью диссоциированные солеобразные соединения. Они образуются в результате ассоциации противоположно заряженных ионов. Их не следует отождествлять с недиссоциированными молекулами, так как в ассоциатах ионы удерживаются лишь слабыми силами Ван-дер-Ваальса. При усилении взаимодействия между ионами в пределах одного ионного ассоциата характер связи может изменяться от электростатического до ковалентного. Способностью образовывать ионные ассоциаты в основном обладают крупные ионы.

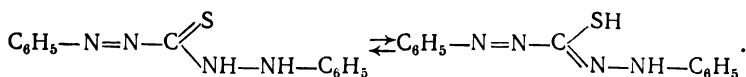
В анализе используются реакции образования ионных ассоциатов при взаимодействии хлорантимонатов с метиловым фиолетовым, бриллиантовым зеленым и др. Описаны ионные ассоциаты цезия с тетрародановисмутатом. Ионные ассоциаты образуются катионами основных красителей с анионами, представляющие собой ацидокомплексы металлов ($[\text{HgCl}_4]^{2-}$, $[\text{HgI}_4]^{2-}$, $[\text{BiI}_4]$ — и др.). Для обнаружения мышьяка используются ионные ассоциаты, которые образуются при взаимодействии мышьяковистого водорода с диэтилдитиокарбаминатом серебра в пиридине, и т. д.

Реакции образования внутрикомплексных соединений. Для идентификации и количественного определения катионов металлов в химико-токсикологическом анализе широко используются реакции образования внутрикомплексных соединений. В качестве реактивов для указанной цели часто применяются дитизон, диэтилдитиокарбаминат аммония и др.

Дитизон (дифенилтиокарбазон) представляет собой тонкие сине-черные иглы с фиолетовым оттенком. Дитизон практически не растворим в воде, но хорошо растворяется во многих органических растворителях. В аналитической и токсикологической химии для растворения дитизона применяют четыреххлористый углерод или хлороформ. Растворы дитизона в хлороформе и в некоторых других органических растворителях обладают дихроматизмом (темно-красная окраска растворов дитизона в толстых слоях при разбавлении переходит в ярко-зеленую).

В молекуле дитизона содержится два атома водорода, которые способны замещаться на ионы металлов. Наличие в молекуле дитизона группы $-\text{C}-\text{S}$ увеличивает подвижность ближайшего к сере атома водорода в $-\text{NH}$ -группе, т. е. увеличивает кислотные свойства этого реактива. Поэтому дитизон в кислых растворах с катионами металлов образует только однозамещенные соединения. Подвижность атома водорода во второй $-\text{NH}$ -группе дитизона значительно меньшая, чем в первой. В связи с этим замещение второго атома водорода в молекуле дитизона может происходить только в сильнощелочной среде.

Дитизон может быть в двух таутомерных формах:



В анализе имеют значение только однозамещенные (кислые) дитизонаты.

Растворы дитизона в органических растворителях имеют два максимума поглощения в видимой области спектра. Так, спектр раствора дитизона в четыреххлористом углероде имеет две полосы поглощения с максимумами при 450 и 620 нм. Молярные коэффициенты светопоглощения дитизона в этом растворе соответственно равны 20 000 и 32 800. Более интенсивным является максимум при длине волны, равной 620 нм.

Окраска растворов однозамещенных дитизонатов, максимумы поглощения и значения pH, при которых максимально экстрагируются дитизонаты металлов, имеющих токсикологическое значение, приведены в табл. 8.

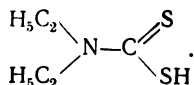
Таблица 8

Окраска однозамещенных дитизонатов металлов и pH максимумов экстракции их органическими растворителями (по А. К. Бабко и А. Т. Пилипенко, 1968)

| Катион | Окраска дитизонатов металлов в CCl_4 | $\lambda_{\text{макс. нм.}}$ в CCl_4 | pH максимума экстракции |
|------------|---|---|----------------------------------|
| Висмут | Оранжево-желтая | 490 | 2,8 (CCl_4) |
| Кадмий | Красная | 520 | 6 |
| Кобальт | Красно-фиолетовая | 542 | 8—9 (CCl_4) |
| Медь (II) | Красно-фиолетовая | 510 | 1,7 |
| Ртуть (II) | Оранжево-желтая | 485 | сернокислая среда |
| Свинец | Оранжево-красная | 520 | 8—11 (CCl_4) |
| Серебро | Желтая | 462 | разбавленная минеральная кислота |
| Цинк | Пурпурно-красная | 538 | 6,0—8,3 |

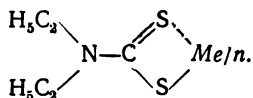
Дитизонаты железа и марганца являются нестойкими и быстро разлагаются. Дитизон при хранении подвергается окислению. Поэтому перед употреблением дитизона для аналитических целей он должен быть очищен от примесей. Способ очистки дитизона и приготовление его растворов приведен в Приложении 1, реактив 12.

Диэтилдитиокарбаматы. В химико-токсикологическом анализе для разделения и фотометрического определения ионов некоторых металлов широко используются соли диэтилдитиокарбаминовой кислоты:



Диэтилдитиокарбаминовая кислота (ДДТК) нестойкая. Для аналитических целей в качестве реактивов применяются натрие-

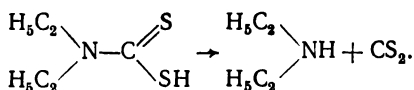
вая и аммониевая соли диэтилдитиокарбаминовой кислоты. Эти соли хорошо растворяются в воде, их растворы бесцветны. Натриевая и аммониевая соли диэтилдитиокарбаминовой кислоты с катионами тяжелых металлов образуют внутрикомплексные соединения (диэтилдитиокарбаты):



Эти соединения слабо растворяются в воде и хорошо — в некоторых органических растворителях. Большинство внутрикомплексных соединений тяжелых металлов с диэтилдитиокарбаминовой кислотой в органических растворителях бесцветны. Только некоторые растворы этих соединений имеют окраску. Так, диэтилдитиокарбамат меди имеет бурую окраску ($\lambda_{\text{макс}} = 440$ нм), висмута — желтую ($\lambda_{\text{макс}} = 370$ нм), железа (II) и (III) — бурую ($\lambda_{\text{макс}} = 515$ нм), никеля — желто-зеленую ($\lambda_{\text{макс}} = 395$ нм), кобальта — зеленую ($\lambda_{\text{макс}} = 650$ нм), олова (II) и (IV) — оранжевую, хрома (III) — зеленую.

Для выделения диэтилдитиокарбатов металлов из растворов и для разделения их смесей применяют метод экстракции. При этом в ряде случаев пользуются маскирующими средствами (цитратами, цианидами, комплексоном III и др.). Из аммиачной среды, содержащей цитраты и комплексон III, органическими растворителями экстрагируются диэтилдитиокарбаты меди, ртути (II), серебра и висмута. При наличии цианидов экстрагируются диэтилдитиокарбаты висмута, кадмия, свинца и таллия (III).

От прибавления минеральных кислот к диэтилдитиокарбатам натрия и аммония они разлагаются и выделяется диэтилдитиокарбаминовая кислота, которая является нестойкой. При $\text{pH}=4$ и ниже эта кислота разлагается с выделением диэтиламина и сероуглерода:



Для экстракции катионов тяжелых металлов из растворов в виде диэтилдитиокарбатов поступают так: исследуемый раствор доводят до $\text{pH}=5$ и прибавляют раствор диэтилдитиокарбата аммония или натрия. При этом образуются диэтилдитиокарбаты соответствующих катионов. Затем прибавляют раствор минеральной кислоты, в которой диэтилдитиокарбаты тяжелых металлов не разлагаются, а в течение 2—3 мин разлагается избыток диэтилдитиокарбата аммония, являющегося реактивом, с образованием диэтиламина и сероуглерода. После разложения избытка реактива минеральными кислотами экстрагируют диэтилдитиокарбаты тяжелых металлов органическими растворителями.

Ниже описаны способы обнаружения «металлических ядов» в минерализатах, полученных после разрушения биологического материала азотной и серной кислотами.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. За счет каких функциональных групп, находящихся в молекулах белковых веществ, происходит связывание катионов «металлических ядов» с белками?
2. Как происходит связывание катионов металлов с аминокислотами и пептидами?
3. Почему необходима минерализация биологического материала при исследовании его на наличие «металлических ядов»?
4. Что такое деструкция биологического материала и для каких целей она применяется?
5. В каких случаях производят озоление и сплавление объектов биологического происхождения при исследовании их на наличие «металлических ядов»?
6. Какие окислители применяются для минерализации биологического материала, подлежащего исследованию на наличие «металлических ядов»?
7. Какие преимущества и недостатки хлорной кислоты, применяемой для минерализации?
8. Какие меры предосторожности необходимо соблюдать при использовании хлорной кислоты для минерализации биологического материала?
9. В каких случаях для минерализации требуется пергидроль?
10. Какие основные правила отбора и подготовки проб биологического материала для минерализации?
11. Что такое «холостой опыт» и для каких целей он применяется при исследовании биологического материала на наличие «металлических ядов»?
12. Как проводится разрушение биологического материала при помощи серной и азотной кислот, а также с помощью серной, азотной и хлорной кислот?

Обнаружение «металлических ядов» в минерализатах

§ 13. СОЕДИНЕНИЯ БАРИЯ

Применение и токсичность соединений бария. Из соединений бария токсикологическое значение имеют его гидроксид, хлорид, нитрат, карбонат, хлорат и др.

Гидроксид бария (баритовая вода) применяется в стекольном производстве и в производстве керамических изделий. Хлорид бария используется в кожевенной промышленности, в сельском хозяйстве для уничтожения вредителей растений. Карбонат бария применяется для уничтожения грызунов, а также в керамическом и стекольном производствах. Отмечены случаи отравлений людей карбонатом бария, содержащемся в качестве примеси в сульфате бария. При наличии этой примеси в сульфате бария, применяемом для рентгеноскопии желудка, под влиянием соляной кислоты желудочного сока происходит растворение карбоната бария с образованием хлорида бария, который всасывается в кровь и вызывает отравление. Нитрат и хлорат бария применяются в пиротехнике. Ацетат бария нашел применение в ситце-набивном производстве. Ряд соединений бария применяется в качестве реактивов.

Растворимые соединения бария, поступившие в организм через пищевой канал, всасываются в желудке и вызывают отравление.

Проникновению в кровь растворимых в воде соединений бария препятствуют находящиеся в желудке сульфаты некоторых металлов. При этом образуется нерастворимый сульфат бария, не проникающий в кровь из желудка.

Соединения бария раздражают слизистые оболочки пищевого канала. При отравлениях соединениями бария может наступить перерождение печени. Смерть от соединений бария наступает в результате сердечно-сосудистой недостаточности. Патологоанатомическая картина отравлений барием не характерна.

Соединения бария выделяются из организма главным образом через кишки. Следы этих соединений выводятся через почки и частично откладываются в костях. Сведения о содержании бария как нормальной составной части клеток и тканей организма в литературе отсутствуют.

Исследование минерализатов на наличие бария

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения соединений бария используется осадок $BaSO_4$, который может быть в минерализатах, полученных после разрушения биологического материала смесью серной и азотной кислот или смесью серной, азотной и хлорной кислот. Кроме осадка сульфата бария в минерализате может быть и осадок сульфата свинца. В ряде случаев осадки сульфатов бария и свинца могут быть загрязнены небольшим количеством ионов железа, меди, цинка, кадмия, олова, хрома и др. Эти примеси можно удалить из осадков промыванием их серной кислотой и водой. При наличии в осадке примесей ионов олова их удаляют промыванием осадка соляной кислотой.

Исследование осадка сульфата бария производят после отделения его от осадка сульфата свинца. Для разделения этих осадков их обрабатывают горячим раствором ацетата аммония, подкисленным уксусной кислотой. Для приготовления этого раствора берут 50 мл насыщенного раствора ацетата аммония, прибавляют 3 мл ледяной уксусной кислоты и 47 мл воды.

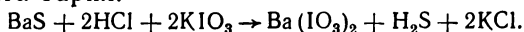
Осадок смеси сульфатов бария и свинца промывают 15—20 мл 0,2 н. раствора серной кислоты, а затем 10 мл воды. Промытый осадок на фильтре 2—3 раза обрабатывают горячим раствором ацетата аммония, подкисленным уксусной кислотой. При этом осадок сульфата бария остается на фильтре, а осадок сульфата свинца переходит в раствор (см. гл. VI, § 14).

В зависимости от величины осадка для растворения сульфата свинца берут 5—6 мл раствора ацетата аммония. При малых количествах осадка используется 1—2 мл указанного раствора.

Оставшийся на фильтре осадок используют для исследования его на наличие бария. С этой целью производят перекристаллизацию этого осадка в концентрированной серной кислоте, переводят указанный осадок в сульфид бария, а затем в иодат бария.

Перекристаллизация осадка сульфата бария. Часть исследуемого осадка наносят на предметное стекло и слегка подсушивают. Затем к осадку прибавляют 2—3 капли концентрированной серной кислоты и нагревают до появления белых паров SO_3 . При нагревании серная кислота не должна растекаться на предметном стекле. Если в осадке находится сульфат бария, то через 10—20 мин после охлаждения смеси на предметном стекле появляются бесцветные кристаллы, имеющие форму прямоугольников с вытянутыми углами или форму линз, собранных в виде крестов. Предел обнаружения: 0,05 мкг бария.

Реакция восстановления сульфата бария. На предметное стекло наносят несколько капель 5 н. раствора соляной кислоты. Затем с помощью платиновой петли забирают часть исследуемого осадка и нагревают его в восстановительной части пламени газовой или спиртовой горелки. При этом сульфат бария восстанавливается и образуется сульфид бария BaS . В результате этого пламя горелки окрашивается в зеленый цвет. Нагретую платиновую петлю с осадком время от времени опускают на несколько секунд в раствор соляной кислоты, находящейся на предметном стекле. Нагревание платиновой петли с осадком и смачивание его в соляной кислоте производят до тех пор, пока не наступит ослабление интенсивности окрашивания пламени. После этого в соляную кислоту, находящуюся на предметном стекле, опускают кристаллик иодата калия KIO_3 . При этом образуются кристаллы иодата бария:



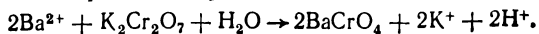
Окрашивание пламени горелки в зеленый цвет и появление на предметном стекле бесцветных призматических кристаллов иодата бария, собранных в виде сфероидов, указывает на наличие бария в исследуемом осадке. Предел обнаружения: 0,03 мкг бария в пробе.

Обнаружение ионов бария в его соединениях

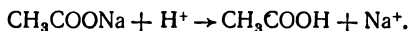
Объектами исследования на наличие бария могут быть не только органы трупов и биологические жидкости, но и химические соединения этого металла, которые в народном хозяйстве широко используются для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур и для других целей.

Для обнаружения ионов бария в его соединениях применяют реакции с хроматом калия, серной кислотой, родизонатом натрия и др. Следует отметить, что с перечисленными реактивами дают осадки не только ионы бария, но и ионы стронция.

Реакция с хроматом калия. При взаимодействии ионов бария с хроматами образуется светло-желтый осадок хромата бария, растворимый в минеральных кислотах и нерастворимый в уксусной кислоте. Осадок хромата бария образуется и при взаимодействии ионов бария с дихроматами:



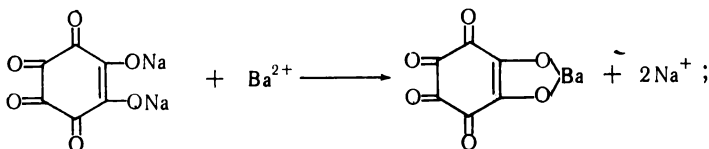
В связи с растворимостью осадка хромата бария в минеральных кислотах прибавляют ацетат натрия:



Образовавшаяся при этой реакции уксусная кислота не растворяет осадка хромата бария. Ионы стронция не мешают этой реакции, так как осадок хромата стронция растворяется в минеральных и уксусной кислотах.

Реакция с серной кислотой. От прибавления к ионам бария серной кислоты или растворимых в воде сульфатов выпадает белый осадок сульфата бария. Этой реакции мешают ионы стронция, которые в указанных условиях тоже дают белый осадок сульфата стронция, который не растворяется в кислотах.

Реакция с родизонатом натрия. Родизонат натрия с ионами бария образует красновато-коричневый осадок:



Этой реакции мешают ионы стронция, которые с родизонатом натрия тоже образуют красновато-коричневый осадок. Однако осадок родизоната стронция растворяется в соляной кислоте, а осадок родизоната бария под влиянием указанной кислоты переходит в нерастворимую кислую соль, имеющую ярко-красную окраску.

Выполнение реакции. На фильтровальную бумагу наносят каплю нейтрального или слегка кислого раствора анализируемого вещества и прибавляют каплю 0,2 %-го водного раствора родизоната натрия. При этом на бумаге появляется интенсивное пятно красновато-коричневого цвета. От прибавления капли разбавленной соляной кислоты пятно родизоната бария приобретает ярко-красную окраску, а красновато-коричневое пятно родизоната стронция исчезает. Предел обнаружения: 0,25 мкг бария в пробе.

§ 14. СОЕДИНЕНИЯ СВИНЦА

Применение и токсичность соединений свинца. Из различных соединений свинца наибольшее токсикологическое значение имеют арсенат, ацетат, хромат, карбонат, хлорид, нитрат и ряд других солей этого металла.

Оксид свинца применяется для приготовления некоторых красок, входит в состав свинцового пластиря. Карбонат свинца является одним из компонентов свинцовых белил. В состав некоторых красок входит и хромат свинца. Арсенат свинца относится к числу соединений, применяемых для борьбы с вредителями садов и виноградников. Основной ацетат свинца в ряде стран применяется

в медицине. Стеарат, олеат и другие соединения свинца с органическими кислотами используются в качестве стабилизаторов при получении пластмасс. Эти соединения используются как сиккативные добавки к краскам, а также входят в состав некоторых помад и жидкостей для волос.

Отмечены случаи бытовых отравлений свинцом, имеющие место при употреблении консервов, изготовленных в недоброкачественно луженой и эмалированной посуде. Большое токсикологическое значение имеет тетраэтилсвинец, токсичность и способы химико-токсикологического исследования которого описаны в гл. IV, § 19.

В промышленных предприятиях, использующих металлический свинец, а также в шахтах, в которых получают свинцовые руды, при недостаточно обеспеченной технике безопасности и охране труда могут быть отравления парами свинца и вдыхаемой пылью. Однако основным источником отравлений соединениями свинца является поступление их в пищевой канал.

Ионы свинца, поступившие в организм, соединяются с сульфгидрильными и другими функциональными группами ферментов и некоторых других жизненно важных белковых соединений. Соединения свинца тормозят синтез порфирина, вызывают нарушение функций центральной и периферической нервной системы. Около 90 % ионов свинца, поступивших в кровь, связываются эритроцитами (по Р. Лудевигу и К. Лосу, 1983).

Соединения свинца выделяются из организма главным образом с калом. Меньшие количества этих соединений выделяются с желчью, а следы — с мочой. Соединения свинца частично откладываются в костной ткани в виде трехзамещенного фосфата. Следует иметь в виду, что незначительные количества свинца содержатся в организме как нормальная составная часть клеток и тканей (см. табл. 7).

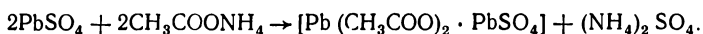
Исследование минерализатов на наличие свинца

Для обнаружения свинца в органах трупов, крови, моче и других объектах биологического происхождения используют осадок, который образуется в минерализатах после разрушения биологического материала смесью серной и азотной кислот.

При решении вопроса об отравлении тетраэтилсвинцом $(C_2H_5)_4Pb$ применяют специальную методику, основанную на изолировании этого препарата перегонкой с водяным паром (см. гл. IV, § 19).

После разрушения биологического материала смесью серной и азотной кислот свинец выпадает в минерализате в виде белого осадка сульфата свинца. Такого же цвета осадок сульфата бария образуется при отравлении соединениями бария. В результате соосаждения осадки сульфатов свинца и бария могут быть загрязнены ионами кальция, хрома, железа и др. При наличии хрома в осадке он имеет грязно-зеленую окраску. Для освобождения

осадков сульфатов свинца и бария от примесей эти осадки промывают серной кислотой и водой, а затем осадок сульфата свинца растворяют в подкисленном растворе ацетата аммония:



Ход анализа на наличие свинца зависит от величины осадков, находящихся в минерализатах.

Исследование относительно больших осадков сульфата свинца

При наличии больших осадков сульфата свинца (свыше 2 мг этого вещества) их отделяют от минерализата путем фильтрования или центрифугирования. Отфильтрованный осадок промывают 15—20 мл 0,2 н. раствора серной кислоты, а затем 10 мл воды. После этого осадок на фильтре 3 раза обрабатывают горячим подкисленным раствором ацетата аммония и поступают так, как описано выше (см. гл. VI, § 13). При обработке осадков сульфатов свинца и бария подкисленным раствором ацетата аммония осадок сульфата бария остается на фильтре, а образовавшийся ацетат свинца переходит в фильтрат.

Раствор, содержащий ацетат свинца, доводят до $\text{pH}=5$ (по универсальному индикатору) с помощью 10 %-го раствора аммиака и в полученном растворе определяют наличие ионов свинца при помощи реакций с иодидом калия, хроматом калия, сероводородной водой и серной кислотой.

Реакция с иодидом калия. В пробирку вносят 0,5 мл исследуемого раствора и несколько капель 5 %-го раствора иодида калия. При наличии ионов свинца выпадает желтый осадок PbI_2 , который растворяется при нагревании и вновь появляется в виде желтых пластинок при охлаждении раствора. При выполнении этой реакции следует избегать избытка реактива, в котором растворяется иодид свинца и образуется $\text{K}_2[\text{PbI}_4]$. Предел обнаружения: 60 мкг свинца в пробе.

Реакция с хроматом калия. К 0,5 мл исследуемого раствора прибавляют 3—5 капель 5 %-го раствора хромата калия. Образование оранжево-желтого осадка хромата бария указывает на наличие ионов свинца в растворе. Предел обнаружения: 2 мкг свинца в пробе.

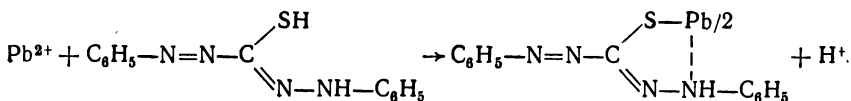
Реакция с сероводородной водой. К 0,5 мл исследуемого раствора прибавляют 3—5 капель свежеприготовленной сероводородной воды. Появление черного осадка сульфида свинца (или мути) указывает на наличие ионов свинца в растворе. Предел обнаружения: 6 мкг свинца в пробе.

Реакция с серной кислотой. 0,5 мл исследуемого раствора вносят в пробирку и прибавляют 5 капель 10 %-го раствора серной кислоты. Появление белого осадка указывает на наличие ионов свинца в растворе. Предел обнаружения: 0,2 мг ионов свинца в пробе.

Исследование малых осадков сульфата свинца

При наличии в минерализате небольшого белого осадка (до 2 мг свинца) его отделяют от жидкости фильтрованием или центрифугированием. Осадок промывают 15—20 мл 0,2 н. раствора серной кислоты, а затем 10 мл воды. Промытый осадок 2—3 раза обрабатывают горячим подкисленным раствором ацетата аммония (см. гл. VI, § 13). Общий объем употребляемого при этом раствора ацетата аммония не должен превышать 2 мл. При обработке осадка раствором ацетата аммония растворяется сульфат свинца (образуется ацетат свинца), а осадок сульфата бария остается на фильтре.

Выделение ионов свинца из минерализата. К раствору, содержащему ацетат свинца, прибавляют хлороформный раствор дитизона и взбалтывают. При этом образуется однозамещенный дитизонат свинца $Pb(HDz)_2$, хлороформный раствор которого имеет оранжево-красную окраску:



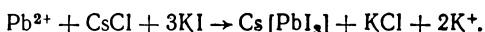
Для маскировки мешающих ионов прибавляют цианид калия (*осторожно — яд!*) или гидроксилламин. Образовавшийся в хлороформной фазе однозамещенный дитизонат свинца разлагают азотной кислотой. При этом образуется нитрат свинца, который переходит в водную фазу, а дитизон остается в хлороформе, окрашивая его в зеленый цвет. В водной фазе (реэкстракте) определяют наличие ионов свинца с помощью реакций с хлоридом цезия, ацетатом меди и др.

Переведение ионов свинца в дитизонат и разложение дитизоната азотной кислотой производится таким образом: исследуемый раствор, содержащий ацетат свинца, вносят в делительную воронку, прибавляют 1 мл 10 %-го раствора гидроксилламина гидрохлорида (но не сульфата) и 3 н. раствор аммиака до pH=8 (по универсальному индикатору). После этого в делительную воронку вносят 3 мл хлороформа, несколько капель 0,01 %-го раствора дитизона в хлороформе (см. Приложение 1, реактив 12) и взбалтывают. При наличии ионов свинца в исследуемом растворе зеленая окраска хлороформного слоя переходит в красную или в оранжево-красную (образуется дитизонат). Хлороформный слой отделяют от водной фазы, к которой снова прибавляют 3 мл хлороформа и несколько капель 0,01 %-го раствора дитизона в хлороформе. Содержимое делительной воронки взбалтывают, а затем отделяют хлороформный слой. Взбалтывание водной фазы с новыми порциями хлороформа (по 3 мл) и 0,01 %-м раствором дитизона проводят до тех пор, пока хлороформный слой не перестанет изменять зеленую окраску на красную или оранжево-красную.

Окрашенные хлороформные вытяжки, содержащие дитизонат свинца, соединяют и переносят в делительную воронку, в которую для промывания этих вытяжек прибавляют 10 мл смеси, состоящей из равных объемов 0,5 %-го раствора цианида калия и 0,3 н. раствора аммиака, а затем взбалтывают. При наличии ионов свинца хлороформный слой сохраняет оранжево-красную окраску.

Для подтверждения наличия дитизоната свинца в хлороформном слое его отделяют от водной фазы и переносят в делительную воронку, в которую прибавляют 2 мл 1 н. раствора азотной кислоты и взбалтывают. При этом в водную фазу (реэкстракт) переходят ионы свинца, а дитизон остается в хлороформном слое, окрашивая его в зеленый цвет. От хлороформного слоя отделяют водную фазу и определяют в ней наличие ионов свинца при помощи описанных ниже реакций.

Реакция с хлоридом цезия и иодидом калия. На предметное стекло наносят 4—5 капель водной фазы, которую выпаривают на небольшом пламени. На сухой остаток наносят 2—3 капли 30 %-го раствора уксусной кислоты. С одного края жидкости помещают 2—3 кристаллика хлорида цезия, а с противоположного — несколько кристалликов иодида калия. При наличии ионов свинца образуются желто-зеленые игольчатые кристаллы, собранные в виде сфероидов:



Предел обнаружения: 0,01 мкг свинца в пробе.

Реакция с ацетатом меди и нитритом калия. На предметное стекло наносят несколько капель водной фазы, которую на небольшом пламени выпаривают досуха. На сухой остаток наносят 1—2 капли 1 %-го раствора ацетата меди и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 2—3 капли 30 %-го раствора уксусной кислоты, а затем на край жидкости вносят несколько кристалликов нитрита калия. Образование черных или коричневых кристалликов, имеющих форму куба, указывает на наличие ионов свинца в водной фазе:



Предел обнаружения: 0,01 мкг свинца в пробе.

Реакции образования осадков. Оставшуюся водную фазу используют для обнаружения ионов свинца при помощи реакций образования осадков с иодидом калия, хроматом калия, сероводородной водой и серной кислотой. Выполнение этих реакций описано выше.

§ 15. СОЕДИНЕНИЯ ВИСМУТА

Применение и токсичность соединений висмута. Отравление висмутом может наступить после приема его соединений внутрь и при вдыхании пыли, содержащей этот металл. Соединения висмута применяются для получения сплавов, имеющих низкую тем-

пературу плавления, светящихся составов, хрустального стекла и т. д. При изготовлении указанных предметов пыль, содержащая соединения висмута, может поступать в организм и вызывать отравление. Некоторые соединения висмута применяются в медицине (основной нитрат висмута, салицилат висмута и др.). Они применяются для приготовления мазей, косметических средств и т. д. Висмут входит в состав некоторых препаратов, применяемых в медицине для лечения сифилиса и ряда других заболеваний. Некоторые соединения висмута применяются в химических лабораториях в качестве реактивов.

Ионы висмута, всосавшиеся в кровь, долгое время задерживаются в организме (в печени, почках, селезенке, легких и ткани мозга).

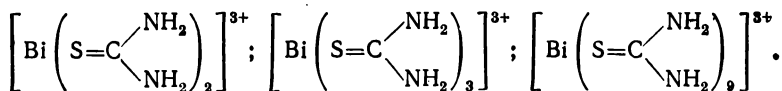
Висмут выводится из организма через почки, кишки, потовые железы и др. В результате накопления висмута в почках возможно их поражение. При выделении висмута из организма потовыми железами может быть зуд кожи и появление дерматозов.

Данные о наличии висмута как нормальной составной части клеток и тканей организма в литературе не приводятся.

Исследование минерализатов на наличие висмута

Для обнаружения висмута в минерализатах вначале выполняют предварительные реакции на ионы этого металла с тиомочевинной и оксином (8-оксихинолином). При положительном результате этих реакций висмут выделяют из минерализата в виде диэтилдитиокарбамата, который экстрагируют хлороформом. После прибавления кислоты к хлороформной вытяжке происходит разложение диэтилдитиокарбамата висмута. Образовавшиеся при этом ионы висмута переходят в водную фазу, которую используют для обнаружения указанных ионов при помощи соответствующих реакций.

Реакция с тиомочевинной. При взаимодействии ионов висмута с тиомочевинной могут образовываться различного состава тиомочевинные комплексы, имеющие лимонно-желтую окраску:

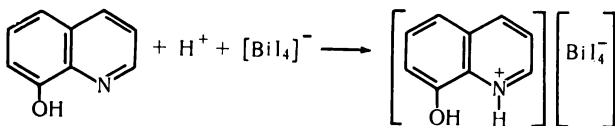
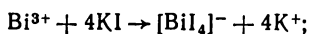


Реакции образования тиомочевинных комплексов висмута мешают окислители.

Выполнение реакции. В пробирку вносят 5 мл минерализата и прибавляют 3—5 мл насыщенного водного раствора тиомочевины. При наличии ионов висмута раствор приобретает лимонно-желтую окраску. Предел обнаружения: 0,4 мкг висмута в пробе. Граница обнаружения: 0,1 мг висмута в 100 г биологического материала.

Реакция с оксином основана на переводе ионов висмута в ацидокомплекс $[\text{BiI}_4]^-$, который при взаимодействии с оксином

в кислой среде образует оранжево-красный осадок, представляющий собой ионный ассоциат (иодвисмутат оксина). Образование этого ионного ассоциата можно представить следующими уравнениями:



Этой реакции мешают окислители, которые выделяют иод из иодида калия, применяемого для получения ацидокомплекса $[\text{BiI}_4]^-$. Кроме этого, реакции образования иодвисмутата оксина мешают катионы ряда металлов, которые дают осадки с оксином. Для маскировки мешающих ионов к смеси реагирующих веществ добавляют аскорбиновую кислоту, которая восстанавливает ионы железа (III), и сегнетовую соль, связывающую другие ионы, мешающие обнаружению висмута.

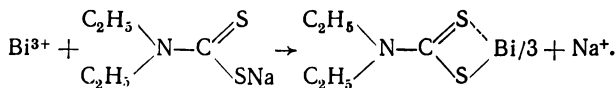
Выполнение реакции. В пробирку вносят 10 мл минерализата, прибавляют по 0,5 г аскорбиновой кислоты, сегнетовой соли и иодида калия. При этом появляется интенсивно-желтая окраска (образуется иодвисмутат), которая не должна переходить в синюю от прибавления капли раствора крахмала. При появлении синей окраски к смеси реагирующих веществ по каплям прибавляют 10 %-й раствор тиосульфата натрия до исчезновения этой окраски. После этого по стенкам пробирки к смеси, имеющей желтую окраску, осторожно прибавляют 1—2 мл 2 %-го раствора оксина в 2 н. соляной кислоте. На границе соприкосновения раствора оксина и находящейся в пробирке жидкости через 1—2 мин появляется оранжево-желтый осадок иодвисмутата оксина.

Если в исследуемой пробе содержится незначительное количество ионов висмута, то указанный осадок может появиться только через 30—60 мин. Поэтому, не дожидаясь образования осадка, содержимое пробирки переносят в делительную воронку, в которую прибавляют 3 мл смеси равных объемов ацетона и амилцетата, а затем взбалтывают. При наличии ионов висмута в минерализате слой органических растворителей (ацетон — амилцетат) приобретает оранжево-розовую окраску. Предел обнаружения: 5 мкг висмута в пробе. Граница обнаружения: 0,1 мг висмута в 100 г биологического материала.

Описанные выше реакции на висмут с тиомочевинной и оксином являются предварительными. Отрицательный результат этих реакций указывает на отсутствие ионов висмута в минерализате. При положительном результате указанных выше реакций производят дальнейшее исследование минерализата на наличие ионов висмута. С этой целью ионы висмута выделяют из минерализата в виде комплекса с диэтилдитиокарбаминатом натрия.

Этот комплекс экстрагируют хлороформом, а затем разлагают кислотой.

Выделение ионов висмута из минерализата. К минерализату прибавляют раствор диэтилдитиокарбамата натрия. При этом ионы висмута с этим реактивом образуют внутрикомплексное соединение:



Кроме ионов висмута с диэтилдитиокарбаматом натрия дают внутрикомплексные соединения и некоторые другие ионы, которые могут содержаться в минерализате. Для маскировки этих ионов прибавляют раствор комплексона III (трилона Б). Образовавшийся комплекс диэтилдитиокарбамата висмута экстрагируют хлороформом, а затем разлагают азотной кислотой.

В делительную воронку вносят 10 мл минерализата, 0,1 г комплексона III и несколько капель 0,1 %-го спиртового раствора нильского голубого (см. Приложение 1, реактив 24), являющегося индикатором. К этой смеси прибавляют 3 н. раствор гидроксида натрия до pH=12 (до перехода синей окраски индикатора в розовую). После доведения содержимого делительной воронки до необходимого pH к жидкости еще прибавляют 2—3 мл 3 н. раствора гидроксида натрия, а затем в делительную воронку вносят 3 мл 1 %-го раствора диэтилдитиокарбамата натрия (в смеси равных объемов этилового спирта и воды) и 5 мл хлороформа. Содержимое делительной воронки взбалтывают в течение 0,5 мин, а затем хлороформный слой отделяют в другую делительную воронку. Для промывания хлороформного слоя к нему прибавляют 5 мл 0,3 н. раствора гидроксида натрия и взбалтывают. После взбалтывания хлороформного слоя с раствором щелочи отделяют водную фазу. Хлороформный слой, содержащий диэтилдитиокарбамат висмута, переносят в делительную воронку, прибавляют 3 мл 4 н. раствора азотной кислоты. Содержимое делительной воронки взбалтывают в течение 1 мин и отделяют хлороформный слой, который в дальнейшем не исследуют. Водную фазу подвергают исследованию на наличие ионов висмута при помощи реакций с бруцином, хлоридом цезия и тиомочвиной.

Реакция с бруцином и бромидом калия. На предметное стекло наносят несколько капель водной фазы, которую выпаривают досуха. На сухой остаток наносят каплю 2 н. раствора азотной кислоты, а затем прибавляют каплю насыщенного раствора бруцина в 1 н. серной кислоте и каплю 5 %-го раствора бромида калия. При наличии ионов висмута сразу же или через несколько минут образуются желто-зеленые кристаллы, собранные в виде сферондов.

Реакция с хлоридом цезия и иодидом калия. На предметное стекло наносят несколько капель водной фазы, которую выпари-

вают досуха. На сухой остаток наносят 1—2 капли 3 н. раствора соляной кислоты. Затем с одной стороны жидкости на предметном стекле помещают кристаллик хлорида цезия CsCl , а с другой — кристаллик иодида калия. Нанесенные кристаллики реактивов с помощью тонкой стеклянной палочки соединяют с жидкостью. При наличии ионов висмута в растворе образуются оранжево-красные кристаллы $\text{Cs}[\text{BiI}_4]$, имеющие форму шестигульников или шестилучевых звездочек. Предел обнаружения: 0,1 мкг висмута в пробе. Граница обнаружения: 0,1 мг висмута в 100 г биологического материала.

Реакция с тиомочевинной. В пробирку вносят 0,5 мл водной фазы, к которой прибавляют 0,5 мл насыщенного раствора тиомочевины. В присутствии ионов висмута появляется лимонно-желтая окраска.

§ 16. СОЕДИНЕНИЯ КАДМИЯ

Применение и токсичность соединений кадмия. Кадмий применяется в промышленности для получения легкоплавких сплавов, для замены висмута в типографском шрифте или для замены олова при эмалировании посуды. Сульфид кадмия является одним из компонентов светящихся красок, используется для росписи на фарфоре и т. д. Сульфат кадмия также применяется для изготовления красок. Другие соединения кадмия (хлорид, бромид, иодид, нитрат, карбонат, ацетат) применяются в гальванотехнике, керамике, они входят в состав средств для чистки изделий из серебра. Ряд растворимых соединений кадмия применяется в химических лабораториях в качестве реактивов.

Металлический кадмий и его оксид, применяемые в технике для получения сплавов, при высокой температуре могут улетучиваться и попадать в организм с вдыхаемым воздухом. Пары металлического кадмия и его оксида являются токсичными. Известны бытовые отравления соединениями кадмия. При изготовлении фруктовых соков, варенья в посуде, в состав эмали которой входит кадмий, он может реагировать с кислотами, содержащимися в фруктах. При этом образуются соли, оказывающие токсическое действие на организм.

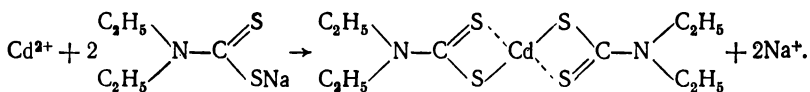
Незначительные количества кадмия являются составной частью некоторых клеток и тканей организма (см. табл. 7).

Всасывание соединений кадмия происходит через пищевую канал, а паров — через дыхательные пути. Растворимые соединения кадмия денатурируют белки, содержащиеся в стенках пищевого канала. Поступившие в кровь ионы кадмия соединяются с сульфгидрильными группами ферментов, нарушая их функции. Соединения кадмия накапливаются главным образом в печени и почках. Они могут вызывать жировое перерождение печени. Соединения кадмия выделяются из организма в основном через почки с мочой и стенками кишок. В ряде случаев при отравлении соединениями кадмия отмечается кишечное кровотечение.

Исследование минерализатов на наличие соединений кадмия

При исследовании минерализатов на наличие ионов кадмия их переводят в комплекс с диэтилдитиокарбаматом натрия. Этот комплекс экстрагируют хлороформом, а затем разлагают соляной кислотой. В солянокислом растворе определяют наличие ионов кадмия.

Выделение ионов кадмия из минерализата. В минерализате содержится ряд ионов, которые могут мешать обнаружению кадмия при помощи соответствующих реакций. Поэтому вначале производят выделение ионов кадмия из минерализата. С этой целью к минерализату прибавляют диэтилдитиокарбамат натрия NaДДТК , который с ионами кадмия дает устойчивое внутрикомплексное соединение $\text{Cd}(\text{ДДТК})_2$:



Поскольку с NaДДТК могут давать комплексные соединения и другие находящиеся в минерализате ионы, их маскируют при помощи глицерина и сегнетовой соли (калий-натрий тартрата). Образовавшийся $\text{Cd}(\text{ДДТК})_2$ экстрагируют хлороформом, а затем разлагают его соляной кислотой. В солянокислом растворе определяют наличие ионов кадмия при помощи реакций с сульфидом натрия, бруцином и пиридином (в присутствии бромида калия). Способ выделения ионов кадмия из минерализата описан ниже.

В колбу вносят 10 мл минерализата, прибавляют 2 мл 10 %-го водного раствора глицерина, 4 мл 10 %-го раствора сегнетовой соли и 2—3 капли 0,1 %-го спиртового раствора нильского голубого (см. Приложение 1, реактив 24), являющегося индикатором. Затем прибавляют 2,5 н. раствор гидроксида натрия до появления розовато-красной окраски раствора. Содержимое колбы перемешивают и переносят в делительную воронку, в которую прибавляют 3 мл 1 %-го раствора диэтилдитиокарбамата натрия в смеси этилового спирта и воды (1 : 3) и 10 мл хлороформа. Содержимое делительной воронки энергично взбалтывают в течение 0,5 мин. После разделения фаз отделяют хлороформный слой, переносят его в другую делительную воронку, прибавляют 10 мл воды и взбалтывают. Затем водную фазу отделяют, а к хлороформному слою прибавляют 2 мл 1 н. раствора соляной кислоты. Содержимое делительной воронки взбалтывают в течение 0,5 мин, а затем от хлороформного слоя отделяют водную фазу, в которой определяют наличие ионов кадмия.

Реакция с сульфидом натрия. К 1 мл водной фазы по каплям прибавляют 2,5 н. раствор гидроксида натрия до $\text{pH}=5$ (по универсальному индикатору) и 3—4 капли 5 %-го свежеприготовленного раствора сульфида натрия. Образование желтого осадка

CdS указывает на наличие ионов кадмия в растворе. Предел обнаружения: 50 мкг кадмия в пробе. Граница обнаружения: 2 мг кадмия в 100 г биологического материала.

При отрицательном результате этой реакции дальнейшее исследование водной фазы на наличие ионов кадмия не производят. При положительной реакции образования сульфида кадмия дополнительно проверяют наличие ионов кадмия в водной фазе.

Реакция с бруцином и бромидом калия. 2—3 капли водной фазы наносят на предметное стекло и выпаривают досуха. На сухой остаток наносят каплю насыщенного раствора бруцина в 1 н. растворе серной кислоты и каплю 5 %-го раствора бромида калия. При наличии ионов кадмия образуются бесцветные призматические кристаллы, собранные в виде сфероидов. Предел обнаружения: 0,12 мкг кадмия в пробе. Граница обнаружения: 0,1 мг кадмия в 100 г биологического материала.

Реакция с пиридином и бромидом калия. На предметное стекло наносят 2—3 капли водной фазы, которую выпаривают досуха. На сухой остаток наносят каплю пиридина и каплю 5 %-го раствора бромида калия. При наличии ионов кадмия в растворе образуются бесцветные призматические кристаллы, собранные в виде сфероидов. Предел обнаружения: 0,05 мкг кадмия в пробе. Граница обнаружения: 0,2 мг кадмия в 100 г биологического материала.

§ 17. СОЕДИНЕНИЯ МАРГАНЦА

Применение и токсичность соединений марганца. Соединения марганца относятся к веществам, которые в ряде случаев являются причиной отравлений. Эти соединения применяются в технике и медицине. Оксид марганца (IV), так называемый пиролюзит, находится в природе. Он является полезным ископаемым, применяемым для получения металлического марганца и его солей. При перемалывании пиролюзита на мельницах образуется пыль, которая через легкие может проникать в организм людей и вызывать отравления. Оксид марганца (IV) используется как добавка к некоторым видам сталей, для обесцвечивания стекло-массы, при изготовлении линолеума и некоторых лаков. В технике применяются некоторые соли марганца для изготовления красок. Перманганат калия является окислителем. Он применяется в медицине как дезинфицирующее средство. Отмечены случаи применения перманганата калия для криминальных абортов. Некоторые соли марганца применяются в химических лабораториях как реактивы. Марганец в незначительных количествах содержится в клетках и тканях организма (см. табл. 7).

Соединения марганца относятся к числу сильных протоплазматических ядов. Они действуют на центральную нервную систему, вызывая в ней органические изменения, поражают почки, легкие, органы кровообращения и т. д. При использовании концентрированных растворов перманганата калия для полоскания горла может наступить отек слизистых оболочек рта и глотки.

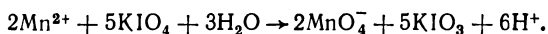
Прием внутрь концентрированных растворов соединений марганца может быть причиной перфорации желудка. Соединения марганца могут вызвать отек голосовых связок и т. д. При попадании концентрированных растворов соединений марганца в матку, влагалище, мочевого пузырь может появиться угроза перитонита.

Соединения марганца накапливаются в печени. Они выделяются из организма через пищевой канал и с мочой. При патолого-анатомическом вскрытии трупов лиц, умерших в результате отравления соединениями марганца, отмечаются ожоги слизистых оболочек в различных участках пищевого канала, напоминающие ожоги, вызванные едкими щелочами. Обнаруживаются дегенеративные изменения в некоторых паренхиматозных органах.

Исследование минерализатов на наличие соединений марганца

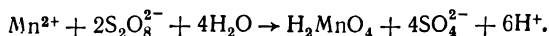
Ионы марганца, содержащиеся в минерализатах, определяют при помощи реакций с периодатом калия и персульфатом аммония. После окисления ионов марганца этими реактивами образуются перманганат-ионы, имеющие фиолетовую окраску. Обе реакции являются специфичными для обнаружения ионов марганца, так как катионы других металлов при окислении указанными реактивами не дают фиолетовой окраски.

Реакция с периодатом калия KIO_4 . При взаимодействии ионов марганца с периодатом калия образуется темно-красный осадок. Образование этого осадка происходит главным образом в сильно разбавленных растворах соединений марганца. В присутствии фосфатов не образуется этот осадок, а происходит окисление ионов марганца Mn^{2+} до MnO_4^- :

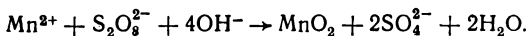


Выполнение реакции. В пробирку вносят 1 мл минерализата, 4 мл воды, 1 мл насыщенного раствора дигидрофосфата натрия и 0,2 г периодата калия. После нагревания пробирки на кипящей водяной бане в течение 20 мин при наличии ионов марганца в минерализате раствор приобретает красно-фиолетовую или розовую окраску. Предел обнаружения: 0,1 мкг марганца в 1 мл. Граница обнаружения: 0,02 мг марганца в 100 г биологического материала.

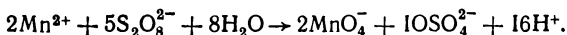
Реакция с персульфатом аммония. В зависимости от условий выполнения реакции персульфат аммония может окислять ионы марганца с образованием различных соединений. При кипячении в кислой среде без катализаторов персульфат аммония окисляет ионы марганца до марганцовистой кислоты H_2MnO_4 :



В щелочной среде без катализаторов персульфат аммония окисляет ионы марганца до MnO_2 :



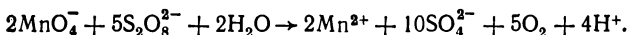
В присутствии катализаторов (соли серебра или смесь 0,1 н. растворов нитратов кобальта, никеля и ртути) персульфат аммония окисляет ионы марганца до перманганат-ионов MnO_4^- :



Ионы железа (III), которые могут быть в минерализатах в больших количествах, затрудняют распознавание окраски перманганатионов. Для маскировки ионов железа прибавляют фосфаты, которые с ионами железа образуют бесцветный комплекс $[\text{Fe}(\text{PO}_4)_2]^{3-}$.

Реакции окисления ионов марганца персульфатом мешают восстановители, обесцвечивающие перманганат-ионы, а также хлориды, бромиды и другие ионы, которые осаждают ионы серебра, являющиеся катализатором.

На протекание реакции персульфата с ионами марганца влияет pH среды. Эта реакция хорошо протекает в 3 н. кислоте. При недостаточной кислотности образуется темно-бурый осадок марганцовистой кислоты H_2MnO_4 , а при большом избытке кислоты может происходить восстановление перманганат-ионов персульфатом:



Выполнение реакции. В пробирку вносят 1 мл минерализата, 4 мл воды, 1 мл насыщенного раствора дигидрофосфата натрия. Смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 5—6 мин. К горячему раствору прибавляют 1 каплю 10 %-го раствора нитрата серебра и 0,5 г персульфата аммония. Смесь снова нагревают в течение нескольких минут (до разложения избытка персульфата). При наличии ионов марганца в минерализате появляется красно-фиолетовая или розовая окраска. Предел обнаружения: 0,1 мкг марганца в 1 мл. Граница обнаружения: 0,1 мг марганца в 100 г биологического материала.

§ 18. СОЕДИНЕНИЯ МЕДИ

Применение и токсичность соединений меди. Соединения меди широко используются в промышленности для приготовления красок, протрав и т. д. Некоторые соединения меди применяются в пиротехнике и в керамической промышленности. Ряд неорганических соединений меди используется в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов. Для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур также применяются соединения меди в сочетании с соединениями мышьяка. Сюда относятся парижская (швейнфуртская) зелень $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$ и другие

соединения меди. Сульфат меди применяется в технике для гальванопластики, пропитки древесины, а также используется в медицине как вяжущее и прижигающее средство. В медицине применяется и цитрат меди.

Пары металлической меди, образующиеся при получении различных сплавов, могут попадать в организм с вдыхаемым воздухом и вызывать отравления. Посуда из металлической меди, применяемая для варки фруктов, содержащих органические кислоты, также может быть причиной отравления. При использовании медной посуды для указанной цели могут возникать отравления и другими металлами (кадмием, оловом, цинком), которые в небольших количествах могут содержаться в медной посуде. Медь в небольших количествах содержится в некоторых тканях организма людей и животных (см. табл. 7).

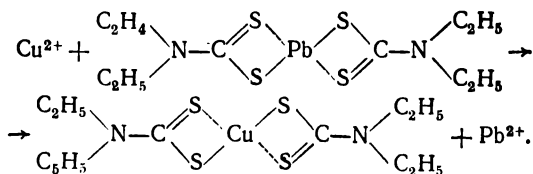
Всасывание соединений меди из желудка в кровь происходит медленно. Поскольку поступившие в желудок соли меди вызывают рвоту, они могут выделяться из желудка с рвотными массами. Поэтому в кровь из желудка поступают только незначительные количества меди. При поступлении соединений меди в желудок могут нарушаться его функции и появляться понос. После всасывания соединений меди в кровь они действуют на капилляры, вызывают гемолиз, поражение печени и почек. При введении концентрированных растворов солей меди в глаза в виде капель может развиваться конъюнктивит и наступать повреждение роговицы.

Ионы меди выводятся из организма главным образом через кишки и почки.

Исследование минерализатов на наличие соединений меди

В химико-токсикологическом анализе обнаружение ионов меди основано на выделении их из минерализата в виде диэтилдитиокарбамата, который экстрагируют хлороформом, а затем разлагают хлоридом ртути (II). Освободившиеся при этом ионы меди определяют при помощи соответствующих реакций.

Выделение ионов меди из минерализата. К минерализату прибавляют раствор диэтилдитиокарбамата свинца. При этом образуется диэтилдитиокарбамат меди:



Диэтилдитиокарбамат меди из минерализата экстрагируют хлороформом. В зависимости от количества меди в минерализате хлороформный слой, содержащий диэтилдитиокарбамат меди,

приобретает желтую или коричневую окраску. Диэтилдитиокарбамат меди разлагают хлоридом ртути (II). При этом образуется диэтилдитиокарбамат ртути, а ионы меди переходят в водную фазу.

Выделение ионов меди из минерализата производится таким образом: к 10 мл минерализата прибавляют 2—3 капли индикатора (бесцветный 0,1 %-й спиртовой раствор, 2,4-динитрофенола), а затем небольшими порциями прибавляют 25 %-й раствор аммиака до $pH=3$ (до перехода окраски индикатора в желтую). Жидкость переносят в делительную воронку, в которую прибавляют 5 мл хлороформного раствора диэтилдитиокарбамата свинца и взбалтывают. При этом хлороформный слой приобретает желтую или коричневую окраску. Хлороформный слой отделяют от водной фазы и переносят его в другую делительную воронку, в которую прибавляют 6 н. раствор соляной кислоты (для разрушения избытка диэтилдитиокарбамата свинца), взбалтывают и отделяют водную фазу. К хлороформному слою по каплям прибавляют 1 %-й раствор хлорида ртути (II). После этого содержимое делительной воронки взбалтывают. Прибавляют 1 %-й раствор хлорида ртути (II) (по каплям) и взбалтывают до тех пор, пока не наступит полное обесцвечивание хлороформного слоя. Затем, не отделяя хлороформный слой, в делительную воронку вносят 1,5—2,0 мл воды и интенсивно взбалтывают. Через 2—3 мин хлороформный слой отделяют от водной фазы, которую исследуют на наличие ионов меди при помощи реакций с тетрароданомеркуроатом аммония, гексацианоферратом (II) калия и с пиридин-роданидным реактивом.

Приготовление раствора диэтилдитиокарбамата свинца (см. Приложение 1, реактив 14).

Реакция с тетрароданомеркуроатом аммония. От прибавления раствора тетрароданомеркуроата аммония $(NH_4)_2[Hg(SCN)_4]$ к раствору, содержащему ионы меди, образуется желтовато-зеленый кристаллический осадок $Cu[Hg(SCN)_4]$. От прибавления ионов цинка выпадает осадок $Cu[Hg(SCN)_4] \cdot Zn[Hg(SCN)_4]$, имеющий розовато-лиловую или фиолетовую окраску.

Выполнению реакции на ионы меди с тетрароданомеркуроатом аммония мешают ионы железа (II), кобальта и никеля, которые с указанным реактивом тоже дают окрашенные осадки.

Выполнение реакции. К 0,5 мл водной фазы прибавляют несколько капель 5 %-го раствора сульфата цинка и несколько капель раствора тетрароданомеркуроата аммония. При наличии ионов меди выпадает розовато-лиловый или фиолетовый осадок. Предел обнаружения: 0,1 мкг меди в 1 мл.

Приготовление раствора тетрароданомеркуроата аммония (см. Приложение 1, реактив 55).

Реакция с гексацианоферратом (II) калия. От прибавления гексацианоферрата (II) калия $K_4[Fe(CN)_6]$ к соединениям меди образуется красно-бурый осадок $Cu_2[Fe(CN)_6]$.

Выполнение реакции. К 0,5 мл водной фазы прибавляют 2 капли 5 %-го раствора гексацианоферрата (II) калия. При наличии ионов меди выпадает красно-бурый осадок. Предел обнаружения: 0,1 мкг меди в пробе.

Реакция с пиридин-роданидным реактивом. От прибавления пиридин-роданидного реактива к раствору, содержащему ионы меди, образуется комплекс $[(\text{PyH})_2][\text{Cu}(\text{SCN})_4]$, который выпадает в осадок или образуется муть того же состава. Образовавшийся осадок пиридин-роданидного комплекса меди растворяется в хлороформе, окрашивая его в изумрудно-зеленый цвет.

Выполнение реакции. В пробирку вносят 0,5 мл водной фазы, к которой по каплям прибавляют 1—2 мл пиридин-роданидного реактива. При этом образуется осадок (или муть), к которому прибавляют 2 мл хлороформа и хорошо взбалтывают. При наличии ионов меди хлороформный слой приобретает изумрудно-зеленую окраску. Предел обнаружения: 1 мкг меди в 1 мл раствора. Граница обнаружения: 0,4 мг меди в 100 г биологического материала.

Приготовление пиридин-роданидного реактива (см. Приложение 1, реактив 28).

§ 19. СОЕДИНЕНИЯ МЫШЬЯКА

Применение и токсичность соединений мышьяка. Соединения мышьяка относятся к числу веществ, проявляющих сильное токсическое действие на организм людей и животных. Отмечены случаи отравлений ангидридом мышьяковистой кислоты, арсенитами, арсенатами, хлоридом мышьяка (III), мышьяковистым водородом, органическими препаратами мышьяка и др.

Ангидрид мышьяковистой кислоты применяется в медицине, в сельском хозяйстве (как инсектицид), в стекольной и кожевенной промышленности. Арсениты и арсенаты некоторых металлов применяются в качестве ядохимикатов. Сюда относится парижская (швейнфуртская) зелень (см. гл. VI, § 18). Определенное токсикологическое значение имеют органические соединения мышьяка, применяемые в медицине (новарсенол, осарсол и др.). Известны случаи отравлений мышьяковистым водородом. Очень токсичными являются боевые отравляющие вещества (люизит, адамсит и др.), содержащие мышьяк. Соединения пятивалентного мышьяка в организме превращаются в более токсичные соединения трехвалентного мышьяка. Определенное количество мышьяка содержится в тканях организма как составная их часть (см. табл. 7).

Водорастворимые соединения мышьяка хорошо всасываются из пищевого канала. Пыль, содержащая ангидрид мышьяковистой кислоты, мышьяксодержащие ядохимикаты, попадая в организм через дыхательные пути, действует на ферменты, содержащие сульфгидрильные группы. Это приводит к торможению обменных процессов в организме. В ряде случаев под влиянием

соединений мышьяка наступает паралич капилляров. Некоторые соединения мышьяка оказывают некротизирующее действие. Это свойство ангидрида мышьяковистой кислоты используется в зубо-врачебной практике. Поступивший в организм мышьяковистый водород проникает преимущественно в эритроциты, в результате чего наступает их гемолиз. Это приводит к закупорке почечных канальцев, возникновению желтухи и т. д. Мышьяк способен кумулироваться в организме.

При остром отравлении соединениями мышьяка они накапливаются в основном в паренхиматозных органах, а при хронических отравлениях — в костях и ороговевших тканях (покровы кожи, ногти, волосы и др.).

Мышьяк выводится из организма через почки с мочой, кишки и через некоторые железы. Выделение мышьяка из организма происходит медленно, чем и обусловлена возможность его кумуляции. В экскрементах мышьяк еще можно обнаружить через несколько недель, а в трупном материале — и через несколько лет после смерти.

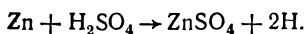
Исследование минерализатов на наличие соединений мышьяка

Применяемые в химико-токсикологическом анализе методы обнаружения мышьяка основаны на переведении его в мышьяковистый водород и на последующем определении мышьяковистого водорода при помощи реакции Зангер — Блека, реакции с раствором диэтилдитиокарбамата серебра в пиридине и реакции Марша. При всех этих реакциях из соединений мышьяка выделяется *летучий и очень ядовитый мышьяковистый водород*. Поэтому при выполнении всех перечисленных выше реакций на мышьяк требуется предосторожность.

Две первые реакции являются предварительными. При их отрицательном результате дальнейшее исследование минерализата на наличие мышьяка не производится. При положительном результате указанных реакций на мышьяк дополнительно выполняют реакцию Марша.

Реакция Зангер — Блека основана на восстановлении соединений мышьяка до мышьяковистого водорода, который затем на фильтровальной бумаге реагирует с хлоридом или бромидом ртути (II). Реакция выполняется в специальном приборе (рис. 6).

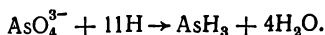
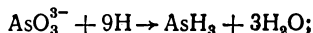
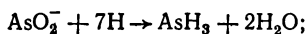
Восстановление соединений мышьяка производится водородом в момент его выделения, который получают при взаимодействии металлического цинка с серной кислотой:



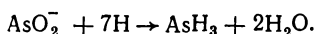
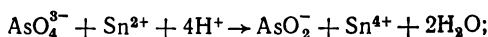
Металлический цинк и серная кислота, применяемые для получения водорода, не должны содержать мышьяка. Реакция между металлическим цинком и серной кислотой протекает медленно.

Для ее ускорения применяют так называемый «купрированный» цинк (цинк, поверхность которого покрыта сульфатом меди).

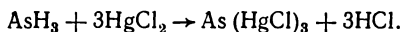
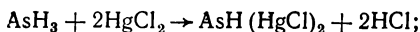
Водород, образовавшийся при взаимодействии серной кислоты и цинка, восстанавливает соединения мышьяка до AsH_3 :



Скорость восстановления соединений трех- и пятивалентного мышьяка (арсенитов и арсенатов) водородом неодинаковая. Арсениты восстанавливаются водородом легче, чем арсенаты. Поэтому вначале производят восстановление арсенатов в арсениты водородом в присутствии солей железа (II) или олова (II), затем арсениты восстанавливаются водородом с образованием мышьяковистого водорода:



Образовавшийся мышьяковистый водород реагирует с хлоридом или бромидом ртути (II), которыми пропитана фильтровальная бумага. При реакции образуется ряд окрашенных соединений, которые располагаются на бумаге в виде желтых или коричневых пятен.



После обработки бумаги слабым раствором иодида калия вся бумага (кроме пятна, содержащего указанные соединения мышьяка) приобретает красноватую окраску, обусловленную переходом хлорида или бромида ртути в иодид этого металла:



При дальнейшей обработке бумаги концентрированным раствором иодида калия бумага обесцвечивается (образуется $\text{K}_2[\text{HgI}_4]$), а пятно, содержащее соединения мышьяка $\text{AsH}_2(\text{HgCl})$, $\text{AsH}(\text{HgCl})_2$, $\text{As}(\text{HgCl})_3$, остается желтым или коричневым.

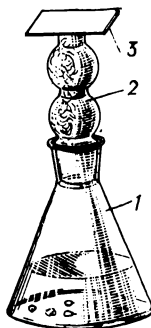


Рис. 6. Аппарат Зангер — Блека:

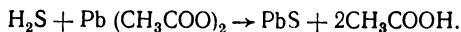
1 — колба; 2 — насадка, заполненная ватой, пропитанной раствором ацетата свинца; 3 — бумага, смоченная раствором хлорида или бромида ртути (II).

Реакции Зангер — Блека мешает сероводород, который может образоваться при взаимодействии водорода с серной кислотой:

$$\text{H}_2\text{SO}_4 + 8\text{H} \rightarrow \text{H}_2\text{S} + 4\text{H}_2\text{O}.$$

Реакции Зангер — Блека также мешают соединения, ионы которых восстанавливаются водородом.

Сероводород, выделившийся при взаимодействии водорода с серной кислотой, на фильтровальной бумаге реагирует с хлоридом или бромидом ртути (II). В результате этой реакции образуется черного цвета сульфид ртути, который маскирует окраску пятен, содержащих соединения мышьяка. Для связывания сероводорода применяют вату, пропитанную раствором ацетата свинца:



Выполнение реакции. В колбу аппарата Зангер — Блека вносят 2 мл минерализата, 10 мл 4 н. раствора серной кислоты, 5 мл воды и 1 мл 10 %-го раствора хлорида олова (II) в 50 %-й серной или соляной кислоте. Затем в колбу аппарата вносят 2 г мелких гранул «купрированного» цинка. Колбу аппарата закрывают насадкой, в которую вложена бумага, пропитанная хлоридом или бромидом ртути (II), а ниже вставлен тампон ваты, пропитанный ацетатом свинца. Аппарат оставляют на время, необходимое для образования на бумаге буровато-коричневого пятна. При наличии больших количеств мышьяка в пробе это пятно может появиться через несколько минут. При малых количествах мышьяка в минерализате пятно появляется через 30—45 мин. Если и через 45 мин не появится пятно, то бумагу опускают в 3 %-й водный раствор иодида калия. При этом бумага приобретает красноватую окраску. Затем бумагу опускают в насыщенный раствор иодида калия. При наличии мышьяка в минерализате на бумаге остается желтое или коричневое пятно, а вокруг него исчезает красноватая окраска. Предел обнаружения: 0,1 мкг мышьяка в пробе. Граница обнаружения: 0,01 мг мышьяка в 100 г биологического материала.

Приготовление «купрированного» цинка (см. Приложение 1, реактив 61).

Приготовление бумаги, пропитанной раствором хлорида или бромида ртути (III) (см. Приложение 1, реактив 7).

Приготовление ваты, пропитанной раствором ацетата свинца (см. Приложение 1, реактив 8).

Реакция с раствором диэтилдитиокарбамата серебра в пиридине. При выполнении этой реакции находящиеся в минерализате соединения мышьяка восстанавливают до мышьяковистого водорода, который собирают в пробирку (приемник), содержащую свежеприготовленный раствор диэтилдитиокарбамата серебра в пиридине. Раствор диэтилдитиокарбамата серебра в пиридине не должен содержать влаги. При наличии мышьяка в минерализате раствор диэтилдитиокарбамата серебра приобретает устойчивую красно-фиолетовую окраску. Химизм этой реакции не выяснен.

Обнаружению мышьяка при помощи этой реакции мешают соединения сурьмы, которые тоже реагируют с указанным реактивом и дают оранжево-красную окраску. Сурьма дает эту реакцию тогда, когда содержание ее в 100 г биологического материала составляет 0,5 мг и выше.

Восстановление соединений мышьяка при этой реакции происходит под влиянием водорода, условия получения которого подробно приведены при описании реакции Зангер — Блека. Реакцию соединений мышьяка с диэтилдитиокарбаматом серебра выполняют в специальном аппарате (см. рис. 7).

Выполнение реакции. В колбу 1 аппарата вместимостью 50 мл вносят 2 г мелких гранул «купированного» цинка, не содержащего мышьяка. Колбу закрывают притертой пробкой, в которую впаивают цилиндрическую воронку 2 с краном и отводная трубка 3. В цилиндрическую воронку вносят 10 мл минерализата, 5 мл воды, 1 мл 10 %-го раствора хлорида олова (II) в 50 %-м растворе серной или соляной кислоты. Конец отводной трубки опускают в приемник 4, в который наливают 1 мл 0,5 %-го раствора диэтилдитиокарбамата серебра в пиридине.

После указанной выше подготовки прибора в цилиндрической воронке открывают кран и постепенно (в течение 10—15 мин) вливают ее содержимое в колбу аппарата, содержащую «купированный» цинк. Как только закончится вытекание жидкости из воронки, ее ополаскивают 5 мл 4 н. раствором серной кислоты, которую тоже вливают в колбу с «купированным» цинком, и наблюдают изменение окраски раствора диэтилдитиокарбамата серебра в пиридине. При наличии мышьяка в исследуемом минерализате содержимое пробирки (приемника) приобретает розовую или красно-фиолетовую окраску. В зависимости от количества мышьяка в пробирке окраска жидкости появляется через 4—45 мин.

Предел обнаружения: 0,5 мкг мышьяка в 1 мл минерализата. Граница обнаружения: 0,01 мг мышьяка в 100 г биологического материала.

Приготовление раствора диэтилдитиокарбамата серебра в пиридине (см. Приложение 1, реактив 15).

Реакция Марша основана на восстановлении соединений мышьяка водородом в момент его выделения и на последующем

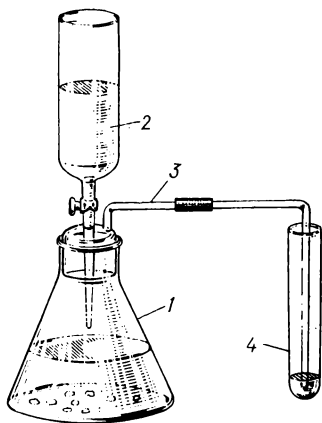
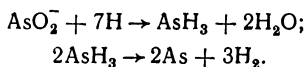


Рис. 7. Аппарат для обнаружения мышьяка при помощи раствора диэтилдитиокарбамата серебра.

термическом разложении образовавшегося при этом мышьяковистого водорода:



Мышьяк, образовавшийся при термическом разложении мышьяковистого водорода, откладывается на стенках восстановительной трубки аппарата Марша в виде налета («мышьякового зеркала»).

Реакция Марша является наиболее доказательной из всех реакций, рекомендованных для обнаружения мышьяка в различных объектах. Она не только позволяет обнаружить малые количества мышьяка, но и отличить его от сурьмы.

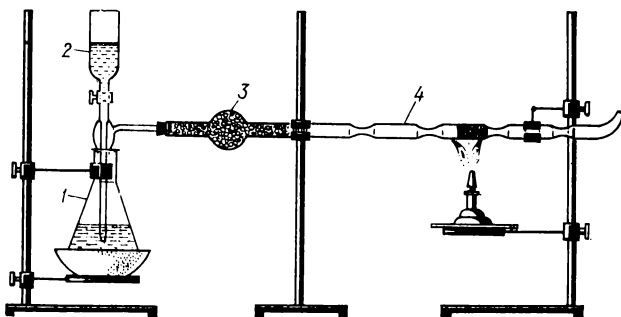


Рис. 8. Аппарат Марша.

Реакцию Марша выполняют в специальном аппарате (рис. 8), который состоит из колбы 1, капельной воронки 2, хлоркальцевой трубки 3 и восстановительной трубки 4. Отверстие колбы аппарата Марша имеет шлифованную поверхность и закрывается шлифованной пробкой, в которую впаяны капельная воронка и отводная трубка. Восстановительная трубка аппарата Марша изготавливается из тугоплавкого стекла (диаметр 4 мм) или кварца. В нескольких местах этой трубки имеются сужения (диаметр 1,5 мм), а конец ее согнут почти под прямым углом и вытянут в острие. Между отводной и восстановительной трубками помещается хлоркальцевая трубка, предназначенная для осушивания газов, выходящих из колбы аппарата. Колбу, хлоркальцевую и восстановительную трубки соединяют друг с другом (стык в стык) при помощи кусочков резинового шланга. Собранный таким образом аппарат Марша должен быть герметичным.

Определение мышьяка с помощью реакции Марша выполняют в три этапа. Вначале проверяют реактивы на отсутствие в них мышьяка, затем определяют мышьяк в исследуемом растворе и,

наконец, проверяют подлинность налета, образовавшегося в восстановительной трубке.

1. Проверка чистоты реактивов. Прежде чем приступить к обнаружению мышьяка в исследуемом растворе, необходимо убедиться в том, что применяемые для этой цели реактивы («купрированный» цинк и серная кислота) не содержат мышьяка.

С этой целью в колбу аппарата Марша вносят 10 г мелких гранул «купрированного» цинка, колбу закрывают пробкой с вмонтированными капельной воронкой и отводной трубкой. В капельную воронку вносят 30 мл 10 %-го раствора серной кислоты, которую небольшими порциями (по 4—5 мл) приливают к «купрированному» цинку, находящемуся в колбе аппарата Марша. Всегда необходимо оставлять в капельной воронке 8—10 мл раствора серной кислоты, которая препятствует проникновению воздуха извне в аппарат Марша. ***Попадание воздуха в аппарат Марша через капельную воронку может быть причиной взрыва этого аппарата*** при нагревании восстановительной трубки или при зажигании выходящих из нее газов.

Через 20—25 мин после начала выделения водорода проверяют полностью вытеснение воздуха водородом из аппарата Марша. Для этого над выходным отверстием восстановительной трубки аппарата держат опрокинутую узкую пробирку. Через 4—5 мин эту пробирку закрывают пальцем и, не переворачивая ее, относят подальше от аппарата Марша. К отверстию пробирки подносят зажженную спичку для воспламенения водорода. Если водород полностью вытеснил воздух из пробирки, то при зажигании водорода не будет ощущаться даже незначительного взрыва (треска). Если воздух из аппарата вытеснен не полностью, через аппарат продолжают пропускать водород до вытеснения им воздуха. Полноту вытеснения воздуха водородом проверяют через каждые 4—5 мин.

После полного удаления воздуха из прибора приступают к проверке наличия мышьяка в реактивах (серной кислоте и «купрированном» цинке).

2. Определение наличия мышьяка в реактивах. Для этой цели можно применить несколько способов.

Зажигают водород, выходящий из отверстия восстановительной трубки аппарата Марша. При наличии мышьяка в реактивах пламя приобретает синеватую окраску. Эту пробу можно производить только тогда, когда из аппарата Марша полностью вытеснен воздух водородом. При наличии хотя бы следов воздуха в аппарате во время зажигания газов, выходящих из трубки, ***может произойти взрыв.***

Восстановительную трубку аппарата Марша перед одним из сужений обвертывают куском металлической сетки (для равномерного нагревания), а находящееся за сеткой сужение трубки обвертывают мокрым фитилем из марли. Один конец фитиля погружают в чашку с водой, а второй — в стакан для стекания жидкости. После этого расширенную часть трубки, обвернутую

металлической сеткой, нагревают до слабого красного каления. Если в реактивах содержится мышьяк, то через некоторое время в охлажденной суженной части восстановительной трубки появляется темный налет с металлическим блеском (свободный мышьяк). Обычно проверку наличия металлического налета в трубке производят через час после начала нагревания восстановительной трубки.

Если перечисленные выше опыты будут положительными, то делают вывод, что серная кислота или «купрированный» цинк, применявшиеся для получения водорода, непригодны для дальнейших исследований на наличие мышьяка. Только при отрицательных результатах опытов на наличие мышьяка серную кислоту и «купрированный» цинк можно применять для определения соединений этого элемента в минерализатах и в других объектах.

3. Исследование минерализата. В колбу аппарата Марша вносят 10 г «купрированного» цинка, не содержащего мышьяка, а в капельную воронку наливают 30 мл 4 н. раствора серной кислоты, которая тоже не содержит мышьяка. Из капельной воронки небольшими порциями (по 4—5 мл) несколько раз приливают 4 н. раствор серной кислоты к цинку. Сразу прибавлять большие объемы раствора серной кислоты к цинку не следует, так как это вызовет бурную реакцию, в результате которой часть серной кислоты может восстановиться до сероводорода, который при нагревании восстановительной трубки будет образовывать налет серы. Также следует помнить, что в капельной воронке всегда должен оставаться небольшой объем раствора серной кислоты для предупреждения попадания воздуха в прибор через эту воронку.

Спустя 15—20 мин после начала взаимодействия цинка с серной кислотой проверяют полноту вытеснения воздуха из аппарата Марша водородом, как указано выше. После полного вытеснения воздуха из аппарата Марша в капельную воронку, в которой еще остался небольшой объем раствора серной кислоты, вносят 20 мл минерализата и 2 мл 10 %-го раствора хлорида олова (II) в 50 %-м растворе серной кислоты. Содержимое капельной воронки в течение 30—40 мин небольшими порциями вливают в колбу аппарата Марша и равномерно нагревают расширенную часть восстановительной трубки (перед сужением). Одновременно с этим при помощи фитиля из марли охлаждают суженную часть восстановительной трубки, расположенную за местом нагревания. Через 20—30 мин после начала нагревания восстановительной трубки проверяют наличие мышьяка в исследуемой пробе минерализата. С этой целью проводят ряд наблюдений и опытов.

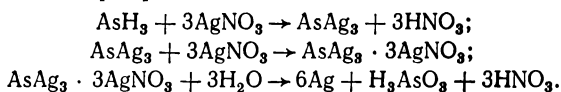
1. Проверяют наличие налета в восстановительной трубке аппарата Марша. Наличие налета, его внешний вид и место расположения в восстановительной трубке может указывать на наличие мышьяка в пробе.

2. Зажигают водород, выходящий из трубки аппарата Марша. При наличии мышьяка в минерализате пламя приобретает сине-

вату окраску. Зажигание водорода производят только после вытеснения им воздуха из аппарата. *Если из аппарата не полностью вытеснен воздух, то может быть взрыв.*

3. В указанное пламя вносят холодные фарфоровые крышки или фарфоровые пластинки. Если в минерализате содержатся соединения мышьяка, то на холодных фарфоровых крышках или пластинках отложится буро-сероватый налет.

4. Восстановительную трубку аппарата Марша осторожно поворачивают на 180°, а затем конец ее погружают в 5 %-й раствор нитрата серебра, слабо подщелоченный аммиаком. Если в выходящем из аппарата токе газов содержится мышьяковистый водород, то указанный раствор потемнеет в результате образования металлического серебра:



Выделившаяся при этих реакциях азотная кислота связывается аммиаком.

В течение первых 20—30 мин с начала реакции в аппарате Марша результаты перечисленных опытов и наблюдений могут быть положительными только при наличии относительно больших количеств мышьяка в минерализате. При малых количествах мышьяка в минерализате за указанное время налет его в восстановительной трубке не образуется. В связи с этим исследование минерализата на наличие мышьяка в аппарате Марша продолжают в течение часа. Если в восстановительной трубке аппарата Марша образуется налет, то его подвергают дальнейшему исследованию на наличие мышьяка.

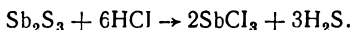
Исследование налета. Образование налета в восстановительной трубке является одним из важных доказательств наличия мышьяка в минерализате. Однако в восстановительной трубке могут давать налеты и другие вещества (сурьма, селен, сера, уголь).

Налеты мышьяка можно отличить от налетов других веществ по окраске и по расположению их в восстановительной трубке. Налет мышьяка имеет буровато-серую окраску с металлическим блеском, налет сурьмы — матово-черный, налет селена — серый, а налет серы — желтоватый или слегка бурый.

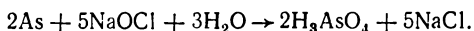
При несоблюдении условий разрушения биологического материала в минерализатах могут быть органические вещества, которые откладываются в восстановительной трубке в виде черного налета (уголь). Налет мышьяка откладывается в суженной части восстановительной трубки сразу же за местом ее нагревания, а налет сурьмы образуется по обе стороны от места нагревания восстановительной трубки. Это объясняется тем, что сурьмянистый водород (SbH_3) при нагревании разлагается легче, чем мышьяковистый водород. Кроме этого, сурьма менее летуча, чем мышьяк.

Для дальнейшего исследования налетов, образовавшихся в восстановительной трубке, ее отсоединяют от аппарата Марша и выполняют ряд опытов. Восстановительную трубку в области расположения налета нагревают. При этом происходит окисление отложившихся в трубке веществ. Налеты угля и серы исчезают из трубки, так как при их окислении образуются газообразные продукты (оксид серы (IV) или оксид углерода (IV)). Налеты мышьяка и сурьмы окисляются и откладываются в виде оксидов в холодных местах восстановительной трубки. Оксид мышьяка имеет форму октаэдров, а оксид сурьмы аморфный. Образование кристаллов, имеющих форму октаэдров, является одним из важнейших доказательств наличия мышьяка в минерализате.

При пропускании сероводорода через восстановительную трубку, содержащую оксиды мышьяка или сурьмы, образуются сульфиды, отличающиеся друг от друга окраской. Сульфид мышьяка имеет желтую окраску, а сульфид сурьмы — красную или черную. При действии концентрированной соляной кислоты окраска сульфида мышьяка не изменяется, а сульфид сурьмы обесцвечивается:

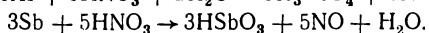
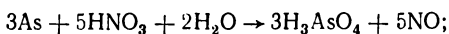


Налеты мышьяка, которые образуются в восстановительной трубке, растворяются в свежеприготовленном растворе гипохлорита натрия:



Налеты сурьмы не растворяются в гипохлорите натрия.

Отложившиеся в восстановительной трубке налеты мышьяка и сурьмы могут быть использованы для обнаружения этих веществ при помощи микрокристаллоскопических реакций. При обработке этих налетов несколькими каплями концентрированной азотной кислоты они растворяются с образованием мышьяковой и метасурьмяной кислот:



Полученные растворы указанных кислот наносят на предметные стекла, а затем осторожно выпаривают досуха. На сухие остатки наносят по капле 5 н. раствора соляной кислоты и по кристаллику хлорида цезия. В присутствии сурьмы образуются бесцветные кристаллы в виде многогранников. Соединения мышьяка с этим реактивом не дают кристаллов. Если к указанному раствору прибавить кристаллик хлорида цезия и кристаллик иодида калия, то мышьяк дает красно-оранжевый осадок.

§ 20. СОЕДИНЕНИЯ СЕРЕБРА

Применение и токсичность соединений серебра. Из соединений серебра токсичным является нитрат этого металла, который используется в медицине как дезинфицирующее, вяжущее и прижигающее средство. Он входит в состав ляписного карандаша

и т. д. Нитрат серебра является одним из реактивов, широко применяемых в химических лабораториях. Отравление серебром может наступить при вдыхании пыли, образующейся при переработке руд, содержащих этот металл. В малых количествах серебро содержится в клетках и тканях организма (см. табл. 7). Оксид, хлорид, бромид и иодид серебра не растворяются в воде и не являются ядовитыми.

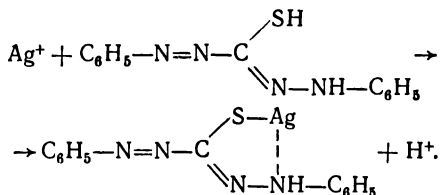
Соединения серебра, поступившие в желудок, всасываются в кровь в незначительных количествах. Часть этих соединений взаимодействует с соляной кислотой содержимого желудка и превращается в хлорид, нерастворимый в воде. Нитрат серебра действует на кожу и слизистые оболочки. В результате этого могут возникать «химические» ожоги. При поступлении в организм через дыхательные пути пыли, содержащей серебро или его соединения, возникает опасность поражения капилляров. Длительный прием соединений серебра внутрь может быть причиной аргиррии (отложения серебра в тканях), при которой кожа приобретает серо-зеленую или коричневатую окраску.

Соединения серебра выводятся из организма главным образом через кишки.

Исследование минерализатов на наличие серебра

Для обнаружения ионов серебра в минерализатах применяют реакции с дитизоном, хлоридами, иодидами, тиомочевинной и др.

Реакция с дитизоном. Ионы серебра с молекулами дитизона в кислой среде образуют однозамещенный дитизонат этого металла AgHDz :



Выполнению реакции образования дитизоната серебра мешают ртуть и некоторые другие металлы, катионы которых в кислой среде образуют дитизонаты. Однако дитизонат серебра отличается от дитизонатов ртути и других металлов окраской и отношением к растворам кислот. Однозамещенный дитизонат серебра имеет желтую окраску, а дитизонат ртути окрашен в оранжево-желтый цвет. Дитизонат серебра разлагается 0,5 н. раствором соляной кислоты, а дитизонат ртути в этих условиях не разлагается.

При более высоких значениях pH и недостаточном количестве ионов серебра в растворе образуется двухзамещенный дитизонат этого катиона Ag_2Dz , имеющий красно-фиолетовую окраску. При избытке дитизона и подкислении растворов Ag_2Dz легко переходит в AgHDz .

Выполнение реакции. В делительную воронку вносят 5 мл минерализата, 1 мл 8 н. раствора серной кислоты и 3 мл 0,01 %-го раствора дитизона в хлороформе или в четыреххлористом углеороде. После встряхивания содержимого делительной воронки хлороформный слой приобретает желтую окраску (образуется AgHDz). Если в минерализате содержится незначительное количество ионов серебра, то желтая окраска AgHDz маскируется зеленой окраской избытка дитизона. Чтобы удалить избыток дитизона из хлороформного слоя, этот слой отделяют от водной фазы и взбалтывают с 5 мл 0,3 н. раствора аммиака. При этом аммониевая соль дитизона переходит в водную фазу, а хлороформный слой, содержащий дитизонат серебра, имеет желтую окраску. Затем от водной фазы отделяют хлороформный слой, который взбалтывают с 5 мл 0,5 н. раствора соляной кислоты. При этом дитизонат серебра разлагается. Освободившийся дитизон остается в хлороформном слое, окрашивая его в зеленый цвет (отличие от ртути). Предел обнаружения: 0,04 мкг серебра в 1 мл. Граница обнаружения: 0,05 мг серебра в 100 г биологического материала.

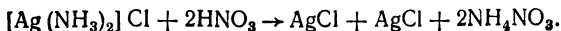
При положительном результате реакции с дитизоном производят дальнейшее обнаружение серебра при помощи других качественных реакций.

Приготовление раствора дитизона (см. Приложение 1, реактив 12).

Реакция с хлоридом натрия. К 100 мл минерализата прибавляют 0,5 г хлорида натрия и эту смесь хорошо взбалтывают. Если в минерализате содержатся ионы серебра, то образуется белый осадок AgCl . При наличии в минерализате незначительного количества ионов серебра белый осадок может не появиться. Независимо от появления осадка смесь минерализата и хлорида натрия нагревают до 80 °С и оставляют на 2 ч. Если и за это время не образуется осадок, то указанную смесь оставляют на сутки. После этого образовавшийся осадок хлорида серебра отфильтровывают. Полученный при этом фильтрат используют для обнаружения катионов других металлов, имеющих токсикологическое значение.

Находящийся на фильтре осадок хлорида серебра промывают 0,5 н. раствором соляной кислоты, а затем дистиллированной водой. После этого осадок растворяют в 0,5—4 мл 8 н. раствора аммиака (не допуская его избытка). Полученный при этом аммиакат серебра $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{Cl}$ используют для обнаружения ионов серебра при помощи реакций с азотной кислотой, иодидом калия и тиомочевинной.

Реакция с азотной кислотой. К 0,1—0,5 мл раствора, содержащего аммиакат серебра, добавляют азотную кислоту до $\text{pH}=1$. Образование белого осадка указывает на наличие ионов серебра в растворе:



Предел обнаружения: 0,1 мкг серебра в 1 мл. Граница обнаружения: 1 мг серебра в 100 г биологического материала.

Реакция с иодидом калия. К 0,5 мл раствора, содержащего аммиакат серебра, прибавляют 0,5 мл насыщенного раствора иодида калия. Появление мути или желтого осадка AgI указывает на наличие серебра в исследуемом растворе.

Реакция с тиомочевинной и пикратом калия. 1—2 капли раствора, содержащего аммиакат серебра, наносят на предметное стекло и выпаривают досуха. На сухой остаток наносят несколько капель насыщенного раствора тиомочевины, а затем — каплю насыщенного раствора пикрата калия. Образование желтых призматических кристаллов или сростков из них указывает на наличие серебра в исследуемой пробе. Предел обнаружения: 0,1 мкг серебра в пробе. Граница обнаружения: 0,05 мг серебра в 100 г биологического материала.

§ 21. СОЕДИНЕНИЯ СУРЬМЫ

Применение и токсичность соединений сурьмы. Многие соединения сурьмы обладают токсичностью. Соединения трехвалентной сурьмы более токсичны, чем соединения пятивалентной сурьмы. Соединения сурьмы применяются в медицине и в различных отраслях народного хозяйства. Они используются для приготовления некоторых сортов стекла, красок, резиновых изделий и т. д. Сульфид сурьмы (V) применяется в пиротехнике, в производстве спичек, для вулканизации каучука и т. д. Хлорид сурьмы (III) применяется для защиты металлов от коррозии (для воронения оружия и др.). Металлическая сурьма входит в состав некоторых сплавов, применяемых для приготовления подшипников, типографского шрифта и др.

За рубежом в медицине применяется так называемый рвотный камень ($\text{KOOC—CHON—CHON—COOSbO}$) как отхаркивающее и рвотное средство. Более широкое применение в медицине имеют органические соединения сурьмы, применяемые как химиотерапевтические препараты. Токсичность органических соединений сурьмы меньшая, чем токсичность неорганических соединений этого элемента. Очень токсичным является сурьмянистый водород, при вдыхании которого отмечается нарушение функций центральной нервной системы, гемолиз и ряд других изменений в организме. Действие соединений сурьмы на организм во многом подобно действию мышьяка. Поступившие в кровь соединения сурьмы действуют как «капиллярный яд». При отравлении органическими соединениями сурьмы нарушаются функции сердечной мышцы и печени.

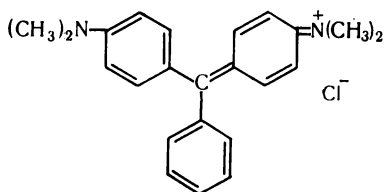
При патологоанатомическом исследовании трупов лиц, отравленных соединениями сурьмы, отмечается гиперемия ткани легких, кровоизлияние в легких и в пищевом канале.

Сурьма выделяется из организма главным образом через почки. Поэтому при отравлении сурьмой может развиваться нефрит.

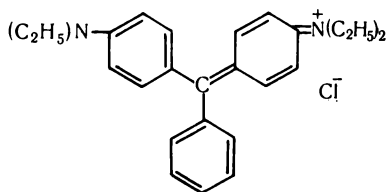
Исследование минерализата на наличие сурьмы

Для обнаружения сурьмы в минерализате применяют реакцию образования ионного ассоциата с малахитовым зеленым и реакцию с тиосульфатом натрия.

Реакция с малахитовым зеленым. Эта реакция основана на том, что малахитовый зеленый, являющийся основным красителем, с ацидокомплексом сурьмы $[\text{SbCl}_6]^-$ образует ионный ассоциат, который экстрагируется ксилолом или толуолом, окрашивая эти растворители в синий или голубой цвет. Для обнаружения сурьмы вместо малахитового зеленого можно применять бриллиантовый зеленый, который в продаже может быть в виде хлорида, сульфата или оксалата.

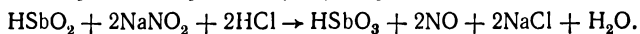


Малахитовый зеленый

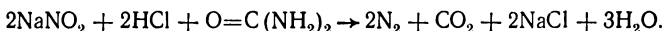


Бриллиантовый зеленый

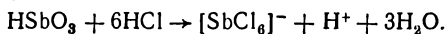
В минерализате сурьма находится в трехвалентном состоянии. При выполнении реакции на сурьму с малахитовым зеленым к смеси минерализата и раствора этого красителя прибавляют соляную кислоту, нитрит натрия, мочевины и сульфат натрия. Под влиянием нитрита натрия Sb(III) переходит в Sb(V) :



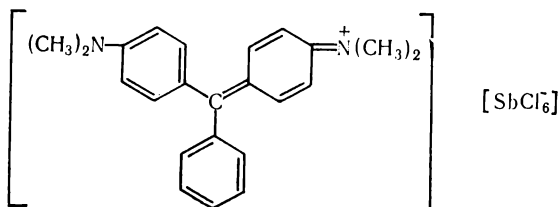
Избыток нитрита натрия разлагают мочевиной:



При взаимодействии HSbO_3 с соляной кислотой образуется ацидокомплекс $[\text{SbCl}_6]^-$:



Ацидокомплекс сурьмы $[\text{SbCl}_6]^-$ с катионом малахитового зеленого (или бриллиантового зеленого) образует ионный ассоциат:

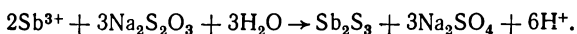


Для высаливания ионного ассоциата при экстракции его ксилолом или толуолом прибавляют сульфат натрия.

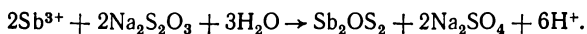
Выполнение реакции. В делительную воронку вносят 5 мл минерализата, добавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, 3 мл 5 н. раствора соляной кислоты и 2 капли 5 %-го раствора нитрита натрия. Смесь взбалтывают, а затем через 5 мин добавляют 1 мл насыщенного раствора мочевины и 7 капель 0,5 %-го раствора малахитового зеленого в смеси воды и этилового спирта (3 : 1), 2 г безводного сульфата натрия и 5 мл толуола. Содержимое делительной воронки взбалтывают в течение 10—15 с. При наличии сурьмы в минерализате толуольный слой приобретает синюю или голубую окраску. Окрашенный толуольный слой переносят в другую делительную воронку, прибавляют 3 мл 5 н. раствора серной кислоты и взбалтывают. При наличии сурьмы в минерализате толуольный слой не должен обесцвечиваться. Предел обнаружения: 0,05 мкг сурьмы в 1 мл. Граница обнаружения: 0,1 мг сурьмы в 100 г биологического материала.

Этой реакции мешают ионы таллия, которые в указанных условиях опыта дают такую же окраску, как и ионы сурьмы.

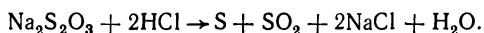
Реакция с тиосульфатом натрия. При взаимодействии трехвалентной сурьмы с тиосульфатом натрия в кислой среде при нагревании выпадает оранжевый осадок Sb_2S_3 :



При определенных условиях протекания этой реакции вместо осадка Sb_2S_3 может образоваться красный осадок серооксида сурьмы (сурьмяной киновари) Sb_2OS_2 :



Большой избыток кислоты мешает реакции образования Sb_2S_3 , так как при этом происходит разложение тиосульфата натрия с выделением серы:



Выполнение реакции. В пробирку вносят 5 мл минерализата, прибавляют 5 капель насыщенного раствора тиосульфата натрия, а затем смесь кипятят в течение 1—2 мин. Образование оранжевого осадка Sb_2S_3 указывает на наличие сурьмы в минерализате. Предел обнаружения: 10 мкг сурьмы в пробе. Граница обнаружения: 0,4 мг сурьмы в 100 г биологического материала.

Эту реакцию в основном применяют для отличия сурьмы от таллия, который не дает осадка с тиосульфатом натрия.

§ 22. СОЕДИНЕНИЯ ТАЛЛИЯ

Применение и токсичность соединений таллия. Соединения таллия используются в различных отраслях народного хозяйства. Оксид таллия применяется для получения искусственных драгоценных камней и специальных сортов стекла. Галогениды таллия употребляются для приготовления люминофоров. Сульфат таллия применяется для обработки дерева, кожи и др. Металлический

таллий входит в состав некоторых сплавов и амальгам. Сульфат таллия входит в состав смесей, применяемых для уничтожения крыс, мышей и других грызунов. Ацетат таллия применяется для удаления волос. Большинство соединений таллия (за исключением хлорида, бромида, иодида и др.) хорошо растворяется в воде. Гидроксид таллия является сильной щелочью.

При отравлении соединениями таллия поражается центральная нервная система (может быть распад миелиновой оболочки), наступает паралич парасимпатической нервной системы, происходит поражение почек. При отравлении соединениями таллия выпадают волосы (облысение). Из других явлений при отравлении таллием отмечается расстройство функций пищеварительной системы, наступает рвота, боли в суставах и т. д. По токсичности таллий во многом напоминает действие мышьяка и свинца.

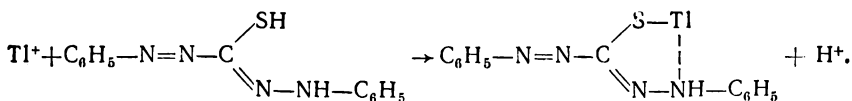
Соединения таллия после поступления в кровь быстро распределяются в организме. Они выводятся из организма преимущественно через почки и кишечник. Выделение соединений таллия из организма происходит медленно (опасность кумуляции).

При судебно-медицинском и гистологическом исследовании трупа наблюдаются кровоизлияния и некроз слизистых оболочек пищевого канала, некротические изменения в почках, перерожденные печени и др.

Исследование минерализатов на наличие таллия

Источником отравлений людей и животных могут быть соединения одно- и трехвалентного таллия. При разрушении биологического материала серной и азотной кислотами ионы Tl^+ окисляются до Tl^{3+} . В химико-токсикологическом анализе для обнаружения таллия применяют реакции с дитизоном, с малахитовым зеленым или бриллиантовым зеленым.

Реакция с дитизоном. От прибавления дитизона к минерализату, содержащему ионы таллия, образуется дитизонат этого металла. Таллий относится к элементам, которые имеют переменную валентность (Tl^+ и Tl^{3+}). Такие элементы реагируют с дитизоном преимущественно в форме катионов с низшей валентностью. Для перевода Tl^{3+} в Tl^+ к минерализату прибавляют гидроксиламин. Дитизонат таллия $TlHdz$ хорошо экстрагируется хлороформом, слой которого приобретает красную окраску. Образование дитизоната таллия можно представить следующим уравнением:



Обнаружению ионов таллия при помощи реакции с дитизоном мешают катионы ряда металлов, для маскировки которых прибавляют растворы лимонной кислоты, тиомочевины и цианида калия.

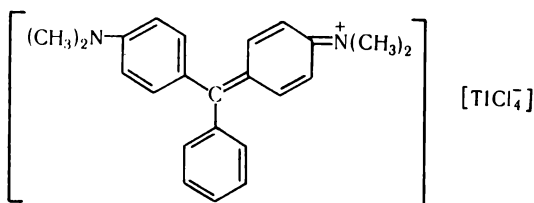
Выполнение реакции. В делительную воронку вносят 5 мл минерализата, 2 мл 20 %-го раствора лимонной кислоты, 2 мл насыщенного раствора тиомочевины, 2 мл 10 %-го раствора сульфата гидроксилamina, 2 мл 5 %-го раствора цианида калия, а затем добавляют 3 н. раствор аммиака до pH=11—12 (по универсальному индикатору). Смесь взбалтывают, прибавляют еще 1 мл 3 н. раствора аммиака и 3 мл 0,01 %-го раствора дитизона в хлороформе. Содержимое делительной воронки взбалтывают, а затем отстаивают. В присутствии ионов таллия зеленая окраска хлороформного слоя переходит в красную. При незначительном содержании таллия в минерализате может не наступить измененные окраски хлороформного слоя (зеленая окраска раствора дитизона может маскировать красную окраску дитизоната таллия).

Поэтому независимо от изменения окраски хлороформного слоя его отделяют от водной фазы, переносят в другую делительную воронку и промывают смесью равных объемов 3 н. раствора аммиака и 1 %-го раствора цианида калия. После прибавления указанных растворов содержимое делительной воронки взбалтывают. При наличии ионов таллия в минерализате хлороформный слой приобретает розовую или красную окраску. Предел обнаружения: 0,1 мкг таллия в 1 мл раствора. Граница обнаружения: 0,1 мг таллия в 100 г биологического материала.

Сурьма не дает этой реакции.

Приготовление раствора дитизона (см. Приложение 1, реактив 12).

Реакция с малахитовым зеленым основана на взаимодействии ацидокомплекса $[TiCl_4]^-$ с малахитовым или бриллиантовым зеленым, в результате чего образуется ионный ассоциат, имеющий синюю или голубую окраску, который экстрагируется толуолом или ксилолом:



Выполнение реакции. В делительную воронку вносят 5 мл минерализата, прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, 3 мл 5 н. раствора соляной кислоты и 2 капли 5 %-го раствора нитрита натрия. Смесь взбалтывают, а затем через 5 мин прибавляют 1 мл насыщенного раствора мочевины и 7 капель 0,5 %-го раствора малахитового зеленого в смеси воды и этилового спирта (3 : 1), 2 г безводного сульфата натрия и 5 мл толуола, а затем поступают так, как указано при описании способа обнаружения сурьмы с малахитовым зеленым (см. гл. VI, § 21).

При наличии таллия в минерализате слой органического растворителя приобретает синюю или голубую окраску.

Сурьма мешает обнаружению таллия при помощи этой реакции, так как при обнаружении ионов этих веществ образуются соединения, имеющие одинаковую окраску. Предел обнаружения: 0,03 мкг таллия в 1 мл. Граница обнаружения: 0,1 мг таллия в 100 г биологического материала.

Для отличия таллия от сурьмы применяют реакцию с дитизоном, которую дает таллий и не дает сурьма.

§ 23. СОЕДИНЕНИЯ ХРОМА

Применение и токсичность соединений хрома. Соединения хрома широко используются в различных отраслях народного хозяйства. Они применяются в кожевенной и текстильной промышленности, используются для хромирования металлических изделий, для производства спичек, красок, кино- и фотопленок. В химической промышленности соединения хрома применяются как окислители. Ряд соединений хрома применяется в химических лабораториях в качестве реактивов. Ввиду токсичности соединений хрома они не применяются в медицине.

Из соединений хрома, применяемых в различных отраслях народного хозяйства, наиболее ядовитыми являются хроматы и дихроматы. Причем дихроматы более ядовиты, чем хроматы. Хроматы и дихроматы оказывают раздражающее и прижигающее действие на кожу и слизистые оболочки, вызывая изъязвления. Под влиянием хроматов и дихроматов может наступить гемолиз и образуется метгемоглобин. После поступления соединений хрома в организм через пищевой канал может наступать припухлость, а затем ожоги слизистых оболочек рта, пищевода и желудка. Пораженные соединениями хрома участки пищевого канала приобретают желтую окраску. При отравлении соединениями хрома могут наступить понос и кровавая рвота. Иногда рвотные массы имеют желтую или зеленую окраску. При поступлении в организм больших количеств пыли, содержащей соединения хрома, развивается пневмония.

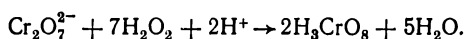
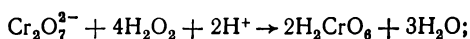
При острых отравлениях соединениями хрома они накапливаются в печени, почках и эндокринных железах. Соединения хрома выводятся из организма в основном через почки. В связи с этим при отравлении указанными соединениями поражаются почки и слизистые оболочки мочевыводящих путей.

Исследование минерализатов на наличие хрома

После разрушения биологического материала серной и азотной кислотами в полученном минерализате хром в основном находится в трехвалентном состоянии. Для обнаружения хрома в минерализатах применяют реакцию образования надхромовой кислоты и реакцию с дифенилкарбазидом.

Реакция образования надхромовой кислоты. Ионы хрома Cr^{3+} окисляют при помощи персульфата аммония в присутствии катализатора (соли серебра) до дихромат-ионов. После прибавления пероксида водорода к дихромату образуется надхромовая кислота, имеющая голубую или сине-голубую окраску. Этой кислоте приписывают несколько формул: H_2CrO_6 , H_3CrO_8 , $\text{H}_7\text{CrO}_{10}$ и др.

Образование надхромовой кислоты можно представить следующими уравнениями:



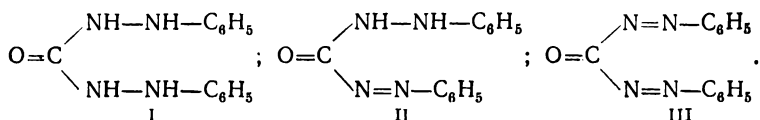
Чувствительность реакции образования надхромовой кислоты понижается в присутствии солей железа (III) и сурьмы (III), для маскировки которых прибавляют фосфаты. Надхромовая кислота быстро разлагается в водных растворах. Поэтому из водных растворов ее экстрагируют органическими растворителями (этиловый эфир, этилацетат, амиловый спирт и др.), в которых надхромовая кислота более устойчива, чем в воде.

Выполнение реакции. В пробирку вносят 5 мл минерализата, по каплям прибавляют 30 %-й раствор гидроксида натрия до $\text{pH}=7$. Затем в пробирку вносят еще 1 мл минерализата и содержимое пробирки взбалтывают. После этого в пробирку вносят 1—2 капли 10 %-го раствора нитрата серебра, 0,5 г персульфата аммония и нагревают на кипящей водяной бане в течение 20 мин. Затем пробирку с содержимым охлаждают в ледяной воде в течение 10—15 мин. К охлажденной жидкости добавляют 1 мл насыщенного раствора дигидрофосфата натрия и проверяют pH среды. При необходимости жидкость доводят до $\text{pH}=1,5$ —1,7. После этого в пробирку вносят уксусно-этиловый эфир, толщина слоя которого должна быть около 0,5—0,6 см, и 2—3 капли 25 %-го раствора пероксида водорода. Содержимое пробирки энергично взбалтывают. При наличии ионов хрома Cr^{3+} в минерализате слой органического растворителя приобретает окраску (от голубой до синей). Предел обнаружения: 2 мкг хрома в 1 мл. Граница обнаружения: 0,2 мг хрома в 100 г биологического материала.

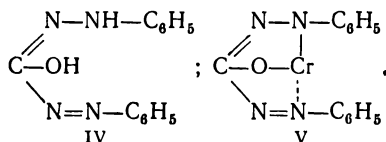
Реакция с дифенилкарбазидом. При выполнении этой реакции ионы хрома, находящиеся в минерализате, окисляют персульфатом аммония в присутствии катализатора (ионы серебра) до дихромат-ионов. Чувствительность этой реакции понижают ионы железа (III), сурьмы (III) и др. Для маскировки мешающих ионов прибавляют фосфаты.

Образовавшиеся дихромат-ионы реагируют с дифенилкарбазидом. Вначале дихромат-ионы окисляют дифенилкарбазид (I) до дифенилкарбазона (II), который не имеет окраски. При даль-

нейшем окислении образуется дифенилкарбадиазон (III), имеющий светло-желтую окраску:



При этой реакции дихромат-ионы восстанавливаются до двухвалентного хрома Cr^{2+} , но не до Cr^{3+} . Ионы Cr^{2+} с енольной формой дифенилкарбазона (IV) дают внутрикомплексную соль (V), имеющую красно-фиолетовую окраску:



Выполнение реакции. В пробирку вносят 1 мл минерализата, к которому прибавляют 4 мл воды, 1 каплю 10 %-го раствора нитрата серебра и 0,5 г персульфата аммония. Пробирку со смесью нагревают на кипящей водяной бане в течение 20 мин, а затем в нее вносят 1 мл насыщенного раствора дигидрофосфата натрия и по каплям добавляют 5 %-й раствор гидроксида натрия до $\text{pH}=1,5-1,7$. После доведения жидкости до указанного pH к ней добавляют 1 мл 0,25 %-го раствора дифенилкарбазида в смеси этилового спирта и ацетона (1 : 1) и взбалтывают содержимое пробирки. При наличии ионов хрома в минерализате раствор приобретает розовую или красно-фиолетовую окраску. Предел обнаружения: 0,002 мкг хрома в 1 мл. Граница обнаружения: 0,1 мкг хрома в 100 г биологического материала.

Обнаружение хромат-ионов в присутствии перманганат-ионов. Обнаружению хромат-ионов при помощи реакции с дифенилкарбазидом мешают перманганат-ионы, имеющие собственную окраску. Поэтому перед выполнением реакции на хромат-ионы с дифенилкарбазидом восстанавливают перманганат-ионы при помощи азидов натрия NaN_3 , который представляет собой соль азотистоводородной кислоты $\text{H}-\text{N}=\text{N}\equiv\text{N}$. Хромат-ионы с азидом натрия практически не реагируют. Несколько кристалликов азидов натрия достаточно для быстрого восстановления перманганат-ионов.

Выполнение реакции. В углубление на капельной пластинке вносят каплю исследуемого раствора, прибавляют каплю концентрированной серной кислоты и несколько кристалликов азидов натрия. Смесью перемешивают стеклянной палочкой до исчезновения окраски перманганат-ионов. Затем прибавляют каплю 1 %-го спиртового раствора дифенилкарбазида. В присутствии хроматов появляется сине-фиолетовая или красная окраска. Предел обнаружения: 0,5 мкг хромат-ионов в пробе.

§ 24. СОЕДИНЕНИЯ ЦИНКА

Применение и токсичность соединений цинка. Цинк и его соединения широко используются в народном хозяйстве, а некоторые из них применяются и в медицине. Металлический цинк входит в состав ряда сплавов, имеющих значение в технике (бронза, латунь и др.). Цинк применяется для покрытия железа с целью защиты его от коррозии, а также для изготовления цинковой посуды. Оксид цинка применяется в медицине как вяжущее средство в виде мазей и паст. В промышленности он применяется для приготовления красок (цинковых белил). Хлорид цинка употребляется для изготовления пергаментной бумаги, входит в состав жидкости для пайки. Сульфат цинка используется в офтальмологии. Он применяется в качестве протравы при крашении тканей. Сульфид цинка применяется для изготовления светящихся красок. Фосфид цинка — очень токсичный. Его применяют для борьбы с грызунами. Стеарат цинка входит в состав пудры и некоторых мазей. Ундецилат цинка является противомикробным средством. Соединения цинка применяются в химических лабораториях в качестве реактивов. Незначительные количества цинка содержатся в тканях организма (см. табл. 7).

Цинк и его соединения могут поступать в организм через пищевой канал, а также через органы дыхания в виде пыли, образующейся при добыче и переработке цинковых руд. Цинк может поступать в организм с вдыхаемым воздухом в виде паров, выделяющихся при выплавке цинка и получении сплавов. После поступления цинка в организм в виде пыли и паров образуются его соединения с белками, вызывающие приступы лихорадки, начинающейся с озноба (так называемая лихорадка литейщиков, или латунная лихорадка). При вдыхании пыли и паров цинка может появиться тошнота, рвота и мышечные боли. Описаны случаи отравлений пищей, приготовленной и сохраняемой в оцинкованной посуде, из продуктов, содержащих кислоты (богатые кислотами фрукты, томат и др.). Соединения цинка, поступившие в желудок, могут вызывать острое отравление, при котором наступает рвота, понос, судороги и т. д.

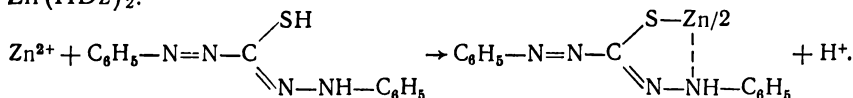
При отравлениях соединениями цинка они накапливаются в печени и поджелудочной железе.

Исследование минерализатов на наличие цинка

Наличие ионов цинка в минерализате вначале определяют при помощи реакции с дитизоном. Если результат этой предварительной реакции отрицательный, то дальнейшее исследование минерализата на наличие ионов цинка не проводят. При положительном результате реакции с дитизоном проводят дальнейшее исследование минерализата на ионы цинка. С этой целью из минерализата ионы цинка выделяют в виде диэтилдитиокарбамата. Полученный диэтилдитиокарбамат цинка разлагают кислотой

и в водной фазе определяют наличие ионов цинка при помощи соответствующих реакций.

Реакция с дитизоном. При взаимодействии ионов цинка с дитизоном образуется однозамещенный дитизонат этого металла $Zn(HDz)_2$:

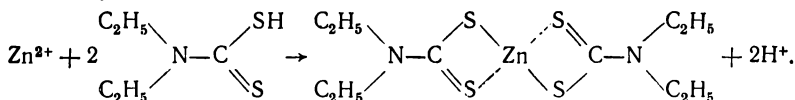


Дитизонат цинка хорошо экстрагируется хлороформом и некоторыми другими органическими растворителями. Раствор дитизоната цинка в хлороформе имеет пурпурно-красную окраску. Кроме ионов цинка с дитизоном окрашенные комплексы образуют и катионы некоторых других металлов, для маскировки которых прибавляют раствор тиосульфата натрия или тиомочевины.

Выполнение реакции. В стакан вносят 0,5 мл минерализата, к которому прибавляют 0,25 мл насыщенного раствора тиосульфата натрия, а затем по каплям прибавляют 5 %-й раствор гидроксида калия до $pH=4,5-5,0$ (по универсальному индикатору). К этой смеси прибавляют 1 мл уксусного буферного раствора ($pH=5$), жидкость хорошо перемешивают и количественно переносят в делительную воронку, в которую прибавляют 1 мл хлороформа, 2 капли 0,01 %-го раствора дитизона в хлороформе, а затем содержимое делительной воронки хорошо взбалтывают. При наличии ионов цинка в минерализате зеленая окраска хлороформного слоя исчезает, а появляется розовая или пурпурно-красная окраска этого слоя (в зависимости от количества ионов цинка). Предел обнаружения: 0,25 мкг в 1 мл. Граница обнаружения: 5 мкг цинка в 100 г биологического материала.

Приготовление раствора дитизона (см. Приложение 1, реактив 12).

Выделение ионов цинка из минерализата. От прибавления раствора диэтилдитиокарбамата натрия к минерализату образуется внутриклеточное соединение:

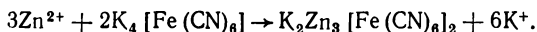


Диэтилдитиокарбамат цинка экстрагируют хлороформом, а затем разлагают кислотой. Выделившаяся при этом диэтилдитиокарбаминавая кислота в кислой среде быстро разлагается на диэтиламин и сероуглерод. Для маскировки ионов других металлов, которые тоже экстрагируются из минерализата в виде диэтилдитиокарбаматов, прибавляют растворы сегнетовой соли и тиомочевины или же растворы лимонной кислоты и тиосульфата натрия. Способ выделения ионов цинка из минерализата описан ниже.

В делительную воронку вносят 10 мл минерализата, 4 мл 10 %-го раствора сегнетовой соли (или 4 мл 20 %-го раствора

лимонной кислоты) и 1 мл насыщенного раствора тиосульфата натрия. К этой смеси добавляют несколько капель индикатора (0,1 %-ый раствор нильского голубого), а затем по каплям добавляют 2,5 н. раствор гидроксида натрия до появления розовой окраски. К содержимому делительной воронки добавляют 2 н. раствор серной кислоты до $\text{pH}=8,5$ (по универсальному индикатору), 3 мл 1 %-го раствора диэтилдитиокарбамата натрия в смеси воды и спирта (3 : 1) и 5 мл хлороформа. Содержимое делительной воронки интенсивно взбалтывают, а затем хлороформный слой отделяют от водной фазы и переносят в другую делительную воронку. К хлороформному слою прибавляют 10 мл воды и взбалтывают. Водную фазу отделяют от хлороформного слоя, к которому прибавляют 3 мл 1 н. раствора соляной кислоты, а затем взбалтывают в течение 0,5 мин. После взбалтывания от хлороформной фазы отделяют водную фазу, в которой определяют наличие ионов цинка при помощи реакций с гексацианоферратом (II) калия, сульфидом натрия и тетрароданомеркуроатом аммония.

Реакция с гексацианоферратом (II) калия. К 1 мл водной фазы добавляют 5 %-й раствор гидроксида калия до $\text{pH}=5$ (по универсальному индикатору) и 3—4 капли 5 %-го раствора гексацианоферрата (II) калия. При наличии ионов цинка выделяется белый осадок:



При добавлении избытка реактива может образоваться более растворимый осадок $[\text{Zn}_2[\text{Fe}(\text{CN})_6]]$.

Предел обнаружения: 3 мкг цинка в 1 мл.

Реакция с сульфидом натрия. К 1 мл водной фазы прибавляют 5 %-й раствор гидроксида калия до $\text{pH}=5$ и 3—4 капли 5 %-го свежеприготовленного раствора сульфида натрия. Образование белого осадка ZnS указывает на наличие ионов цинка в водной фазе. Предел обнаружения: 1,5 мкг цинка в 1 мл.

Реакция с тетрароданомеркуроатом аммония. На предметное стекло наносят 3—4 капли водной фазы, которую выпаривают досуха. На сухой остаток наносят каплю 10 %-го раствора уксусной кислоты и каплю раствора тетрароданомеркуроата аммония $(\text{NH}_4)_2[\text{Hg}(\text{SCN})_4]$. В присутствии ионов цинка образуются бесцветные одиночные клиновидные кристаллы или дендриты $\text{Zn}[\text{Hg}(\text{SCN})_4]$. Предел обнаружения: 0,2 мкг цинка в 1 мл.

Приготовление раствора тетрароданомеркуроата аммония (см. Приложение 1, реактив 55).

§ 25. СОЕДИНЕНИЯ РТУТИ

Применение и токсичность ртути и ее соединений. Ртуть и ее соединения применяются в технике, химической промышленности, медицине. Металлическая ртуть применяется в медицине для приготовления мази. В технике она используется при изготовлении

ламп, термометров и ряда приборов. При поступлении металлической ртути в желудок она малотоксична. Токсичными являются большинство ее соединений. Желтый оксид ртути (II) входит в состав глазной мази и мазей для лечения кожных заболеваний. Красный оксид ртути (II) применяется для получения красок. Хлорид ртути (I), который называется каломель, используется в пиротехнике, а также в качестве фунгицида. В ряде стран каломель используется в качестве слабительного. Токсическое действие каломели проявляется особенно тогда, когда после приема ее внутрь не наступает слабительное действие и организм долгое время не освобождается от этого препарата. Хлорид ртути (II), который называется сулема, является очень токсичным. Сулема применяется в медицине как дезинфицирующее средство, в технике она используется для обработки дерева, получения некоторых видов чернил, травления и чернения стали. В сельском хозяйстве сулема применяется как фунгицид. Амидохлорид ртути (белый преципитат ртути) входит в состав некоторых мазей. В ветеринарии амидохлорид ртути применяется как средство против паразитарных заболеваний кожи. Нитрат ртути (II) применяется для отделки меха и получения других соединений этого металла. Токсичность нитрата ртути (II) примерно такая же, как и токсичность сулемы. Многие органические соединения ртути используются в качестве пестицидов и средств для обработки семян. Отдельные органические соединения ртути применяются как диуретические средства. Незначительные количества ртути содержатся в тканях организма (см. табл. 7).

Пары металлической ртути и пыль, содержащая соединения этого металла, могут поступать в организм с вдыхаемым воздухом. При этом поражается центральная нервная система (в первую очередь кора головного мозга). Поступившая в организм металлическая ртуть и ее соединения связываются с сульфгидрильными группами ферментов и других жизненно важных белков. В результате этого нарушаются физиологические функции некоторых клеток и тканей организма. Соединения ртути, поступившие в организм через пищевой канал, поражают желудок, печень, почки, железы, через которые выделяется ртуть из организма. При этом ощущаются боли в пищеводе и желудке, появляется рвота и кровавый понос. В организме ртуть откладывается главным образом в печени и почках.

Ртуть медленно выводится из организма. Еще через две недели после острого отравления ртутью определенные количества ее можно обнаружить в отдельных тканях. Ртуть выводится из организма с мочой и калом, а также потовыми, слюнными и молочными железами.

При патологоанатомическом вскрытии трупов лиц, отравленных соединениями ртути, обнаруживается покраснение и набухание (а иногда и некроз) слизистых оболочек пищевода и желудка, воспаление или некроз тканей в толстой кишке и в нижнем отделе тонкой кишки, наличие язв. Если при отравлении ртутью

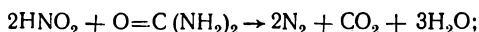
смерть наступает через 10—14 сут, то на вскрытии обнаруживается поражение почек (так называемый сулемовый нефроз).

Деструкция биологического материала. При описании методов разрушения биологического материала азотной и серной кислотами, серной и хлорной кислотами, пергидролем и серной кислотой указано, что эти методы непригодны для исследования объектов биологического происхождения на наличие ртути и ее соединений. Пользуясь этими методами, в процессе разрушения биологического материала улетучиваются значительные количества ртути. В связи с недостатками указанных методов А. А. Васильева предложила метод деструкции биологического материала, содержащего ртуть. Этот метод усовершенствовала А. Н. Крылова.

Деструкция — нарушение структуры биологического материала под влиянием азотной, серной и других кислот, обладающих окислительными свойствами, без полного разрушения органических веществ, переходящих в деструктаты. При деструкции твердых частиц биологического материала он разлагается и переходит в жидкую фазу (деструктат). При деструкции в качестве продуктов разложения твердых частиц биологического материала, переходящих в деструктат, являются молекулы белковых веществ и продукты их частичного кислотного гидролиза (пептиды и аминокислоты), липиды и некоторые другие вещества, входящие в состав тканей организма.

Ртуть в биологическом материале находится в связанном виде с сульфгидрильными и некоторыми другими функциональными группами белковых веществ. В процессе деструкции под влиянием сильных кислот при нагревании происходит разрыв прочных ковалентных связей между ртутью и сульфгидрильными или другими функциональными группами белковых веществ. В результате деструкции ртуть переходит в деструктат в виде ионов, которые можно обнаружить и определить с помощью соответствующих реакций и физико-химических методов. Таким образом, после деструкции биологического материала в деструктате в различных количествах находятся ионы ртути, белки, пептиды, аминокислоты, липиды и др.

Для ускорения деструкции к биологическому материалу прибавляют этиловый спирт, который является катализатором этого процесса. Для удаления из деструктата азотной, азотистой кислот и оксидов азота, образующихся в процессе деструкции, прибавляют мочевины:



Оксиды азота окисляются кислородом воздуха до оксида азота (IV), при взаимодействии которого с водой образуются азотная и азотистая кислоты, разлагающиеся мочевиной, как указано выше.

Предложено два варианта метода деструкции биологического материала, подлежащего исследованию на наличие ртути. Описание одного из этих вариантов приводится ниже.

Для деструкции берут по 20 г измельченных органов трупов (печень, почки). Эти пробы подвергают деструкции отдельно, не смешивая их. Каждый деструктат на наличие ртути исследуют отдельно.

Методика деструкции органов трупов. 20 г измельченных органов трупов вносят в коническую колбу вместимостью 200 мл, в которую прибавляют 5 мл воды, 1 мл этилового спирта и 10 мл концентрированной азотной кислоты. Затем в колбу малыми порциями прибавляют 20 мл концентрированной серной кислоты с такой скоростью, чтобы оксиды азота не выделялись из колбы. После окончания прибавления концентрированной серной кислоты колбу оставляют на 5—10 мин при комнатной температуре (до прекращения выделения оксидов азота). Затем колбу устанавливают на кипящую водяную баню и нагревают в течение 10—20 мин. Если после нагревания колбы на кипящей водяной бане останутся неразрушенными кусочки биологического материала, то их осторожно растирают стеклянной палочкой о стенки колбы. При бурном протекании реакции с выделением оксидов азота в колбу прибавляют 30—50 мл горячей воды. Полученный горячий деструктат смешивают с двойным объемом кипящей воды и, не охлаждая жидкость, фильтруют ее через двойной увлажненный фильтр. Фильтр, через который фильтровали деструктат, и остатки жира на нем 2—3 раза промывают горячей водой. Промывные воды присоединяют к профильтрованному деструктату. Полученную при этом жидкость собирают в колбу, содержащую 20 мл насыщенного раствора мочевины, предназначенной для денитрации деструктата. Затем деструктат охлаждают, доводят водой до определенного объема и исследуют его на наличие ртути.

Деструкция органических веществ в моче. В моче здоровых людей ртуть и ее соединения отсутствуют. Однако при отравлении ртутью она может поражать почки и выделяться из организма с мочой в виде соединений с белками, аминокислотами и другими органическими веществами. Некоторое количество ртути может переходить в мочу и в виде ионов. Поэтому для обнаружения ртути в моче необходимо производить деструкцию белковых и других ртутьсодержащих соединений, переходящих в мочу.

А. Ф. Рубцов и А. Н. Крылова разработали два способа деструкции органических веществ в моче:

1. В колбу Къельдаля вместимостью 500 мл вносят пробу нефильтрированной суточной мочи объемом 200 мл. К моче прибавляют 35 мл концентрированной азотной кислоты, 2 мл этилового спирта и небольшими порциями в колбу вносят 25 мл концентрированной серной кислоты. Прибавляют эту кислоту так, чтобы не вспенивалась жидкость в колбе и не выделялись из нее оксиды азота. После окончания прибавления концентрированной

серной кислоты содержимое колбы нагревают на кипящей водяной бане в течение 40 мин, затем прибавляют 20 мл насыщенного раствора мочевины. Если в деструктате имеется осадок, то его отфильтровывают, фильтр промывают горячей водой. Промывные воды присоединяют к деструктату, который подвергают исследованию на наличие ртути.

2. В колбу Кьельдаля вместимостью 500 мл вносят 200 мл нефилтрованной суточной мочи, к которой небольшими порциями прибавляют 25 мл концентрированной серной кислоты, а затем малыми порциями прибавляют 7 г перманганата калия. Содержимое колбы оставляют на 40 мин при комнатной температуре периодически взбалтывая, затем в колбу небольшими порциями прибавляют насыщенный раствор щавелевой кислоты до исчезновения окраски перманганата калия. Полученный деструктат используют для обнаружения и количественного определения ртути.

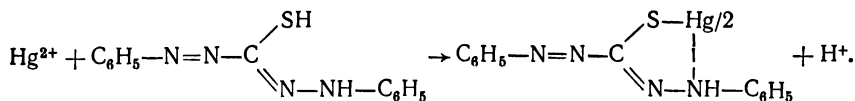
Этот способ деструкции белковых веществ в моче более быстрый, чем описанный выше.

Деструкция органических веществ в крови. Для этой цели применяют методику, которая используется для деструкции органов трупов (см. выше), с той лишь разницей, что к пробе крови не прибавляют воду. На исследование берут по 50—100 мл крови.

Обнаружение ртути в деструктате

Для обнаружения ртути в деструктате применяют реакции со взвесью иодида меди (I) и с дитизоном. Реакцию с дитизоном также применяют для фотоколориметрического определения ртути, а реакцию со взвесью иодида меди (I) используют и для визуального колориметрического определения ионов этого металла в деструктате.

Реакция с дитизоном. Эта реакция основана на том, что при взаимодействии ионов ртути (II) с дитизоном образуется однозамещенный дитизонат этого металла:

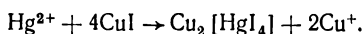


В кислой среде дитизонат ртути имеет оранжево-желтую окраску, а в щелочной или слабокислой — пурпурно-красную. Указанные дитизонаты ртути хорошо экстрагируются четыреххлористым углеродом и хлороформом. Для маскировки мешающих ионов применяют сульфат гидроксилamina, аскорбиновую кислоту и др.

Выполнение реакции. Около половины деструктата вносят в делительную воронку, прибавляют 10 мл хлороформа и взбалтывают в течение 1 мин. Хлороформный слой, в который могут переходить различные примеси из деструктата, отбрасывают. Взбалтывание деструктата с новыми порциями хлороформа (по

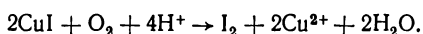
10 мл) проводится до тех пор, пока не перестанет окрашиваться хлороформный слой. После этого к очищенному от примесей деструктату прибавляют 10 мл 10 %-го раствора сульфата гидроксиламина или 10 мл 10 %-го раствора аскорбиновой кислоты, 5 мл хлороформа, 0,3 мл и 0,01 н. раствора дитизона в хлороформе, который имеет зеленую окраску, и взбалтывают. Появление желтой или оранжево-желтой окраски хлороформного слоя указывает на наличие ртути в деструктате.

Реакция со взвесью иодида меди (I) основана на том, что при взаимодействии ионов ртути со взвесью иодида меди (I) образуется красный или оранжево-красный осадок $\text{Cu}_2[\text{HgI}_4]$:



Различные варианты этой реакции для обнаружения и количественного определения ртути в биологическом материале разработали А. А. Васильева, А. Ф. Рубцов, А. Н. Крылова и др.

Указанной реакции мешают окислители, которые при взаимодействии с CuI выделяют свободный иод, окрашивающий суспензию в бурый или коричневый цвет:



Выполнение реакции. К определенному объему деструктата прибавляют 10 мл взвеси иодида меди (I). Появление красного или оранжево-красного осадка указывает на наличие ртути в деструктате.

Приготовление взвеси иодида меди (I) (см. Приложение 1, реактив 17).

§ 26. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ «МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ЯДОВ» В МИНЕРАЛИЗАТАХ

Для количественного определения «металлических ядов» в химико-токсикологическом анализе применяются гравиметрические, титриметрические и фотоколориметрические методы. Большинство этих методик изложено в методических указаниях, изданных Главной судебно-медицинской экспертизой Министерства здравоохранения СССР. Описание этих методик приведено в работе А. Н. Крыловой «Исследование биологического материала на «металлические яды» дробным методом» (М., Медицина, 1975).

Для количественного определения некоторых «металлических ядов» разработано по несколько методик, которые перечислены ниже.

Гравиметрический метод предложен для количественного определения бария (в виде осадка BaSO_4).

Титриметрические методы, предложенные для количественного определения «металлических ядов», отличаются друг от друга применяемыми для этой цели титрованными растворами. Для

количественного определения соединений висмута, свинца, меди, бария, кадмия и цинка рекомендован комплексометрический метод. Определение свинца производят с помощью иодометрического метода. Для количественного определения серебра предложен роданидометрический метод. Аргентометрический метод предложен для количественного определения мышьяка.

Большинство ионов металлов, находящихся в минерализате (или в деструктате), определяют фотоколориметрическим методом. С этой целью в качестве реактивов применяют дитизон (для определения ртути, свинца, серебра и таллия), малахитовый или бриллиантовый зеленый (для определения сурьмы и таллия), дифенилкарбазид (для определения хрома), диэтилдитиокарбаматы (для определения меди и мышьяка), тиомочевину (для определения висмута). Фотоколориметрический метод определения ионов марганца основан на перевождении этих ионов в перманганат.

Визуальные колориметрические методы (методы стандартных серий) рекомендованы для количественного определения ртути и мышьяка. Ртуть определяют по интенсивности окраски суспензии $\text{Cu}_2[\text{HgI}_4]$, а мышьяк — по окраске индикаторных бумажек, пропитанных бромидом или хлоридом ртути.

§ 27. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ РТУТИ¹.

В химико-токсикологическом анализе для количественного определения ртути рекомендованы визуальный колориметрический метод, основанный на реакции с иодидом меди (I), и экстракционно-фотоколориметрический метод, основанный на реакции с дитизоном.

Визуальный метод определения ртути, основанный на сравнении интенсивности окраски суспензии $\text{Cu}_2[\text{HgI}_4]$ в исследуемой пробе с интенсивностью окраски суспензии в стандартной серии, имеет ряд недостатков. Наличие частиц суспензии в окрашенных растворах мешает сравнению интенсивности их окрасок. Окраска этих растворов зависит от величины частиц суспензии, скорости их оседания и т. д. Поэтому более точным и надежным является экстракционно-фотоколориметрический метод количественного определения ртути.

В качестве реактива для экстракционно-фотоколориметрического определения ртути (II) применяют дитизон. В кислой среде при взаимодействии ионов ртути (II) с раствором дитизона в хлороформе или в четыреххлористом углероде образуется однозамещенный дитизонат, имеющий оранжево-желтую окраску ($\lambda_{\text{макс}} = 485 \text{ нм}$). Оптическую плотность однозамещенного дитизоната ртути (II), находящегося в фазе органического растворите-

¹ В учебнике приведены описания только экстракционно-фотоколориметрических методов количественного определения ртути (в виде дитизоната) и меди (в виде диэтилдитиокарбамата).

ля, измеряют при помощи фотоэлектроколориметра или спектрофотометра.

Дитизон с ионами ртути (II) может образовывать и двузамещенный дитизонат ртути, имеющий пурпурно-красную окраску ($\lambda_{\text{макс}} = 515 \text{ нм}$). Этот дитизонат образуется в щелочной среде, а также при недостатке дитизона.

При фотоколориметрическом определении ртути (II) и ионов некоторых других металлов используются только однозамещенные дитизонаты с более интенсивной окраской и лучшей растворимостью в органических растворителях, чем двузамещенные.

В качестве реактива для экстракционно-фотоколориметрического определения ртути применяют раствор дитизона в четыреххлористом углероде или в хлороформе. Растворимость однозамещенных дитизонатов металлов, как и самого дитизона, в хлороформе примерно на порядок выше, чем растворимость в четыреххлористом углероде.

При экстракционно-фотоколориметрическом определении ртути (II) водный раствор, содержащий эти ионы, необходимо несколько раз взбалтывать с новыми порциями раствора дитизона в четыреххлористом углероде или в хлороформе, а затем определять оптическую плотность объединенных вытяжек. Объединенные вытяжки дитизоната ртути (II) в хлороформе или в четыреххлористом углероде могут содержать и некоторое количество дитизона, непрореагировавшего со ртутью. Для освобождения раствора дитизоната ртути (II) от несвязавшегося дитизона объединенные вытяжки взбалтывают со слабым раствором аммиака или с 0,2 н. раствором гидроксида натрия, а затем с водой. При этом несвязавшийся дитизон переходит в водную фазу.

Перед определением ртути (II) в соответствующих объектах строят калибровочный график, пользуясь перечисленными ниже реактивами и растворами.

РЕАКТИВЫ И РАСТВОРЫ

1. Дитизон. 0,001 %-й раствор в хлороформе или в четыреххлористом углероде (см. Приложение 1, реактив 12).
2. Серная кислота (2 н. раствор).
3. Аммиак. Разбавленный раствор (к 190 мл дистиллированной воды прибавляют 10 мл 25 %-го аммиака).
4. Хлороформ свежеперегнанный.
5. Стандартный раствор ртути. В мерную колбу вместимостью 1000 мл вносят 0,1080 г оксида ртути (II) (мол. масса 216,61), прибавляют 10 мл воды и 1 мл концентрированной азотной кислоты. После растворения оксида ртути (II) в колбу прибавляют дистиллированную воду до метки. В 1 мл полученного стандартного раствора содержится 100 мкг ртути.

Построение калибровочного графика. В ряд делительных воронок вносят по 1 мл 2 н. раствора серной кислоты и по 4 мл воды. Затем в каждую делительную воронку прибавляют разные объемы стандартного раствора (0,05; 0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,9; 1,0; 1,1 мл) и по 3 мл раствора дитизона в хлороформе. Содержимое делительных воронок взбалтывают в течение 2 мин и оставляют

делительные воронки на такое же время для разделения фаз. После этого в колбы вместимостью 50 мл отделяют хлороформный слой из каждой делительной воронки. Взбалтывание водной фазы с новыми порциями хлороформного раствора дитизона (по 3 мл) производят до тех пор, пока не перестанет изменяться зеленая окраска прибавленного раствора дитизона. Объединенные хлороформные вытяжки, содержащие дитизонат ртути, переносят в делительные воронки, в которые прибавляют по 10 мл разбавленного раствора аммиака, и взбалтывают в течение 3 мин. Затем из каждой делительной воронки отделяют водную фазу, а хлороформный слой взбалтывают с 10 мл воды в течение 3 мин. Промытые аммиаком и водой хлороформные вытяжки отделяют от водной фазы и переносят в мерные колбы вместимостью 50 мл. Объемы объединенных хлороформных вытяжек в этих колбах доводят хлороформом до метки. Оптическую плотность полученных хлороформных вытяжек измеряют фотоэлектроколориметром ФЭК-56М в кювете с толщиной слоя жидкости 10 мм, пользуясь зеленым светофильтром, эффективная длина волны которого равна 490 ± 10 нм. В качестве раствора сравнения применяют хлороформ.

На основании результатов измерений оптической плотности дитизоната ртути строят калибровочный график. Светопоглощение окрашенных растворов подчиняется закону Бера в пределах от 10 до 90 мкг ртути в 50 мл конечного объема. Предел определения: 10 мкг ртути в указанном конечном объеме.

Определение ртути в деструктате. Определению ртути в деструктате фотоколориметрическим методом, основанным на реакции с дитизоном, могут мешать даже незначительные количества ионов других металлов, которые образуют окрашенные соединения с дитизоном. Для устранения мешающего влияния этих ионов применяют маскирующие средства. В качестве маскирующих средств используют растворы гидрохлорида гидроксилamina или аскорбиновой кислоты.

Для определения ртути в делительную воронку вносят 10 мл деструктата, прибавляют 1 мл 2 н. раствора серной кислоты, 4 мл воды, 5 мл 10 %-го раствора аскорбиновой кислоты и 3 мл 0,001 %-го хлороформного раствора дитизона. Содержимое делительной воронки взбалтывают в течение 2 мин и оставляют делительную воронку на такое же время для разделения фаз, а затем в колбу вместимостью 50 мл отделяют фазу органического растворителя. Водную фазу, оставшуюся в делительной воронке, взбалтывают с новыми порциями 0,001 %-го хлороформного раствора дитизона (по 3 мл) до тех пор, пока не перестанет изменяться зеленая окраска прибавленного хлороформного раствора дитизона. Объединенные хлороформные вытяжки переносят в делительную воронку, в которую прибавляют 10 мл разбавленного раствора аммиака и взбалтывают в течение 3 мин, а далее поступают, как указано при описании способа построения калибровочного графика.

Расчет содержания ртути в биологическом материале производят по калибровочному графику, пользуясь формулой

$$X = \frac{AB \cdot 100}{BG},$$

где X — содержание ртути в 100 г биологического материала, мкг; A — количество ртути, найденное по калибровочному графику, мкг; B — объем деструктата, взятый для определения ртути, мл; B — общий объем деструктата, мл; G — масса биологического материала, взятого на анализ, г.

В тех случаях, когда оптическая плотность окрашенного раствора дитизоната ртути во взятой пробе деструктата выходит за пределы калибровочного графика, тогда необходимо повторить опыт, взяв для количественного определения меньший объем деструктата.

Разбавление хлороформом окрашенного раствора, оптическая плотность которого выходит за пределы калибровочного графика, может быть причиной получения неправильного результата количественного определения ртути в деструктате.

§ 28. ЭКСТРАКЦИОННО-ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕДИ

Экстракционно-фотоколориметрический метод определения меди основан на реакции ионов этого металла с диэтилдитиокарбатами. При этой реакции образуется диэтилдитиокарбат меди, раствор которого в хлороформе или в четыреххлористом углероде имеет бурую или желто-коричневую окраску ($\lambda_{\text{макс}} = 437 \text{ нм}$). Применение диэтилдитиокарбата натрия в качестве реактива для перевода ионов меди в окрашенное соединение связано с некоторыми неудобствами. Этот реактив не растворим в органических растворителях. Кроме этого, в кислой среде диэтилдитиокарбат натрия разлагается на диэтиламин и сероуглерод. Определению меди с помощью диэтилдитиокарбата натрия мешают ионы железа (III), висмута, марганца, никеля, кобальта, хрома и другие, которые с этим реактивом образуют окрашенные соединения.

Учитывая указанные недостатки диэтилдитиокарбата натрия, в качестве реактива для определения меди применяют диэтилдитиокарбат свинца, который растворяется в органических растворителях, не разлагается в кислой среде и дает окраску с меньшим числом ионов, чем диэтилдитиокарбат натрия. Определению меди с диэтилдитиокарбатов свинца мешают только ионы ртути (II), алюминия, висмута и таллия (IV), комплексы которых с диэтилдитиокарбатов более прочные, чем комплекс свинца с этим реактивом.

Во время фотоколориметрического определения меди окрашенные растворы необходимо защищать от прямого солнечного света,

под влиянием которого может изменяться окраска диэтилдитиокарбамата меди.

Для экстракционно-фотоколориметрического определения меди необходимо построить калибровочный график, пользуясь перечисленными ниже реактивами и растворами.

РЕАКТИВЫ И РАСТВОРЫ

1. Хлороформный раствор диэтилдитиокарбамата свинца (см. Приложение 1, реактив 14).
2. Кислота серная (2 н. раствор).
3. Хлороформ свежеперегнанный.
4. Стандартный раствор меди. В мерную колбу вместимостью 1000 мл вносят 3,9280 г сульфата меди ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, мол. масса 249,68), прибавляют 30 мл воды и 1 мл концентрированной серной кислоты. После растворения сульфата меди прибавляют дистиллированную воду до метки. 100 мл этого раствора вносят в другую мерную колбу вместимостью 1000 мл и прибавляют дистиллированную воду до метки. В 1 мл полученного стандартного раствора содержится 0,1 мг (100 мкг) меди.

Построение калибровочного графика. В делительные воронки вносят по 0,05; 0,1; 0,3; 0,5; 0,8; 1,0; 1,2 и 1,4 мл стандартного раствора. Во все делительные воронки прибавляют по 0,5 мл 2 н. раствора серной кислоты и воду до 10 мл. Затем во все делительные воронки прибавляют по 5 мл хлороформного раствора диэтилдитиокарбамата свинца. Содержимое делительных воронок взбалтывают по 3 мин и оставляют на такое же время для разделения фаз. После этого из каждой делительной воронки в колбы отделяют хлороформную фазу. Водную фазу в делительных воронках еще раз взбалтывают с 5 мл хлороформного раствора диэтилдитиокарбамата свинца. Хлороформную фазу отделяют от водной фазы и присоединяют к ранее полученной хлороформной фазе. Объединенную хлороформную фазу взбалтывают с 5 мл воды. Хлороформную фазу переносят в градуированную пробирку и прибавляют хлороформ до 10 мл.

Оптическую плотность каждой хлороформной вытяжки, окрашенной в желто-коричневый цвет, измеряют фотоэлектроколориметром ФЭК-56 М (кювета 5 мм, светофильтр — синий, $\lambda_{\text{эфф}} = 440 \pm 10$ нм). В качестве раствора сравнения применяют хлороформ.

На основе результатов измерения оптической плотности строят калибровочный график. Светопоглощение окрашенных растворов подчиняется закону Бера в пределах от 0,05 до 0,12 мг меди в 10 мл конечного объема. Предел определения 0,05 мг меди в указанном конечном объеме.

Определение меди в минерализате. 10 мл минерализата, доведенного до $\text{pH} = 3$, вносят в делительную воронку, прибавляют 5 мл хлороформного раствора диэтилдитиокарбамата свинца. Содержимое делительной воронки взбалтывают в течение 3 мин и оставляют на такое же время для разделения фаз. Хлороформную фазу отделяют, а водную, оставшуюся в делительной воронке, еще раз взбалтывают с 5 мл хлороформного раствора диэтил-

дитиокарбамата свинца. Хлороформную фазу отделяют от водной фазы и присоединяют к ранее полученной хлороформной фазе, а далее поступают так, как указано выше при описании способа построения калибровочного графика.

Содержание меди во взятом на исследование объеме минерализата рассчитывают по калибровочному графику. Расчет содержания меди в биологическом материале производят так, как указано выше (см. гл. VI, § 27).

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Чем отличается дробный метод от систематического хода анализа «металлических ядов»?
2. В чем заключается маскировка катионов металлов, мешающих обнаружению исследуемых ионов?
3. Какие основные реактивы применяются для маскировки отдельных катионов в химико-токсикологическом анализе?
4. Для каких целей применяются дитизон и диэтилдитиокарбаматы в химико-токсикологическом анализе?
5. Как разделить сульфаты бария и свинца, находящиеся в минерализатах, и обнаружить эти катионы после их разделения?
6. Как обнаружить соединения висмута и марганца, находящиеся в биологическом материале?
7. Как обнаружить соединения мышьяка при помощи реакции Марша?
8. Как отличить соединения сурьмы от соединений таллия в химико-токсикологическом анализе?
9. При помощи каких реакций можно обнаружить соединения хрома и цинка в минерализатах?
10. При помощи каких реакций можно обнаружить ртуть в деструктатах и определить ее количественно?
11. Для каких целей производится денитрация минерализатов и деструктатов и как она осуществляется на практике?

ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НАСТАИВАНИЕМ ИССЛЕДУЕМЫХ ОБЪЕКТОВ С ВОДОЙ

К группе веществ, которые изолируются из различных объектов настаиванием их с водой, относятся минеральные кислоты, щелочи и соли некоторых минеральных кислот. Для очистки водных вытяжек из исследуемых объектов применяют фильтрование или центрифугование, а затем метод диализа.

Некоторые авторы минеральные кислоты, щелочи и их соли относят к группе веществ, которые изолируются из исследуемых объектов методом диализа. Такая характеристика данной группы веществ не совсем точная, так как диализ не является методом изолирования, а применяется как метод очистки водных вытяжек.

Химико-токсикологическое исследование соответствующих объектов на наличие минеральных кислот, щелочей и некоторых солей проводится тогда, когда материалы дела указывают на возможность отравления этими веществами, а также в случае положительных результатов предварительных проб на кислоты, щелочи и другие соединения в исследуемых объектах.

Для исследования на наличие минеральных кислот и едких щелочей берут желудок с содержимым, остатки пищи, рвотные массы и другие объекты. При исследовании биологического материала на наличие солей берут те же объекты и печень.

Если в трупном материале минеральные кислоты или едкие щелочи после отравления превратились в соответствующие соли, то обнаружение этих солей в биологическом материале не проводится, так как некоторые соли в определенных количествах всегда содержатся в органах и тканях людей и животных.

Изолирование минеральных кислот, щелочей и солей из биологического материала. Подлежащие исследованию объекты измельчают и прибавляют к ним дистиллированную воду до получения кашицеобразной массы, которую оставляют на 1—2 ч, а затем фильтруют. Для ускорения фильтрования применяют воронки или стаканчики с пористым дном, которые через соответствующие приспособления присоединяют к водоструйному насосу. Вместо фильтрования можно применять центрифугирование.

Для более полного освобождения вытяжек из биологического материала от белковых веществ и некоторых других примесей применяют метод диализа. С этой целью полученные водные вытяжки 2—3 раза подвергают диализу (по 4—6 ч). Диализаты соединяют и упаривают на водяной бане до небольшого объема

(5—10 мл). Упаренные диализаты исследуют на наличие кислот, щелочей и солей.

При исследовании одежды и некоторых других объектов на наличие кислот, щелочей и солей могут быть использованы водные вытяжки, которые не подвергались диализу.

МИНЕРАЛЬНЫЕ КИСЛОТЫ

Для доказательства присутствия минеральных кислот в диализатах определяют кислотность этих жидкостей и наличие в них анионов соответствующих кислот.

Определение кислотности диализатов проводится с помощью кислотно-основных индикаторов, которые изменяют свою окраску в кислой среде (метиловый фиолетовый, метиловый оранжевый, конго красный и др.).

К небольшому объему диализата прибавляют несколько капель раствора индикатора, изменение окраски которого указывает на наличие кислот в исследуемых жидкостях. От прибавления раствора метилового фиолетового (интервал рН перехода окраски 0,1—1,5 и 1,5—3,2) к исследуемой жидкости с рН = 1,5...3,2 зеленая окраска индикатора переходит в фиолетовую. Красная окраска метилового оранжевого при рН = 3,0...4,4 переходит в желтую. Сине-фиолетовая окраска конго красного при рН = 3,0...5,2 переходит в красную. Для проверки кислотности вытяжек (диализатов) и для ориентировочного определения рН среды может быть использована бумага, пропитанная универсальным индикатором.

После того как установлена ярко выраженная кислая реакция вытяжек из биологического материала или диализатов, проводят исследование этих жидкостей на наличие анионов серной, азотной, соляной и других кислот.

Обнаружение сульфат-ионов, хлорид-ионов и ионов других кислот в вытяжках (диализатах) еще не является доказательством отравлений серной, соляной или другой кислотой. Это объясняется тем, что анионы указанных кислот могут быть в организме как составная часть органов и тканей.

Для доказательства отравлений минеральными кислотами необходимо отогнать их из диализатов. При этом отгоняются только свободные кислоты. Соли этих кислот, поступившие в вытяжки из исследуемых объектов, не перегоняются. Учитывая то, что серная и азотная кислоты перегоняются при относительно высокой температуре, вначале эти кислоты переводят в более летучие соединения, которые в процессе перегонки легко переходят в дистилляты.

§ 1. СЕРНАЯ КИСЛОТА

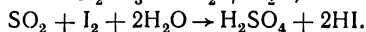
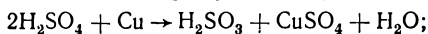
На отравление серной кислотой может указывать внешний вид объектов исследования. Так, например, у лиц, принявших концентрированную серную кислоту, могут быть повреждения тка-

ней губ, языка, пищевода, желудка и т. д. Одежда, на которую попала серная кислота, может быть повреждена. Однако доказательством отравления серной кислотой является обнаружение ее в дистиллятах, полученных после перегонки этой кислоты из диализатов.

Выделение серной кислоты из биологического материала. Подлежащие исследованию органы трупов измельчают, заливают водой до получения кашицеобразной массы, которую оставляют на 1—2 ч. Полученную вытяжку отфильтровывают, подвергают диализу, а затем из диализата отгоняют серную кислоту.

При химико-токсикологическом исследовании серной кислоты на одежде или на других объектах эту кислоту можно извлечь этиловым спиртом, в котором растворяется эта кислота и не растворяются ее соли. С этой целью исследуемый материал измельчают и прибавляют к нему этиловый спирт. Через некоторое время жидкость отфильтровывают от твердых частиц исследуемого материала. Фильтрат на водяной бане выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 10 мл воды, кипятят несколько минут, а затем охлаждают жидкость до комнатной температуры. Из полученной жидкости отгоняют серную кислоту и исследуют ее в дистилляте.

Отгонка серной кислоты. К диализатам прибавляют медные опилки и нагревают. При этом образуется ангидрид сернистой кислоты SO_2 , который отгоняют и собирают в приемник, содержащий раствор иода. При взаимодействии ангидрида сернистой кислоты с водой и иодом образуется серная кислота:



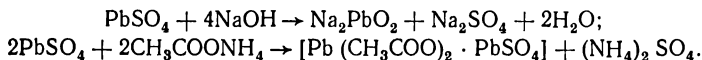
Способ отгонки серной кислоты состоит в следующем: в колбу аппарата для отгонки жидкостей, состоящего из колбы, холодильника с форштосом и приемника, вносят диализат и медные опилки. Конец форштоса опускают в приемник, содержащий раствор иода. Колбу устанавливают на масляную или песочную баню и нагревают. Если во время перегонки происходит быстрое обесцвечивание иода, то его раствор небольшими порциями дополнительно вносят в приемник. После окончания отгонки серной кислоты в приемник прибавляют 2—3 мл разбавленной соляной кислоты и нагревают жидкость до полного исчезновения иода, не вступившего в реакцию с ангидридом сернистой кислоты. Освобожденный от иода дистиллят используют для обнаружения в нем серной кислоты.

Для обнаружения серной кислоты в дистилляте применяют реакции с хлоридом бария, ацетатом свинца и родизонатом натрия.

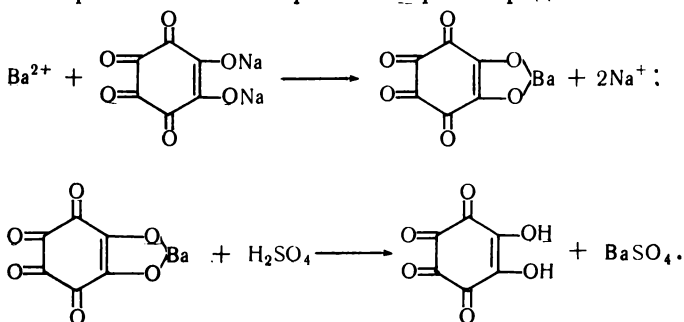
Реакция с хлоридом бария. К 3—5 каплям дистиллята прибавляют 1—2 капли 5 %-го раствора хлорида бария. Появление белого осадка сульфата бария указывает на наличие серной кис-

лоты в дистилляте. Образовавшийся осадок не растворяется в азотной и соляной кислотах, а также в щелочах.

Реакция с ацетатом свинца. К нескольким каплям дистиллята прибавляют 2—3 капли 3 %-го раствора ацетата свинца. При наличии серной кислоты выпадает белый осадок сульфата свинца, который не растворяется в азотной кислоте, но растворяется в едких щелочах и в растворе ацетата аммония при нагревании:



Реакция с родизонатом натрия основана на том, что родизонат натрия с солями бария образует родизонат бария, имеющий красную окраску. От прибавления серной кислоты или сульфатов к родизонату бария он разлагается. При этом образуется осадок сульфата бария и исчезает красная окраска родизоната:



Выполнение реакции. На фильтровальную бумагу наносят каплю 1 %-го раствора хлорида бария и каплю свежеприготовленного 0,2 %-го раствора родизоната натрия. При этом на бумаге пятно приобретает красную окраску. На это пятно наносят 1—2 капли дистиллята. В присутствии серной кислоты окраска пятна исчезает. Эта реакция является специфичной на сульфаты и серную кислоту.

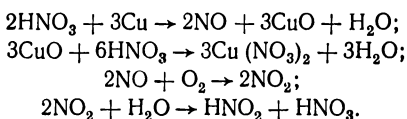
§ 2. АЗОТНАЯ КИСЛОТА

При отравлениях концентрированной азотной кислотой поражаются ткани языка, пищевода, слизистая желудка, а иногда и кожа лица, которые приобретают желтую окраску. Если произошло отравление азотной кислотой, концентрация которой ниже 20 %, то желтая окраска кожи и других тканей может не появиться.

Выделение азотной кислоты из биологического материала. Для выделения азотной кислоты из органов и тканей трупов их измельчают, заливают дистиллированной водой. Полученную смесь настаивают в течение 1—2 ч, затем отфильтровывают вытяжку, которую подвергают диализу. При наличии азотной кислоты полученный диализат должен иметь кислую реакцию и давать положительные реакции на нитрат-ионы.

Обнаружение нитрат-ионов в диализатах еще не является доказательством отравления азотной кислотой, так как эти ионы содержит не только азотная кислота, но и ее соли. Поэтому азотную кислоту отгоняют из диализатов, а затем определяют ее в дистиллятах. Соли азотной кислоты не перегоняются, и поэтому не могут быть в дистиллятах.

Отгонка азотной кислоты из диализатов. Азотная кислота сразу не перегоняется из разбавленных растворов. Вначале отгоняется вода, а под конец отгоняется и азотная кислота. Поэтому диализаты, содержащие азотную кислоту, отгоняют почти досуха. Прибавление медных опилок к диализатам способствует перегонке азотной кислоты. При взаимодействии азотной кислоты с медными опилками образуется оксид азота (II), который кислородом воздуха окисляется до оксида азота (IV). Оксид азота (IV) в приемнике реагирует с водой. В результате этого образуется смесь азотной и азотистой кислот:



Азотную кислоту, образовавшуюся в приемнике, определяют при помощи описанных ниже реакций.

Реакция с дифениламином основана на окислении дифениламина азотной кислотой. При этом вначале образуется бесцветный дифенилбензидин, который при дальнейшем окислении превращается в соединение, имеющее синюю окраску. Химизм этой реакции описан выше (см. гл. VI, § 6).

Выполнение реакции. На тщательно вымытое, а затем высушенное часовое стекло или капельную пластинку наносят 4—5 капель 1 %-го раствора дифениламина в концентрированной серной кислоте и прибавляют каплю дистиллята. При наличии азотной кислоты появляется синяя окраска. Кроме азотной кислоты эту реакцию дают нитраты, нитриты, хроматы и некоторые другие окислители.

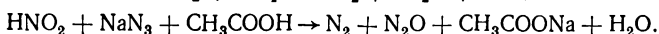
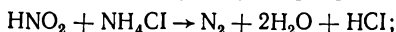
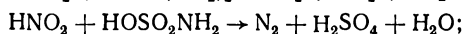
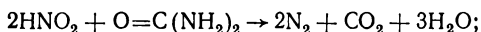
Реакция с бруцином. На часовое стекло или капельную пластинку наносят несколько капель дистиллята и прибавляют 2—3 капли 0,02 %-го свежеприготовленного раствора бруцина в концентрированной серной кислоте. При наличии азотной кислоты в исследуемом растворе появляется красная окраска. Такую же окраску с бруцином дают нитриты, перхлораты и некоторые другие окислители.

Окрашивание шерсти. Концентрированная азотная кислота окрашивает белые шерстяные нитки в желтый цвет. От прибавления аммиака желтая окраска ниток переходит в оранжевую.

Удаление нитритов из исследуемых растворов. Перечисленные выше реакции с дифениламином и бруцином на азотную кислоту дает и азотистая кислота. Поэтому перед выполнением реакций на азотную кислоту исследуемый раствор проверяют на наличие

азотистой кислоты и ее солей (гл. VII, § 7). При наличии азотистой кислоты ее удаляют из раствора, а затем выполняют реакции на азотную кислоту.

Для удаления азотистой кислоты из растворов предложено несколько способов, которые основаны на разложении этой кислоты мочевиной $\text{O}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, сульфаминовой (амидосульфоновой) кислотой HOSO_2NH_2 , солями аммония, азидом натрия NaN_3 и др. При всех этих реакциях происходит разложение азотистой кислоты с выделением азота:



Для разложения азотистой кислоты удобен способ, основанный на реакции с сульфаминовой кислотой.

Выполнение реакции. К 1—2 каплям дистиллята прибавляют 0,5 мл 2 н. раствора уксусной кислоты и несколько кристалликов сульфаминовой кислоты. При наличии азотистой кислоты в растворе сразу же или через несколько минут происходит бурное выделение азота. Когда выделение азота закончится, прибавляют еще 1—2 кристаллика сульфаминовой кислоты. Прекращение выделения газа свидетельствует о полном разложении азотистой кислоты.

В полученном растворе, не содержащем азотистой кислоты, открывают азотную кислоту при помощи описанных выше реакций.

§ 3. СОЛЯНАЯ КИСЛОТА

Свободная соляная кислота в небольших количествах содержится в желудочном соке, а ее соли — в тканях организма.

При исследовании биологического материала на наличие соляной кислоты исследуемые объекты измельчают, заливают дистиллированной водой, настаивают 1—2 ч и фильтруют, полученный фильтрат подвергают диализу.

Диализат проверяют на наличие соляной кислоты при помощи реакции с нитратом серебра. При положительной реакции с нитратом серебра (образование белого осадка хлорида серебра) соляную кислоту отгоняют из диализата. При этом отгоняется свободная соляная кислота, а ее соли остаются в растворе.

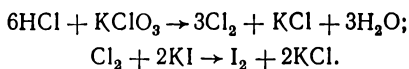
Из сильно разбавленных растворов соляная кислота не перегоняется. Вначале отгоняется вода, а когда концентрация соляной кислоты увеличится примерно до 10 %, тогда начинает перегоняться и соляная кислота. Поэтому исследуемый диализат, содержащий соляную кислоту, отгоняют почти досуха.

Соляная кислота может перегоняться из диализатов и в тех случаях, когда отравление произошло не соляной, а серной кислотой, которая при взаимодействии с хлоридами, содержащимися

в биологическом материале, дает соляную кислоту. Поэтому перед выполнением реакций на соляную кислоту определяют наличие серной кислоты в диализатах (см. гл. VII, § 1). При отсутствии серной кислоты в диализатах их исследуют на наличие соляной кислоты.

Реакция с нитратом серебра. К 1—2 мл дистиллята прибавляют 1—2 капли 5 %-го раствора нитрата серебра и 1 мл разбавленной азотной кислоты. Появление белого осадка хлорида серебра, растворимого в аммиаке, указывает на наличие соляной кислоты в дистилляте.

Реакция с хлоратом калия. К 1 мл дистиллята прибавляют несколько кристалликов хлората калия (KClO_3) и нагревают. При наличии соляной кислоты в дистилляте выделяется свободный хлор, который можно обнаружить по посинению иод-крахмальной бумажки:



Приготовление иод-крахмальной бумажки (см. Приложение 1, реактив 4).

Едкие щелочи и аммиак

Из щелочей токсикологическое значение имеют гидроксид калия, гидроксид натрия и аммиак. Отравления другими щелочами встречаются относительно редко.

Доказательством отравлений едкими щелочами является ярко выраженная щелочная реакция водных вытяжек из биологического материала и наличие в них катионов соответствующих металлов. Щелочность среды определяют при помощи фенолфталеина, который изменяет окраску при $\text{pH}=8\ldots 10$. Изменение окраски фенолфталеина происходит не только под влиянием едких щелочей, но и под влиянием карбонатов щелочных металлов, при гидролизе которых образуются едкие щелочи. Поэтому при исследовании вытяжек на наличие едких щелочей в них проверяют pH и присутствие карбонатов щелочных металлов.

К части водной вытяжки из биологического материала прибавляют несколько капель 5 %-го раствора хлорида бария и 2—3 капли спиртового раствора фенолфталеина. При наличии карбонатов щелочных металлов в вытяжках выпадает белый осадок BaCO_3 и исчезает розовое или красное окрашивание раствора (окраска фенолфталеина). Если в вытяжках содержатся едкие щелочи и отсутствуют карбонаты, то после прибавления раствора хлорида бария не появляется осадок, но сохраняется красная или розовая окраска вытяжек. При наличии в водных вытяжках смеси карбонатов щелочных металлов и едких щелочей после прибавления раствора хлорида бария образуется белый осадок BaCO_3 и сохраняется розовая или красная окраска вытяжек.

Выделение едких щелочей из биологического материала. Исследуемые объекты измельчают, заливают дистиллированной

водой и настаивают 2—3 ч. Затем смесь воды и измельченного объекта фильтруют. К фильтрату прибавляют 2—3 капли спиртового раствора фенолфталеина. Появление розовой или красной окраски указывает на наличие едких щелочей или карбонатов щелочных металлов в вытяжках. После этого исследуют вытяжки на наличие карбонатов щелочных металлов (реакция с хлоридом бария) и на присутствие в них катионов калия, натрия и аммония.

§ 4. ГИДРОКСИД КАЛИЯ

Ярко выраженная щелочная реакция водных вытяжек из биологического материала или диализатов, отсутствие карбонатов и присутствие в вытяжках ионов калия указывают на наличие гидроксида калия в биологическом материале.

Для обнаружения ионов калия в диализатах применяют реакции с гидротартратом натрия $\text{NaHC}_4\text{H}_4\text{O}_6$ и с кобальтинитритом натрия $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$. Эти реактивы в нейтральных или слабокислых растворах с ионами калия дают осадки.

Поскольку оба реактива с ионами калия дают осадки в нейтральной или слабокислой среде, диализаты, имеющие щелочную реакцию, нейтрализуют или доводят до слабокислой реакции ($\text{pH}=3\ldots 4$) раствором уксусной кислоты. После этого приступают к обнаружению ионов калия в диализатах.

Реакция с гидротартратом натрия. Гидротартрат натрия в нейтральных или уксусно-кислых растворах с ионами калия дает белый кристаллический осадок $\text{KHC}_4\text{H}_4\text{O}_6$.

Этот осадок растворяется в горячей воде, минеральных кислотах и щелочах. Потирание стенок пробирки стеклянной палочкой ускоряет выпадение осадка.

Выполнение реакции. В маленькую пробирку вносят 3—5 капель исследуемого диализата, прибавляют 3—4 капли 1 н. раствора гидротартрата натрия или такой же объем смеси равных количеств 2 н. раствора винной кислоты и 2 н. раствора ацетата натрия. Стенки пробирки осторожно потирают стеклянной палочкой. В присутствии ионов калия выпадает белый кристаллический осадок. Реакции мешают ионы аммония, которые с гидротартратом натрия тоже дают осадок.

Реакция с кобальтинитритом натрия. Кобальтинитрит натрия $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ из нейтральных или слабокислых растворов осаждает ионы калия в виде желтого кристаллического осадка $\text{K}_2\text{Na}[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$.

В сильнокислой среде происходит разложение реактива с образованием нестойкой кислоты $\text{H}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$, а в щелочной среде при разложении реактива образуется осадок $\text{Co}(\text{OH})_3$. Потирание стенок пробирки стеклянной палочкой ускоряет выпадение осадка. Реактив должен быть свежеприготовленным.

Выполнение реакции. 3—5 капель исследуемого диализата вносят в маленькую пробирку и прибавляют 2—3 капли раствора

кобальтинитрита натрия. Выпадение желтого осадка указывает на наличие ионов калия в диализате. Реакции мешают ионы аммония, иодиды и некоторые восстановители.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 20).

§ 5. ГИДРОКСИД НАТРИЯ

При отравлении гидроксидом натрия водные вытяжки из биологического материала или диализаты имеют ярко выраженную щелочную реакцию и в них содержатся ионы натрия.

Наличие ионов натрия в диализатах определяют при помощи реакций с гидроксостибиатом калия (антимонатом калия) и с цинк-уранилацетатом.

Реакция с гидроксостибиатом калия. Одним из реактивов на ионы натрия является гидроксостибиат калия, которому в литературе приписывается несколько формул: $\text{KSbO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, KH_2SbO_4 , $\text{K}[\text{Sb}(\text{OH})_6]$.

Этот реактив в нейтральной или слабощелочной среде с ионами натрия дает белый кристаллический осадок $\text{Na}[\text{Sb}(\text{OH})_6]$.

Осадок гидроксостибиата (антимоната) натрия растворится в горячей воде и в щелочах. В кислой среде происходит разложение реактива с образованием аморфного осадка метасурьмяной кислоты HSbO_3 .

Выпадение осадка метасурьмяной кислоты может привести к ошибочному заключению, так как осадок HSbO_3 можно принять за осадок $\text{Na}[\text{Sb}(\text{OH})_6]$. Поэтому реакция с гидроксостибиатом калия на ионы натрия должна выполняться в нейтральной среде. Щелочные растворы нейтрализуют уксусной кислотой. Потирание стенок пробирки стеклянной палочкой ускоряет выпадение осадка.

Выполнение реакции. К 3—5 каплям диализата, нейтрализованного уксусной кислотой, прибавляют 2—3 капли раствора гидроксостибиата калия. Стенки пробирки протирают стеклянной палочкой. Выпадение белого кристаллического осадка указывает на наличие ионов натрия в вытяжке.

При малой концентрации ионов натрия осадок может появиться только через некоторое время. Поэтому растворы, содержащие малые количества ионов натрия, предварительно концентрируют упариванием. Реакции мешают ионы аммония, магния, лития и др. В присутствии ионов аммония выпадает осадок HSbO_3 , а в присутствии ионов магния и лития — белые осадки антимонов этих ионов.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 9).

Реакция с цинк-уранилацетатом. Уранилацетат $\text{UO}_2(\text{CH}_3\text{COO})_2$ в нейтральных или уксусно-кислых растворах с солями натрия дает зеленовато-желтый кристаллический осадок $\text{NaUO}_2(\text{CH}_3\text{COO})_3$.

Чувствительность этой реакции повышается в присутствии ионов цинка или магния. Поэтому в качестве реактива на ионы

натрия применяют раствор цинк-уранилацетата $\text{Zn}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_8$. Этот реактив с ионами натрия образует кристаллический осадок $\text{NaZn}(\text{UO}_2)_3(\text{CH}_3\text{COO})_9$.

Выполнение реакции. Реакцию на ионы натрия можно выполнять в пробирке и на предметном стекле. Для выполнения этой реакции применяют диализат, нейтрализованный уксусной кислотой.

1. 3—4 капли диализата вносят в пробирку, прибавляют 8—10 капель раствора цинк-уранилацетата. Появление зеленовато-желтого осадка указывает на наличие ионов натрия в диализате.

2. На предметное стекло наносят каплю диализата, который выпаривают досуха. После охлаждения стекла рядом с сухим остатком наносят 1—2 капли раствора цинк-уранилацетата. Концом заостренной стеклянной палочки реактив надвигают на сухой остаток. При наличии ионов натрия образуются светло-желтые или зеленовато-желтые кристаллы, имеющие форму тетраэдров или октаэдров.

Ионы аммония и калия мешают этой реакции тогда, когда их концентрация в 20 раз больше концентрации ионов натрия. Этой реакции также мешают арсенаты и фосфаты, которые разлагают реактив и дают фосфат или арсенат цинка.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 62).

§ 6. АММИАК

Основанием для заключения об отравлении аммиаком является ярко выраженная щелочная реакция (по фенолфталеину) водной вытяжки из органов трупов и наличие в этой вытяжке ионов аммония.

Однако обнаружение аммиака в биологическом материале не всегда позволяет сделать вывод об отравлении этим препаратом. Это объясняется тем, что при гниении органов трупов и других объектов биологического происхождения всегда образуются определенные количества аммиака. Кроме аммиака при гниении биологического материала образуется сероводород и ряд других веществ.

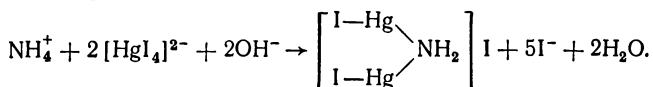
Поэтому прежде чем приступить к исследованию водных вытяжек из биологического материала или диализатов на наличие аммиака, химик-эксперт должен проверить эти жидкости на присутствие сероводорода как одного из продуктов гниения белковых веществ. Обнаружение сероводорода в вытяжках из биологического материала указывает на протекание процессов гниения исследуемых объектов, в результате чего образуется как сероводород, так и аммиак. Поэтому при наличии сероводорода в биологическом материале эти объекты на присутствие аммиака не исследуют. На присутствие аммиака подвергают анализу только те органы трупов, которые не подверглись гнилостным изменениям и не содержат сероводорода.

Обнаружение сероводорода. 3—5 мл вытяжки из биологического материала или диализата вносят в колбу вместимостью 50 мл, в которую прибавляют 10 %-й раствор соляной кислоты до кислой реакции на лакмус. Колбу сразу же закрывают пробкой, в прорезы на нижней поверхности которой вставлена полоска фильтровальной бумаги, смоченная раствором ацетата свинца. При наличии сероводорода образуется сульфид свинца, в результате чего бумага чернеет.

Приготовление бумаги, смоченной ацетатом свинца (см. Приложение 1, реактив 5).

Реакция с сульфатом меди и лакмусом. В колбу вместимостью 50 мл вносят 10—15 мл водной вытяжки из биологического материала или диализата. Колбу закрывают пробкой, на нижней поверхности которой в прорезы вставляют две индикаторные бумажки (влажная красная лакмусовая бумажка и бумажка, смоченная раствором сульфата меди). Посинение лакмусовой бумажки и бумажки, смоченной раствором сульфата меди (образуется $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4$), указывает на наличие аммиака в вытяжке из биологического материала. Нагревание колбы на водяной бане ускоряет изменение окраски индикаторных бумажек.

Реакция с реактивом Несслера. От прибавления реактива Несслера к диализату или щелочной водной вытяжке из биологического материала, содержащей аммиак, выпадает осадок иодида диниододимеркураммония:



Выполнение реакции. В пробирку вносят 1—2 капли исследуемой вытяжки или диализата, прибавляют 3—5 капель воды и 3—4 капли реактива Несслера. В присутствии аммиака выпадает желто-бурый или оранжево-коричневый осадок. Реакции мешают ионы железа (III) и другие ионы, которые со щелочами дают осадки, а также ионы ртути (II), сурьмы (III), олова (II), которые реагируют с ионами иода и разрушают реактив Несслера.

Приготовление реактива Несслера (см. Приложение 1, реактив 40).

Соли щелочных металлов

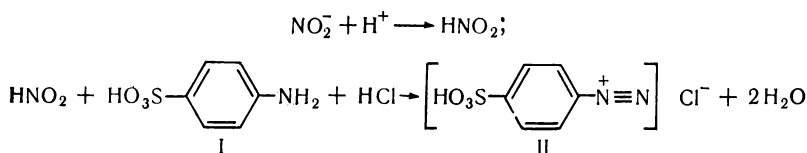
В химико-токсикологические лаборатории на исследование могут поступать объекты биологического происхождения, содержащие соли щелочных металлов. Для выделения этих солей применяют метод, основанный на изолировании токсикологически важных веществ водой. К числу таких веществ относятся нитриты и ряд других веществ.

§ 7. НИТРИТЫ

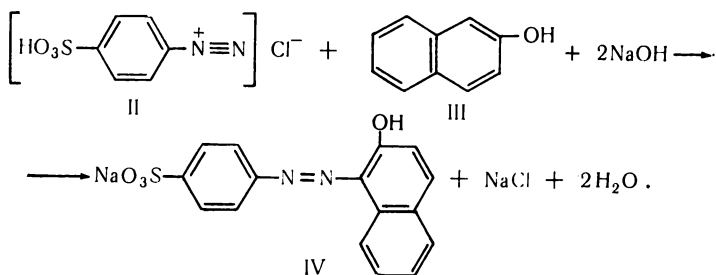
Для выделения нитритов из биологического материала применяют метод настаивания исследуемых объектов с водой, который используется для выделения минеральных кислот и щелочей.

Водные вытяжки, полученные при настаивании биологического материала с водой, фильтруют. Полученные фильтраты подвергают диализу. Диализаты доводят до нейтральной реакции, а затем определяют наличие нитритов при помощи реакций с диазотированной сульфаниловой кислотой и с реактивом Грисса.

Реакция с сульфаниловой кислотой и β -нафтолом. После подкисления диализатов, содержащих нитриты, выделяется азотистая кислота HNO_2 , которая с сульфаниловой кислотой (I) или с другими первичными ароматическими аминами образует соль диазония (II):



При сочетании полученной соли диазония с β -нафтолом (III) в щелочной среде образуется азокраситель (IV):

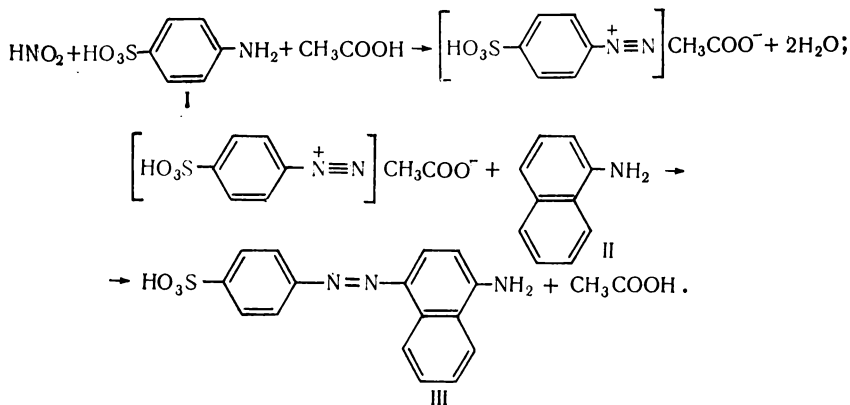


Сочетание солей диазония с фенолами и аминами происходит в паразоложении по отношению к фенольным или аминным группам. Если паразоложение занято, то сочетание происходит в орто-положении.

Выполнение реакции. В углублении на капельной пластинке или в маленькую пробирку вносят 1—2 капли нейтрализованного диализата, прибавляют 2—3 капли 0,5 %-го раствора сульфаниловой кислоты в 2 %-й соляной кислоте. После перемешивания этих жидкостей через 3—5 мин прибавляют каплю щелочного раствора β -нафтола. При наличии нитритов в исследуемом растворе появляется интенсивная оранжево-красная окраска. Интенсивность окраски зависит от содержания нитритов в пробе.

Приготовление щелочного раствора β -нафтола (см. Приложение 1, реактив 23).

Реакция с реактивом Грисса. Этот реактив состоит из сульфаниловой кислоты и α -нафтиламина. При взаимодействии реактива Грисса с нитритами образуется азокраситель:



Выполнение реакции. В углубление на капельной пластинке или в маленькую пробирку вносят несколько капель нейтрализованного диализата, а затем прибавляют 3—4 капли реактива Грисса. При наличии нитритов в водной вытяжке сразу или спустя некоторое время появляется интенсивная красная окраска. Интенсивность окраски зависит от количества нитритов в пробе.

Приготовление реактива Грисса (см. Приложение 1, реактив 31).

О наличии нитритов в диализатах свидетельствует появление ярко выраженных окрасок при указанных выше реакциях.

Если при реакции с сульфаниловой кислотой и с реактивом Грисса появляется слабоинтенсивная окраска, то возникает вопрос о возможном появлении окрасок не за счет нитритов, вызвавших отравление, а за счет наличия их в окружающей среде. В этих случаях проводят отгонку нитритов из диализатов в токе оксида углерода (IV).

Часть подлежащего исследованию диализата вносят в колбу вместимостью 50 мл и подкисляют уксусной кислотой, которая из нитритов вытесняет азотистую кислоту и не вытесняет азотную кислоту из нитратов. После подкисления диализата из аппарата Киппа через колбу пропускают ток оксида углерода (IV), который переносит азотистую кислоту или ее ангидрид в приемник, содержащий 1 %-й раствор гидроксида натрия.

После отгонки азотистой кислоты содержимое приемника нейтрализуют 10 %-м раствором соляной или уксусной кислоты (не допуская избытка этих кислот), а затем в нейтрализованном дистилляте определяют наличие нитритов при помощи описанных выше реакций с реактивом Грисса, с сульфаниловой кислотой и β -нафтолом, а также с помощью реакции окрашивания иодкрахмальной бумажки.

Обнаружение нитритов с помощью иод-крахмальной бумажки. На иод-крахмальную бумажку наносят каплю 1 %-го раствора соляной кислоты и 3—4 капли нейтрализованного дистиллята. При наличии нитритов в дистилляте иод-крахмальная бумажка синеет.

Приготовление иод-крахмальной бумажки (см. Приложение 1, реактив 4).

При положительных реакциях дистиллята с сульфаниловой кислотой, реактивом Грисса и иод-крахмальной бумажкой делают вывод о наличии нитритов в биологическом материале.

Для решения вопроса о составе нитритов, обнаруженных при помощи указанных выше реакций, производят реакции на катионы натрия и калия. С этой целью берут диализат и поступают так, как указано выше (см. гл. VII, § 4, 5).

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Как изолируются из биологического материала щелочи, минеральные кислоты и их соли?
2. Для каких целей применяется метод диализа в ходе химико-токсикологического анализа?
3. Какие пробы позволяют сделать вывод о наличии минеральных кислот и щелочей в диализатах?
4. Почему для доказательства наличия минеральных кислот в диализатах необходимо отогнать эти кислоты из диализатов?
5. Как обнаружить серную кислоту в исследуемых объектах (органы трупов, одежда)?
6. Какая роль медных опилок при исследовании диализатов на наличие серной и азотистой кислот?
7. С помощью каких реакций производят обнаружение серной кислоты после отгонки ее диализатов в присутствии медных опилок?
8. Как обнаружить азотную кислоту в диализатах?
9. Почему перед исследованием диализатов на наличие азотной кислоты в них определяют наличие азотистой кислоты?
10. Почему перед исследованием диализатов на наличие соляной кислоты их исследуют на наличие серной кислоты?
11. С помощью каких реакций можно обнаружить ионы калия и натрия в диализатах?
12. Почему перед определением наличия аммиака в диализатах их предварительно исследуют на наличие сероводорода?
13. Какие реакции применяются для обнаружения нитритов и аммиака в диализатах?

ЯДОХИМИКАТЫ И МЕТОДЫ ИХ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Ядохимикаты широко используются в народном хозяйстве как эффективные средства борьбы с вредителями и болезнями растений, защиты животных от паразитов. Ядохимикаты также применяются для борьбы с грызунами, переносчиками болезней (малярия, энцефалит, сыпной и возвратный тиф, сонная болезнь и др.). Некоторые химические средства применяются как стимуляторы роста растений, как средства, тормозящие прорастание корнеплодов и клубнеплодов при их длительном хранении, и т. д.

Ядохимикаты, применяемые в народном хозяйстве, принадлежат к различным классам химических соединений. Все они объединяются под общим названием *пестициды* (от лат. *pestis* — зараза и *cido* — убиваю). В настоящее время к пестицидам относятся химические вещества, применяемые для уничтожения различных видов вредных организмов.

Пестициды не только пагубно действуют на различные виды вредных организмов, но многие из них оказывают токсическое действие на людей и животных. Источниками отравления могут быть ядохимикаты, вода, пищевые продукты, загрязненные ядохимикатами. Особенно опасны для людей и животных те ядохимикаты, которые длительно сохраняются в воде, почве, растениях и в некоторых других объектах.

§ 1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЯДОХИМИКАТОВ

Известно несколько классификаций ядохимикатов. Они подразделяются на группы и подгруппы в зависимости от химического состава, назначения, путей проникновения в организм и т. д.

Химическая классификация. Согласно этой классификации, ядохимикаты подразделяют на группы по их химическому составу. Известно большое число групп ядохимикатов, к которым относятся: галогенпроизводные углеводов, органические соединения фосфора, производные мочевины, органические соединения ртути и др.

Классификация ядохимикатов в зависимости от их назначения. В зависимости от назначения ядохимикаты подразделяют на несколько групп. Назначение ядохимикатов приводится ниже.

Акарициды — для борьбы с клещами.

Альгициды — для уничтожения водорослей и других представителей водной растительности.

Антисептики — для предохранения неметаллических материалов от разрушения микроорганизмами.

Арборициды — для уничтожения нежелательной древесной и кустарниковой растительности.

Бактерициды — для борьбы с бактериями и бактериальными болезнями.

Гербициды — для борьбы с сорными растениями.

Родентициды (зооциды) — для борьбы с грызунами.

Инсектициды — для уничтожения вредных насекомых.

Моллюскоциды (лимациды) — для борьбы с моллюсками.

Нематоциды — для борьбы с круглыми червями (нематодами).

Фунгициды — для борьбы с болезнями растений.

К числу ядохимикатов относятся и другие вещества, применяемые для стимулирования роста растений, удаления листьев (*дефолианты*), для подсушивания растений перед уборкой (*десиканты*), а также применяемые для отпугивания насекомых (*репелленты*) или для их привлечения (*аттрактанты*).

Классификация ядохимикатов в зависимости от путей поступления в организм насекомых. В зависимости от путей проникновения ядохимикатов в организм насекомых *инсектициды* подразделяют на 4 группы:

Контактные инсектициды проявляют действие после соприкосновения их с любой частью тела насекомого.

Кишечные инсектициды оказывают вредное действие на насекомых после попадания их через органы питания в кишки.

Системные инсектициды попадают в насекомых из поедаемых ими растений, обработанных ядохимикатами. Ядохимикаты проникают в растения через листья или через корневую систему, а затем по сосудистой системе распространяются по всему растению. При употреблении таких растений ядохимикаты через органы питания насекомых попадают в их желудок и вызывают отравления.

Фумиганты попадают в организм насекомых через дыхательные пути и вызывают отравления.

Классификация ядохимикатов в зависимости от характера их действия. По характеру действия гербициды подразделяются на 3 группы:

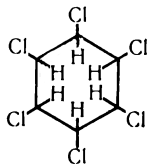
Гербициды контактного действия поражают растения при непосредственном контакте с листьями и стеблями растений. Эти ядохимикаты не передвигаются по сосудистой системе растений, поэтому они оказывают воздействие только на те участки растений, которые были ими обработаны.

Гербициды системного действия после обработки растений проникают в их сосудистую систему, распространяются по всему растению и вызывают его гибель.

Гербициды, действующие на корневую систему растений или на прорастающие семена.

§ 2. ГЕКСАХЛОРЦИКЛОГЕКСАН (ГХЦГ)

Гексахлорциклогексан (бензолгексахлорид, гаммексан, вермексан и др.) — 1, 2, 3, 4, 5, 6-гексахлорциклогексан — принадлежит к галогенпроизводным алициклических углеводородов.



ГХЦГ представляет собой смесь нескольких стереоизомеров. В чистом виде получено восемь изомеров этого вещества, из которых только γ -изомер обладает выраженными инсектицидными свойствами.

Гексахлорциклогексан — темновато-серое или светло-серое кристаллическое вещество с запахом плесени. Запах этого препарата обусловлен примесями пентахлорциклогексана и тетрахлорциклогексана. Очищенный гексахлорциклогексан не имеет запаха. В зависимости от соотношения количеств изомеров гексахлорциклогексана в смеси она плавится в интервале температур 90—309 °С.

ГХЦГ слабо растворяется в воде, парафиновых и циклопарафиновых углеводородах, хорошо — в спиртах, кетонах и эфирах.

При повышенной температуре ГХЦГ возгоняется, при этом часть этого препарата разлагается с образованием трихлорбензола и хлороводорода, он хорошо сохраняется в почве.

ГХЦГ применяется в сельском хозяйстве в виде дустов, смазывающихся порошков, концентратов эмульсий, дымовых шашек и т. д. Его используют в качестве инсектицида для борьбы с вредителями зерновых культур, садов и лесных насаждений, с паразитами животных и т. д.

ГХЦГ относится к токсичным соединениям кожнорезорбтивного действия. Обладает выраженными кумулятивными свойствами. Вызывает гиперемию кожи, отечность, появление пузырьков и пустул, раздражение конъюнктивы глаз. ГХЦГ длительно задерживается в органах и тканях организма (особенно в жировой ткани), выделяется через почки, пищевой канал, переходит в молоко кормящих женщин и т. д.

Изолирование гексахлорциклогексана из трупного материала. В круглодонную колбу вместимостью 500 мл вносят 100 г тщательно измельченного трупного материала (органы трупов, желудок и кишки с содержимым), прибавляют воду до получения кашицеобразной массы. Эту смесь подкисляют водным раствором щавелевой кислоты до явно выраженной кислой реакции (по лакмусу). Колбу присоединяют к аппарату для перегонки с водяным паром, затем устанавливают ее на кипящую водяную баню и производят перегонку ГХЦГ с водяным паром.

В приемник собирают 300 мл дистиллята. В ходе перегонки ГХЦГ с водяным паром на внутренней стенке холодильника может появиться белый налет, а в дистилляте — твердые белые частицы. По окончании отгонки холодильник отделяют от аппарата и промывают диэтиловым эфиром. Эфир, использованный для промывки, присоединяют к дистилляту.

Дистиллят переносят в делительную воронку вместимостью 500 мл и три раза взбалтывают с новыми порциями эфира по 100 мл. Соединенные эфирные вытяжки вносят в другую такую же делительную воронку, прибавляют воду и взбалтывают. Водную фазу отбрасывают, а эфирный слой переносят в колбу и отгоняют эфир до небольшого объема. Остаток вносят в фарфоровую чашку и при комнатной температуре выпаривают эфир до тех пор, пока в чашке не останется немного жидкости. В этой жидкости определяют наличие ГХЦГ.

Обнаружение ГХЦГ

Для обнаружения ГХЦГ применяют цветные реакции, реакцию обнаружения хлора и метод хроматографии в тонком слое сорбента.

Реакция с янтарной кислотой и сульфатом железа (III). В микропробирку вносят несколько сантиграммов янтарной или фталевой кислоты и небольшое количество исследуемого вещества или 1—2 капли его раствора (в этом случае растворитель выпаривают досуха). Отверстие пробирки накрывают кружком фильтровальной бумаги, смоченной 0,1 %-м раствором сульфата железа (III). Пробирку погружают в глицериновую баню, нагретую до 200 °С. При наличии ГХЦГ в пробе на бумаге появляется синее пятно.

Предел обнаружения: 30 мкг ГХЦГ в пробе. Реакция неспецифична для обнаружения ГХЦГ. Ее дают и некоторые другие хлорпроизводные углеводов.

Реакция отщепления хлора и обнаружение его с нитратом серебра. 5—10 мл раствора препарата вносят в колбу вместимостью 50 мл и прибавляют двукратный объем 10 %-го спиртового раствора гидроксида калия. Колбу соединяют с воздушным холодильником, устанавливают ее на кипящую водяную баню и нагревают 1 ч. Затем открывают пробку и продолжают нагревать до удаления основного количества жидкости. Оставшуюся жидкость охлаждают до комнатной температуры, подкисляют разбавленной азотной кислотой до кислой реакции (по лакмусу), затем прибавляют раствор нитрата серебра. При этом выпадает белый осадок, растворимый в водном растворе аммиака.

Реакция дехлорирования ГХЦГ и последующего нитрования образовавшегося бензола. При нагревании ГХЦГ со спиртовым раствором щелочи происходит отщепление хлора (дехлорирование) от молекулы этого препарата и образуется бензол. При дей-

ствии нитрата натрия и концентрированной серной кислоты происходит нитрование образовавшегося бензола (образуется *m*-динитробензол). От прибавления гидроксида калия появляется фиолетовая окраска. Химизм этой реакции аналогичен химизму реакции Витали — Морена на атропин (см. гл. V, § 42).

Выполнение реакции. Вначале производят дехлорирование ГХЦГ, как указано при выполнении предыдущей реакции. Образовавшийся осадок хлорида серебра отфильтровывают. Фильтрат выпаривают до небольшого объема. К остатку прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты, 0,1 г нитрата натрия. Смесь нагревают до 125—130 °С и выдерживают при этой температуре 10 мин. Раствор охлаждают, приливают 10 мл диэтилового эфира и взбалтывают. Эфирный слой отделяют и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 3—5 мл ацетона, затем прибавляют 1 мл 20 %-го спиртового раствора гидроксида калия. При наличии ГХЦГ в пробе раствор приобретает красно-фиолетовую или розовую окраску. Если ацетон заменить метилэтилкетон, то раствор окрашивается в фиолетовый цвет.

Обнаружение ГХЦГ методом хроматографии. На линию старта на хроматографической пластинке наносят несколько капель исследуемой жидкости. Через 2 см правее на линию старта наносят каплю раствора «свидетеля». Пятна подсушивают на воздухе, затем пластинку вносят в камеру для хроматографирования, на дно которой налит слой *n*-гексана.

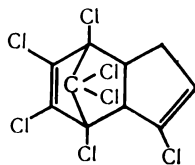
Пластинку оставляют в камере для хроматографирования до тех пор, пока жидкость не поднимется на 10 см выше линии старта. Затем пластинку вынимают из камеры, подсушивают на воздухе, опрыскивают водно-ацетоновым раствором аммиаката серебра. После этого пластинку в течение 10—15 мин облучают УФ-светом. Источник облучения должен находиться на расстоянии 20 см от пластинки. При наличии ГХЦГ в исследуемой пробе пятна на пластинке приобретают серовато-черную окраску.

Приготовление водно-ацетонового раствора аммиаката серебра (см. Приложение 1, реактив 63).

Приготовление хроматографической пластинки (см. Приложение 2, способ 12).

§ 3. ГЕПТАХЛОР

Гептахлор (везикол 104, гептазол, гептанал и др.) — 1, 4, 5, 6, 7, 8, 8-гептахлор-эндометиленбицикло [4.3.0] наонадиен-1, 5 — принадлежит к ядохимикатам группы полихлорциклодиена. Он представляет собой белое кристаллическое вещество (т. пл. 95—96 °С) со слабым камфарным запахом. Практически нерастворим в воде, растворяется в этиловом спирте, лучше — в керосине, ароматических углеводородах, галогенпроизводных углеводородов и в некоторых других органических растворителях.



Технический препарат представляет собой воскообразную массу (т. пл. 46—74 °C), в которой содержится 65—72 % гептахлора. В качестве примесей в техническом препарате могут быть хлориндан, наонахлор, октахлор и др.

Гептахлор выпускается в виде 25 %-го концентрата эмульсии, которую применяют в качестве инсектицида для обработки семян некоторых сельскохозяйственных культур.

Гептахлор высокотоксичен. Обладает выраженным кожно-резорбтивным действием, имеет кумулятивные свойства. При попадании в организм через пищевой канал в крови он окисляется до эпоксигептахлора, который более токсичен, чем сам гептахлор. Гептахлор и эпоксигептахлор накапливаются в тканях организма. В почве эти вещества сохраняются в течение нескольких лет. Наличие остаточных количеств гептахлора в пищевых продуктах не допускается.

Выделение гептахлора из биологического материала. 25 г измельченного биологического материала вносят в колбу, прибавляют воду до получения кашицеобразной массы. К этой кашицеобразной массе прибавляют 40 мл *n*-гексана, взбалтывают, затем смесь оставляют на 30 мин при периодическом взбалтывании содержимого колбы. После этого с биологического материала сливают слой органического растворителя, а биологический материал еще раз настаивают с *n*-гексаном, как указано выше. Гексановые вытяжки соединяют и переносят в делительную воронку, в которую прибавляют 10 мл насыщенного раствора сульфата натрия в 20 %-м растворе серной кислоты, и взбалтывают. Затем отделяют слой *n*-гексана, который еще несколько раз взбалтывают с насыщенным раствором сульфата натрия в 20 %-м растворе серной кислоты (до получения бесцветной водной фазы). Очищенные таким образом *n*-гексановые вытяжки взбалтывают с сухим безводным сульфатом натрия, затем их сливают с сульфата натрия. Полученные гексановые вытяжки выпаривают досуха. Сухие остатки используют для обнаружения гептахлора.

Выделение гептахлора из мочи. В делительную воронку вносят 20 мл мочи и 20 мл диэтилового эфира. Смесь взбалтывают 15 мин. Эфирную вытяжку отделяют, мочу еще 2 раза взбалтывают с диэтиловым эфиром (порции по 20 мл). Эфирные вытяжки соединяют, прибавляют к ним 10 г безводного сульфата натрия и взбалтывают, затем сливают эфирную вытяжку, которую выпаривают досуха. Сухие остатки используют для обнаружения гептахлора.

Выделение гептахлора из крови. В пробирку с притертой пробкой вносят 2 мл крови, 10 мл диэтилового эфира и смесь взбалтывают 15 мин. После разделения фаз сливают эфирную вытяжку, а кровь еще 2 раза взбалтывают с диэтиловым эфиром (порции по 10 мл). Эфирные вытяжки соединяют, прибавляют к ним 5 г безводного сульфата натрия и взбалтывают. Эфирную вытяжку сливают с сульфата натрия и выпаривают досуха. В сухих остатках определяют наличие гептахлора.

Обнаружение гептахлора

Для обнаружения гептахлора применяют цветные реакции, метод хроматографии в тонком слое сорбента и ряд других методов.

Реакция с диэтиламином. В пробирку вносят 1—2 мл раствора исследуемого вещества в дихлорэтаноле. Затем по стенке пробирки приливают 5—7 капель реактива, состоящего из одного объема диэтиламина и двух объемов 0,1 н. раствора гидроксида калия в метиловом спирте. Смесь взбалтывают. При наличии гептахлора в пробе жидкость приобретает зеленую окраску, которая быстро исчезает.

Реакция с диэтаноломином. В пробирку вносят 1—2 мл раствора исследуемого вещества в дихлорэтаноле и прибавляют несколько капель реактива (смесь 1 части диэтаноламина и двух частей раствора гидроксида калия в метиловом спирте). Появление фиолетовой окраски указывает на наличие гептахлора в пробе.

Реакция с диэтаноломином специфична для обнаружения гептахлора.

Реакцию можно выполнять капельным методом. Полоску фильтровальной бумаги смачивают смесью диэтаноламина и 0,1 н. раствора гидроксида калия в метиловом спирте. Бумагу подсушивают на воздухе и наносят на нее каплю исследуемого раствора. При наличии гептахлора в пробе на бумаге появляется фиолетовое или сиреневое пятно.

Реакция с анилином и пиридином. В пробирку вносят 2—3 мл раствора исследуемого вещества в бензоле, прибавляют 5 капель анилина и 2 капли 0,1 н. раствора гидроксида калия в метиловом спирте. Пробирку помещают на 15 с на кипящую водяную баню, затем вносят в нее 1 мл пиридина и снова пробирку помещают на 10 с на кипящую водяную баню. Содержимое пробирки перемешивают. При наличии гептахлора в пробе через 1—3 мин раствор приобретает темно-зеленую окраску.

Обнаружение гептахлора методом хроматографии. Для обнаружения гептахлора применяют тот же метод, который используется для обнаружения ГХЦГ (см. гл. VIII, § 2). Эти препараты отличаются друг от друга только значением R_f .

§ 4. ФОСФОРСОДЕРЖАЩИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И МЕТОДЫ ИХ АНАЛИЗА

Фосфорсодержащие соединения являются одним из наиболее важных классов ядохимикатов, применяемых в сельском хозяйстве. В настоящее время для указанной цели используется свыше ста представителей этого класса соединений. Они применяются как инсектициды, гербициды, акарициды, нематоциды, дефолианты, фунгициды и т. д.

В фосфорсодержащих органических соединениях связь между фосфором и углеродом может быть различной. Атомы фосфора с углеродом могут быть связаны через атомы кислорода или серы. В некоторых ядохимикатах этого класса фосфор непосредственно связан с углеродом.

Вещества, в которых фосфор непосредственно связан с углеродом, называются *фосфорорганическими соединениями* (ФОС). Вещества, в которых фосфор связан с углеродом через атомы серы, кислорода или атомы других элементов, называются *органическими соединениями фосфора*.

Широкое применение фосфорсодержащих ядохимикатов в сельском хозяйстве обусловлено тем, что многие из них имеют ряд ценных свойств и некоторые преимущества перед другими ядохимикатами. Ряд фосфорсодержащих органических соединений обладает высокой инсектицидной и акарицидной активностью. Большинство этих соединений относительно быстро разлагается в организмах людей и животных, поэтому они не накапливаются в больших количествах в органах и тканях теплокровных и почти не вызывают хронических отравлений. Большинство фосфорсодержащих ядохимикатов в растениях, почве и в других объектах внешней среды разлагается в течение нескольких недель.

Недостатком органических фосфорсодержащих ядохимикатов является их относительно высокая токсичность. Некоторые органические соединения фосфора могут проникать в организм через неповрежденную кожу, не вызывая на ней каких-либо видимых изменений. Поступившие таким образом в организм фосфорсодержащие органические соединения вызывают острые отравления. Поэтому при работе с этими веществами необходимо строго соблюдать соответствующие меры предосторожности.

Высокая токсичность фосфорсодержащих органических соединений объясняется угнетающим действием этих веществ на ферментные системы людей и животных. Особенно сильно они угнетают ацетилхолинэстеразу, которая играет важную роль в регуляции физиологических процессов организма. Фосфорсодержащие органические соединения фосфорилируют активные центры ацетилхолинэстеразы, в результате чего она теряет способность регулировать процессы разложения ацетилхолина, что приводит к нарушению ряда функций организма (см. гл. II, § 3).

Действие фосфорсодержащих органических соединений на организм нельзя объяснить только влиянием их на ацетилхолинэстеразу. Очевидно, в организме имеются и другие чувствительные к этим веществам биохимические системы. Это подтверждается тем, что ряд хорошо очищенных фосфорсодержащих соединений (карбофос, тиофос и др.) в условиях эксперимента (в пробирках) не вызывает угнетения ацетилхолинэстеразы, но после введения в организм проявляют высокую токсичность.

Способность фосфорсодержащих органических соединений снижать активность ацетилхолинэстеразы можно использовать

для аналитических целей. С помощью ацетилхолинэстеразной пробы можно установить принадлежность исследуемых веществ к группе фосфорсодержащих органических соединений. Необходимо отметить, что активность ацетилхолинэстеразы подавляет и ряд других органических веществ, которые не содержат фосфора (карбарил, эзерин и др.).

Холинэстеразная проба является общей для обнаружения большинства фосфорсодержащих органических ядохимикатов, которые понижают активность ацетилхолинэстеразы.

Ацетилхолин под влиянием ацетилхолинэстеразы разлагается с образованием уксусной кислоты, в результате этого изменяется рН смеси ацетилхолинэстеразы и ацетилхолина. Эти изменения можно зафиксировать с помощью раствора бромтимолового синего или других индикаторов. При изменении рН среды (от нейтральной до кислой) синяя окраска бромтимолового синего переходит в желтую. Если к смеси растворов ацетилхолина и бромтимолового синего прибавить ацетилхолинэстеразу и фосфорсодержащее органическое соединение, являющееся ингибитором ацетилхолинэстеразы, то ацетилхолин не разлагается ацетилхолинэстеразой и окраска индикатора не изменяется. При выполнении холинэстеразной пробы к смеси реагирующих веществ можно прибавлять не ацетилхолинэстеразу, а плазму крови или лошадиную сыворотку, содержащую этот фермент. В этом случае плазма крови или сыворотка служит источником ацетилхолинэстеразы.

Выполнение холинэстеразной пробы. Берут две фарфоровые чашки. В одну вносят каплю индикаторной смеси, каплю раствора фосфорсодержащего органического соединения и через 10 мин каплю раствора ацетилхолина. При этом окраска раствора не изменяется. Это свидетельствует о задержке разложения ацетилхолина ацетилхолинэстеразой сыворотки, входящей в состав индикаторной смеси.

Во вторую фарфоровую чашку вносят каплю индикаторной смеси и каплю раствора ацетилхолина (не прибавляя фосфорсодержащего органического соединения). Через несколько минут синяя окраска раствора переходит в желтую. Изменение окраски жидкости во второй фарфоровой чашке и отсутствие изменения окраски в первой чашке указывает на наличие фосфорсодержащего органического соединения (ингибитора холинэстеразы) в исследуемой пробе.

Приготовление индикаторной смеси (см. Приложение 1, реактив 68).

Обнаружение фосфора в фосфорсодержащих ядохимикатах

Объектами химико-токсикологического анализа могут быть не только органы трупов и биологические жидкости, но и ядохимикаты в виде порошков, растворов, эмульсий и т. д. Прежде

чем приступить к анализу соответствующих объектов на наличие ядохимикатов, необходимо установить принадлежность их к определенному классу химических соединений.

Для установления принадлежности исследуемых веществ к фосфорсодержащим органическим соединениям проводят холинэстеразную пробу и определяют наличие фосфора в этих соединениях. Чтобы определить наличие фосфора в исследуемых соединениях вначале их подвергают минерализации. Затем в минерализатах определяют соединения фосфора с помощью соответствующих реакций.

Минерализация фосфорсодержащих органических соединений.

Для этой цели может быть использовано несколько методов: метод минерализации оксидом кальция, смесью концентрированных серной и азотной кислот, смесью карбоната натрия и пероксида натрия и другие методы. Ниже описан один из этих методов.

Минерализация карбонатом натрия и пероксидом натрия.

В тигель вносят 0,2—0,3 г смеси, состоящей из двух частей безводного карбоната натрия и пяти частей пероксида натрия, и 0,005—0,010 г исследуемого вещества. Если на исследование поступают растворы фосфорсодержащих органических соединений или вытяжки из соответствующих объектов, то к смеси карбоната и пероксида натрия прибавляют несколько капель исследуемой жидкости. Тигель осторожно нагревают до выпаривания жидкости. После этого усиливают нагревание тигля и нагревают его до тех пор, пока не расплавится смесь. Затем тигель охлаждают, его содержимое переносят в небольшую фарфоровую чашку, прибавляют немного карбоната натрия и 10 мл воды. Полученную смесь хорошо растирают и фильтруют.

В зависимости от состава исследуемого вещества в минерализатах могут быть фосфаты, арсенаты, сульфаты и галогениды.

Для обнаружения фосфора образовавшиеся фосфат-ионы переводят в молибденовую синь. Этой реакции мешает наличие арсенатов в растворе. Для удаления арсенатов минерализат подкисляют соляной кислотой до $\text{pH}=0,5$. Затем пропускают сероводород. При наличии арсенатов выпадает желтый осадок (или образуется муть) сульфида мышьяка, который отфильтровывают. Фильтрат используют для обнаружения фосфат-ионов.

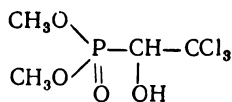
Обнаружение фосфат-ионов. В пробирку вносят 3—5 капель минерализата (свободного от арсенатов) и прибавляют 5 капель раствора молибдата аммония. Смесь подкисляют 10 %-м раствором азотной кислоты. При наличии фосфат-ионов появляется желтая окраска. К этому раствору прибавляют 3—5 капель насыщенного водного раствора гидрохлорида бензидина. Затем прибавляют 10 %-й раствор аммиака до щелочной реакции (по лакмусу). При наличии фосфат-ионов в минерализате появляется синяя окраска.

Приготовление раствора молибдата аммония (см. Приложение 1, реактив 70).

Кроме реакции образования молибденовой сини для обнаружения фосфора в фосфорсодержащих органических соединениях могут быть использованы реакции, предложенные Вельхом и Вестом, которые описаны в специальной литературе.

§ 5. ХЛОРОФОС

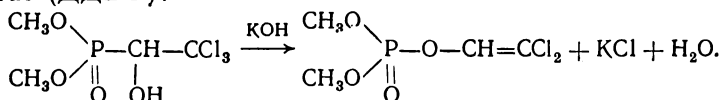
Хлорофос (дилокс, диптерекс, рицифон, тувон, трихлорофон) — 0,0-диметил-(2, 2, 2-трихлор-1-оксиэтил)-фосфонат — принадлежит к широко применяемым в сельском хозяйстве фосфорорганическим соединениям (ФОС).



Хлорофос — белый кристаллический порошок (т. пл. 84 °С). Он растворяется в воде, бензоле, хлороформе и других органических растворителях, хуже — в парафиновых углеводородах.

Хлорофос медленно разлагается в кислой среде и более быстро — в щелочной. Он относительно быстро разлагается в разбавленных растворах на свету. При разложении хлорофоса в кислой среде образуется метиловый спирт и О-метил-(2, 2, 2-трихлор-1-оксиэтил)-фосфорная кислота.

В щелочной среде при разложении хлорофоса образуется довольно токсичное соединение О,О-диметил-О-(2,2-дихлорвинил)-фосфат (ДДВФ):



В растворах продукты разложения хлорофоса подвергаются дальнейшим превращениям. Разрушение хлорофоса усиливается в присутствии окислителей, а также железа. Поэтому этот препарат нельзя хранить в железной таре.

Технический хлорофос — это кристаллическая или пастообразная масса, содержащая около 80 % действующего вещества. При хранении кристаллизуется. Этот препарат выпускается в виде 80 %-го смачивающего порошка или в виде гранул. Он применяется как контактный или кишечный инсектицид для обработки садов, виноградников, зерновых, бахчевых и др. 0,1—0,3 %-й раствор хлорофоса применяется для борьбы с мухами, паразитами человека и животных, для обработки жилых помещений и т. д.

Хлорофос относится к ядохимикатам средней токсичности. Проявляет раздражающее действие на кожу, понижает активность холинэстеразы в крови. Более выраженный холинэстеразный эффект имеет продукт разложения хлорофоса — ДДВФ. При хронических отравлениях хлорофосом наблюдается нарушение функции печени, заболевание сердечно-сосудистой системы и др.

Выделение хлорофоса из биологического материала. В колбу вместимостью 500 мл вносят 100 г измельченного биологического

материала и 150 мл воды, подкисленной серной кислотой до $\text{pH}=2,0\ldots 2,5$. Смесь оставляют на 2 ч, часто перемешивая, затем процеживают через марлю. К биоматериалу еще два раза прибавляют воду, подкисленную до $\text{pH}=2,0\ldots 2,5$ (по 75 мл) и каждый раз настаивают по 1 ч, а затем сливают водные вытяжки.

Объединенные кислые водные вытяжки центрифугируют. Центрифугат переносят в делительную воронку, прибавляют 30 мл хлороформа и смесь взбалтывают 10 мин. Хлороформную вытяжку сливают. Хлорофос из кислой водной вытяжки еще 4 раза экстрагируют хлороформом (по 30 мл).

Хлороформные вытяжки соединяют и выпаривают при комнатной температуре досуха. Сухой остаток растворяют в 5 мл воды, затем раствор фильтруют через бумажный фильтр. Фильтрат используют для обнаружения хлорофоса.

Обнаружение хлорофоса

Для обнаружения хлорофоса применяют цветные реакции, холинэстеразную пробу и метод хроматографии.

Реакция с пиридином и щелочью (реакция Фудживара). В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора, 1 мл пиридина и 1 мл 30 %-го раствора гидроксида натрия. Смесь нагревают на кипящей водяной бане 5 мин. При наличии хлорофоса в пробе появляется красная или розовая окраска. Предел обнаружения: 10 мкг хлорофоса.

Эту реакцию дает также ряд хлорсодержащих соединений алифатического ряда (см. гл. IV, § 14).

Реакция с резорцином. В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора, 2 капли 1 %-го раствора резорцина в 20 %-м растворе карбоната натрия или 1 %-м растворе гидроксида натрия. Через 10 мин появляется розовая окраска, а через 15—30 мин наблюдается желто-зеленая флуоресценция раствора. Окраска и флуоресценция раствора достигают максимума через 1—2 ч после прибавления реактивов к исследуемому раствору. Через 4—6 часов розовая окраска переходит в оранжевую, а затем в желтую. Флуоресценция раствора сохраняется в течение нескольких суток. Предел обнаружения: 40 мкг хлорофоса в пробе.

Для обеспечения возможности протекания реакции pH должно равняться 9—11.

Реакция образования изонитрила. В пробирку вносят 0,01—0,03 г исследуемого вещества и 1 мл этилового спирта. Смесь взбалтывают, затем прибавляют 2 мл 10 %-го спиртового раствора гидроксида натрия и 1 каплю анилина. При нагревании смеси ощущается характерный запах изонитрила.

Реакция неспецифична. Ее дают хлороформ, ДДВФ и некоторые другие хлорсодержащие вещества.

Реакция с о-толидином. В фарфоровую чашку вносят 0,2—0,5 мл водного или спиртового раствора исследуемого вещества,

1 мл 0,5 %-го раствора *о*-толидина в ацетоне и 1 мл смеси растворов пероксида водорода и гидроксида натрия. В присутствии хлорофоса появляется желтая или оранжевая окраска.

Эту реакцию дают метафос, тиофос и др.

Приготовление смеси пероксида водорода и щелочи (см. Приложение 1, реактив 71).

Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином. В пробирку вносят 1—10 капель исследуемого раствора и 2 капли 1 н. раствора гидроксида натрия. Через 20 мин прибавляют 1 каплю 0,1 %-го раствора 2,4-динитрофенилгидразина в 4 н. растворе соляной кислоты. Пробирку выдерживают в кипящей водяной бане 30 мин. После этого смесь охлаждают, прибавляют 1 каплю 4 н. раствора гидроксида натрия и 0,5 мл этилового спирта. При наличии хлорофоса в пробе появляется синяя или сине-фиолетовая окраска.

Эту реакцию дают ДДВФ, тиофос и др.

Реакция с ацетоном. В пробирку вносят 0,1—0,5 мл раствора исследуемого вещества в этиловом спирте, прибавляют 1 мл ацетона и 0,5 мл 0,5 н. спиртового раствора гидроксида натрия. При наличии хлорофоса в пробе через 5—15 мин появляется розовая окраска, переходящая в оранжевую.

Холинэстеразная проба. Хлорофос понижает активность ацетилхолинэстеразы, которая теряет способность разлагать ацетилхолин. Выполнение этой пробы описано выше (см. гл. VIII, § 4).

Обнаружение хлорофоса методом хроматографии. На пластинку, покрытую тонким слоем силикагеля КСК, закрепленным гипсом, наносят каплю спиртового раствора исследуемого вещества и каплю раствора «свидетеля». Пятна подсушивают на воздухе. Затем пластинку вносят в камеру, насыщенную парами системы растворителей (смесь равных объемов *n*-гексана и ацетона). После того как система растворителей поднимется на пластинке на 10 см выше линии старта, пластинку вынимают из камеры, подсушивают на воздухе и опрыскивают смесью 2 %-го водного раствора резорцина и 10 %-го раствора карбоната натрия, взятых в соотношении 2 : 3. Подсушенную пластинку нагревают 7—10 мин в сушильном шкафу при 100 °С. При этом пятна на пластинке приобретают оранжевую окраску.

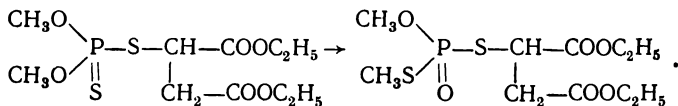
§ 6. КАРБОФОС

Карбофос (малатион, фосфотион, фос-
тион и др.) — 0,0-диметил-S-(1,2-дикар-
бэтоксиэтил)-дитиофосфат — относит-
ся к ядохимикатам, принадлежащим к
органическим соединениям фосфора (производным дитиофос-
форной кислоты).

Карбофос — бесцветная жидкость (т. кип. 156—157 °С при 0,09 кПа) с характерным неприятным запахом. Он слабо раст-

воряется в воде, хорошо — в большинстве органических растворителей, кроме предельных углеводов.

При продолжительном нагревании (около 150 °С) карбофос изомеризуется, превращаясь в тиоловый изомер:



Карбофос медленно гидролизруется водой. Гидролиз ускоряется в присутствии кислот и щелочей. Карбофос при длительном контакте с железом разлагается и теряет инсектицидные свойства.

Технический препарат представляет собой темно-бурую жидкость с неприятным запахом, содержит примеси диэтилдитиофосфорной кислоты, ксилола и др.

Карбофос выпускается в виде концентрата эмульсии, содержащего 30—60 % действующего вещества. Применяется в качестве контактного инсектицида и акарицида для борьбы с тлей, клещами на плодовых деревьях и полевых культурах и др.

В организме карбофос окисляется с образованием малаоксона, обладающего выраженной антихолинэстеразной активностью. При отравлении карбофосом появляются слюнотечение, рвота, понос, одышка, цианоз и т. д.

Выделение карбофоса из биологического материала. В колбу вместимостью 500 мл вносят 100 г мелкоизмельченного биологического материала, прибавляют воду до получения кашицеобразной массы и 100 мл хлороформа. Содержимое колбы оставляют на 4 ч при частом взбалтывании. Затем отделяют хлороформную вытяжку, а биологический материал еще 2 раза настаивают с хлороформом (порциями по 50 мл) в течение 2 ч при частом взбалтывании. Хлороформные вытяжки соединяют, фильтруют и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 10 мл хлороформа. В полученном растворе определяют наличие карбофоса.

Обнаружение карбофоса

Для обнаружения карбофоса применяют цветные реакции и метод хроматографии в тонком слое сорбента.

Реакция с диазотированной сульфаниловой кислотой. Несколько миллилитров хлороформного раствора или хлороформной вытяжки вносят в пробирку и жидкость выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 2 мл воды, 1 мл раствора диазотированной сульфаниловой кислоты и 0,5 мл 5 %-го раствора гидроксида натрия. Появление вишнево-красной окраски указывает на наличие карбофоса в исследуемом растворе.

Приготовление диазотированной сульфаниловой кислоты (см. Приложение 1, реактив 52).

Реакция с реактивом Марки. В фарфоровую чашку вносят несколько миллилитров хлороформного раствора исследуемого препарата, который выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 5—10 капель реактива Марки. Появление оранжевой окраски, которая через некоторое время переходит в темно-коричневую, указывает на наличие карбофоса в исследуемом растворе.

Выполнению этой реакции мешает эмульгатор ОП-7, который содержится в технических препаратах карбофоса и в некоторых других ядохимикатах.

Приготовление реактива Марки (см. Приложение 1, реактив 36).

Обнаружение карбофоса методом хроматографии. На пластинку, покрытую тонким слоем силикагеля КСК, закрепленным гипсом, наносят каплю раствора исследуемого вещества и каплю раствора «свидетеля» (0,01 %-го раствора карбофоса в хлороформе). Пластинку подсушивают на воздухе, а затем вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами смеси *n*-гексана и ацетона (2 : 1). После того как система растворителей поднимется на пластинке на 10 см выше линии старта, пластинку вынимают из камеры, подсушивают на воздухе и опрыскивают раствором бромтимолового синего, содержащим нитрат серебра. После подсушивания пластинки на воздухе ее вносят на 20 мин в термостат, нагретый до 60 °С. После указанного времени пластинку охлаждают и для обесцвечивания фона опрыскивают 10 %-м раствором уксусной кислоты. При наличии карбофоса и ряда других фосфорсодержащих органических соединений на желтом фоне пластинки появляются лилового цвета пятна.

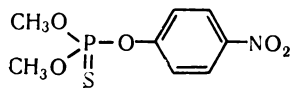
Этим способом можно обнаружить и ряд других ядохимикатов (метафос, фосфамид и др.).

Приготовление раствора бромтимолового синего, содержащего нитрат серебра (см. Приложение 1, реактив 66).

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 13).

§ 7. МЕТАФОС

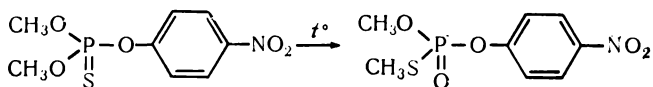
Метафос (метилпаратион, вофатокс, метацид, фолидол) — 0,0-диметил-0-(4-нитрофенил)-тиофосфат — является ядохимикатом, принадлежащим к органическим соединениям фосфора (производным тиофосфорной кислоты).



Метафос — белое кристаллическое вещество (т. пл. 35—36 °С). Слабо растворяется в воде (при 25 °С в 1 л воды растворяется 55 мг препарата) и парафиновых углеводородах, хорошо растворяется в большинстве других органических растворителей.

При гидролизе метафоса в воде образуется *p*-нитрофенол и диметилтиофосфорная кислота. В щелочной среде скорость гидролиза метафоса увеличивается. В растениях он гидролизует-

ся быстрее, чем в воде. При нагревании до 140—160 °С метафос почти полностью превращается в тиоловый изомер:



Технический метафос представляет собой желтую или коричневую жидкость с неприятным запахом. Он содержит примеси *p*-нитрофенола, триметилтиофосфата и др. Метафос выпускается в виде 2,5 %-го дуста, 20 %-го концентрата эмульсии и 30 %-го смачивающегося порошка.

Метафос применяется как контактный инсектицид и акарицид для обработки плодовых деревьев, виноградников, зерновых, овощных и технических культур.

Метафос относится к сильнодействующим ядовитым веществам. Обладает резко выраженной токсичностью, местного действия не оказывает. При пероральном введении метафос быстро проникает в кровь. При отравлении метафосом уменьшается содержание гемоглобина, но увеличивается количество метгемоглобина в крови и т. д.

Выделение метафоса из биологического материала. Для этой цели применяют метод, который описан для выделения карбофоса из биологического материала.

Обнаружение метафоса

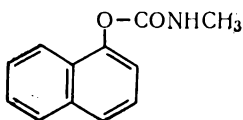
С целью обнаружения метафоса применяют реакцию с растворами *o*-дианизидина и пербората натрия ($\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), а также метод хроматографии в тонком слое силикагеля.

Реакция с *o*-дианизидином и перборатом натрия. В пробирку вносят 1 мл ацетонового раствора исследуемого вещества, прибавляют 0,5 мл 3 %-го свежеприготовленного ацетонового раствора *o*-дианизидина и 2 мл 1,25 %-го свежеприготовленного раствора пербората натрия. В зависимости от содержания метафоса через 5—30 мин раствор приобретает желтую или красноватую окраску. Если смесь реагирующих веществ довести до pH=10...11, то чувствительность реакции повышается в 3—4 раза.

Эту реакцию дают и другие фосфорсодержащие органические соединения (хлорофос, фосфамид, тиофос и др.).

Обнаружение метафоса методом хроматографии. Обнаружение метафоса с помощью этого метода производится так, как и карбофоса (см. гл. VIII, § 6).

§ 8. КАРБАРИЛ



Карбарил (севин, арилат, ветокс, динапон, карбамат, карботокс, севинокс и др.) — 1-нафтил-N-метилкарбамат — является представителем ариловых эфиров N-метилкарбаминовой кислоты.

Карбарил — белое кристаллическое вещество (т. пл. 142 °С) слабо растворимое в воде (менее 0,1 % при 20 °С), хорошо растворимое в большинстве органических растворителей. В нейтральных, кислых и щелочных растворах карбарил гидролизуеться. Одним из продуктов его гидролиза является 1-нафтол.

Этот препарат выпускается в виде 50—85 %-го смачивающегося порошка, дуста и гранул. Применяется как высокоэффективный инсектицид контактно-кишечного действия для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур и деревьев. В течение сезона его используют 1—2 раза, чередуя с такими препаратами, как фосфамид и др.

При длительном воздействии карбарила на организм нарушаются функции печени. Карбарил быстро всасывается из желудка. Через 5 мин после поступления карбарила в желудок он появляется в крови, а через 30 мин отмечается максимальное накопление его в органах. Через 2—3 сут после попадания в организм карбарил не обнаруживается в биоматериале. Метаболитом карбарила является 1-нафтол и ряд других соединений.

Выделение карбарила из биологического материала. 100 г измельченного биологического материала вносят в колбу вместимостью 500 мл, прибавляют воду до получения кашицеобразной массы, а затем прибавляют 100 мл бензола. Содержимое колбы настаивают 4 ч при периодическом взбалтывании. После этого бензольную вытяжку сливают с биологического материала, который еще 2 раза настаивают по 2 ч с новыми порциями бензола (по 50 мл). Бензольные вытяжки соединяют и фильтруют через бумажный фильтр. Профильтрованные объединенные бензольные вытяжки вносят в колбу, из которой под вытяжным шкафом на водяной бане отгоняют бензол до небольшого остатка. Неперегнавшийся остаток бензола переносят из колбы в фарфоровую чашку, которую помещают в вытяжной шкаф с хорошей тягой, и при комнатной температуре бензол выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 5 мл этилового спирта, полученный раствор используют для обнаружения карбарила.

Обнаружение карбарила

Для обнаружения карбарила применяют цветные реакции и метод хроматографии в тонком слое сорбента.

Реакция с пикриновой кислотой. На предметное стекло наносят каплю исследуемого раствора, который выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 1 %-го раствора пикриновой кислоты. Через 10—15 мин появляются темно-желтые кристаллы, собранные в пучки. При малом содержании карбарила в пробе кристаллы могут появляться только через 5—10 ч.

Реакция с 4-аминоантипирином. В пробирку вносят 1 мл спиртового раствора исследуемого вещества и 0,5 мл аммиачной буферной смеси. Пробирку закрывают пробкой с воздушным холодильником и нагревают на водяной бане (55—60 °С) в течение

ние 15 мин. После охлаждения жидкости прибавляют 3 капли 0,5 %-го раствора 4-аминоантипина и 5 капель раствора гексацианоферрата (II) калия. В присутствии карбарила появляется оранжево-красная окраска, которая при экстракции хлороформом переходит в органическую фазу.

Эту реакцию дает и 1-нафтол.

Приготовление аммиачной буферной смеси (см. Приложение 1, реактив 64).

Реакция со смесью хлорида меди и бромида натрия. В пробирку вносят 1 мл спиртового раствора исследуемого вещества и 0,4 мл 0,5 н. раствора гидроксида натрия. Пробирку закрывают пробкой с воздушным холодильником и нагревают на водяной бане (55 °С) в течение 10 мин. После охлаждения жидкости к ней прибавляют 0,5 н. раствор соляной кислоты до $\text{pH}=5\ldots 6$ и 1 мл свежеприготовленной смеси хлорида меди и бромида натрия.

Если в растворе присутствует карбарил, то при нагревании жидкости до 60 °С появляется красно-фиолетовая или сине-фиолетовая окраска. При взбалтывании этой жидкости с хлороформом окрашенное соединение переходит в слой органического растворителя. Эту реакцию дает и 1-нафтол.

Приготовление смеси хлорида меди и бромида натрия (см. Приложение 1, реактив 65).

Обнаружение карбарила методом хроматографии. На линию старта на хроматографической пластинке наносят каплю исследуемого раствора и каплю раствора «свидетеля» (0,01 %-го спиртового раствора карбарила). Пятна подсушивают на воздухе, а затем пластинку вносят в камеру для хроматографирования, на дно которой налит хлороформ. После того как жидкость поднимется на 10 см выше линии старта, пластинку вынимают из камеры, подсушивают на воздухе и облучают УФ-светом. При наличии карбарила и его метаболита (1-нафтола) в пробе пятна их флуоресцируют. После облучения пластинки УФ-светом ее опрыскивают раствором диазотированной сульфаниловой кислоты. При этом пятна на пластинке приобретают красную окраску.

Приготовление диазотированной сульфаниловой кислоты (см. Приложение 1, реактив 52).

Приготовление пластинок (см. Приложение 2, способ 14).

§ 9. ГРАНОЗАН

Гранозан представляет собой смесь, содержащую 2 % этилмеркурхлорида, 1 % красителя, 1 % минерального масла и наполнитель. Отечественной промышленностью выпускаются и другие ядохимикаты, в состав которых входит этилмеркурхлорид. Такими препаратами являются меркуран и меркургексан. Зарубежные фирмы также выпускают ядохимикаты, содержащие этилмеркурхлорид.

Гранозан применяется как фунгицид и бактерицид для предпосевной обработки семян зерновых, бобовых и других культур.

Гранозан обладает кожно-резорбтивным действием. Он кумулируется в организме. Пары гранозана в 2 раза токсичнее паров ртути. При отравлении гранозаном уменьшается содержание эритроцитов в крови, отмечается белковая и жировая дистрофия печени. При нанесении гранозана на кожу появляются язвы и воспалительный инфильтрат.

Предельно допустимая концентрация гранозана в воздухе рабочей зоны $0,005 \text{ мг/м}^3$ (по ртути). Остаточные количества гранозана в пищевых продуктах не допускаются.

Основным действующим веществом гранозана и других указанных выше препаратов является этилмеркурхлорид $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{—Hg—Cl}$. Он представляет собой белое кристаллическое вещество (т. пл. 192°C) со специфическим запахом. Этот препарат слабо растворяется в воде, лучше — в горячем этиловом спирте, ацетоне и растворах щелочей. Этилмеркурхлорид легколетуч.

Ниже приведены методы обнаружения и количественного определения гранозана по этилмеркурхлориду.

Выделение этилмеркурхлорида из внутренних органов трупов и объектов растительного происхождения. В колбу вместимостью 250 мл вносят 25 г тщательно измельченного биологического материала (печень, почки) или такое же количество объектов растительного происхождения (зерно, крупа, мука и др.), прибавляют 50 мл 3 н. раствора соляной кислоты. Смесь оставляют на 30—60 мин при периодическом взбалтывании содержимого колбы. Затем содержимое колбы подвергают центрифугированию. Надосадочную жидкость сливают, а твердые частицы исследуемого объекта еще раз настаивают с 3 н. раствором соляной кислоты, как указано выше, а затем содержимое колбы центрифугируют. Кислые надосадочные жидкости соединяют и 2 раза взбалтывают с хлороформом (по 10 мл) в течение 5 мин. Хлороформные вытяжки соединяют и подвергают исследованию на наличие этилмеркурхлорида методом хроматографии.

Выделение этилмеркурхлорида из мочи. В делительную воронку вносят 50 мл мочи и 5 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь оставляют на 30 мин при периодическом взбалтывании. Затем прибавляют 10 мл хлороформа и взбалтывают 5 мин, а потом отделяют хлороформную вытяжку. Водную фазу еще 2 раза взбалтывают с хлороформом по 10 мл. Хлороформные вытяжки соединяют и определяют в них наличие этилмеркурхлорида методом хроматографии.

Выделение этилмеркурхлорида из крови. В колбу вместимостью 100 мл вносят 2 мл крови и 5 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия. Колбу нагревают на кипящей водяной бане в течение 5—10 мин до получения однородной жидкости. После охлаждения в колбу вносят 20 мл концентрированной соляной кислоты и смесь оставляют на 10—15 мин при частом перемешивании. Далее смесь подвергают центрифугированию. Центрифугат

переносят в делительную воронку и дважды взбалтывают с хлороформом (по 10 мл) в течение 5 мин. Соединенные хлороформные вытяжки используют для обнаружения этилмеркурхлорида при помощи метода хроматографии.

Обнаружение этилмеркурхлорида

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения этилмеркурхлорида применяют пробу с медной проволокой или с медными пластинками и метод хроматографии в тонком слое сорбента.

Проба с медной проволокой основана на способности металлической меди вытеснять ртуть из этилмеркурхлорида. При погружении хорошо очищенной медной проволоки или медной пластинки в раствор, содержащий этилмеркурхлорид, последний разлагается. Выделившаяся при этом ртуть откладывается на металлической меди в виде серого налета. Для обнаружения в сером налете ртути ее переводят в иодид, а затем — в тетраиодмеркуриат меди (I) или производят возгонку.

Медную проволоку, на которой отложилась ртуть в виде серого налета, нагревают с несколькими кристалликами иода. При этом образуется желтоватого или красного цвета иодид ртути (II). От прибавления к иодиду ртути раствора иода в иодиде калия образуется тетраиодмеркуриат калия $K_2[HgI_4]$.

Находящийся в растворе избыток иодида калия с сульфатом меди (II) образует белый осадок иодида меди (I). Этот осадок с тетраиодмеркуриатом калия дает тетраиодмеркуриат меди (I) Cu_2HgI_4 , имеющий красную или оранжево-красную окраску. Появление этой окраски указывает на наличие ртути (этилмеркурхлорида) в исследуемом объекте. Распознаванию указанной окраски тетраиодмеркуриата меди (I) мешает иод, находящийся в растворе. Для связывания иода прибавляют сульфит натрия. Выделившуюся при этом иодистоводородную кислоту связывают гидрокарбонатом натрия.

Выполнение пробы. В стакан вместимостью 400—500 мл вносят 100 г исследуемого объекта (зерно, растительный материал и др.) и 8 кусков хорошо очищенной наждачной бумагой, свернутой в спираль медной проволоки длиной 10—12 см. В стакан приливают 150 мл 12 %-й соляной кислоты. Смесь нагревают до кипения, кипятят 10 мин и оставляют на сутки при комнатной температуре. После этого спирали вынимают из стакана и последовательно промывают водой, этиловым спиртом и диэтиловым эфиром. После каждой промывки спирали переносят на фильтровальную бумагу и высушивают на воздухе. При больших количествах ртути в исследуемых объектах на спиралях появляется серый налет. При малом количестве ртути этот налет может быть незаметным.

В тщательно вымытую и прокаленную в пламени газовой горелки пробирку длиной 10—12 см (диаметром 0,5—0,6 см)

вносят небольшой кристаллик сублимированного иода и 4 медные спирали. Сверху (1—2 см от верхнего края) пробирку обворачивают полоской фильтровальной бумаги, смоченной холодной водой (чтобы не улетучивалась ртуть при нагревании). Пробирку осторожно нагревают в пламени газовой горелки, все время вращая ее вокруг своей оси. После улетучивания иода продолжают нагревание пробирки до каления. После охлаждения пробирки из нее вынимают спирали, вносят кристаллик сублимированного иода и остальные 4 медные спирали. Пробирку нагревают, как указано выше, и наблюдают появление на ее стенках желтого или красного налета иодида ртути. Затем из пробирки вынимают медные спирали. В пробирку еще раз вносят кристаллик сублимированного иода и осторожно нагревают ее до исчезновения паров иода. При этом желтая модификация иодида ртути на стенках пробирки переходит в красную.

Возгон иодида ртути дважды обрабатывают раствором иода в иодиде калия (порциями по 2 мл). К полученному раствору прибавляют 3 мл смеси, состоящей из растворов сульфата меди, сульфита натрия и гидрокарбоната натрия. Появление красной или оранжево-красной окраски $\text{Cu}_2[\text{HgI}_4]$ указывает на наличие ртути в исследуемом объекте.

Приготовление сублимированного иода (см. Приложение 1, реактив 18).

Приготовление раствора иода (см. Приложение 1, реактив 69).

Приготовление смеси растворов сульфата меди, сульфита натрия и гидрокарбоната натрия (см. Приложение 1, реактив 72).

Обнаружение этилмеркурхлорида методом хроматографии. Этот метод основан на переведении этилмеркурхлорида в дитизонат и на последующем обнаружении дитизоната этилмеркурхлорида методом хроматографии в тонком слое сорбента. По данным некоторых авторов, при взаимодействии дитизона с этилмеркурхлоридом образуется дитизонат ртути, а не дитизонат этилмеркурхлорида.

Для обнаружения этилмеркурхлорида в соответствующих объектах (внутренние органы трупов, моча, кровь) методом хроматографии в тонком слое сорбента используются хлороформные вытяжки из этих объектов, получение которых описано выше.

5—10 мл хлороформной вытяжки из соответствующего объекта, содержащего этилмеркурхлорид, вносят в делительную воронку, прибавляют 20 мл ацетатного буферного раствора ($\text{pH}=4,5$), 10 мл воды и 1 мл раствора дитизона в хлороформе. Содержимое делительной воронки хорошо взбалтывают в течение 1 мин. После этого отделяют хлороформный слой. Взбалтывание водной фазы с новыми порциями хлороформного раствора дитизона (по 1 мл) проводят до тех пор, пока последняя порция раствора дитизона не перестанет изменять зеленую окраску на желтую. Хлороформные вытяжки соединяют, выпаривают в струе холодного воздуха. Сухой остаток растворяют в 0,5 мл хлороформа и определяют наличие этилмеркурхлорида методом хроматографии.

На хроматографическую пластинку наносят 2—3 капли хлороформного раствора сухого остатка и каплю раствора «свидетеля» (хлороформного раствора дитизоната этилмеркурхлорида). Пятна нанесенных на пластинку растворов подсушивают на воздухе, а затем пластинку вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами системы растворителей: *n*-гептана и хлороформа (2 : 5). При наличии дитизоната этилмеркурхлорида на пластинке обнаруживаются желтые пятна.

При помощи этого метода в 100 г исследуемого объекта можно обнаружить 0,1 мкг этилмеркурхлорида.

Приготовление раствора дитизона (см. Приложение 1, реактив 12).

Приготовление хлороформного раствора дитизоната этилмеркурхлорида (см. Приложение 1, реактив 67).

Приготовление хроматографических пластинок (см. Приложение 2, способ 11).

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие основные источники отравления ядохимикатами?
2. Как подразделяются ядохимикаты на группы в зависимости от их химического состава, назначения, путей поступления в организм и от характера действия?
3. Какие способы изолирования гексахлорциклогексана и гептахлора из объектов химико-токсикологического анализа и какие реакции применяются для их обнаружения?
4. Какие преимущества и недостатки фосфорсодержащих ядохимикатов?
5. Какое действие на холинэстеразу оказывают фосфорсодержащие ядохимикаты и как используется это свойство холинэстеразы для обнаружения представителей данного класса пестицидов?
6. Как выполняется холинэстеразная проба на фосфорсодержащие ядохимикаты?
7. Как определяются фосфорсодержащие ядохимикаты по наличию фосфора в их составе?
8. Как выделяется хлорофос из объектов химико-токсикологического анализа и как обнаружить его в вытяжках?
9. С помощью каких реакций производится обнаружение карбофоса и метафоса в вытяжках из биологического материала?
10. Как выделяется карбарил из биологического материала и с помощью каких реакций можно обнаружить его в вытяжках?
11. Какие применяются способы выделения гранозана из объектов химико-токсикологического анализа?
12. Какие способы обнаружения гранозана применяются в химико-токсикологическом анализе?

Глава IX

ВЕЩЕСТВА, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ НЕПОСРЕДСТВЕННО В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ

В предыдущих главах описаны методы химико-токсикологического анализа основных групп токсических веществ, обнаружение и количественное определение которых производится после выделения их из биологического материала. Только ограниченное число токсических веществ можно обнаружить и определить количественно непосредственно в биологическом материале. К числу таких веществ относится оксид углерода (II) и некоторые другие вещества.

§ 1. ОКСИД УГЛЕРОДА (II)

Оксид углерода (II) представляет собой газ без цвета и запаха. Смесь оксида углерода (II) с воздухом может быть взрывоопасной. При комнатной температуре взрывоопасны смеси, содержащие от 16 до 73 % оксида углерода (II).

Оксид углерода (II) образуется при неполном сгорании углеводородов, дерева, каменного угля и многих других горючих материалов. Оксид углерода (II) (угарный газ) содержится в выхлопных газах автомобилей, в газах, образующихся при неполном сгорании горючих материалов в неисправных печах, на кухнях и т. д. Оксид углерода (II) в больших количествах образуется при пожарах, взрывах и т. д. Отмечены случаи отравлений оксидом углерода (II) в плохо вентилируемых жилых помещениях с печным отоплением, на пожарах и т. д.

Оксид углерода (II) проникает в кровь через дыхательные пути, а затем с гемоглобином крови образует довольно прочное соединение — карбоксигемоглобин (COHb). Сродство оксида углерода (II) к гемоглобину в 300 раз больше, чем сродство кислорода к указанному оксиду.

В крови лиц, отравленных оксидом углерода (II), содержится гемоглобин и его соединения, к числу которых относятся: гемоглобин, не связанный с кислородом и оксидом углерода (II), или так называемый *дезоксигемоглобин* (Hb), *оксигемоглобин* (OHb) — гемоглобин, связанный с кислородом, и *карбоксигемоглобин* (COHb) — гемоглобин, связанный с оксидом углерода (II). Кроме того, в крови может содержаться некоторое количе-

ство метгемоглобина (MtHb). При отравлениях метгемоглобин не связывается с оксидом углерода (II).

В тканях мышц лиц, отравленных оксидом углерода (II), содержится дезоксигемоглобин (MHb), оксигемоглобин (OMHb) и карбоксигемоглобин (COMHb).

Обнаружение карбоксигемоглобина в крови является доказательством отравления оксидом углерода (II). Для обнаружения и количественного определения карбоксигемоглобина используются: спектроскопические, спектрофотометрические, фотоколориметрические, газо-хроматографические, химические и другие методы.

Спектрофотометрические и газо-хроматографические методы применяются главным образом для количественного определения карбоксигемоглобина в крови.

§ 2. СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЙ МЕТОД ОБНАРУЖЕНИЯ ОКСИДА УГЛЕРОДА (II) В КРОВИ

В крови лиц, отравленных оксидом углерода (II), не весь гемоглобин превращается в карбоксигемоглобин. Смерть наступает значительно раньше, чем достигается полное превращение оксигемоглобина в карбоксигемоглобин.

Карбоксигемоглобин можно обнаружить в крови спектроскопом, который является прибором для визуального спектрального определения ряда веществ, в том числе и карбоксигемоглобина.

При рассматривании крови спектроскопом наблюдаются линии и полосы, позволяющие сделать вывод о наличии или отсутствии карбоксигемоглобина.

Подлежащую исследованию кровь разбавляют водой до тех пор, пока не будет получен раствор, имеющий светло-розовую окраску. При спектроскопическом исследовании этого раствора четко видны соответствующие спектральные полосы.

Спектр оксигемоглобина крови OHb имеет две полосы поглощения между линиями Фраунгофера D и E при длинах волн 577—589 и 536—556 нм. Спектр карбоксигемоглобина COHb имеет две полосы поглощения при длинах волн 564—579 и 523—536 нм.

После прибавления одного объема свежеприготовленного раствора сульфида аммония $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ или других восстановителей (дитионит натрия $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и др.) к четырем объемам водного раствора исследуемой крови оксигемоглобин (OHb) превращается в дезоксигемоглобин Hb , в спектре которого имеется одна широкая полоса поглощения при 543—596 нм. Карбоксигемоглобин не восстанавливается сульфидом аммония и другими восстановителями. Поэтому после прибавления восстановителей полосы поглощения карбоксигемоглобина не исчезают.

Таким образом, после прибавления раствора сульфида аммония к крови, содержащей окси- и карбоксигемоглобин, сохраняются две полосы поглощения карбоксигемоглобина, но исчезают

полосы поглощения оксигемоглобина, а вместо них появляется широкая полоса поглощения дезоксигемоглобина. По наличию соответствующих полос поглощения в спектре крови делают вывод об отравлении оксидом углерода (II).

Спектральный метод оправдывает себя при исследовании крови, содержащей 10—30 % карбоксигемоглобина.

§ 3. ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ ОКСИДА УГЛЕРОДА (II) В КРОВИ

Описанные до настоящего времени химические методы обнаружения оксида углерода (II) в крови основаны на сравнении окрасок нормальной крови и крови, содержащей карбоксигемоглобин, которые возникают после прибавления соответствующих реактивов.

Кровь, содержащая карбоксигемоглобин, от прибавления перечисленных ниже реактивов не изменяет или только незначительно изменяет свою окраску, а нормальная кровь, не содержащая карбоксигемоглобина, под влиянием этих реактивов значительно изменяет свою окраску.

При выполнении всех описанных ниже реакций на наличие карбоксигемоглобина параллельно проводят два опыта. Для выполнения первого опыта берут нормальную кровь, для второго — кровь отравленных оксидом углерода (II). К пробам нормальной крови (не содержащей карбоксигемоглобина) и крови, содержащей карбоксигемоглобин, прибавляют одинаковые объемы реактивов и наблюдают изменения, которые произошли в обеих пробах под влиянием реактивов.

1. Реакция с раствором гидроксида натрия (проба Гоппе — Зейлера). К определенному объему крови прибавляют равный или двойной объем 30 %-го раствора гидроксида натрия. Кровь, содержащая карбоксигемоглобин, остается ярко-красной, а кровь, не содержащая карбоксигемоглобина, буреет.

Гнилостно измененная кровь под влиянием щелочи может приобретать ярко-красную окраску и в отсутствие карбоксигемоглобина за счет образования гемохромогена.

2. Реакция с сульфидом аммония (проба Сальковского — Катаяма). К 10 мл дистиллированной воды прибавляют 5 капель крови и 5 капель свежеприготовленного раствора сульфида аммония. Смесь осторожно взбалтывают, прибавляют 30 %-й раствор уксусной кислоты до слабокислой реакции и слегка взбалтывают. Кровь, содержащая карбоксигемоглобин, имеет малиново-красную окраску, а кровь, не содержащая карбоксигемоглобина, становится серо-зеленой.

3. Реакция с хинином и сульфидом аммония (проба Хорошкевича — Маркса). К 2 мл крови прибавляют 4 мл 8 %-го раствора гидрохлорида хинина и смесь кипятят непродолжительное время. После охлаждения смеси прибавляют 2—3 капли свежеприготовленного раствора сульфида аммония и сильно взбалтывают.

Кровь, содержащая карбоксигемоглобин, имеет светло-красную окраску, а кровь, не содержащая карбоксигемоглобина, приобретает грязноватую красно-бурую окраску.

4. Реакция с гексацианоферратом (III) калия (проба Бюркера). К 5 мл крови прибавляют воду до 500 мл и взбалтывают. К 5—10 мл полученного раствора крови прибавляют 5 капель 1 %-го раствора гексацианоферрата (III) калия $K_3[Fe(CN)_6]$. Кровь, в которой содержится карбоксигемоглобин, остается красной, а кровь, не содержащая карбоксигемоглобина, становится желтоватой.

5. Реакция с гексацианоферратом (III) калия и дихроматом калия (проба Сидорова). 1 мл крови разбавляют водой до 10 мл. К 2 мл полученного раствора крови прибавляют 3—5 капель 20 %-го раствора гексацианоферрата (III) калия и такой же объем 0,01 %-го раствора дихромата калия. Смесь крови и реактивов слегка взбалтывают. Кровь, содержащая карбоксигемоглобин, становится карминово-красной, а кровь, не содержащая карбоксигемоглобина, приобретает коричневато-зеленую окраску.

6. Реакция с гексацианоферратом (III) калия и уксусной кислотой (проба Ветцеля). К 10 мл крови прибавляют 90 мл воды. К 10 мл полученного раствора прибавляют 5 мл 20 %-го раствора гексацианоферрата (III) калия и 1 мл ледяной уксусной кислоты. Из крови, содержащей карбоксигемоглобин, выпадает вишнево-красный осадок, а из крови, не содержащей карбоксигемоглобина, — серовато-коричневый осадок.

7. Реакция с танином (проба Кункеля — Ветцеля). Кровь разбавляют пятикратным объемом дистиллированной воды. В пробирку вносят 5 мл этого раствора крови, прибавляют 15 мл 3 %-го водного раствора танина, а затем содержимое пробирки хорошо взбалтывают. Из крови, содержащей карбоксигемоглобин, выпадает светлый карминово-красный осадок, а из крови, не содержащей карбоксигемоглобина, выпадает серовато-коричневый осадок.

При выполнении этой реакции по Брюкери кровь разбавляют водой в 100 раз и прибавляют 5 капель 3 %-го водного раствора танина.

8. Реакция с формальдегидом (проба Либмана). К 5 мл неразбавленной крови прибавляют 5 мл формалина (40 %-й раствор формальдегида) и сильно взбалтывают. Кровь, содержащая карбоксигемоглобин, сохраняет красную окраску, а кровь, не содержащая карбоксигемоглобина, через несколько минут становится коричневато-черной.

Если для выполнения реакции применить 20 %-й раствор формальдегида, то изменение окраски происходит через 40—60 мин.

9. Реакция с ацетатом свинца (проба Рубнера). К 5 мл неразбавленной крови прибавляют 20 мл 5 %-го раствора основного ацетата свинца и в течение 1 мин сильно взбалтывают. Кровь, содержащая карбоксигемоглобин, сохраняет красную окраску,

а кровь, не содержащая карбоксигемоглобина, становится коричневатой.

10. Реакция с сульфатом меди (проба Залесского). К 1 мл крови прибавляют воду до 100 мл и хорошо взбалтывают. К 5 мл полученного раствора крови прибавляют 5 капель 10 %-го раствора сульфата меди. Смесь хорошо взбалтывают. Кровь, содержащая карбоксигемоглобин, становится пурпурно-красной, а кровь, не содержащая карбоксигемоглобина, приобретает зеленоватую окраску.

В литературе описаны и другие реакции обнаружения карбоксигемоглобина в крови.

Заключение о наличии карбоксигемоглобина в крови не должно базироваться на результате только одной из перечисленных выше реакций. О наличии карбоксигемоглобина в крови можно делать вывод только на основании результатов большинства этих реакций.

Следует иметь в виду, что перечисленные реактивы дают реакции с кровью, не содержащей карбоксигемоглобина. Кровь, содержащая карбоксигемоглобин, почти не изменяется под влиянием этих реактивов. При легкой степени отравления оксидом углерода (II) в крови содержится незначительное количество карбоксигемоглобина. Относительно большее количество гемоглобина у таких лиц не связано с оксидом углерода (II). Поэтому кровь, содержащая малые количества карбоксигемоглобина, с перечисленными реактивами будет давать такие же реакции, которые дает кровь, не содержащая карбоксигемоглобина.

В связи с этим описанные реакции малопригодны для обнаружения малых количеств карбоксигемоглобина в крови.

Метод микродиффузии. Карбоксигемоглобин можно обнаружить в крови при помощи метода микродиффузии, основанного на реакции с хлоридом палладия (см. гл. III, § 3).

§ 4. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОКСИДА УГЛЕРОДА (II) В КРОВИ

Содержание оксида углерода (II) в крови определяют по количеству карбоксигемоглобина. Для этой цели может быть использован спектрофотометрический метод, предложенный В. Ф. Крамаренко, Б. А. Собчуком и Т. Н. Гладышевской, который приведен в «Методических указаниях о количественном определении карбоксигемоглобина и карбоксимоглобина» (1974).

Поступивший в организм оксид углерода (II) связывается с дезокси- и оксигемоглобином, вследствие чего образуется карбоксигемоглобин (COHb). Метгемоглобин не связывается с оксидом углерода (II) в крови. Однако в лабораторных условиях при помощи дитионита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) или других восстановителей метгемоглобин можно перевести в дезоксигемоглобин.

В ряде источников литературы дитионит натрия встречается под названием «гидросульфит натрия».

Все перечисленные выше соединения гемоглобина (дезоксигемоглобин, оксигемоглобин и карбоксигемоглобин) можно обнаружить по их спектрам поглощения в видимой области в пределах длин волн от 450 до 620 нм. Спектры поглощения оксигемоглобина и карбоксигемоглобина незначительно отличаются друг от друга. В связи с этим спектральные характеристики указанных соединений трудно использовать для их количественного определения. Значительно отличаются друг от друга спектры поглощения дезоксигемоглобина и карбоксигемоглобина. Поэтому различие этих спектров используется для количественного определения карбоксигемоглобина в крови.

Для количественного спектрофотометрического определения оксида углерода (II) по карбоксигемоглобину готовят ряд растворов: раствор А — раствор исследуемой крови; раствор Б — раствор крови, содержащей смесь карбоксигемоглобина и дезоксигемоглобина; раствор В — раствор крови, в которой все формы гемоглобина (дезоксигемоглобин, оксигемоглобин и метгемоглобин) полностью переведены в карбоксигемоглобин.

Чтобы избежать частичного разложения карбоксигемоглобина работа с содержащими его растворами должна производиться вдали от естественных и искусственных источников света с минимальным доступом воздуха.

Приготовление раствора А. 1 мл исследуемой трупной крови, не содержащей сгустков, вносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и прибавляют фосфатный буферный раствор ($\text{pH}=7,38$). Жидкость взбалтывают и объем ее доводят фосфатным буферным раствором до 100 мл. Полученный при этом раствор крови должен быть прозрачным.

Приготовление раствора Б. Этот раствор готовят из раствора А непосредственно в кювете спектрофотометра перед измерением оптической плотности. С этой целью в кювету вносят раствор исследуемой крови (раствор А) в таком количестве, чтобы после закрытия кюветы крышкой между ней и жидкостью не было воздуха. К раствору А, внесенному в кювету, прибавляют 3—4 мг дитионита натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Содержимое кюветы тщательно перемешивают тонкой стеклянной палочкой. При этом оксигемоглобин и метгемоглобин восстанавливаются до дезоксигемоглобина, а карбоксигемоглобин с дитионитом натрия не реагирует. После прибавления дитионита натрия раствор должен быть прозрачным.

Приготовление раствора В. Этот раствор получают в специальном приборе, представленном на рис. 9. Применяемый для этой цели прибор состоит из колбы 1, закрытой пробкой, снабженной капельной воронкой 2 и отводной стеклянной трубкой для выхода оксида углерода (II) из колбы, четырех склянок Дрекселя (3, 4, 5, 6) и отводной трубки 7. Колбу и склянки Дрекселя соединяют между собой резиновыми трубками. При отсутствии склянок Дрекселя их можно заменить колбами вместимостью

50 мл, отверстия которых закрыты пробками, снабженными двумя стеклянными трубками.

В колбу 1 вносят 50 мл концентрированной серной кислоты, а в капельную воронку 2 — 10 мл муравьиной кислоты. В склянку 3 вносят 10 %-й раствор гидроксида натрия, в склянки 4 и 6 — дистиллированную воду, а в склянку 5 — раствор А исследуемой крови в фосфатной буферной смеси. В склянки 3, 4, 5 и 6 вносят столько жидкости, чтобы трубки погружались на 2 см в жидкость.

Из капельной воронки 2 в подогретую колбу 1 по каплям приливают муравьиную кислоту. Интенсивность выделения оксида углерода (II) регулируют скоростью приливания муравьиной кис-

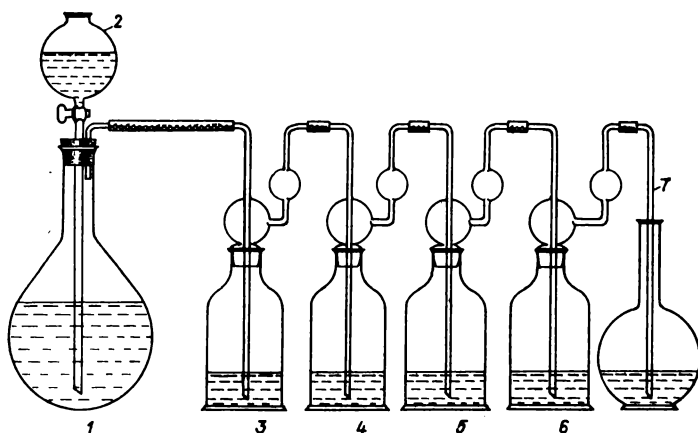


Рис. 9. Аппарат для насыщения крови оксидом углерода (II).

лоты. По мере расходования муравьиной кислоты выделение газа замедляется. В начале опыта для увеличения скорости выделения оксида углерода (II) колбу осторожно нагревают на небольшом пламени газовой горелки.

Учитывая высокую токсичность оксида углерода (II), при работе с ним необходимо соблюдать осторожность. Получение оксида углерода (II) и насыщение крови этим газом должно производиться в вытяжном шкафу с хорошей тягой.

Оксид углерода (II) из колбы 1 пропускают через склянки Дрекселя в течение 15 мин. За это время оксигемоглобин крови полностью превращается в карбоксигемоглобин. Однако при этом в растворе может оставаться некоторое количество метгемоглобина, который необходимо перевести в дезоксигемоглобин, а затем в карбоксигемоглобин. С указанной целью после пятиминутного пропускания оксида углерода (II) от прибора отсоединяют склянку 5, в которую вносят 5—7 мг дитионита натрия, и жидкость хорошо взбалтывают. (*Осторожно! Не вдыхать оксид углерода (II)!*). Затем склянку 5 присоединяют к прибору и в течение

5 мин пропускают оксид углерода (II). После насыщения оксидом углерода (II) раствор крови, содержащий карбоксигемоглобин, должен быть прозрачным.

При количественном определении оксида углерода (II) необходимо измерять оптическую плотность раствора крови, содержащего смесь карбоксигемоглобина и дезоксигемоглобина, а затем измерять оптическую плотность раствора крови, насыщенного оксидом углерода (II). Этот раствор не должен содержать дезоксигемоглобина, оксигемоглобина и метгемоглобина.

Дезоксигемоглобин имеет максимум светопоглощения при длине волны, равной 557 нм, а карбоксигемоглобин имеет 2 максимума светопоглощения при длинах волн 541 и 571 нм. При наложении спектральных кривых карбоксигемоглобина и дезоксигемоглобина на одном графике отмечается появление трех изобестиических точек (а, б, в) при длинах волн 550, 565 и 580 нм. В этих точках пересечения спектральных кривых оптические плотности растворов карбоксигемоглобина и дезоксигемоглобина одинаковы (рис. 10).

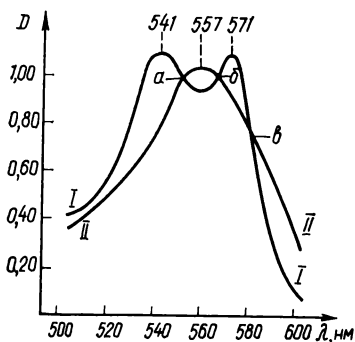


Рис. 10. Спектр поглощения карбоксигемоглобина (I) и дезоксигемоглобина (II).

Прежде чем приступить к определению карбоксигемоглобина спектрофотометрическим методом, на графике, на который нанесены спектры поглощения карбоксигемоглобина и дезоксигемоглобина, необходимо найти длину волны, при которой расстояние между обеими спектральными кривыми (карбоксигемоглобина и дезоксигемоглобина) будет наибольшим вблизи первого максимума поглощения карбоксигемоглобина (т. е. при длине волны, равной 541 нм). На основании экспериментальных данных эта наибольшая разница значений оптических плотностей растворов карбоксигемоглобина и дезоксигемоглобина имеет место при длине волны, равной 538 нм.

В кювету спектрофотометра с толщиной слоя жидкости 1 см вносят исследуемый раствор крови (раствор А), прибавляют 3—4 мг дитионита натрия и поступают так, как указано при описании способа получения раствора Б. Оптическую плотность этого раствора измеряют при длинах волн, равных 538 и 550 нм. Затем измеряют оптическую плотность раствора крови, в которой весь гемоглобин переведен в карбоксигемоглобин (раствор В) при длине волны, равной 538 нм. При измерении оптической плотности обоих растворов крови раствором сравнения является вода.

Приготовление сульфида аммония (см. Приложение 1, реактив 73).

Приготовление фосфатного буферного раствора для определения карбоксигемоглобина (см. Приложение 1, реактив 74).

Расчет содержания карбоксигемоглобина в исследуемой крови в процентах P производят по формуле

$$P = 100 - \frac{(D_{\text{сонь}} - D_{\text{нлсонь}}) \cdot 100}{D_{\text{нбл}} \cdot K},$$

где $D_{\text{сонь}}$ — оптическая плотность раствора В крови, дополнительно насыщенного оксидом углерода (II) (при 538 нм); $D_{\text{нлсонь}}$ — оптическая плотность раствора Б крови, обработанного дитионитом натрия, содержащего смесь дезокси- и карбоксигемоглобина (при 538 нм); $D_{\text{нбл}}$ — оптическая плотность раствора Б крови в изобестической точке (при 550 нм); K — коэффициент 0,372.

Величина ошибки определения карбоксигемоглобина в пределах концентраций от 3 до 20 % составляет $\pm 3\%$, при концентрациях свыше 20 % погрешность примерно равняется $\pm 5\%$.

Вариант метода спектрофотометрического определения карбоксигемоглобина в крови предложили Л. П. Букина и Л. И. Ушакова (Судебно-медицинская экспертиза, 1979, № 2). Предложенный ими вариант метода аналогичен описанному выше. Однако, согласно варианту метода, предложенного Л. П. Букиной и Л. И. Ушаковой, не требуется насыщения крови оксидом углерода (II) при каждом определении карбоксигемоглобина.

Судебно-медицинская оценка результатов количественного определения карбоксигемоглобина в крови по Г. А. Сыцянюк (Научно-исследовательский институт судебной медицины МЗ СССР) приведена ниже.

Содержание карбоксигемоглобина в крови зависит прежде всего от концентрации оксида углерода (II) во вдыхаемом воздухе и времени его воздействия. Концентрация карбоксигемоглобина в крови тем выше, чем выше парциальное давление оксида углерода (II) в альвеолярном воздухе по сравнению с парциальным давлением кислорода.

За один и тот же промежуток времени при прочих равных условиях в организм поступает оксида углерода (II) тем больше, чем больше минутный объем дыхания. Симптомы, обусловленные разной концентрацией карбоксигемоглобина в крови, тяжесть и исход отравления представлены ниже в табл. 9. Эти данные имеют ориентировочное значение.

Однако наблюдения и специальные исследования показывают, что соответствие между концентрацией карбоксигемоглобина и тяжестью отравления имеется не всегда. Это особенно отчетливо проявляется при групповых отравлениях.

Смертельная концентрация карбоксигемоглобина в крови составляет в среднем около 60 %, но может колебаться от 40 до 80 % и более. Это колебание обусловлено как влиянием внешних условий, так и особенностями организма.

Таблица 9

Зависимость симптомов отравления от количества карбоксигемоглобина в крови

| Соотношение между карбокси-гемоглобином и общим количеством гемоглобина, % | Симптомы отравления |
|--|---|
| 0—10 | Никаких симптомов. |
| 10—20 | Ощущение давления во лбу, может быть также легкая головная боль, расширение кожных кровеносных сосудов. |
| 20—30 | Головная боль, ощущение пульса в висках. |
| 30—40 | Сильная головная боль, слабость, головокружение, туман перед глазами, тошнота и рвота, коллапс. |
| 40—50 | Те же симптомы, коллапс более вероятен, учащение дыхания и пульса. |
| 50—60 | Учащение дыхания и пульса, кома, прерываемая временами судорогами, чейнстоковское дыхание. |
| 60—70 | Те же симптомы, ослабление дыхания и сердечной деятельности, может наступить смерть. |
| 70—80 | Слабый пульс, замедление дыхания, остановка дыхания, и смерть. |

Более подробно судебно-медицинская оценка результатов количественного определения карбоксигемоглобина приведена в упомянутых выше «Методических указаниях о количественном определении карбоксигемоглобина и карбоксимоглобина».

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие пути проникновения оксида углерода (II) в организм при отравлениях?
2. Что образуется при взаимодействии оксида углерода (II) с гемоглобином?
3. Что такое дезоксигемоглобин, оксигемоглобин и метгемоглобин и как они взаимодействуют с оксидом углерода (II)?
4. Какие основные симптомы отравления оксидом углерода (II)?
5. При каком содержании карбоксигемоглобина в крови человека может наступить смерть?
6. С помощью каких методов можно обнаружить карбоксигемоглобин в крови?
7. На чем основано обнаружение карбоксигемоглобина в крови при помощи качественных реакций? Почему необходимо параллельно проводить пробы с кровью, не содержащей оксида углерода (II)?
8. В чем заключается обнаружение карбоксигемоглобина методом микродиффузии?
9. Как производится количественное определение карбоксигемоглобина методом спектрофотометрии в УФ-области?

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РЕАКТИВОВ

1. **Барбитуровая кислота** (раствор в пиридине). В колбу вносят 3 г барбитуровой кислоты, прибавляют 15 мл свежеперегнанного пиридина и 3 мл концентрированной соляной кислоты. Содержимое колбы хорошо взбалтывают, прибавляют воду до 50 мл и фильтруют. Этот реактив должен быть свежеприготовленным.

2. **Баритовая вода**. 5 г гидроксида бария взбалтывают со 100 мл свежeproкипяченной, а затем охлажденной дистиллированной воды. Этот раствор должен быть свежеприготовленным.

3. **Бромная вода**. Этот реактив представляет собой насыщенный раствор брома в воде. В склянку с притертой пробкой вносят 3 г брома и 100 мл воды. Смесь интенсивно взбалтывают и оставляют на несколько часов для разделения слоев жидкостей. Верхний прозрачный слой жидкости сливают в склянку из оранжевого стекла с притертой пробкой. Реактив сохраняют в защищенном от света месте.

4. **Бумага иодкрахмальная**. Небольшое количество рисового или картофельного крахмала тщательно перемешивают с небольшим количеством воды. Полученную суспензию малыми порциями вливают в кипящую воду, перемешивают стеклянной палочкой и продолжают кипятить до получения прозрачного раствора. К охлажденному раствору крахмала прибавляют немного чистого иодида калия. Этим раствором пропитывают полоски фильтровальной бумаги, которые затем высушивают.

5. **Бумага, пропитанная ацетатом свинца**. К 5%-му раствору ацетата свинца прибавляют 5%-й раствор гидроксида натрия до растворения образующегося осадка. В полученный раствор на 1—2 мин погружают полоски фильтровальной бумаги, которые затем высушивают на воздухе.

6. **Бумага, пропитанная бензидином**. Приготавливают раствор, содержащий 0,286 г ацетата меди в 100 мл воды (раствор А), и насыщенный раствор ацетата бензидина. К 47,5 мл насыщенного раствора ацетата бензидина прибавляют 52,5 мл воды (раствор Б). Затем смешивают равные объемы растворов А и Б. В этой жидкости смачивают полоски фильтровальной бумаги, которые высушивают на воздухе.

7. **Бумага, пропитанная раствором бромиды или хлорида ртути (II)**. Нарезанные кусочки фильтровальной бумаги пропитывают 5%-м спиртовым раствором бромиды или хлорида ртути (II). Затем эту бумагу высушивают при комнатной температуре (в вытяжном шкафу) и сохраняют в склянке с притертой пробкой в темном прохладном месте. Бумагу можно применять в качестве реактива не более одного месяца со дня приготовления.

8. **Вата, пропитанная раствором ацетата свинца**. К 10 г основного ацетата свинца прибавляют 100 мл воды, а затем по каплям прибавляют уксусную кислоту до получения прозрачного или слегка опалесцирующего раствора. Этим раствором смачивают гигроскопическую вату, которую высушивают на воздухе. Высушенную вату сохраняют в склянке с притертой пробкой.

9. **Гидроксотибиат калия** (раствор). В 100 мл горячей воды растворяют 2,2 г гидроксотибиата калия. Полученный раствор кипятят в течение 2 мин. После охлаждения к раствору прибавляют 3,5 мл 6 н. раствора гидроксида калия. Жидкость оставляют на сутки, а затем фильтруют.

10. Гипохлорит натрия. Для приготовления гипохлорита натрия описано несколько способов:

а) в ступку вносят 20 г хлорной извести, прибавляют 100 мл холодной воды и хорошо смешивают, затем прибавляют 500 мл 5%-го раствора карбоната натрия. Жидкость хорошо перемешивают и оставляют на некоторое время. Прозрачную жидкость сливают с осадка и фильтруют.

б) через 5%-й раствор гидроксида натрия пропускают газообразный хлор до насыщения раствора этим газом.

11. Диниодокупрат калия (в растворе иода). В 3 мл воды растворяют 0,3 г сульфата меди, прибавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты и 3 г иодида калия. Жидкость взбалтывают и прибавляют воду до 10 мл. Через сутки с осадка сливают жидкость и применяют ее в качестве реактива, представляющего собой смесь раствора иода и диниодокупрата калия ($K[CuI_2]$).

12. Дитизон (раствор в хлороформе или в четыреххлористом углероде). Дитизон (дифенилтиокарбазон) представляет собой кристаллы в виде тонких игол сине-черного цвета с фиолетовым оттенком. В воде он практически нерастворим. Легко растворяется в органических растворителях. В растворах дитизон проявляет способность к кето-енольной таутомерии.

Товарный дитизон может содержать примеси дифенилтиокарбадиазона (продукт окисления дитизона), дитизонатов некоторых металлов и других веществ. Окраска этих примесей мешает обнаружению ионов металлов с помощью дитизона. Поэтому перед приготовлением раствора дитизона его подвергают очистке.

В 150 мл хлороформа или четыреххлористого углерода растворяют 0,2 г дитизона и через 5—10 мин фильтруют. Фильтрат собирают в делительную воронку вместимостью 500 мл, прибавляют 50 мл 3 н. раствора аммиака и взбалтывают. При этом водный слой, содержащий аммонийную соль дитизона, приобретает желтую или оранжевую окраску, а хлороформный слой, в котором содержится дифенилтиокарбадиазон, — коричневую или красно-бурую окраску. Затем от хлороформного слоя отделяют водную фазу и взбалтывают ее с новыми порциями хлороформа до тех пор, пока водный слой не будет иметь неизменяющуюся желтую окраску. После этого отделяют водную фазу и к ней (при охлаждении льдом) прибавляют 2—3 г аскорбиновой кислоты и 4 н. раствор серной кислоты до $pH=3..4$. Выделившийся при этом дитизон из водной фазы несколько раз экстрагируют хлороформом (по 15 мл). Экстракцию дитизона новыми порциями хлороформа проводят до тех пор, пока последняя хлороформная вытяжка не перестанет окрашиваться в зеленый цвет. После этого хлороформные вытяжки соединяют и доводят их хлороформом до 200 мл. Этот раствор, содержащий 0,1 % дитизона, имеет зеленую окраску. Его сохраняют в холодном месте в склянке из темного стекла. На поверхность хлороформного раствора дитизона наносят слой 0,2 н. раствора серной кислоты толщиной 0,5 см.

13. Дихромат калия (раствор). К 0,37 г дихромата калия прибавляют 15 мл воды. После растворения дихромата калия осторожно прибавляют 28 мл концентрированной серной кислоты. Раствор охлаждают и прибавляют воду до 65 мл.

14. Диэтилдитиокарбамат свинца (раствор в хлороформе). К 0,5 г ацетата свинца прибавляют воду до его растворения. К полученному раствору прибавляют 25 мл 10 %-го раствора нитрата калия. Смесь этих растворов переносят в делительную воронку и прибавляют 50 мл 1 %-го раствора диэтилдитиокарбамата аммония (или натрия). Содержимое делительной воронки несколько раз взбалтывают с новыми порциями хлороформа (по 50 мл) до тех пор, пока осадок не растворится и не перейдет полностью из водной фазы в хлороформный слой. Полученные при этом хлороформные вытяжки соединяют, доводят хлороформом до 250 мл, фильтруют и применяют в качестве реактива.

15. Диэтилдитиокарбамат серебра (раствор в пиридине). В 200 мл воды растворяют 3 г диэтилдитиокарбамата натрия. К этому раствору прибавляют 50 мл 7 %-го раствора нитрата серебра. Выпавший желтый осадок отфильтровывают через воронку Бюхнера и высушивают между листами филь-

травальной бумаги. Из этого осадка готовят 0,5 %-й раствор в пиридине. Полученный раствор годен к употреблению 10 сут. Его сохраняют в прохладном месте в склянке из темного стекла.

16. Иодид калия (раствор в серной кислоте и этиловом спирте). К 3 г иодида калия прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, 5 мл этилового спирта (96°) и 8 мл воды.

17. Иодид меди (I) (суспензия). В 100 мл воды растворяют 21,2 г иодида калия. К этому раствору прибавляют 100 мл 16 %-го раствора сульфата меди(II). Образовавшийся осадок иодида меди (I) отстаивают, а затем осторожно сливают жидкость. Осадок несколько раз взбалтывают с водой, затем с 2 н. раствором сульфата натрия и снова с водой. Осадок, отмытый от иода, промывают насыщенным раствором сульфата натрия для коагуляции частичек этого осадка. Жидкость с осадка переносят на бумажный фильтр. Осадок на фильтре промывают водой, а затем переносят в цилиндр, прибавляют 100 мл воды и взбалтывают. Полученную таким образом суспензию иодида меди (I) сохраняют в склянке из темного стекла.

18. Иод сублимированный. В фарфоровой ступке растирают 1 г иодида калия, 2 г оксида кальция и 6 г иода. Смесь переносят в тонкостенный стакан и помещают его на песочную баню. Стакан накрывают часовым стеклом, наливают на него небольшое количество воды, а затем нагревают. При этом иод возгоняется и оседает на охлажденном водой стекле в виде игольчатых кристаллов. Сублимированный иод хранят в эксикаторе над хлоридом кальция. Шлиф эксикатора не следует смазывать вазелином.

19. Иод дважды сублимированный. В фарфоровой ступке тщательно растирают 1 г иодида калия, 2 г оксида кальция и 6 г иода, очищенного путем однократной сублимации. Смесь переносят в тонкостенный стакан, помещают его на песочную баню и проводят сублимацию, как указано выше (см. иод сублимированный). Дважды сублимированный иод хранят в эксикаторе над хлоридом кальция. Шлиф эксикатора не следует смазывать вазелином.

20. Кобальтинитрит натрия (раствор). В 50 мл воды растворяют 23 г нитрита натрия. К этому раствору прибавляют 3 г нитрата кобальта (III), 20 мл 5 н. раствора уксусной кислоты, а затем воду до 100 мл. Полученный раствор оставляют на сутки, затем фильтруют. Реактив используют свежеприготовленным.

21. Метилловый фиолетовый (раствор). В 400 мл воды растворяют 0,5 г метилового фиолетового, прибавляют 5 мл концентрированной соляной кислоты, 12,1 г сульфата натрия и еще 5 мл концентрированной соляной кислоты. Жидкость оставляют на 8 ч, затем прибавляют 5 г активированного угля, хорошо взбалтывают и фильтруют. Фильтрат разбавляют водой до 500 мл. Этот реактив пригоден к употреблению в течение двух месяцев после приготовления.

22. α -Нафтол (раствор). В 40 %-м этиловом спирте растворяют 0,05 г α -нафтола, а затем объем жидкости доводят тем же спиртом до 100 мл.

23. β -Нафтол (раствор). В 40 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия растворяют 2 г β -нафтола и прибавляют воду до 100 мл. Этот раствор используют свежеприготовленным.

24. Нильский голубой (спиртовой раствор). Нильский голубой относится к красителям оксазинового ряда. Спиртовой 0,1 %-й раствор нильского голубого применяется в качестве индикатора, синяя окраска которого при $pH=10,1...11,1$ переходит в красную. Близкий интервал перехода окраска имеет алizarиновый желтый R, желтая окраска которого при $pH=10,1...12,1$ переходит в лиловую.

25. Нитрат висмута (раствор). К 0,43 г нитрата висмута прибавляют 30 мл ледяной уксусной кислоты и взбалтывают. К полученному раствору прибавляют воду до 150 мл.

26. Нитрат меди (аммиачный раствор). В небольшом объеме воды растворяют 1 г нитрата меди (I) и 4 г гидрохлорида гидроксилamina, прибавляют 5 мл 20 %-го раствора аммиака. Жидкость взбалтывают до обесцвечивания, а затем прибавляют воду до 50 мл.

27. Пиридин свежеперегнанный. В товарном пиридине могут быть примеси, мешающие обнаружению и количественному определению ряда веществ

с помощью этого реактива. Для очистки пиридина от примесей применяется несколько способов. Приводим один из них. Пиридин в течение суток настаивают с гранулами гидроксида калия. После этого пиридин сливают в высушенную колбу аппарата для перегонки жидкостей. В эту колбу прибавляют оксид бария и отгоняют пиридин на глицериновой бане. Отогнанный пиридин сохраняют в склянках с притертой пробкой.

Другие способы получения очищенного свежеперегнанного пиридина подробно описаны в ряде источников (см. например, А. Губен-Вейль. Методы органической химии: В 2-х т.— М.: Химия, 1967.— Т. 2. 1032 с.).

28. Пиридин-роданидный реактив. Этот реактив представляет собой смесь равных объемов 50 %-го водного раствора пиридина и 20 %-го водного раствора роданида аммония.

29. Реактив Бушарда. В 10—15 мл воды растворяют 2 г иодида калия. К полученному раствору прибавляют 1,27 г иода. После растворения иода прибавляют воду до 100 мл.

30. Реактив Вагнера. В 10—15 мл воды растворяют 2 г иодида калия. К этому раствору прибавляют 1 г иода. После растворения иода прибавляют воду до 50 мл.

31. Реактив Грисса. Для получения этого реактива готовят 2 раствора: 1 %-й раствор сульфаниловой кислоты в 30 %-м растворе уксусной кислоты (раствор А) и 0,1 %-й раствор α -нафтиламина в 30 %-м растворе уксусной кислоты (раствор Б). Перед употреблением смешивают равные объемы растворов А и Б. Реактив применяется для обнаружения нитритов.

32. Реактив Драгендорфа. В 20 мл азотной кислоты (пл. 1,18) растворяют 8 г основного нитрата висмута. Полученный раствор вливают в раствор, содержащий 27,2 г иодида калия в 30 мл воды. Через несколько дней жидкость фильтруют и разбавляют водой до 100 мл.

33. Реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье. В 10 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 0,85 г основного нитрата висмута и прибавляют 40 мл воды. К этой жидкости прибавляют раствор, содержащий 8 г иодида калия в 20 мл воды. Перед употреблением берут 1 мл указанного раствора, прибавляют к нему 2 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл воды.

34. Реактив Зонненшйна. К раствору моногидрофосфата натрия прибавляют раствор молибдата аммония в азотной кислоте. Образовавшийся осадок отфильтровывают и растворяют в небольшом объеме раствора карбоната натрия. Раствор выпаривают досуха, сухой остаток прокалывают, а затем охлаждают. К остатку прибавляют десятикратное количество воды и азотную кислоту до растворения осадка.

35. Реактив Майера. К 1,35 г хлорида ртути (II) прибавляют 20 мл 25 %-го раствора иодида калия. После растворения хлорида ртути прибавляют воду до 100 мл.

36. Реактив Марки. К 1 мл концентрированной серной кислоты прибавляют каплю формалина и охлаждают. Этот реактив используют свежеприготовленным.

37. Реактив Манделина. К 0,01 г ванадата аммония прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты. Реактив должен быть свежеприготовленным.

38. Реактив Марме. В горячем растворе, содержащем 10 г иодида калия в 30 мл воды, растворяют 5 г иодида кадмия. Полученный раствор смешивают с равным объемом насыщенного раствора иодида калия.

39. Реактив Миллона. Этот реактив представляет собой смесь нитратов одно- и двухвалентной ртути, которая содержит примесь азотистой кислоты. Описано несколько способов приготовления реактива Миллона:

а) 10 г нитрата ртути (I) растворяют в 8,5 мл концентрированной азотной кислоты. Полученный раствор разбавляют двойным объемом воды;

б) 10 г металлической ртути растворяют в 15 мл концентрированной азотной кислоты и прибавляют 30 мл воды. Прозрачный раствор сливают и применяют в качестве реактива.

40. Реактив Несслера. В 50 мл воды растворяют 50 г иодида калия. К этому раствору при постоянном перемешивании прибавляют насыщенный раствор хлорида ртути (II) (6 г хлорида ртути (II) в 100 мл воды) до появления устойчивого осадка иодида ртути. Затем прибавляют 200 мл 6 н. ра-

створа гидроксида калия и воду до 500 мл. Реактив сохраняют в темном месте.

41. Реактив Триндлера. 4 г хлорида ртути (II) при нагревании растворяют в 85 мл воды, раствор охлаждают, прибавляют 12 мл 1 н. раствора соляной кислоты и 4 г нитрата железа (III). После растворения нитрата железа объем жидкости доводят водой до 100 мл.

42. Реактив Фелинга: а) 34,66 г перекристаллизованного сульфата меди растворяют в воде, подкисленной 2—3 каплями разбавленной серной кислоты, и прибавляют воду до 500 мл (раствор А). Затем к 173 г сегнетовой соли прибавляют 50 г гидроксида натрия и растворяют в 400 мл воды. Этот раствор доводят водой до 500 мл (раствор Б). Перед употреблением смешивают равные объемы растворов А и Б;

б) 7 г сульфата меди растворяют в 100 мл воды. К этому раствору прибавляют раствор, содержащий 14 г гидроксида натрия и 36 г сегнетовой соли в 100 мл воды.

43. Реактив Фолина — Чиокальто. К 100 г вольфрамата натрия прибавляют воду до растворения (раствор А). К 25 г молибдата натрия также прибавляют воду до растворения (раствор Б). Растворы А и Б смешивают и прибавляют воду до 700 мл. Эту жидкость переносят в колбу вместимостью 1500 мл, в которую прибавляют 50 мл 85 %-го раствора фосфорной кислоты и 100 мл концентрированной соляной кислоты. Колбу закрывают пробкой, снабженной обратным холодильником, а затем содержимое колбы непрерывно кипятят в течение 10 ч. После указанного времени жидкость охлаждают, прибавляют 150 г сульфата лития, 50 мл дисиллированной воды и 3—5 капель брома. Жидкость в колбе кипятят без холодильника в течение 15 мин (для удаления избытка брома). После охлаждения жидкости ее переносят в колбу и добавляют воду до 1000 мл. Раствор хорошо взбалтывают и фильтруют. Фильтрат собирают в склянку из темного стекла с притертой пробкой. Реактив сохраняют в холодном месте. Он пригоден к употреблению в течение нескольких месяцев. Перед употреблением реактив разбавляют водой (1:3).

44. Реактив Форреста. Смешивают 25 мл 0,2 %-го раствора дихромата калия с 25 мл 30 %-го раствора серной кислоты, прибавляют 25 мл 20 %-го раствора хлорной кислоты HClO_4 и 25 мл 50 %-го раствора азотной кислоты.

45. Реактив ФПН. К 5 мл 5 %-го раствора хлорида железа (III) прибавляют 45 мл 20 %-го раствора хлорной кислоты и 50 мл 50 %-го раствора азотной кислоты.

46. Реактив Фреде. К растертому в порошок молибдату аммония (или натрия) прибавляют концентрированную серную кислоту. Смесь интенсивно взбалтывают. Полученный насыщенный раствор молибденовой кислоты в концентрированной серной кислоте сливают с осадка. Реактив используют свежеприготовленным. При стоянии реактив может изменять свою окраску.

47. Реактив Шейблера. К 20 мл 25 %-го раствора вольфрамата натрия прибавляют 10 мл 25 %-го раствора фосфорной кислоты и хорошо перемешивают.

48. Реактив Эрдмана. К 20 мл концентрированной серной кислоты прибавляют 10 капель 15 %-й азотной кислоты и взбалтывают.

49. Роданид кобальта (раствор). Смешивают 1 г нитрата кобальта (II) и 4 г роданида калия. Смесь этих веществ растворяют в 20 мл воды.

50. Сернистая кислота (раствор). Сернистая кислота является малоустойчивой. Ее готовят непосредственно перед употреблением. С этой целью через холодную воду пропускают ток оксида серы (IV), который получают в специальном аппарате при взаимодействии серной кислоты с сульфитом натрия. Полученный раствор в 5—10 раз разбавляют водой и применяют в качестве реактива.

51. Соль Мора (раствор). К 0,1 г соли Мора прибавляют 0,5 мл 25 %-го раствора соляной кислоты, а затем воду до 100 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 4 г хлорида аммония и воду до 100 мл.

52. Сульфаниловая кислота диазотированная. В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 5 мл раствора сульфаниловой кислоты (4,5 г сульфаниловой кислоты и 45 мл концентрированной соляной кислоты в 500 мл воды).

Колбу охлаждают льдом и прибавляют 2,5 мл 10 %-го раствора нитрита натрия. Смесь оставляют на льду на 5 мин, затем прибавляют еще 10 мл 10 %-го раствора нитрита натрия, взбалтывают, оставляют на льду в течение 5 мин и объем раствора доводят водой до метки.

53. Сульфат меди (раствор в аммиаке и пиридине). К 10 мл 3 %-го раствора сульфата меди по каплям прибавляют 25 %-й раствор аммиака до полного растворения образующегося осадка. После этого прибавляют еще несколько капель 3 %-го раствора сульфата меди до получения нерастворимого осадка, к которому по каплям прибавляют свежеперегнанный пиридин до растворения осадка. К полученному раствору еще прибавляют пиридин из расчета 5—8 капель на каждые 10 мл раствора.

54. Сульфат ртути (раствор). К 5 г оксида ртути прибавляют 10 мл концентрированной серной кислоты и 100 мл воды. После растворения оксида ртути объем жидкости доводят водой до 250 мл.

55. Тетрароданомеркуроат (II) аммония. Смешивают 5 г хлорида ртути (II) и 5 г роданида аммония. Полученную смесь растворяют в 60 мл воды.

56. Фуксинсернистая кислота (раствор): а) 0,2 г химически чистого основного фуксина растворяют в 120 мл горячей воды. После охлаждения раствора к нему прибавляют 6 г безводного сульфата натрия, растворенного в 20 мл воды, и 4 мл соляной кислоты (пл. 1,18). Затем жидкость доводят водой до 200 мл и фильтруют. Профильтрованную жидкость переносят в склянку из темного стекла с притертой пробкой. Реактив должен быть бесцветным или слабо-желтоватого цвета;

б) через 0,1 % раствор фуксина пропускают ток оксида серы (IV) до обесцвечивания жидкости.

57. Хлорид железа (III) (раствор, содержащий иодид калия). К 3 мл 10 %-го раствора хлорида железа (III) прибавляют 1 мл концентрированной соляной кислоты и 3 г иодида калия, а затем прибавляют воду до 10 мл. Через сутки реактив сливают с осадка и сохраняют в склянке из темного стекла.

58. Хлорид олова (II) (раствор). К 5,65 г хлорида олова (II) прибавляют 2 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1,18) и нагревают на водяной бане (80 °С) до растворения соли. Раствор охлаждают и прибавляют воду до 100 мл.

59. Хлорная вода. Реактив представляет собой насыщенный раствор хлора в воде. Хлорную воду получают пропусканием тока хлора через воду. Склянки наполняют хлорной водой почти доверху и сохраняют в прохладном, защищенном от света месте.

60. Хлорцианиод. Растворяют 2 г хлорида цинка в 10 мл воды (раствор А). В другой склянке растворяют 2,1 г иодида калия в 5 мл воды. В полученной жидкости растворяют 0,1 г дважды сублимированного иода (раствор Б). К раствору А прибавляют по каплям при перемешивании раствор Б. К смеси растворов А и Б прибавляют несколько кристаллов дважды сублимированного иода. Через сутки прозрачную жидкость переносят в склянку из оранжевого стекла.

61. Цинк «купрированный». Цинк, не содержащий мышьяка, хорошо промывают водой и высушивают на воздухе. Затем на несколько секунд (до потемнения) его опускают в 0,05 %-й раствор сульфата меди. После этого цинк промывают водой и высушивают на воздухе.

62. Цинк-уранилацетат (раствор). К 55 мл воды прибавляют 10 г ацетата уранила, 30 г ацетата цинка и 9 мл 6 н. раствора уксусной кислоты. Эту смесь нагревают до растворения реактива, а затем прибавляют воду до 100 мл. Через 24 часа полученный раствор фильтруют и применяют его в качестве реактива.

63. Аммиакат серебра (водно-ацетоновый раствор). 0,5 г нитрата серебра растворяют в 5 мл дистиллированной воды. К этому раствору прибавляют 5 мл концентрированного аммиака, а затем объем жидкости доводят ацетоном до 100 мл.

64. Аммиачная буферная смесь. Растворяют 10 г хлорида аммония в 50 мл 25 %-го раствора аммиака.

65. Бромид натрия (раствор, содержащий хлорид меди). К 4 г бромида натрия прибавляют 0,1 г хлорида меди и 5,9 мл воды.

66. Бромфеноловый синий (раствор, содержащий нитрат серебра). К 10 мл 0,5 %-го раствора бромфенолового синего в ацетоне прибавляют 90 мл 0,5 %-го раствора нитрата серебра в смеси воды и ацетона (1:3). Полученный раствор сохраняют в темном месте. Он пригоден к употреблению в течение 15 сут после приготовления.

67. Дитизонат этилмеркурхлорида (хлороформный раствор). В делительную воронку вносят 10 мл 0,05 %-го хлороформного раствора этилмеркурхлорида, прибавляют 20 мл ацетатной буферной смеси (рН 4,5), 10 мл воды и 1 мл 0,01 %-го хлороформного раствора дитизона. Смесь взбалтывают 2—3 мин, а затем отделяют хлороформный слой. Водную фазу в делительной воронке еще взбалтывают с новыми порциями 0,01 %-го хлороформного раствора дитизона (по 1 мл) до тех пор, пока последняя порция этого раствора не перестанет изменять окраску из зеленой в желтую. Хлороформные вытяжки соединяют и выпаривают досуха в струе холодного воздуха. Сухой остаток растворяют в 0,5 мл хлороформа. Полученный раствор используют в качестве раствора «свидетеля» при хроматографическом определении гранозана.

68. Индикаторная смесь для обнаружения органических соединений фосфора. К 5 мл лошадиной сыворотки прибавляют 15 мл воды, 0,5 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия и 1,25 мл 0,6 %-го раствора бромтимолового синего в 0,1 н. растворе гидроксида натрия.

69. Иод (раствор в иодиде калия). 3 г иодида калия растворяют в 4 мл воды, прибавляют 0,25 г сублимированного иода. Смесь взбалтывают до растворения иода, а затем прибавляют воду до 100 мл.

70. Молибдат аммония (раствор). 5 г молибдата аммония растворяют в 100 мл воды, по каплям прибавляют концентрированную азотную кислоту до тех пор, пока не растворится выделяющийся при этом белый осадок.

71. Пероксид водорода в смеси со щелочью. К 3 мл 0,5 %-го водного раствора гидроксида натрия прибавляют 2 мл 3 %-го раствора пероксида водорода.

72. Смесь сульфата меди, сульфита натрия и гидрокарбоната натрия (раствор). Приготавливают 10 %-й раствор сульфата меди (II), 30 %-й раствор сульфита натрия и 8 %-й раствор гидрокарбоната натрия. Затем смешивают 10 мл раствора сульфата меди (II), 20 мл раствора сульфита натрия и 15 мл раствора гидрокарбоната натрия.

73. Сульфид аммония (раствор). Через 60 мл 2 н. раствора гидроксида аммония в течение 15—20 мин пропускают сероводород. После этого прибавляют еще 40 мл 2 н. раствора гидроксида аммония.

74. Фосфатный буферный раствор (рН=7,38). Для приготовления этого раствора применяют моногидрофосфат натрия и дигидрофосфат калия.

В одной колбе в литре дистиллированной воды растворяют 11,876 г моногидрофосфата натрия. В другой колбе в одном литре дистиллированной воды растворяют 9,078 г дигидрофосфата калия. В мерную колбу вместимостью 500 мл вносят 20 мл раствора моногидрофосфата натрия и 5 мл раствора дигидрофосфата калия, а затем прибавляют дистиллированную воду до метки.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ПРИГОТОВЛЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ ПЛАСТИНОК

Способ 1. В фарфоровую ступку вносят 4,3 г силикагеля КСК (150—200 меш), 0,22 г медицинского гипса и 12 мл воды. Смесь тщательно растирают и сразу же переносят на пластинку (12×18 см). Смесь равномерно распределяют на пластинке, которую высушивают на воздухе. Затем тонкий слой сорбента активируют нагреванием пластинки в сушильном шкафу при 110 °С в течение 1 ч.

Способ 2. В фарфоровую ступку вносят 4,06 г силикагеля КСК (150—200 меш), прибавляют 0,22 г гипса и 10 мл воды. Полученную суспензию наносят на стеклянную пластинку (9×16 см). Пластинку оставляют в горизонтальном положении до высушивания слоя сорбента на воздухе. Затем пластинку нагревают в термостате при 110 °С в течение часа.

Способ 3. В фарфоровой ступке смешивают 2,8 г силикагеля КСК (150—200 меш), 0,17 г медицинского гипса и 7,5 мл 0,1 н. раствора борной кислоты. Содержимое ступки хорошо размешивают и сразу же наносят на стеклянную пластинку (9×12 см), которую высушивают на воздухе в горизонтальном положении, а затем нагревают в сушильном шкафу при 100—105 °С в течение 30 мин.

Способ 4. К 2,8 г силикагеля КСК прибавляют 0,16 г гипса и 7,5 мл воды. Смесь хорошо перемешивают, полученную суспензию наносят на стеклянную пластинку (9×12 см), которую высушивают на воздухе. Затем слой сорбента активируют нагреванием пластинки в сушильном шкафу в течение 30 мин при 105—110 °С.

Способ 5. В ступку вносят 1,86 г силикагеля, 0,09 г медицинского гипса и 4,3 мл воды. Содержимое ступки хорошо размешивают. Полученную суспензию наносят на пластинку (12×6 см), которую высушивают на воздухе. Перед употреблением слой сорбента активируют нагреванием пластинки при 100 °С в течение 30 мин.

Способ 6. На хроматографическую пластинку (10×20 см) наносят суспензию, состоящую из 3,2 г силикагеля КСК, 0,17 г медицинского гипса и 8 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия. Пластинку высушивают на воздухе, а затем тонкий слой сорбента активируют нагреванием пластинки при 110 °С в течение 30 мин.

Способ 7. На пластинку (6,5×18 см) наносят суспензию, состоящую из 3,05 г силикагеля, 0,18 г медицинского гипса и 8 мл воды. Суспензию равномерно распределяют на пластинке, которую высушивают на воздухе.

Способ 8. На хроматографическую пластинку (13×18 см) наносят суспензию, состоящую из 6,9 г силикагеля КСК (200 меш), 0,35 г гипса и 18 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия. Суспензию равномерно распределяют на пластинке и высушивают на воздухе.

Способ 9. На пластинку (13×18 см) наносят суспензию, состоящую из 6,1 г силикагеля КСК, 0,36 г гипса и 19 мл воды. Тонкий слой сорбента после высушивания на воздухе активируют нагреванием пластинки при 100 °С в течение 1 ч.

Способ 10. На пластинку (9×12 см) наносят суспензию, состоящую из 2,6 силикагеля, 0,2 г гипса и 7 мл 0,1 М раствора гидросульфата калия. Высушенную пластинку применяют для хроматографирования.

Способ 11. В фарфоровой ступке хорошо растирают смесь 3,05 г силикагеля КСК, 0,17 г гипса, прибавляют 8 мл воды, подкисленной 1—2 каплями уксусной кислоты, и перемешивают до получения однородной массы. Массу равномерно распределяют на пластинке (7×18 см). Пластинку с нанесенным слоем сорбента высушивают при комнатной температуре. Перед применением пластинки ее нагревают в сушильном шкафу при 105 °С в течение 30 мин.

Способ 12. 3,5 г силикагеля КСК, 0,2 г гипса и 9 мл воды хорошо растирают в ступке. Полученную суспензию равномерно распределяют на пластинке (9×12 см), которую высушивают на воздухе.

Способ 13. К 5 мл холодной воды прибавляют 1 г крахмала. Полученный раствор небольшими порциями вносят в 15 мл кипящей воды. Затем прибавляют 105 мл воды и нагревают до кипения. После охлаждения к 8 мл этой жидкости прибавляют 2 г силикагеля КСК и тщательно перемешивают. Полученную массу равномерно распределяют на пластинке (9×12 см), которую высушивают при комнатной температуре в течение 12 ч.

Способ 14. К 5 г оксида алюминия прибавляют 0,5 г гипса и 7,5 мл воды. Смесь тщательно перемешивают и наносят на пластинку (9×12 см), которую высушивают на воздухе.

- Акарициды 394
 Аконитин 276, 277
 Акт судебно-химической экспертизы 28—30
 Аликвота 31
 Алкалоиды 82, 172—177, 184, 185
 трупные 82
 Алкоголизм 37
 Аллотропия 105
 Альбумин 47, 48, 176, 177
 Альгициды 394
 Альдегид
 глутаконовый 156, 252
 муравьиной кислоты *см.* Формаль-
 дегид
 салициловой кислоты 145
 уксусной кислоты 108, 138, 140
 Амидопирин 230
 обнаружение 230, 231
 Аминазин 46, 280—283
 4-Аминоантипирин 409
 Аминокислоты 81, 298—301
 Аммиак 81, 385, 388, 389
 Аммиакат серебра 397, 430
 Аммония
 молибдат 431
 нитрат 306
 персульфат 341
 роданид 270, 319
 сульфаминат 286, 289
 сульфид 216, 422, 431
 тетрароданомеркуроат 344, 367, 430
 Анабазин 121, 185, 249, 255
 обнаружение 251—254
 Анализ
 микрористаллоскопический 101, 190
 химико-токсикологический 5, 13, 16,
 17, 20, 21
 — план 17, 19, 20, 22, 27, 187
 Анилин 78, 114, 120, 121, 399
 Антабус (тетурам) 76, 138
 Антидоты 45, 59—62
 Антипирин 228, 229
 обнаружение 229
 Антисептики 394
 Апоморфин 55, 189, 292, 293
 Аппарат
 для обнаружения мышьяка 349
 для перегонки с водяным паром
 115—118
 Зангер — Блека 347, 348
 Марша 350—353
 Арборициды 394
 Ареколин 61, 121, 256, 257
 обнаружение 256, 257
 Ассоциаты ионные 323, 324, 358
 Атропин 62, 70, 85, 190, 259, 260
 обнаружение 260—262
 Аттрактанты 394
 Аутолиз 80, 81
 Ацетанилид 78
 Ацетилирование 78
 Ацетилхолин 45, 61, 401
 Ацетилхолинэстераза 45, 400
 Ацетилцистеин 61
 Ацетон 109, 146—149, 405
 обнаружение 147, 148
 Ацидоз 132
 Ацидокомплексы 187, 324, 335, 358
 Бактерициды 394
 Барбитал 197, 204, 205
 обнаружение 205

- Барбитал 72, 197, 206, 207
 Барбитураты 46, 59, 197—204, 208
 выделение из биоматериала 197
 изолирование из биоматериала 198, 199
 исследование 197
 количественное определение 204
 обнаружение 199—203
 Барий 85, 327—330
 обнаружение ионов 329
 перекристаллизация сульфата бария 329
 Белковые вещества 81, 176, 182, 300, 301
 БемеGRID 62
 Бензальдегид 152
 Бензидин 125, 402, 425
 Бензидиновая синь 125
 Бензол 90, 114, 396
 Бензонал 211, 212
 обнаружение 212
 Берлинская лазурь 124, 125
 Биоматериал
 деструкция 313, 315, 369
 консервирование 15, 16, 20
 минерализация 301
 посмертные изменения 80
 Биотрансформация *см.* Метаболизм
 Бриллиантовый зеленый 324, 358
 Бромродан 253
 Бромтимоловый синий 401, 407
 Бромфеноловый синий 431
 Бромциан 123, 252
 Бруцин 189, 267—269, 337, 340, 383
 Бумага
 иодкрахмальная 233, 278, 392, 425
 пропитанная уацетатом свинца 19, 389, 425
 — бензидином 126, 425
 — раствором бромида или хлорида ртути (II) 347, 425
 Бутобарбитал 208, 209
 обнаружение 209
 Валин 82
 Ванилин 252, 256
 Вата, пропитанная ацетатом свинца 348, 425
 Вещественные доказательства 14, 15
 Висмут 46, 334—338
 соединения 334, 335
 Вода
 баритовая 425
 бромная 150, 237, 425
 сероводородная 166, 332
 хлорная 430
 Водород мышьяковистый 346, 347
 Всаливание 97, 99, 100
 Выделение ядов из организма 31, 48
 Вызывание рвоты 55
 Высаливание 97, 99, 182
 Вытяжки 31, 181, 379
 из биологического материала 30, 31
 кислые водные 197
 очистка 181—183
 хлороформные 193—213
 Выщелачивание 31, 88
 Галантамин 61, 185, 248, 249
 обнаружение 248, 249
 Гексенал 197, 213
 обнаружение 213
 Гексахлорциклогексан (ГХЦГ) 395—397
 Гексобарбитал 197
 Гексацианоферрат (II) калия 344
 Гексацианоферрат (III) калия 367
 Гель-хроматография 198
 Гемоглобин 415
 Гемодиализ 57
 Гемосорбция 58, 59
 Гептахлор 397—399
 выделение из крови 398
 — из мочи 398
 обнаружение 399
 Гербициды 394
 контактного действия 394
 системного 395—397
 Геронин 189
 Гидроксилламин 321
 Гидроксилрование 66
 Гиосциамин 259
 Гипервентиляция 57
 Глицерин 321
 Глицин 78
 Глюкоза 61, 74, 82
 Глюкуроиды 74—76, 78
 Глютатион 79
 Гранозан 410—414

- Дезалкилирование 71
- Дезаминирование 72, 81
- Дезоксигемоглобин 415, 417, 421—423
- Декарбоксилирование 82
- Демаскировка ионов 320
- Денитрация минерализатов 306, 313—315, 370
- Десиканты 394
- Деструкция 369
 - органов трупов 370
 - органических веществ в крови 371
 - — в моче 370
- Детоксикация 55, 59, 62, 65
 - искусственная 55
 - методы 55—62
 - с помощью антидотов 59
 - усилением естественных процессов 55
- Дефолианты 394
- Диазепам 287, 288
- Диализ
 - брюшинный 58
 - перитониальный 14, 58
- Дикаин 279, 280
- Димеркаптоянтарная кислота (сукцимер) 60
- Динитрофенилгидразин 405
- Дионин 189, 293—295
- Дипразин 283, 284
- Дитизон 324, 325, 355, 356, 360, 361, 366, 371, 374, 426
- Дитизонат
 - ртути 355, 371, 377
 - серебра 355
 - таллия 360, 361
 - цинка 366
 - этилмеркурхлорида 413, 431
- Дитионит натрия 108, 289, 419, 420
- Диурез форсированный 56, 57
- Дифениламин 314, 315, 383
- Дифенилкарбадиазон (III) 364
- Дифенилкарбазид 363, 364
- Дихлорэтан 161—164
 - обнаружение 162—164
- Диэтилдитиокарбамат (ы) 325, 326
 - аммония 325
 - меди 343
 - натрия 337, 339
 - свинца 344, 426
 - серебра 348, 426
 - цинка 366
- Диэтилдитиокарбаминат натрия 339
- Диэтиловый эфир 90, 114, 121
- Доза вещества
 - смертельная 51
 - терапевтическая 51
 - токсическая 51
- Жидкость
 - внутриклеточная 47, 177
 - межклеточная 41, 47
- Жировоск 83, 84
- Зависимость
 - алкогольная 136
 - лекарственная 38
- Заключение экспертизы 28, 30, 82
- Закон
 - Бера 377
 - распределения 91
- Изолирование из биоматериала
 - алкалоидов 173—175
 - барбитуратов 197, 199
 - летучих ядов 112
 - минеральных кислот 379—385
 - солей 379
 - щелочей 379
- Изоморфизм 104
- Изопропиламин 200, 205—207, 209
- Изоэлектрическая точка 98, 176, 182, 183
- Индиго 148, 168
- Индофенол 150, 151
- Инсектициды 394
 - кишечные 394
 - контактные 394
 - системные 394
- Интотоксикация 34
- Иод 135, 166, 168, 255
 - сублимированный 412, 427
 - дважды сублимированный 427
- Иодоформ 135, 138, 147
- Кадаверин 82
- Кадмий 247, 297, 338—340

- Калия**
 бромид 337, 340
 гидроксид 386
 гидроксостибиат 387, 425
 динодкупрат 202, 205, 209, 426
 дихромат 134, 266, 426
 иодид 332, 334, 337, 357, 427
 нитрит 334
 периодат 162, 170, 341
 хлорат 306, 385
 хромат 329, 332
- Камера влажная** 103, 251, 257, 259
- Карбарил** 401, 408—410
- Карбоксигемоглобин** 415—424
- Карбофос** 405—407
- Катепсины** 80, 81
- Кислота (ы)**
 азотная 305, 312, 316, 317, 356, 382—384
 аскорбиновая 323
 барбитуровая 197, 253, 425
 бензойная 75, 78
 винная 322
 вольфрамовая 182
 галловая 77
 гипуровые 78
 глюкуроновая 73, 74
 лимонная 322
 меконовая 221, 222
 минеральные 380—385
 надхромовая 363
 никотиновая 78
 никотинуровая 78
 пикриновая 126, 252, 257, 261, 409
 салициловая 78, 225
 салицилуровая 78, 225—227
 серная 305, 312, 316, 317, 330, 332, 380—382
 сернистая 170, 429
 синильная 61, 121, 122
 соляная 282, 283, 306, 384, 385
 сульфаминовая 229, 286, 289, 384
 сульфаниловая 278, 390, 429
 дiazотированная 390, 406, 410, 429
 уксусная 120, 121, 167, 384
 уроновая 74
 фторлимонная 65
 фторуксусная 65
 фуксинсернистая 128, 129, 170, 430
 хлорная 307—309, 316, 317
 хромотроповая 108, 109, 127, 162, 231
- Кобальта роданид** 271, 429
- Кодеин** 71, 129, 130, 189, 243, 244
 обнаружение 244—246
- Кокаин** 70, 85, 185, 263—265
- Колхицин** 185
- Комплексон (ы)** 61, 321, 322, 337
- Комплексообразование** 319
- Кониин** 121, 187, 257
 обнаружение 258, 259
- Константа (ы)**
 кристаллоскопические 105
 распределения 91—93
- Конъюгаты** 65, 73
- Конъюгация**
 двойная 79
 с глицином 78
 с глюкуроновой кислотой 74
 с глутатионом 79
 с сульфатами 79
- Кофакторы** 73, 296
- Кофеиндин** 215
- Кофеин** 185, 214—216
 обнаружение 215—217
- Коферменты** 73
- Коэффициент распределения** 89, 91, 92
- Крезолы** 114, 120, 153, 154
 обнаружение 153, 154
- Кристалл (ы)** 101
 идеальные 102
 реальные 102
 рост и форма 104
 условия образования 103
- Ксантин** 214
- Ксенобиотики см. Чужеродные соединения**
- Лейцин** 82
- Липиды** 41, 46, 180
- Легкие** 50
- Малахитовый зеленый** 358, 361
- Марганец** 62, 297, 340
 соединения 340, 341
- Маскировка нонов** 319, 339

- Мацерация 83
 Медн
 ацетат 334
 ацетиленид 163
 иодид 372, 427
 нитрат 427
 сульфат 171, 274, 389, 430
 Мединал 206
 Медь 297, 342, 376—378
 соединения 342—345, 427
 Меконин 219, 222, 223
 обнаружение 223
 Мембрана (ы) 41—44
 Мепробамат 76
 Меркаптаны 82
 Метаболизм 62, 64, 66—80
 Метаболиты 17, 62—66
 Метафос 407, 408
 Метгемоглобин 416, 419
 Метилирование 76, 77
 Метилловый фиолетовый 129, 324, 427
 Метилсалицилат 227
 Метилфенол 77
 Метод (ы)
 Валова 199
 Васильевой 174, 193
 Драгендорфа 174
 дробный 318, 319
 Лассаня 172
 микродиффузии 107, 108, 126, 419
 минерализации органических ве-
 ществ 301—309, 312—316
 озоления
 — мокрого 302
 — сухого 302, 303
 сплавления 303, 304
 Стаса 173
 Стаса — Отто 173, 182, 192
 Фрезениуса и Бабо 306
 хроматографии 208, 209, 212
 Швайковой и Степанова 174
 Микродиффузия 22, 107, 419
 Микроэлементы 296—298
 Минерализат (ы) 315, 316, 328, 331,
 332, 337, 352
 Миоглобин 416
 Моллюскоциды (лимациды) 394
 Морфин 62, 72, 120, 189, 239—243
 обнаружение 241—243
 Мочевина 314, 369, 384
 Мумификация 84
 Мурексид 214, 215
 Мышьяк 17, 46, 85, 297, 345
 соединения 345, 346
 Налет (ы) 353
 мышьяка 353, 354
 селена 353
 серы 353, 354
 сурьмы 353, 354
 угля 354
 Наркомания 37, 38
 Наркотик 37, 38
 Наркотаты 219
 Наркотин 185, 189, 219—221
 обнаружение 220, 221
 Натрия
 азид 229, 364, 384
 бромид 430
 гидроксид 387
 гидросульфит *см.* Дитионит натрия
 гидротартрат 386
 гипохлорит 426
 кобальтинитрит 386, 387, 427
 нитропруссид 140, 147
 родизонат 330, 382
 сульфид 339, 367
 сульфит 133, 314
 тиосульфат 359
 Нафталин 114, 391
 β-Нафтол 234, 390, 427
 Нематоциды 394
 Никотин 114, 121, 190, 252, 254—256
 обнаружение 255
 Нильский голубой 337, 367, 427
 Нингидрин 286—288
 Нитразепам 288—290
 Нитриты 61, 383, 384, 390—392
 Нитрозоантипирин 229
 Новокаин 278, 279
 Ноксирон 223, 224
 обнаружение 224, 225
 Норадrenalин 76
 Норморфин 72
 Норсульфазол 75
 Объект исследования 17—20
 Окислители для минерализации 304—
 310

Оксазепам 290—292
Оксигемоглобин 415—417
Оксид углерода (II) 110, 415—424
Оксин 335, 336
Олово 297, 430
Омнопон 238
Опий 238, 239
Опыт «холостой» 311, 312
Отравление (я) 34, 35
 бытовые 37, 39
 классификация 35, 36
 криминальные 36
 острые 36, 37, 39
 профессиональные 36
 случайные 36, 37
 суицидальные 36
 умышленные 36
 хронические 36

Палладия хлорид 110
Папаверин 189, 247, 248
 обнаружение 247, 248
Парацетамол 71, 232
Парижская зелень 342, 345
Пахикарпин 270—272
ПДК 4, 52
Пенициллин 60
Пентацин 61

Пептиды 81, 300
Пергидроль 252, 309, 310, 317
Перегонка
 с водяным паром 118—121
 фракционная 122
Период
 резорбции 51
 элиминации 51
Перитониа́льный лаваж *см.* Диализ
 перитониа́льный
Пестициды *см.* Ядохимикаты
Пипольфен *см.* Дипразин
Пиридин 77, 110, 114, 121, 155, 201,
 427
 свежеперегнаный 427, 428
Пластинки хроматографические 431
Пластифиллин 185
Полиморфизм 105
Полимо́рфная модификация 105
Полипептиды 300

Почка искусственная *см.* Гемодиализ
Правила судебно-химического анали-
 за 25, 28
Проба (ы)
 Бюркера 418
 Ветцеля 418
 Гоппе — Зейлера 417
 Залесского 419
 Кункеля — Ветцеля 418
 Либмана 418
 предварительные 20, 187
 Рубнера 418
 Сальковского — Катаяма 417
 Сидорова 418
 с медной проволокой 412
 фармакологические 5, 190
 холинэстеразная 401—405
 Хорошкевича — Маркса 417, 418
Промедол 294, 295
Промилле 137
Птомаины 82, 83
Пурины 214
Путресцин 82

Рабочий журнал 25, 27
Разложение соединений белков с ал-
 калоидами 177
Разрушение органических веществ 45
 азотной и серной кислотами 312
 пергидролем и серной кислотой 317
 хлорной, азотной и серной кислота-
 ми 316
Растворители для экстракции 90
Реактив (ы)
 Бертрана 186
 Бушарда 186, 187, 236, 241, 252,
 271, 273, 428
 Вагнера 248, 428
 Грисса 391, 428
 группового осаждения алкалоидов
 186, 231, 248
 Драгендорфа 186, 187, 216, 221,
 242, 251, 255, 428
 — модифицированный по Мунье 221,
 231, 242, 428
 Зонненшейна 186, 216, 248, 428
 Майера 186, 187, 428
 Манделина 188, 189, 241, 245, 266,
 428

- Марки 188, 189, 221, 241, 244, 249, 282, 428
 Марме 428
 Миллона 151, 154, 428
 Несслера 158, 216, 389, 428
 пиридин-роданидный 345, 428
 Триндлера 228, 429
 Фелинга 130, 131, 155, 157, 429
 Фолина — Чиокальто 110, 429
 Форреста 429
 ФПН 429
 Фреде 188, 189, 221, 241, 245, 249, 293, 429
 Шейблера 186, 216, 270, 429
 Эрдмана 188, 189, 221, 241, 429
- Реакция (и)
 диазотирования 208, 278
 Зангер — Блека 346—348
 изонитрильная 156, 160, 404
 индофеноловая 150
 Кенига 252, 253
 Комаровского 145
 конъюгации 73
 Либермана 151, 154
 Марша 346, 349—351
 микрокристаллоскопические 101, 106, 190
 мурексидная 201, 202, 214, 216—219
 осаждения 186, 260
 Парри 200
 Пеллагри 241, 245, 292
 талейохинная 237
 Фудживара 155, 156, 160, 162, 404
 хромогенные 31
 цветные 31, 188
 Цвиккера 200
 эритрохинная 237
- Резерпин 299
 Реланиум *см.* Диазепам
 Резорцин 130
 Репелленты 394
 Рецепторы 44, 45
 Решетка кристаллическая 102
 Резэкстракция 89
 Родентициды (зооциды) 394
 Ртуть 41, 85, 297, 367, 368, 371, 373—376
 определение 373
 соединения 367, 368, 371, 430
- Свинец 297, 330, 332, 382
 ацетат 382
 соединения 330, 331
 сульфат 333
- Связывание белковыми веществами
 алкалоидов 48, 176
 ионов металлов 47, 298, 301
- Секуренин 185, 272, 273
 Серебро 297, 354—357, 407, 430
 соединения 354, 355, 385, 430
 Сероводород 388, 389
 Серотонин 77
 Сероуглерод 90, 114, 121, 274
 Сивушное масло 143, 144
 Сингония 102,
 Синтез летальный 65
 Скополамин 62, 185, 262
 обнаружение 262, 263
 Скрининг тесты *см.* Проба предварительная
- Смесь (и)
 азеатропные 113—115
 буферная аммиачная 410, 430
 буферная фосфатная 422, 423, 430
 для обнаружения гранозана 413, 431
 индикаторная 401, 431
- Соединения
 фосфорорганические 399
 фосфорсодержащие 61, 399—403
- Соль (и)
 диазония (II) 390
 кобальта 199, 200, 210, 212, 213
 Мора 201, 429
 Рейнеке 251, 255, 261, 262
 щелочных металлов 389
- Спирт
 амиловый 82, 90, 114
 древесный 131
 изоамиловый 90, 114, 120, 143—146
 — обнаружение 144
 метиловый 82, 109, 114, 131—134
 — обнаружение 132—135
 этиловый 49, 82, 109, 114, 134—143
 — обнаружение 138—143
- Средство наркотическое 37, 38
 Стрихнин 17, 82, 189, 190, 265—267
 Структура мозаичная 102
 Сулема 368

Сульфаниламид 75, 78
Сульфгидрильные группы 45, 369
Сурьма 85, 357
 соединения 357—359
Сыворотка лошадиная 401

Таллий 41, 85, 359—362
 соединения 359, 360
Тебаин 189, 238
Теобромин 185, 214, 217, 218
 обнаружение 218
Теофиллин 214, 218, 219
 обнаружение 219
Терапия антидотная 55
Тетрароданомеркуроат аммония 344,
 367, 430
Тетраэтилсвинец 120, 164—167
Тизерцин 284, 285
Тиобарбитал 72
Тиомочевина 321, 335, 338, 357
Тиосульфаты 61, 321
Тиофенол 76, 77, 82
Тление трупов 83, 85
Токсикодинамика 35
Токсикокинетика 35
Токсикология 34, 35
Токсикомания 38
Токсичность избирательная 45, 50

Уголь активированный 59
Унитиол 45, 60

Фармация 7, 8
Фенацетин 71, 232
 обнаружение 232—234
Фенилаланин 300
Фенилглюкуронид 75
Фенилсульфат 79
Фенобарбитал 207
 обнаружение 207, 208
Фенол 79, 110, 114, 120, 149—152
 обнаружение 150—152
Ферменты индуцированные 64, 80
Фильтрование 318, 319
 вытяжек 181
Формалин 126, 314
Формальдегид 108, 121, 126—131, 133,
 162, 314
Фосфаты 319, 321

Фториды 320
Фумиганты 394
Фунгициды 394
Фурфурол 144, 148

Хелаты 61, 90, 299
Химия
 судебная 3, 8
 токсикологическая 3—6, 30, 35
Хинин 235—238
 обнаружение 236—238
Хлоралгидрат 65, 114, 121, 157—159
 обнаружение 158
Хлордиазепоксид 285—287
Хлороформ 90, 114, 121, 154, 193—196
 обнаружение 155
Хлорофос 403—405
 обнаружение 404
 технический 403
Хлорцинкиод 202, 210, 224, 430
Холинэстераза 45, 248, 400, 401
Хром 297, 362
 соединения 362—364
Хроматография газожидкостная 140—
 143

Цезия хлорид 334, 337
Центрифугирование вытяжек 181, 195
Циамида 138
Цианиды 110, 123, 320
Цинк 365
 «купированный» 347—352, 430
 соединения 365—367
Цинк-уранилацетат 387, 388, 430
Цистеин 61, 300

Чашки
Конвея 107
 — Петри 103
Четыреххлористый углерод 90, 114,
 159, 160
 обнаружение 160
Чувствительность к ядам 53
Чужеродные соединения 62
 ацетилирование 78
 восстановление 70
 гидроксилирование 66, 68
 гидролиз 70
 дезалкилирование 71, 72

дезаминирование 71, 72
декарбоксилирование 82
десульфирование 71, 72
метаболизм 62—65
метилование 76, 77
окисление 66, 67

Щелочи едкие 386—388

Эксгумация 15, 84, 266

Экспертиза

судебно-медицинская 14, 23
судебно-химическая 14, 23, 25, 26, 28

Эксперт-химик 20, 22, 24, 25, 27, 28

Экспресс-методы 14, 21, 22

Экстрагенты 88, 90

Экстракт 30, 31

Экстракция 88, 90—100, 183—186

алкалоидов 184—186

амфотерных соединений 98

влияние

— температуры 99

— pH 99

— электролитов 99

жидкостная 88, 89

механизм 96

многократная 95

область максимума 184

однократная 94

органических кислот 97

органических оснований 97, 98

примесей из вытяжки 179, 181, 183
степень 92, 93

Электрофорез 249

Этаминал-натрий 210, 211

обнаружение 210

Этилацетат 90, 289

Этилбензоат 139

Этиленгликоль 120, 162, 169—171

Этилендиамин 82

Этилмеркурхлорид *см.* Гранозан

обнаружение 412—414

Этилморфин *см.* Дионин

Этилсульфат 79

Эфедрин 121, 274—276

Ядохимикаты 3, 52, 393

классификация 393, 394

Яды 34

всасывание в организм 41

выделение из объектов 112, 172, 296, 393

— из организма 48, 49

изолирование из объектов 45, 48

классификация 32, 393

металлические 296—304, 318—320, 326, 327, 372

посмертные изменения 85

поступление в организм 39

распределение в организме 45, 46

связывание в организме 47, 48

Ячейка элементарная 102

1. Швайкова М. Д. Токсикологическая химия.— М.: Медицина, 1975.— 376 с.
2. Белова А. В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии.— М.: Медицина, 1976.— 232 с.
3. Бок Р. Методы разложения в аналитической химии.— М.: Химия, 1984.— 432 с.
4. Гадаскина И. Д., Филов В. А. Превращение и определение промышленных органических ядов в организме.— М.: Медицина, 1971.— 304 с.
5. Клисенко М. А., Лебедева Т. А., Юркова З. Ф. Химический анализ микроколичеств ядохимикатов.— М.: Медицина, 1972.— 312 с.
6. Коренман И. М. Фотометрический анализ.— М.: Химия, 1975.— 360 с.
7. Коренман И. М. Экстракция в анализе органических веществ.— М.: Химия, 1977.— 200 с.
8. Крамаренко В. Ф. Химико-токсикологический анализ.— К.: Вища шк. Головное изд-во, 1982.— 272 с.
9. Крамирено В. Ф., Туркевич Б. М. Анализ ядохимикатов.— М.: Химия, 1978.— 264 с.
10. Крешков А. П. Основы аналитической химии: В 3 т.— М.: Химия, 1976.— Т. 1.— 472 с.
11. Крылова А. Н. Исследование биологического материала на «металлические яды» дробным методом.— М.: Медицина, 1975.— 100 с.
12. Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация лекарственных веществ.— М.: Медицина, 1981.— 344 с.
13. Ленинджер А. Биохимия.— М.: Мир, 1976.— 960 с.
14. Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления.— М.: Медицина, 1983.— 560 с.
15. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.— М.: Медицина, 1982.— 368 с.
16. Мельников Н. Н. Химия и технология пестицидов.— М.: Химия, 1974.— 768 с.
17. Могош Г. Острые отравления.— Бухарест: Мед. изд-во, 1984.— 580 с.
18. Парк Д. Биохимия чужеродных соединений.— М.: Медицина, 1973.— 288 с.
19. Полудек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ.— Л.: Химия, 1981.— 624 с.
20. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / Под ред. Р. В. Бережного и др.— М.: Медицина, 1980.— 416 с.
21. Файгель Ф. Капельный анализ органических веществ.— М.: Госхимиздат, 1962.— 836 с.
22. Файгель Ф., Ангер В. Капельный анализ неорганических веществ: В 2 т.— М.: Мир, 1976.— Т. 1.— 392 с.; Т. 2.— 320 с.
23. Хирц Ж. Аналитические методы исследования метаболизма лекарственных веществ.— М.: Медицина, 1975.— 272 с.
24. Шаршунова М., Шварц Б., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: В 2 ч.— М.: Мир, 1980.— 624 с.
25. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях.— М.: Мир, 1965.— 508 с.
26. Clarke E. G. C. Isolation and Identification of Drugs.— L. à The pharm. press, 1971.— 870 p.
27. Gadamer's Lehrbuch der chemischen Toxikologie und Anleitung zur Ausmitelung der Gifte.— Göttingen: Vandenhoeck Ruprecht, 1969.— 1046 s.
28. Müller R. K. Die toxiologisch-chemische Analyse.— Dresden: Verlag Theodor Steinkopff, 1976.— 604 s.
29. Stewars C. P., Stolman A. Toxicology. Mechamisms and Analytical Methods.— D.-Y.; London: Acad. press, 1960.— 774 p.

| | |
|--|-----------|
| Введение | 3 |
| § 1. Предмет и задачи токсикологической химии, ее связь с другими дисциплинами | 3 |
| § 2. Краткий исторический очерк возникновения и развития отечественной токсикологической химии | 6 |
| Глава I. Общие вопросы химико-токсикологического анализа | 13 |
| § 1. Объекты химико-токсикологического анализа. Вещественные доказательства | 13 |
| § 2. Особенности химико-токсикологического анализа | 16 |
| § 3. Осмотр объектов исследования и определение некоторых их свойств | 17 |
| § 4. Предварительные пробы в химико-токсикологическом анализе | 20 |
| § 5. План химико-токсикологического анализа | 22 |
| § 6. Организация органов судебно-медицинской и судебно-химической экспертизы в СССР | 23 |
| § 7. Эксперт-химик | 24 |
| § 8. Правила судебно-химической экспертизы вещественных доказательств | 25 |
| § 9. Акт судебно-химической экспертизы вещественных доказательств | 28 |
| § 10. Некоторые вопросы терминологии в токсикологической химии | 30 |
| § 11. Классификация ядовитых и сильнодействующих веществ в токсикологической химии | 32 |
| Глава II. Отравления и некоторые вопросы токсикокинетики ядов | 34 |
| § 1. Отравления и их классификация | 35 |
| § 2. Пути поступления ядов в организм | 39 |
| § 3. Всасывание ядов в организме | 41 |
| § 4. Распределение ядов в организме | 45 |
| § 5. Связывание ядов в организме | 47 |
| § 6. Выделение ядов из организма | 48 |
| § 7. Факторы, влияющие на токсичность химических соединений | 50 |
| § 8. Методы детоксикации | 55 |
| § 9. Метаболизм чужеродных соединений | 62 |
| § 10. Окисление чужеродных соединений | 66 |
| § 11. Восстановление чужеродных соединений | 70 |
| § 12. Гидролиз чужеродных соединений | 70 |
| § 13. Дезалкилирование, дезаминирование и десульфирование чужеродных соединений | 71 |
| § 14. Другие метаболические превращения | 73 |
| § 15. Реакции конъюгации | 73 |
| § 16. Посмертные изменения лекарственных веществ и ядов в трупах | 80 |
| § 17. Разложение биологического материала после наступления смерти | 80 |
| § 18. Изменение ядов при разложении трупов | 85 |

Глава III. Методы анализа, применяемые в токсикологической химии 87

| | |
|---|-----|
| § 1. Метод экстракции | 88 |
| § 2. Микрокристаллоскопический анализ | 101 |
| § 3. Метод микродиффузии | 107 |

Глава IV. Ядовитые и сильнодействующие вещества, изолируемые из биологического материала перегонкой с водяным паром 112

| | |
|--|-----|
| § 1. Аппараты для перегонки с водяным паром | 115 |
| § 2. Влияние pH среды на перегонку химических соединений с водяным паром | 118 |
| § 3. Перегонка ядовитых веществ с водяным паром из подкисленного биологического материала | 119 |
| § 4. Перегонка ядовитых веществ с водяным паром из подкисленного, а затем из подщелоченного биологического материала | 120 |
| § 5. Фракционная перегонка веществ, содержащихся в дистиллятах | 122 |
| § 6. Синильная кислота | 122 |
| § 7. Формальдегид | 126 |
| § 8. Метиловый спирт | 131 |
| § 9. Этиловый спирт | 135 |
| § 10. Изоамиловый спирт | 143 |
| § 11. Ацетон | 146 |
| § 12. Фенол | 149 |
| § 13. Крезолы | 153 |
| § 14. Хлороформ | 154 |
| § 15. Хлоралгидрат | 157 |
| § 16. Четыреххлористый углерод | 159 |
| § 17. Дихлорэтан | 161 |
| § 18. Реакции, позволяющие отличить хлорпроизводные друг от друга | 164 |
| § 19. Тетраэтилсвинец | 164 |
| § 20. Уксусная кислота | 167 |
| § 21. Энтиленгликоль | 169 |

Глава V. Ядовитые и сильнодействующие вещества, изолируемые из биологического материала подкисленным этиловым спиртом или подкисленной водой 172

| | |
|---|-----|
| § 1. Развитие методов выделения алкалоидов и других азотистых оснований из биологического материала | 172 |
| § 2. Влияние pH среды на изолирование алкалоидов и других азотистых оснований из биологического материала | 175 |
| § 3. Влияние состава извлекающих жидкостей на изолирование алкалоидов и других азотистых оснований из биологического материала | 177 |
| § 4. Влияние подкисленной воды и подкисленного спирта на извлечение примесей, переходящих в вытяжки из биологического материала | 179 |
| § 5. Очистка вытяжек из биологического материала от примесей | 181 |
| § 6. Экстракция алкалоидов и других токсических веществ из вытяжек | 184 |
| § 7. Обнаружение ядовитых веществ, изолируемых подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом | 186 |
| § 8. Количественное определение токсических веществ, изолированных подкисленной водой или подкисленным спиртом | 191 |
| § 9. Метод выделения токсических веществ, основанный на изолировании их этиловым спиртом, подкисленным шавелевой кислотой | 192 |
| § 10. Метод выделения токсических веществ, основанный на изолировании их водой, подкисленной шавелевой кислотой | 193 |
| § 11. Метод выделения токсических веществ, основанный на изолировании их водой, подкисленной серной кислотой | 194 |

Вещества, экстрагируемые органическими растворителями из кислых водных вытяжек 197

| | |
|--|-----|
| § 12. Барбитураты и методы их исследования | 197 |
| § 13. Барбитал | 204 |
| § 14. Барбитал | 206 |
| § 15. Фенобарбитал | 207 |
| § 16. Бутобарбитал | 208 |
| § 17. Этаминал-натрий | 210 |
| § 18. Бензонал | 211 |
| § 19. Гексенал | 213 |
| § 20. Производные ксантина | 214 |
| § 21. Кофеин | 215 |
| § 22. Теобромин | 217 |
| § 23. Теофиллин | 218 |
| § 24. Наркотин | 219 |
| § 25. Меконная кислота | 221 |
| § 26. Меконин | 222 |
| § 27. Ноксирон | 223 |
| § 28. Салициловая кислота | 225 |
| § 29. Антипирин | 228 |
| § 30. Амидопирин | 230 |
| § 31. Фенацетин | 232 |

Вещества, экстрагируемые органическими растворителями из щелочных водных вытяжек 235

| | |
|---------------------------------|-----|
| § 32. Хинин | 235 |
| § 33. Опиум и опион | 238 |
| § 34. Морфин | 239 |
| § 35. Кодеин | 243 |
| § 36. Папаверин | 247 |
| § 37. Галантамин | 248 |
| § 38. Анабазин | 249 |
| § 39. Никотин | 254 |
| § 40. Ареколин | 256 |
| § 41. Копинин | 257 |
| § 42. Атропин | 259 |
| § 43. Скополамин | 262 |
| § 44. Кокаин | 263 |
| § 45. Стрихнин | 265 |
| § 46. Бруцин | 267 |
| § 47. Резерпин | 269 |
| § 48. Пахикарпин | 270 |
| § 49. Секуренин | 272 |
| § 50. Эфедрин | 274 |
| § 51. Аконитин | 276 |
| § 52. Новокаин | 278 |
| § 53. Дикаин | 279 |
| § 54. Аминазин | 280 |
| § 55. Дипразин | 283 |
| § 56. Тизерцин | 284 |
| § 57. Хлордиазепоксид | 285 |
| § 58. Диазепам | 287 |
| § 59. Нитразепам | 288 |
| § 60. Оксазепам | 290 |
| § 61. Апоморфин | 292 |
| § 62. Дионин | 293 |
| § 63. Промедол | 294 |

Глава VI. Вещества, изолируемые из объектов минерализацией биологического материала 296

| | |
|---|-----|
| § 1 Связывание «металлических ядов» биологическим материалом | 298 |
| § 2. Методы минерализации органических веществ | 301 |
| § 3. Сухое озоление и сплавление органических веществ | 302 |
| § 4. Окислители, применяемые для минерализации органических веществ | 304 |
| § 5. Отбор и подготовка проб биологического материала для минерализации | 310 |
| § 6. Разрушение биологического материала азотной и серной кислотами | 312 |
| § 7. Разрушение биологического материала хлорной, азотной и серной кислотами | 316 |
| § 8. Разрушение биологического материала пергидролем и серной кислотой | 317 |
| § 9. Дробный метод и систематический ход анализа «металлических ядов» | 318 |
| § 10. Маскировка ионов в дробном анализе | 319 |
| § 11. Реактивы, применяемые в дробном анализе «металлических ядов» для маскировки ионов | 320 |
| § 12. Реакции, применяемые в химико-токсикологическом анализе для обнаружения ионов металлов | 323 |
| § 13. Соединения бария | 327 |
| § 14. Соединения свинца | 330 |
| § 15. Соединения висмута | 334 |
| § 16. Соединения кадмия | 338 |
| § 17. Соединения марганца | 340 |
| § 18. Соединения меди | 342 |
| § 19. Соединения мышьяка | 345 |
| § 20. Соединения серебра | 354 |
| § 21. Соединения сурьмы | 357 |
| § 22. Соединения таллия | 359 |
| § 23. Соединения хрома | 362 |
| § 24. Соединения цинка | 365 |
| § 25. Соединения ртути | 367 |
| § 26. Количественное определение «металлических ядов» в минерализатах | 372 |
| § 27. Количественное определение ртути. Экстракционно-фотоколориметрическое определение ртути | 373 |
| § 28. Экстракционно-фотоколориметрическое определение меди | 376 |

Глава VII. Вещества, изолируемые из биологического материала настаиванием исследуемых объектов с водой 379

Минеральные кислоты 380

| | |
|---------------------------------|-----|
| § 1. Серная кислота | 380 |
| § 2. Азотная кислота | 382 |
| § 3. Соляная кислота | 384 |
| § 4. Гидроксид калия | 386 |
| § 5. Гидроксид натрия | 387 |
| § 6. Аммиак | 388 |
| § 7. Нитриты | 390 |

Глава VIII. Ядохимикаты и методы их химико-токсикологического анализа 393

| | |
|---|-----|
| § 1. Классификация ядохимикатов | 393 |
| § 2. Гексахлорциклогексан (ГХЦГ) | 395 |
| § 3. Гептахлор | 397 |
| § 4. Фосфорсодержащие органические соединения и методы их анализа | 399 |
| § 5. Хлорофос | 403 |
| § 6. Карбофос | 405 |

| | |
|-------------------------|-----|
| § 7. Метафос | 407 |
| § 8. Карбарил | 408 |
| § 9. Гранозан | 410 |

Г л а в а IX. Вещества, определяемые непосредственно в биологическом материале 415

| | |
|--|-----|
| § 1. Оксид углерода (II) | 415 |
| § 2. Спектроскопический метод обнаружения оксида углерода (II) в крови | 416 |
| § 3. Химические методы обнаружения оксида углерода (II) в крови | 417 |
| § 4. Количественное определение оксида углерода (II) в крови . . . | 419 |

| | |
|----------------------|-----|
| Приложения | 425 |
|----------------------|-----|

| | |
|--------------------------------|-----|
| Предметный указатель | 433 |
|--------------------------------|-----|

| | |
|---|-----|
| Список рекомендуемой литературы | 442 |
|---|-----|

У ч е б н и к

Крамаренко Василий Филиппович

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Переплет художника *Н. Г. Колбасовой*
Художественный редактор *А. Д. Бондаренко*
Технический редактор *Н. Н. Горбунова*
Корректоры *И. Е. Бей, С. А. Хортова*

ИБ № 10707

Сдано в набор 25.03.88. Подписано в печать 09.02.89. БФ 03018.
Формат 60×90^{1/16}. Бум. тип. № 2. Гарнитура литературная.
Высокая печать Усл. печ. л. 28,0. Усл. кр.-отт. 28,0. Уч.-изд. л.
29,85. Тираж 6000 экз. Изд. № 7893. Зак. 8-769. Цена 1 р. 40 к.

Главное издательство издательского объединения «Выща
школа», 252054, Киев-54, ул. Гоголевская, 7

Книжная ф-ка им. М. В. Фрунзе, 310057, Харьков-57,
ул. Донец-Захаржевского, 6/8.