

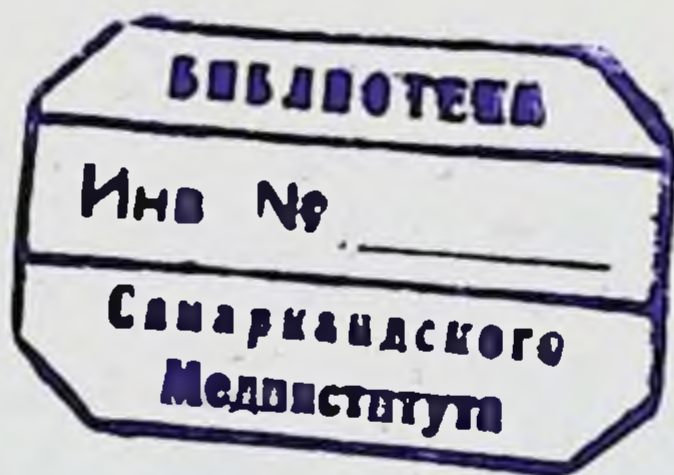
18455

6

Б. С. МИХАИЛОВ

**К ТОКСИКОЛОГИИ
МОНОЙОДГИДРАТА
ПАХИКАРПИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



АЛМА-АТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

(Ректор института — доцент С. Р. Карынбаев)

На правах рукописи

Б. С. МИХАЙЛОВ

К ТОКСИКОЛОГИИ МОНОЙОДГИДРАТА
ПАХИКАРПИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Алма-Ата — 1964

Научный руководитель

Заслуженный деятель науки Казахской ССР
доктор медицинских наук профессор С. М. Сидоров

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук профессор К. И. Хижнякова
Кандидат медицинских наук доцент Г. И. Самарина

Дата рассылки автореферата «30» ^{IV} 1964 г.
Защита диссертации состоится «2» ^{VI} 1964 г.

XXII съезд КПСС, принявший Программу строительства коммунизма в нашей стране поставил перед медицинской наукой новые большие задачи. Используя преимущества социалистического строя, опираясь на достижения естественных наук, медицинские работники в целях обеспечения здоровья, гармоничного развития и долголетия советских людей должны глубже изучать актуальные проблемы медицины, используя при этом достижения биологии, физики, химии и других наук.

В судебной медицине одной из актуальных проблем является токсикология, в которой особое внимание следует обратить на судебно-медицинскую диагностику отравления новыми ядовитыми веществами, находящими применение в сельском хозяйстве, промышленности, быту и т. д.

Обширный арсенал медикаментозных средств в апреле 1951 года пополнился новым отечественным ганглиоблокирующим препаратом — монойодгидратом пахикарпина. Фармакологически он изучен М. Д. Машковским и Л. Е. Рабкиной и по решению Ученого Совета Министерства здравоохранения СССР рекомендован для практического применения в медицине.

Алкалоид пахикарпин впервые был выделен академиком А. П. Ореховым и его сотрудниками из софоры толстоплодной и ланцетолистного термопсиса. По своему химическому строению — это насыщенное, бескислородное двухтретичное основание.

В медицинской практике применяется йодистоводородная соль пахикарпина. Препарат устойчив как в кристаллическом состоянии, так и в водных растворах, даже при длительном хранении. Стерилизация при температуре 100° в течение 30 минут не разрушает алкалоида (М. Д. Машковский, К. С. Шадурский). Один из первых отечественных ганглиолитиков, пахикарпин прочно вошел в клинику и с успехом применяется в акушерстве, терапии, при лечении нервных, кожных и других заболеваний.

Действуя на центральную нервную систему, он усиливает охранительно-тормозные процессы в коре головного мозга. Угнетает функции вегетативных ганглиев. Выделяется алкалоид из орга-

низма в первые 6 часов, в основном с мочой (З. Я. Аничкова, Л. И. Гребенник).

Монойодгидрат пахикарпина широко применяется в акушерской практике для стимуляции родовой деятельности и повышения тонуса гладкой мускулатуры матки. Сокращающее действие пахикарпина на мускулатуру матки нашло «широкое» применение в производстве криминальных аборт, большая часть которых оканчивалась летальным исходом. О таком «широком» применении можно судить по имеющимся литературным данным, которые все чаще и чаще констатируют отдельные сообщения о смертельном отравлении пахикарпином (Б. С. Касаткин, 1956; М. А. Файн и Н. П. Королева, 1958; М. И. Авдеев, 1959; Ю. П. Будрин, 1961; Р. Ф. Дынина, Л. П. Казанцева и Э. Г. Шварц, 1961; В. В. Талантов, 1962 и др.).

Анализ литературных данных, касающихся клиники и патоморфологии отравления пахикарпином показывает, что эти разделы детально не изучались, представлены отдельными наблюдениями, которые носят разноречивый характер.

Все вышензложенное, а также практическая значимость данной проблемы побудили нас проделать настоящую работу с целью детального восполнения этого раздела в токсикологии пахикарпина.

Цель наших исследований — изучить влияние пахикарпина на животный организм в смертельных дозах. В опытах был использован монойодгидрат пахикарпина одной серии изготовления.

Клиническая и патоморфологическая картина изучалась при отравлении алкалоидом на 50 взрослых собаках, преимущественно самках, которым в течение 12—16 часов до опыта пища не давалась. Перед опытом собаки взвешивались на весах типа ВМ-150 с приставкой, сконструированной нами, которая давала возможность животному стоять спокойно. После взвешивания рассчитывалась смертельная доза, которая была установлена по литературным данным и проверена опытным путем. Доза пахикарпина, рассчитанная на один кг веса животного, в порошке заключалась в желатиновую капсулу 3. Попытка дать алкалоид в форме порошка без капсулы с пищей не увенчалась успехом. Собаки не принимали пищу, в которой находился пахикарпин, в силу его очень горького вкуса — у них появлялось обильное слюноотечение, пищу выплевывали, мотали головой и т. д.

В зависимости от способа введения пахикарпина все опыты можно подразделить на три серии. В первой серии (двадцать опытов) алкалоид вводился в желудок в капсуле, которая смачивалась глицерином для лучшего скольжения внутри зонда и вставлялась в один конец, а на другой конец одевалась груша, которая в момент введения зонда в желудок надавливалась, и столб воздуха проталкивал капсулу в желудок. После этой манипуляции зонд свободно извлекался. Пасть собаки фиксировалась руками в раскрытом состоянии так, чтобы были возможны глотательные движения или вставлялась палка с круглым отверстием в центре. Через это отвер-

стие вводился зонд. После введения алкалоида животное оставалось на цепи или чаще всего просто оставалось без привязи, находясь в лаборатории. Наблюдалось общее состояние, измерялась температура тела, отмечался пульс и дыхание, в ряде опытов записывалась электрокардиография.

Во второй серии опытов (15) пахикарпин вводился внутривенно в виде 5% водного раствора, который готовился тот же час на горячей дважды дистиллированной воде. Собаки фиксировались на операционном столике в положении «на спине», задние конечности выпрямлялись, передние сгибались в приведенном состоянии к туловищу и фиксировались, шея находилась в выпрямленном положении. Кожа в области верхней трети левого бедра освобождалась от шерсти, смазывалась двукратно 5% спиртовой настойкой йода. Под местной инфильтрационной анестезией 0,5% раствором новокаина производился разрез в верхней трети бедра, длиной до 6—7 см. Вскрывался сосудисто-нервный пучок, и тупым путем обнажалась бедренная артерия и вена на протяжении 3—4 см. В бедренную артерию вставлялась канюля, чаще концевая. Последняя соединялась со стерильной резиновой трубкой, соответствующего колена манометра и заполнялась 8% раствором лимоннокислого натрия. Кровяное давление регистрировалось на миллиметровой бумаге чернильно-пишущим устройством, при помощи электрического кимографа, скорость вращения которого была постоянной — 2 мм/сек. Писчики были приготовлены нами из тонкого стеклянного капилляра. Употреблялись специальные чернила, состоящие из краски для кожи черного цвета, спирта и глицерина в соответствующих пропорциях. Такие чернила медленно высыхают и дают возможность вести запись в течение ряда часов.

Дыхание записывалось на той же ленте, тем же чернильно-пишущим устройством, при помощи капсулы Маррея. Капсула соединялась резиновой трубкой с укрепленной на грудной клетке гафрированной манжеткой. Время отмечалось электрическим отметчиком с чернильно-пишущим устройством. Иногда отмечалось время введения алкалоида и запись электрокардиограммы на кимограмме.

В третьей серии (15) пахикарпин вводился подкожно, в виде 5% водного раствора в область правого бедра. В восьми опытах собаки фиксировались как при внутривенном введении, в положении «на спине», и также вскрывалась бедренная артерия для записи артериального давления. Дыхание и отметка времени фиксировались аналогично.

Температура подопытных животных измерялась универсальным электрическим термометром типа ЭТУ-М в паховой области в сериях подкожного и перорального введения, а в серии внутривенного введения температура измерялась в прямой кишке.

При пероральном введении алкалоида в клинической картине отравления отчетливо выделяются два периода: первый — ла-

тентный, второй — период выраженных симптомов. Продолжительность латентного периода при дозе 125 мг/кг веса животного длится от 37 до 79 минут, а при дозе 130 мг/кг латентный период составляет от 20 до 143 минут.

В начале латентного периода состояние сердечной деятельности и дыхания почти не отличалось от нормы, хотя в ряде опытов уже к середине латентного периода дыхание урежалось от 7,5 до 61,1%, а в 7 опытах — учащалось от 114,2 до 166,6%. Частота сердечных сокращений в 16-ти опытах учащалась от 102,9 до 169,9%, а в 4 опытах урежалась от 14,3 до 16,7%.

Температура в этом периоде измерялась у 16-ти животных, из них у 4-х оставалась на исходном уровне, у 10-ти повышалась от 0,2 до 0,8°, а у 2-х понижалась на 0,2—0,6°.

Второй период — период клинических признаков отравления начинался проявлением беспокойства животного: собаки беспричинно вставали, ложились, «забивались» в какой-нибудь угол комнаты, искали воду (последняя во избежание возможной рвоты в большом количестве не давалась); характерным являлось своеобразное облизывание, что объективно выражалось резкой сухостью слизистой пасти. Зрачки были равномерно расширены. Реакция на свет сохранена. В дальнейшем отмечалось прогрессивное усиление беспокойства и, что характерно, неустойчивость походки в связи с сильным дрожанием конечностей, преимущественно задних. Сделав несколько движений, животное ложилось, морда была вытянута вперед так же, как и передние конечности; задние конечности — вытягивались, и в целом положение животного напоминало позу «лягушки». Дальнейшая попытка встать сопровождалась резкими судорогами, что заставляло животное снова лечь. В ряде случаев собаки вставали, однако при этом происходило неестественное сокращение лап (собака стоит на когтях), но вновь и усиленно появляющиеся приступы судорог заставляли животное ложиться (за счет расслабления тонуса мышц передних лап), при этом собака падала, ударяясь мордой об пол и, лежа, принимала описанную выше позу «лягушки». Характерно, что дотрагивание до животного (поглаживание) сопровождалось приступом судорог. Описанная картина наблюдалась в одиннадцати опытах. В девяти опытах второй период начинался приступами рвотных движений, переходящих в рвоту с выделением белой пенистой, тягучей массы. Рвота повторялась несколько раз, а затем переходила в приступы клонико-тонических судорог, которые появлялись через 5—25 минут с момента первого рвотного движения. Судороги учащались и усиливались. При попытке подняться животные падали на бок и снова начинались приступы клонико-тонических судорог, но значительно меньшие по силе. В положении лежа на боку появлялись хаотичные движения конечностями и создавалось впечатление, что собака как бы «плывет»; отмечались судороги жевательных мышц, которые выражались в характерном движении — «стучит зубами». Независимо от тяжести клинической

картины характерным являлось сохранение сознания животного — вне приступа судорог собака реагировала на зов (поворачивает голову) и ласку (виляет хвостом, поджимает уши и т. д.). В то же время в состоянии судорог, рвоты — ответная реакция животного отсутствовала. В двух опытах наблюдалось непроизвольное мочеиспускание. Во всех опытах отмечалось в периоде выраженных клинических симптомов характерное резкое расширение зрачков при слабой реакции на свет. В ряде опытов реакция зрения была различной в зависимости от периода отравления: в латентном — при поднесении источника света на расстоянии до 10—15 см собака реагировала на него, отворачивала морду, шурилась, виляла хвостом и т. д.; в периоде же выраженных симптомов животные не реагировали на источник света, хотя общее состояние их было еще удовлетворительным.

Дыхание в периоде выраженных симптомов было шумное, хрипящее (со стоном), редко — уреженное (до 50%), которое по мере углубления отравления переходило в отдельные вдохи терминального характера (собака «ловит воздух ртом»), сопровождающиеся инспираторной одышкой. После прекращения дыхания сердечная деятельность (сердечный толчок) продолжалась в течение 1—4 минут. Учащение сердечной деятельности в начале выраженных клинических симптомов (от 101,4 до 184,2%) сменялось урежением его вплоть до нитевидного и малоощутимого пульса после прекращения дыхания. В ряде опытов перед наступлением смерти отмечалось повышение температуры тела на 0,2—1,0°С, в двух опытах — она понизилась на 0,2°. В остальных экспериментах температура тела оставалась на исходных цифрах.

Клиническая картина при внутривенном введении пахикарпина начиналась, в первую очередь, объективно регистрируемыми изменениями со стороны дыхания, сердечной деятельности и изменениями центральной нервной системы (судороги клонико-тонического и тетанического характера).

Изменения со стороны дыхания начинались уже в конце введения («на игле») и проявлялись урежением частоты, уменьшением амплитуды и иногда кратковременной остановкой дыхания. Частота дыхательных движений в первые минуты после введения падала на 11,1—85% (в среднем — 60,2%) и в дальнейшем, не восстанавливаясь до исходного, переходила в терминальное.

Изменения со стороны дыхания сочетается с появлением судорог клонико-тонического характера, которые появлялись сразу же после введения яда. В последующем сила их нарастала, увеличивалась частота, а затем, по мере изменения дыхания, судороги слабели, урежались, однако проявлялись и после остановки дыхания. Отмечалось расширение зрачков. Сухость слизистой пасти и языка, синюшность последнего.

Во всех опытах смерть наступала от первичной остановки дыхания через 3—19 минут после введения, причем деятельность сердца продолжалась еще в течение нескольких минут.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдалось снижение артериального давления в первые минуты почти во всех опытах (на 11,18 — 18,7%, в среднем — 36,1%).

В первые минуты отравления, как правило, наблюдалось урежение ритма сердечных сокращений от 10 до 67% (в среднем на 29,6%), хотя в ряде опытов отмечалось учащение от 4 до 33,3% (в среднем 12,1%). Урежение ритма сердечной деятельности продолжалось и в последующие минуты. В 6 опытах на 3—7 минутах после плавного урежения ритма сердца вновь появлялось учащение, что соответствовало периоду повышения артериального давления.

Артериальное давление в предагональном состоянии, повышаясь, иногда, достигало нормы, в ряде опытов превышало исходную норму на 111,7—152,2% (в среднем на 133,3%). В других опытах артериальное давление повышалось на 46,1—93,3% (в среднем на 51,0%), не превышая исходного.

Температура тела у собаки при внутривенном введении алкалоида увеличивалась в пределах 0,1—0,5°C в 13 опытах. В одном опыте температура тела упала на 0,1°, а в другом — температура оставалась на уровне исходной. Подмечено, что при длительном течении отравления температура повышалась до 0,3—0,5°C.

Наблюдение клинической картины отравления моногидратом пахикарпина при подкожном введении было произведено на 15 собаках. Из указанного числа подопытных животных — в 8 опытах регистрировались дыхание, артериальное давление — кровавым способом (под местной анестезией), а также произведена запись электрокардиограммы. Пахикарпин во всех случаях данной серии вводился в правую бедренную область, подкожно, в дозе 90 мг на 1 кг веса животного, в виде 5% водного раствора, приготовленного на дважды дистиллированной воде.

Продолжительность жизни собак при подкожном введении алкалоида составляла от 8 до 198 мин.; в опытах, при которых регистрация артериального давления, дыхания и электрокардиографии не производилось — продолжительность жизни составляла от 48 до 198 минут.

Так же как при пероральном введении алкалоида, в клинике отравления можно различить два периода. Первый период — латентный, второй — выраженных симптомов. Латентный период при обычном наблюдении, без регистрации кровяного давления и дыхания, длился от 15 до 115 минут. В этом периоде каких-либо изменений в поведении животного не наблюдалось. Собаки ходили по комнате, обнюхивали предметы, реагировали на ласку, повилявая хвостом и поджимая уши, иногда лизали руки. Нюхали или облизывали место укола.

К концу латентного периода появлялась вялость, животные были мало подвижны, пугливы (без каких-либо раздражителей извне озирались, поджимали хвост, пытались укрыться в скрытых местах комнаты, скулили). В это же время отмечалось расширение

зрачков с сохраненной реакцией на свет. В латентном периоде ритм сердечных сокращений в 6 опытах учащался на 107,1 — 163,7%. В двух опытах после кратковременного урежения ритма (на 7,3—9,1%) отмечалось вновь учащение его (на 106—107,1%) в конце латентного периода. Дыхание в этом периоде учащалось в 6 опытах на 133,3—240% и только в одном опыте дыхание оставалось на исходных цифрах. Кожная температура измерялась в 6 опытах, из них в 4 она понижалась на 0,2—0,4°C, а в 2 — повышалась на 0,2°.

Первыми выраженными симптомами отравления было появление мелкого дрожания в конечностях в положении стоя или лежа. Животные, как правило, после появления дрожания ложились. Дрожь проходила, но при малейшем напряжении или при дотрагивании снова появлялась. Они оставались беспокойными, то вставали, то ложились, дрожь усиливалась. В это время собаки также реагировали на ласку, поджимали уши и виляли хвостом. Если животное заставляли пройти, то отмечалась так называемая «печатающая походка», дрожание при этом усиливалось. Собаки ложились, вытянув морду и передние лапы. Отмечалось дрожание головы. Животное вставало, но тут же падало, опираясь носом, и появлялись судороги клонико-тонического характера, собаки лежали в характерной позе «лягушки». Появлялись ритмичные покачивающиеся движения головы в стороны. Судороги усиливались и учащались. К концу периода выраженных симптомов в двух опытах отмечалось произвольное мочеиспускание. Собаки больше не вставали, однако реагировали на ласку, виляя хвостом и поджимая уши. В паузах между приступами судорог при поднесении точечного источника света (осветитель ОИ-19) на расстоянии 5 см не реагировали на него. Начинали «стучать зубами». Появлялись хаотичные движения конечностями, напоминающие движения при плавании. К концу этого периода состояние животных прогрессивно ухудшалось. Реакции на внешние раздражители отсутствовали, появлялись беспричинные глотательные движения, поперхивание (как бы «ловит воздух ртом»). Характерно резкое расширение зрачков при отсутствии реакции на свет. Из рта в небольшом количестве выделялась густая вязкая слюна. После остановки дыхания сердечная деятельность продолжалась в течение двух-трех минут, и в это время, без каких-либо раздражителей, начинался сильнейший приступ клонико-тонических судорог, переходящий в опистотонус. Через 48—198 минут после введения алкалоида наступала смерть.

В начале периода выраженных симптомов, ритм сердечной деятельности увеличивался на 120—170%, затем постепенно падал. В двух опытах отмечалось вторичное учащение пульса до 136,6%, которое к концу периода падало. Дыхание в начале отравления учащалось до 125—350% в 4-х опытах, а в остальных — постепенно урежалось еще с момента латентного периода и переходило в терминальное. Во всех опытах дыхание прекращалось за 2—3 минуты до полной остановки сердечной деятельности.

Производилось измерение кожной температуры в данной серии опытов. Температура в 3-х опытах не изменялась от исходного состояния, а в остальных опытах повышалась на 0,4—0,6° С.

Как указывалось выше, в восьми опытах производилась регистрация артериального давления и записывалась электрокардиограмма. Продолжительность жизни собак в данной серии укорачивалась и составляла от 8 до 31 минуты. Соответственно укорачивался и латентный период, который длился от 2 до 23 минут.

В связи с вынужденным положением, а также и потому, что исследования производились без применения наркотизирующих средств (морфий, гексинал, эфир и др.), в этой серии опытов собаки вели себя беспокойно — пытались вырваться, скулили, лаяли. В ряде случаев они оставались спокойными. В латентном периоде данной серии частота сердечных сокращений в первые минуты в пяти опытах повышалась на 10,39—148,8%, а в трех опытах урежалась на 3,4—11,7%. Артериальное давление в четырех опытах повышалось на 105,8—116,6%, а в 3-х опытах урежалось на 102,7—166,6%.

К первым проявлениям периода выраженных симптомов отравления с регистрацией относятся покачивающиеся движения головы в стороны, расширение зрачков, повышение брюшных рефлексов. Собаки в этом периоде стонали, появлялось урчание в животе, а затем начинались судороги клонического характера, повторяющиеся через определенные промежутки времени, которые усиливались и учащались. После небольшой паузы вновь появлялись судороги клонико-тонического характера, но уже с меньшей силой, и наступала смерть. Частота сердечных сокращений в этом периоде постепенно урежалась (на 13,8—38%) и только в 10-м опыте частота сокращений повысилась на 120,9%, а затем постепенно к концу наступило урежение.

Артериальное давление в периоде выраженных симптомов, как правило, постепенно снижалось (на 17,7—89,5%) от исходного, за исключением одного опыта, где давление повысилось на 14,2%.

Дыхание в этом периоде урежалось на 45,5—95% и переходило в терминальное, появлялась иногда инспираторная одышка.

Кожная температура в периоде выраженных симптомов обычно повышалась на 0,2—1,2°С.

В 40 опытах было проведено исследование крови, из них в 18 — при пероральном введении, в 10 — при внутривенном и в 12 — при подкожном введениях. Во всех сериях и в каждом опыте кровь исследовалась трижды: первая проба — до введения яда в организм (фоновая), вторая проба — в момент выраженных симптомов и третья — в агональном периоде, за несколько минут до смерти. В каждом опыте и в каждой серии кровь бралась из сосудов уха. Исследование производилось по общепринятой методике, которая изложена в руководстве В. Е. Предтеченского.

Во всех опытах и пробах определялось процентное содержание

гемоглобина гемометром Сали и вычислялся цветной показатель. Определялась скорость оседания эритроцитов по методу Панченкова. Сосчитывалось количество эритроцитов и лейкоцитов в камере Горяева. Подсчитывалась лейкоцитарная формула в мазках, окрашенных по методу Романовского. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики.

При анализе данных видно, что при пероральном введении пахикарпина имеет место незначительное увеличение количества гемоглобина и эритроцитов. Реакция оседания эритроцитов также несколько ускорялась. Со стороны лейкоцитов отмечена тенденция к лейкопении с нейтро- и лимфопенией. В серии подкожного введения алкалоида отмечено, что количество гемоглобина (если учесть точность методики $\pm 5\%$) заметно не менялось. То же самое можно сказать и относительно эритроцитов (точность методики $\pm 500\ 000$) которые не подвергались существенным изменениям. Общее количество лейкоцитов также не претерпевало существенных изменений, однако имеется некоторая тенденция к лимфопении за счет увеличения количества моноцитов.

Приблизительно аналогичные данные отмечались по отношению к красной крови при введении алкалоида внутривенно. Со стороны белой крови в данной серии существенных закономерных изменений (с учетом точности методики) мы не обнаружили.

В каждой серии опытов были произведены электрокардиографические исследования (10). Анализ электрокардиограмм показывает, что после введения алкалоида частота сердечных сокращений в период выраженных симптомов, как правило, урежается почти на 25%. Происходит некоторое удлинение интервала P—Q. Другие элементы ЭКГ не претерпевают каких-либо заметных изменений. В некоторых опытах при пероральном введении алкалоида происходит незначительное увеличение вольтажа зубцов R и T, что свидетельствует об изменении функции желудочков.

Для сравнения экспериментальной клинической картины мы располагаем 9 случаями несмертельного отравления женщины при приеме пахикарпина с целью прерывания беременности. При анализе наблюдений установлено, что алкалоид в количестве 0,5—1 г вызывает токсический эффект, который наступает через 1,5—3 часа после приема. Подмечено, что при принятии пахикарпина с горячими жидкостями (чай, какао и др.) латентный период укорачивался до 25—30 минут. Первыми симптомами у больных были: общая слабость, тошнота, нарушение со стороны зрения и слуха, а иногда боль в области глазных яблок, головокружение, сердцебиение, сухость во рту, затрудненное дыхание, озноб, помрачнение сознания, иногда даже с потерей его.

Затем появлялись судорожные подергивания отдельных групп мышц, дрожжания в конечностях, слабость в ногах, которые переходили в приступы судорог клонического характера. Данные явления держались от 16 до 24 часов, постепенно слабели, а затем исчезали, не оставляя каких-либо симптомов бывшего состояния.

Все 50 экспериментальных животных были подвергнуты вскрытию. Из всех органов забраны кусочки для последующего гистологического исследования, которые фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина от 15 дней до полутора-трех месяцев, а затем были проведены по спиртам восходящей крепости и залиты в парафин по общепринятой методике. Все кусочки органов после резки на санном микротоме были окрашены простейшими методами — гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон. В каждой серии опытов кусочки брались из одной и той же анатомотопографической области. Так, например, головной мозг брался во всех опытах только в прецентральной зоне, в области зрительного бугра, продолговатого мозга и стволовой его части; в серии введения через рот брались кусочки в области входа и выхода, дна и малой кривизны желудка; из сердца — в области левого и правого желудочков, перегородки, а на метод импрегнации — по Бильшевскому-Гросс — из синусовой области. В каждой серии, в пяти опытах исследовался головной и спинной мозг по методу Ниссля и гистохимическая реакция на рибонуклеопротеиды тигроида.

При наружном и внутреннем исследовании подопытных собак, независимо от способа введения пахикарпина в смертельных дозах, как правило, отмечалось резкое расширение зрачков, полнокровие сосудов соединительных оболочек глаз. Некоторая сухость языка и слизистой пасти. Видимые слизистые имели синюшно-багровый цвет. Трупное окоченение наступало быстро, к одному-полутора часам достигало своего максимального развития. При вскрытии отмечались почти у всех подопытных собак признаки асфиксии, т. е. темная жидкая кровь, пятна Тардые под плевральными листками и под эпикардом, полнокровие сосудов мозговых оболочек и вещества головного мозга, а также всех внутренних органов, переполнение жидкой кровью правой половины сердца с наличием в ряде случаев рыхлых сгустков в полостях. Почти у каждой из собак отмечалось расширение сосудов кожи и подкожной клетчатки. При пероральном введении алкалоида в подавляющем большинстве отмечалось неравномерное полнокровие сосудов слизистой оболочки кардиального отдела желудка, сочетающееся иногда с мелкоточечными кровоизлияниями. Желудок, тонкий и толстый кишечник, мочевой пузырь находились в состоянии резкого сокращения. Венозное полнокровие было выражено во всех сосудах желудка и большого сальника.

При микроскопическом исследовании органов подопытных животных можно отметить, что имеются некоторые особенности в зависимости от способа введения алкалоида. Так, например, при пероральном введении у подопытных животных обнаруживаются кровоизлияния в различные отделы центральной нервной системы: кору головного мозга, продолговатый мозг, мозжечок и спинной мозг. Имеются сподогенные тромбы. Отмечаются резко выраженные отеки периваскулярных и перицеллюлярных пространств, неравномерное распределение элементов глии, разрыхление эпицеребральной и суб-

эпидимальной поверхности мозга, атония стенок сосудов, центральная тинкториальная ацидофилия нервных клеток. Нервные клетки представляют картину острого набухания с растворением тигроидного вещества, пикноза и кариолизиса ядер, иногда с вакуолизацией. В некоторых опытах выражена нейронофагия, которая встречается, как правило, в коре больших полушарий головного мозга, в области прецентральной извилины. Также отмечаются обширные кровоизлияния в ткань печени, почек: более меньшие кровоизлияния встречаются в ткани поджелудочной железы, селезенки, сердца, в слизистую желудочно-кишечного тракта и надпочечников. Кроме кровоизлияния в ткани печени имеет место явление перикапиллярного отека, в почках набухание эндотелия извитых канальцев; в легких (в некоторых опытах) имеется отек межальвеолярных перегородок, а в других — наоборот, истончение их, даже с разрывом. В желудочно-кишечном тракте — набухание слизистой на фоне полнокровных сосудов. В других паренхиматозных органах, за исключением полнокровия и кровоизлияний, каких-либо других изменений нами не обнаружено.

Аналогичные изменения, но в более меньшей форме проявляются в серии подкожного введения монойодгидрата пахикарпина. Со стороны желудочно-кишечного тракта в данной серии опытов при гистологическом исследовании отмечено только умеренное полнокровие без каких-либо кровоизлияний, как это имеет место при введении алкалоида в желудок.

При внутривенном введении монойодгидрата пахикарпина отмечено резкое расстройство кровообращения в форме полнокровия с единичными небольшими кровоизлияниями в центральную нервную систему. В нервных клетках центральной нервной системы имело место острое набухание с растворением Нисслевской субстанции.

Нами были изучены изменения аргирофильных мембран сосудов центральной нервной системы, почек, печени, легких и сердца методом Тибор-Пап. При этом наблюдалась однотипная картина, и по классификации Смирновой-Замковой (1946 г.) чаще всего было набухание и первая степень разжижения основного вещества, утолщение, огрубение аргирофильных волокон почек, межточной ткани сердца. В мозговых сосудах иногда наблюдалось набухание и расплавление аргирофильных волокон и неравномерная импрегнация. В печени реже встречается набухание и истончение аргирофильных волокон капилляров с потерей нормальной архитектоники и непрерывности; в ряде случаев волокна были слабо выражены и почти не определялись (фаза разжижения первой степени). Каркас центральных вен местами утолщен, набухший, и наблюдается разрыв его; чаще аргирофильный каркас паренхимы представляется утолщенным с потерей непрерывности его. В других органах аргирофильный каркас был несколько истончен и разволокнен.

Приведенные выше данные показывают, что при любом способе введения моногидрата пахикарпина наблюдаются явления тяжелого расстройства кровообращения с кровоизлиянием в центральную нервную систему и распределяются следующим образом: кора больших полушарий (72%), продолговатый мозг (69,1%), мозжечок (32%), спинной мозг (85%). По своему характеру кровоизлияния носят периваскулярный тип. Сподогенные тромбы в сосудах центральной нервной системы встретились только у 18 собак, из них в сосудах коры головного мозга — у 9, в продолговатом мозгу — у 7 и в мозжечке — у 5.

Кроме центральной нервной системы кровоизлияния также отмечены в ткань печени, легких, селезенки, поджелудочной железы, в надпочечниках, желудочно-кишечном тракте и очень редко — в мышцу сердца.

Для сравнения патоморфологической картины экспериментального отравления, анализированы 5 случаев смертельного отравления пахикарпином людей, причем часть из них была исследована нами. Во всех пяти случаях женщины принимали пахикарпин с целью прерывания беременности. В 6-ом случае, не вошедшим в диссертацию, провизор после ссоры с мужем приняла пахикарпин с целью самоубийства и скончалась через 4 часа после приема алкалоида.

Из анализируемых актов судебно-медицинского исследования трупов видно, что доза 1,9—3,0 г., принятая внутрь, в наших наблюдениях была смертельной.

При исследовании трупов, погибших в результате отравления алкалоидом, видно, что смерть наступает при преобладающих явлениях асфиксии.

При гистологическом исследовании обнаружено резкое расстройство кровообращения с кровоизлиянием пердиapedезного характера преимущественно в головном мозгу и наличием капилляростаза, а также резкой дистрофией нервных клеток. Выражено резкое полнокровие и кровоизлияния в другие органы, иногда с явлением дистрофии их.

Гистохимические исследования мы начали с изучения тигроида нервных клеток, который является характерным их органоидом; это лабильное образование и различная физиологическая деятельность организма, а тем более интоксикация вызывает разнообразные превращения тигроидных зерен. В одних случаях это может привести к полному их исчезновению, а в других состояниях наблюдается восстановление тигроида.

Тигроидные глыбки нервных клеток или глыбки Ниссля, как указывают Brachet — 1941 г., Hyden — 1943 г., Gerch and Vodian 1943 г. и Vodian — 1947 г, особенно богаты рибонуклеиновой кислотой (РНК), нуклеопротеидами и третьим обязательным компонентом клеток может быть гликоген.

Учтя критические замечания А. Л. Шабадаш относительно методики Ниссля, нами параллельно было проведено гистохимическое исследование с целью выявления рибонуклеопротеидов (РНП)

тигронда нервных клеток. По мнению А. Л. Шабадаш, метод Ниссля, «во-первых, не дает стандартно-сравнимых результатов» в методике окраски. Во-вторых, дифференцировка в анилиново-спиртовой смеси «вносит значительную долю субъективизма», в третьих, классическая техника окраски по Нисслию протекает в щелочной среде, которая «создает помехи» для выявления «истинного» содержания РНП. Вышеописанные недостатки отрицательно сказываются на методике Ниссля, как «устаревшие эмпирические прописи» и А. Л. Шабадаш предлагает «отказаться от техники Ниссля во всех тех случаях, где идет речь о серийности, точно допускающим количественный учет результатов обнаружении тигронда в физиологических и патологических условиях».

Принимая во внимание вышеописанное, нами была проделана гистохимическая методика на РНП, предложенная А. Л. Шабадаш. При этом в наших исследованиях были четко выражены как тигролиз, скопление глыбок вокруг ядра или в капюшоне клетки, так и кариолизис или пикноз и уменьшение количества тигроидных глыбок и другие различные его превращения.

Помимо выявления РНП в цитоплазме, определяются РНП ядрышка, ядерные нуклеопротеиды, в состав которых входит тимонуклеиновая кислота, а также, как указывает А. Л. Шабадаш, четко выявляется липофусцин. Нами подмечено также, что при данной методике хорошо выявляются стенки капилляров и крупных сосудов, которые имеют темно-, или светло-синий цвет с четко уловимой структурой, а в просвете их ясно видны: отдельно расположенные соломенно-желтого цвета эритроциты, которые, очевидно, при рН 4,5 не лизируются.

В доступной литературе мы не нашли указания на состояние гликогенного депо печени при отравлении пахикарпином и решили проверить. В 10 опытах гистохимически исследовался гликоген в печени по методу А. Л. Шабадаш. Опыты проводились на морских свинках одного пола (женского), которые содержались в одинаковых условиях вивария, получали витаминизированную высококалорийную пищу и были приблизительно подобраны одного веса. При исследовании гликогена в тканях печени при отравлении алкалоидом обнаружено, что количество его в печеночной ткани резко снижается.

Нами было гистохимически изучено содержание витамина «С» в надпочечниках морских свинок по методу Жиру и Леблота (данная методика нам была подсказана в НИХФИ проф. А. И. Яковлевой из лаборатории проф. М. Д. Машковского). Это объясняется тем, что организм человека, обезьяны и морской свинки не способен синтезировать аскорбиновую кислоту. Потребность в ней покрывается за счет получения ее с пищей. При этом было установлено, что при смертельном отравлении монойодгидратом пахикарпина количество витамина «С» резко снижается.

В пяти опытах каждой серии гистохимически исследовался жир в печени, почках и мышце сердца. Окрашивание производи-

лось щелочным суданом Гейсгеймера. Закрепление покровных стекол было проведено гуммисиропом Апати. Нами установлено, что в печени, почках и мышце сердца жир оставался в пределах нормы. Только в мышце сердца, если он в норме располагался между миофибриллами, то при отравлении алкалоидом жир перемещался и скапливался вокруг артерий.

Суммируя патоморфологические изменения центральной нервной системы установили, что наибольшие изменения происходят в коре головного мозга, мозжечке и спинальных ганглиях, а клетки продолговатого и спинного мозга претерпевают меньшие изменения. Исходя из вышеизложенного, можно отметить, что более выраженные изменения локализуются в филогенетически наиболее молодых отделах мозга и в тех отделах, где кровоснабжение менее обильно.

Патоморфологическая картина при остром отравлении у животных и соответствующая клиническая картина отравления у людей указывают, что имеются нарушения вазомоторной функции центральной нервной системы, а также не исключено непосредственное действие яда на стенки сосудов, который вызывает их разрыхление. В результате этого возникает острое нарушение кровообращения с последующим изменением проницаемости стенок сосудов. Данное состояние влечет за собой кровоизлияния пердиapedного характера, дистрофию нервных клеток и т. д.

Таким образом, токсические и смертельные дозы моногидрата пахикарпина оказывают преимущественное действие на нервную систему, что дает основание считать его *нервным ядом* который, во-первых, действуя непосредственно на центральную нервную систему и в частности на дыхательный центр, вызывает асфиксию центрального происхождения (со всеми вытекающими симптомами), и, во-вторых, приводит к тяжелым дистрофическим и отчасти дегенеративным изменениям в клетках центральной нервной системы, уменьшая РНП тигроида нервных клеток. В-третьих, вызывает резкое расстройство кровообращения в паренхиматозных органах без каких-либо существенных изменений со стороны их структуры.

Нами были проведены исследования с целью выявления собственной люминисценции как самого препарата в форме порошка, так и его 5% водного раствора, мочи подопытных животных до и после введения алкалоида и нативных препаратов почек. Почки были исследованы потому, что моногидрат пахикарпина, как указывает А. И. Гребенник (1935 г.), в основном выводится с мочой в первые 6 часов, а течение первых суток он выделяется в неизменном виде до 35—52%. Моча исследовалась порционно через каждые 2—6 и 9—24 часа после введения пахикарпина в несмертельной дозе.

Порошок, 5% водный раствор его, моча подопытных животных до и после введения препарата подвергались исследованию в фильтрованных (через фильтр Вуда) ультрафиолетовых лучах с дли-

ной волны в 365 мμ. Указанные объекты помещались в количестве 5 мл (раствор и моча) и 0,5 г (порошок) в пробирки из химически чистого стекла, предварительно также исследованные в ультрафиолетовых лучах на отсутствие микроскопически видимой люминесценции. Люминесцентному анализу подвергались также нативные постоянные гистологические препараты тканей почек контрольных и подопытных животных. Исследование производилось с помощью различных увеличений (объективы 10×0,40 и 40×0,65 при окуляре Гюйгенса) люминесцентного микроскопа МУФ-3 «М», в фильтрованных ультрафиолетовых лучах с длиной волны 365 мμ, а также в синем свете с использованием проходящего и отражаемого освещения. В препаратах почек как опытной, так и контрольной серии наблюдалась характерная для почечной ткани собственная люминесценция. Структура тканей была видна четко и имела золотисто-желтого цвета флюоресценцию без каких-либо гранул и других включений.

Видимые в обычном микроскопе постоянно встречающееся резкое полнокровие и кровоизлияния в почках отравленных пахикарпином животных при окраске гематоксилин-эозином в ультрафиолетовых лучах и синем свете были представлены в виде сплошной гомогенной бархатисто-черной массы с четко выраженными границами на фоне золотисто-желтого свечения тканей.

Таким образом, порошок монойодгидрата пахикарпина, 5% водный раствор его, моча и нативные препараты почек при экспозиции 5 минут перед источником облучения как макро-, так и микроскопически, а также в проходящем и отраженном микроскопическом освещении и в синем свете не дали характерной собственной люминесценции.

Очевидно, отсутствие собственной люминесценции зависит от присутствия в препарате молекулы йода, который, как указывает ряд авторов (В. М. Бергольц и др.), гасит люминесценцию. Наличие же собственной люминесценции у монойодгидрата пахикарпина намного ускорило бы и упростило обнаружение его в биологических объектах, вот почему это люминесцентное исследование явилось предметом нашего исследования.

Проводя экспериментальные исследования, было замечено, что при отравлении пахикарпином быстро наступает трупное окоченение.

Для проверки этого факта и установления времени наступления трупного окоченения было проделано 10 опытов на собаках. Пять из них были контрольными, а пять — опытными. Запись трупного окоченения велась по методике проф. С. М. Сидорова (1934). Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с выявлением достоверности данных.

В контрольной серии опытов трупное окоченение наступало в среднем через 144 минуты (среднее арифметическое число) со средней ошибкой к данному числу $\pm 14,8$ и с процентом возможной

ошибки менее 0,1, что является вполне достоверным по таблице Поморского.

В опытной группе трупное окоченение наступало через 60 минут (среднее арифметическое) со средней ошибкой к данному числу $\pm 4,74$ и с % возможной ошибки менее 0,1.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при отравлении пахикарпином трупное окоченение наступает значительно быстрее, чем при смерти от воздушной эмболии (контроль),

В Ы В О Д Ы

1. На основании экспериментальных исследований можно прийти к заключению, что абсолютные смертельные дозы пахикарпина для собак при пероральном введении составляют 125—130 мг/кг веса животного; при подкожном введении — 90 и при внутривенном введении — 25—33 мг/кг.

2. Моногидрат пахикарпина в токсических и смертельных дозах является ядом, действующим на центральную нервную систему, вызывая снижение содержания рибонуклеопротеидов тигроида нервных клеток, что является показателем перенапряжения центральной нервной системы и действия алкалоида непосредственно на нервные клетки.

3. Течение отравления алкалоидом при пероральном и подкожном введениях протекает в двух периодах: первый — латентный, второй — период выраженных симптомов.

4. Характерными симптомами при отравлении пахикарпином являются: клонико-тонические судороги, сухость слизистых, паралич аккомодации, сохранение сознания вплоть до летального исхода.

5. Смерть, как правило, наступает от первичной остановки дыхания — резкое полнокровие всех внутренних органов, жидкая кровь, пятна Тардье под эпикардом и подплеврально, отек оболочек и вещества головного мозга. При пероральном введении отмечается очаговое кровоизлияние в пилорической части желудка.

6. Моногидрат пахикарпина, введенный парэнтерально, не вызывает существенных изменений со стороны крови в токсических и смертельных дозах. При введении алкалоида в желудок отмечается незначительное увеличение количества гемоглобина, эритроцитов и ускорения реакции оседания эритроцитов.

7. Микроскопическая картина характеризуется резким расстройством кровообращения в форме резкого полнокровия всех внутренних органов с явлением пердиapedезного кровоизлияния в кору головного мозга (область прецентральной извилины), продолговатый и спинной мозг. Тяжелые дистрофические изменения нервных клеток, иногда доходящие до гибели их, с явлением нейронофагии.

8. При смертельном отравлении пахикарпином происходит резкое снижение гликогена в печени.

9. Смертельные дозы пахикарпина приводят к значительному уменьшению витамина «С» в надпочечниках у морских свинок.

10. При люминесцентном исследовании монойодгидрата пахикарпина в порошке, его 5% водного раствора, а также мочи отравленных животных и нативных препаратов почек не обнаруживается собственной люминесценции.

11. Трупное окоченение при отравлении пахикарпином наступает значительно быстрее, чем при смерти от воздушной эмболии.

Основные положения диссертации
опубликованы в следующих работах:

1. Два случая отравления пахикарпином. Вопросы суд. мед. экспертизы, Алма-Ата, 1960.

2. Клиника отравления пахикарпином. Тезисы докладов 33 итоговой научной конференции КазМИ, 1961.

3. Клиническая картина отравления пахикарпином. Сборник трудов общества судебных медиков и криминалистов КазССР вып. IV, Алма-Ата, 1961.

4. Патоморфологические изменения при отравлении пахикарпином. Тезисы докладов 34 итоговой научной конференции КазМИ, 1962.

5. Содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках при отравлении монойодгидратом пахикарпина. 35 итоговая научная конференция КазМИ, 1963.

6. К вопросу о люминесцентном исследовании при отравлении пахикарпином. 35 итоговая научная конференция КазМИ, 1963.

7. Клиническая картина несмертельных случаев отравления пахикарпином. Сборник трудов научного общества судебных медиков и криминалистов вып. V, Алма-Ата, 1963.

8. Гистохимические данные о гликогенном депо печени при отравлении пахикарпином. Сборник трудов научного общества судебных медиков и криминалистов, вып. V, Алма-Ата, 1963.

9. О трупном окоченении при отравлении пахикарпином. 36 итоговая научная конференция АГМИ, 1964.

Работа изложена на 160 страницах машинописи, иллюстрирована 32 рисунками, 19 сводными таблицами и 50 микрофотографиями. К первому тому диссертации прилагается 16 мм киноплёнка с клинической картиной экспериментального отравления.

