

Гладких В.Д., Баландин Н.В., Вершинина Г.В.

# ТОКСИКОЛОГИЯ ЦИАНИДОВ

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

МОСКВА, 2019

УДК 615.099(470+571)

ББК 52.84(2Рос)

Т 51

**Токсикология цианидов. Клиника, диагностика, лечение /**  
Т51 под ред. проф. В.Д. Гладких — М.: Комментарий, 2019. — 256 с.

ISBN 978-594822-121-2

В монографии на основании анализа экспериментально-теоретического и клинического материала рассмотрены вопросы токсикологии цианидов. Представлена токсикологическая характеристика цианосодержащих соединений. Обобщены современные представления о патогенезе острых и хронических отравлений цианидами. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики и оказания медицинской помощи при отравлениях цианидами. Обозначены приоритетные направления развития средств антидотной терапии.

Книга адресована как научным работникам и специалистам токсикологического профиля, так и врачам общей практики.

**УДК 615.099(470+571)**

**ББК 52.84(2Рос)**

**Авторский коллектив:**

*Гладких Вадим Дмитриевич* — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке ФГУП НПП «Фармзащита» ФМБА России

*Баландин Никита Викторович* — кандидат биологических наук, начальник научно-организационного отдела ФГУП НПП «Фармзащита» ФМБА России

*Вершинина Галина Васильевна* — заместитель начальника научно-организационного отдела ФГУП НПП «Фармзащита» ФМБА России

**Рецензенты:**

*Гребенюк А. Н.* — профессор Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор

*Сарманаев С. Х.* — заведующий кафедрой токсикологии и клинической фармакологии ФГБОУ ИПК ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор

ISBN 978-5-94822-121-2

© Коллектив авторов, 2019

# Содержание

Список условных обозначений и сокращений .....	5
Введение (В. Д. Гладких) .....	9
Глава 1. Физико-химические свойства цианидов (В. Д. Гладких, Г. В. Вершинина) .....	17
Глава 2. Токсичность цианидов (В. Д. Гладких, Н. В. Баландин).....	32
Глава 3. Токсикокинетика цианидов (В. Д. Гладких, Г. В. Вершинина) .....	52
Глава 4. Клинико-патологоанатомические проявления и диагностика отравлений цианидами (В. Д. Гладких) .....	65
4.1. Острые отравления цианидами.....	65
4.1.1. Клинические проявления острой интоксикации цианидами и цианогенами .....	65
4.1.2. Клиническая и посмертная диагностика острых отравлений цианидами .....	92
4.2. Хронические отравления цианидами .....	103
Глава 5. Механизм токсического действия и патогенез острых отравлений цианидами (В. Д. Гладких) .....	111
5.1. Биохимические механизмы токсичности цианидов .....	115
5.1.1. Ингибирование цитохромоксидазы и дисфункция митохондрий.....	116

5.1.2. Цианид-индуцированный окислительный стресс, изменения клеточной регуляции и гибель клеток .....	120
5.2. Нервно-рефлекторные механизмы токсичности цианидов .....	124
5.3. Патогенез отравлений цианидами .....	128
Глава 6. Лечение и профилактика острых отравлений цианидами (В. Д. Гладких, Н. В. Баландин) .....	137
6.1. Принципы медикаментозной профилактики и антидотной терапии острых отравлений цианидами .....	137
6.2. Антидотная терапия в системе оказания медицинской помощи при острых отравлениях цианидами .....	143
6.3. Потенциальные направления совершенствования средств профилактики и антидотной терапии отравлений цианидами .....	168
Список использованной литературы .....	190

# СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АДФ (ADP) — аденозиндифосфат

АД — артериальное давление

АМ — антидотная мощность — количество медианно-смертельных доз токсиканта на фоне введения антидота, при котором выживает 50 % затравленных животных

АТФ (ATP) — аденозинтрифосфат

АХЭ — ацетилхолинэстераза

ГАМК (GABA) —  $\gamma$ -аминомасляная кислота

ГЖХ — газожидкостная хроматография

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ЗИ — защитный индекс (коэффициент изменения токсичности), характеризующий выраженность снижения токсичности ФАВ на фоне предварительного введения фармпрепарата

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

КК — коэффициент кумуляции — отношение суммарной дозы, вызывающей определенный биоэффект при дробном введении, к величине дозы, вызывающей тот же эффект при однократном воздействии ФАВ

КОС — кислотно-основное состояние крови

НАД — никотинамидадениндинуклеотид

ПГЗ — показатель гарантированной защиты — предельно-переносимые дозы токсиканта на фоне применения антидота, не вызывающие появления видимых симптомов интоксикации, нарушения состояния и поведения подопытных животных

ПДК р.з. — предельно-допустимая концентрация воздуха рабочей зоны

ПОЛ — перекисное окисление липидов

ppm — (англ. *parts per million*) единица измерения концентрации, миллионная доля — частей на миллион

ФАВ — физиологически активные вещества

ФАД — флавинадениндинуклеотид

ХО — химическое оружие

ЦНС — центральная нервная система

ЦТК — цикл трикарбоновых кислот

ЭКГ — электрокардиография

ЭЭГ — электроэнцефалография

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

2-Co-EDTA — дикобальтовая соль этилендиамин тетрауксусной кислоты

3-MST (3-MPST) — 3-меркаптопируватсульфотрансфераза

4-DMAP — диметиламинофенол

A-KG —  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота

BE — дефицит оснований в крови

CL<sub>50</sub> — медианно-смертельные концентрации (концентрации токсиканта, вызывающего при ингаляционном поражении гибель 50 % подвергшихся воздействию биообъектов)

CL<sub>min, -max (100)</sub> — концентрации токсиканта, вызывающие с определенной вероятностью минимальный (0–10 %) или максимальный (90–100 %) смертельный эффект у биообъектов, подвергшихся ингаляционному воздействию

CN (CN<sup>-</sup>) — цианид (цианидный анион)

Cyto A-A<sub>3</sub> — цитохромоксидаза

DE<sub>50</sub> — среднеэффективная доза токсичных веществ, вызывающая определенный биологический эффект у 50 % подопытных животных

DL<sub>50</sub> — среднесмертельная доза токсичных веществ, вызывающая гибель 50 % подопытных животных

DL<sub>min, -max (100)</sub> — количество токсиканта, вызывающего с определенной вероятностью минимальный (0–10 %) или максимальный (90–100 %) смертельный эффект у подвергшихся воздействию биообъектов

H<sub>2</sub>CN — синильная кислота

HCO<sub>3</sub> — фактическое содержание бикарбонатов в крови

$IC_{50}$  — среднеингибирующая концентрация

KCN — цианистый калий

MetHb — метгемоглобин

NaCN — цианистый натрий

NMDA-рецепторы — N-метил-D-аспарататные рецепторы возбуждающих аминокислот

NO — оксид азота

$PCO_2\%$  — напряжение углекислого газа в крови

pH — водородный показатель крови

$PO_2\%$  — напряжение кислорода в крови

ROS — активные формы кислорода

SBE — дефицит оснований во внеклеточной жидкости

SBS — стандартный бикарбонат крови

SCN — тиоцианат

$SCO_2\%$  — содержание углекислого газа в крови

$SO_2\%$  — содержание кислорода в крови

$\tau_{\text{гиб.}}$  — время гибели подопытных животных

$\tau_{\text{суд.}}$  — время возникновения судорог у подопытных животных

# ВВЕДЕНИЕ

Термин «цианиды» традиционно относится к цианидному аниону ( $\text{CN}^-$ ); соединениям, которые высвобождают  $\text{CN}^-$  в водный раствор, включая газообразный цианид водорода — синильную кислоту ( $\text{HCN}$ ), ее водорастворимые соли калия и натрия; комплексам, образующимся при связывании ионов переходных металлов  $\text{CN}^-$  лигандами (Leybell I., et al., 2011). Различают неорганические цианиды (синильная кислота, цианиды натрия и калия, дициан, хлорциан, бромциан, цианид кальция и другие) и органические цианиды (эферы цианмуравьиной и циануксусной кислот, нитрилы, тиоцианаты, гликозид-амигдалин и другие). Наиболее типичным соединением среди цианидов является синильная кислота.

Синильная (цианистоводородная) кислота впервые синтезирована шведским ученым Карлом Шееле в 1782 году. В 1811 году французский химик Клод Луис Бертолле показал, что этот газ отличается от других известных кислот тем, что не содержит кислорода (Clenell J.L., 1910). В том же 1811 году химик и физик из Франции Джозеф Луи Гей-Люссак сконденсировал кислотный газ в светло-голубую жидкость, а в 1815 году определил его химическую

формулу как HCN (Crosland M., 1978). Синтезированное К. Шееле химическое соединение получило название «синильная кислота» из-за синего цвета конденсата (от гр. *μπλε* — голубой, синий). Позже выяснилось, что синий цвет конденсата был обусловлен не  $\text{CN}^-$ , а примесью железа, которое было комплексовано цианидом. Но название сохранилось.

HCN продуцируется в результате природного абиотического и биотического синтеза, а также синтетическим путем для промышленного использования.

Абиотически продуцируемый цианид является естественным компонентом Вселенной. Считается, что  $\text{CN}^-$  является гипотетическим предшественником в процессе образования аденина, гуанина и других азотных соединений, свойственных живой материи (Marrs T.S., Ballantyne B., 1987). Абиотическими источниками природного цианида являются вулканические извержения и электрохимические реакции, инициируемые разрядом молний. Радиоастрономические наблюдения свидетельствуют о присутствии HCN в межзвездной среде.

Цианид также продуцируется биотой: более 2500 различных видов растений способны метаболизировать цианогенные гликозиды или секвестрировать их для использования в целях защиты от животных и насекомых<sup>1</sup> (White W.L., et al., 1994; Jones D.A., 1998; WHO, 2004).

---

<sup>1</sup> По оценкам специалистов, цианогенез в качестве механизма защиты растений используется около 430 миллионов лет (Zagobelny B.L., et al., 2008). Ключевыми ферментами, участвующими в биогенезе цианогенных гликозидов, являются цитохром P-450 и гликозилтрансферазы (Kahn R.A., et al., 1997). Цианогенные гликозиды, накапливаясь внутриклеточно, при разрушении ткани вступают в контакт с  $\beta$ -гликозидазами и  $\alpha$ -гидроксинитрильными липаза-

Некоторые почвенные бактерии и грибы также продуцируют цианид, играя определенную роль в биоремедиации цианида (Towill T. L., et al., 1978).

Именно через цианогенсодержащие растения, такие как персики, абрикосы, фасоль лима, кассава (маниок)<sup>2</sup> и другие, люди впервые столкнулись с токсическими свойствами цианидов (Møller B. L., 2010).

В качестве ядов цианистые соединения использовались с древнейших времен. Древнегреческие жрецы умели изготавливать из персиков эссенции для умерщвления наказываемых людей. В Лувре хранится египетский папирус с предостерегающим изречением «Не произносите имени Иао под страхом смерти от персика». В храме Изиды найдена надпись: «Не открывай — иначе умрешь от персика» (Оксенгендлер Г. И., 1982).

До того, как патогенез отравления цианидом был расшифрован, человек идентифицировал цианогенные растения как ядовитые и со временем разработал стратегии, направленные как на профилактику отравлений при употреблении их в пищу, так и на концентрирование цианида в качестве ядовитой субстанции.

---

ми, которые высвобождают HCN (Zagrobelny M., et al., 2007). Исследования показывают, что цианогенные гликозиды защищают растения от травоядных и патогенов, хотя эффективность этой стратегии зависит от организмов, которые их потребляют (Jones D. A., 1998; Møller B. L., Siegler D. S., 1999).

<sup>2</sup> Кассава (*Manihot esculenta*) — и в настоящее время является одним из основных продуктов питания для более 800 миллионов человек, проживающих в странах Африки, Азии и Южной Америки (Burns A., et al., 2010). Корни и листья маниока всех сортов содержат различные концентрации цианогенных гликозидов, главным образом в виде линамарина, лотаустрилина (Mkprong O. E., et al., 1990; Jones D. A., 1998). При употреблении в пищу необработанного должным образом маниока регистрируются эндемические отравления, проявляющиеся неврологическими (тропическая атаксическая нейропатия, спастический парапарез Konzo) и эндокринными (дисфункция щитовидной железы, диабет) расстройствами.

Токсические свойства цианида были востребованы для создания фумигантов (с конца XIX века цианид используется в качестве средства борьбы с вредителями плодовых деревьев), в качестве яда (калиевую и натриевую соль синильной кислоты использовали для отравлений и самоубийств) и в качестве химического боевого агента массового поражения.

В годы Первой мировой войны цианиды (называемые «агенты крови», так как для получения системных эффектов токсикант должен был абсорбироваться в легких и перейти в кровеносное русло) рассматривались в качестве одного из основных компонентов химического оружия. В 1916 году на реке Сомме синильная кислота была применена французскими войсками против немецких войск (использовали химические боеприпасы, снаряженные смесью 50 % синильной кислоты, 30 % треххлористого мышьяка, 15 % четыреххлористого олова и 5 % хлороформа). Было израсходовано более 4000 тонн синильной кислоты, однако ее боевая эффективность по сравнению с другими видами ОВ была менее выражена (Бобков С. С., Смирнов С. К., 1970; Франке З., 1973). В дальнейшем военными химиками различных стран, прежде всего французскими и английскими, совершенствовались рецептуры боевых отравляющих веществ на основе цианидов.

Современные технические средства и способы применения химического оружия (ХО) позволяют создавать в приземном слое атмосферы высокие концентрации синильной кислоты и хлорциана, что дает возможность рассматривать их в качестве боевых отравля-

ющих веществ (шифры армии США соответственно «АС» и «СК»), образующих нестойкие быстродействующие очаги химического поражения (Александров В. Н., Емельянов В. И., 1990; Лошадкин Н. А. и др., 2006; Франке З., 1973)<sup>3</sup>.

В 1964–1971 годах американские войска во Вьетнаме с целью демаскировки военных объектов вьетнамской армии использовали в качестве дефолианта военного назначения гербицид на основе цианидов (цианамид кальция), который под воздействием влаги и углекислого газа воздуха гидролизовался с выделением свободного цианистого водорода и синильной кислоты и, помимо гербицидной активности, направленной на уничтожение зеленого растительного покрова, в результате прямого контакта вызывал развитие цианидной интоксикации у местного населения.

В соответствии с парижской Конвенцией о запрещении разработки, производства, накопления и применения ХО и о его уничтожении (1993) производство и использование цианидов в качестве токсичных химикатов боевого назначения запрещено. Они включены в 3-й конвенциональный список, так как производились, накапливались или применялись в качестве ХО; представляют определенный риск

---

<sup>3</sup> К числу цианосодержащих соединений, имеющих потенциальную военную значимость, отнесены химические соединения:

а) Нитрилы (R-CN): синильная кислота (HCN), дициан (CN-CN), цианистый калий (KCN), хлорциан (ClCN), пропионитрил (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-CN) и т.д.

б) Изонитрилы (R-NC): фенилизонитрилхлорид.

в) Цианаты (R-O-CN): фенилцианат.

г) Изоцианаты (R-N=C=O): метилизоцианат, фенилизоцианат.

д) Тиоцианаты (R-S-CN): роданистый калий.

е) Изотиоцианаты (R-N=C=S): метилизотиоцианат.

для предмета и целей Конвенции и могут производиться в больших коммерческих количествах для целей, не запрещенных Конвенцией.

Цианиды широко использовались в качестве ядов в целях индивидуальных отравлений, массовых убийств и самоубийств<sup>4</sup>.

Несмотря на то, что цианиды запрещены Парижской Конвенцией (1993 год), потенциальная опасность возникновения очагов массового (группового) поражения цианидами сохраняется, так как они рассматриваются в качестве наиболее вероятных диверсионных агентов и потенциальных средств химического терроризма (Лобзин Ю. В. и др., 2006; Уйба В. В., 2013). Многочисленные прецеденты попыток использования цианидов террористическими организациями вызывают озабоченность мирового сообщества при обеспечении национальной и общественной безопасности<sup>5</sup>.

По мере развития химической промышленности было установлено, что цианид является лигандом, который может связывать

---

<sup>4</sup> В США синильная кислота использовалась для приведения в исполнение смертных приговоров (Франке З., 1973).

В годы Второй мировой войны для массового уничтожения узников фашистских концлагерей использовали смесь метилового и этилового эфира цианмуравьиной кислоты с добавкой (для предупреждения работающих об опасности) около 10% метилового и этилового эфира хлормуравьиной кислоты (*Zyklon A*) и порошковую смесь жидкой стабилизированной синильной кислоты и кизельгура с добавкой лакриматоров (*Zyklon B*) (Бобков С. С., Смирнов С. К., 1970).

В 1978 году более 900 последователей тоталитарной секты Джима Джонса погибло в Джонстауне (Гайана) после приема напитка, содержащего цианидное соединение (Thompson R., et al., 1987).

<sup>5</sup> Только за последние десятилетия имели место многочисленные случаи применения или угроз применения цианидов в террористических целях. К ним, в частности, относятся: террористический акт на станции метро *Shinjuku Tokyo* (1995 г.), когда членами тоталитарной секты «Аум Синрикэ» была предпринята попытка применения синильной кислоты (Dolnik A., Gunaratna R., 2008; Tu A. T., 2002); угроза теракта с применением цианидов в Париже в 2002 году, ответственность за который взяла на себя террористическая организация «Аль-Каида» (Cloud D., 2004); распространение цианид-фальсифицированных лосьонов в Лондоне в 2012 году (Ritz E., 2012) и пр.

и растворять золото и серебро. Это сделало цианид востребованным в добыче благородных металлов. Для удовлетворения промышленного спроса были разработаны методы синтеза цианида в промышленных масштабах. Со временем цианиды находили все более широкое применение в химическом органическом синтезе (нитрильного каучука, синтетических волокон, пластмасс и т.д.).

По всему миру промышленное потребление цианидов оценивается в 1,5 миллиона тонн в год (Cumplings T., 2004). В настоящее время основным направлением масштабного промышленного использования (~ 90 % от общего объема производства коммерческого цианида) является органический синтез. Около 10 % от общего объема производства коммерческого цианида остается за золотодобычей.

Широкое использование цианосодержащих соединений в промышленности обуславливает потенциальные риски возникновения случаев острых отравлений как вследствие аварий на химически опасных объектах, так и нарушения производственной техники безопасности на объектах металлургической промышленности, при производстве пластмасс и резины, гальванизации, при производстве ювелирных изделий, в процессе отбеливания кожевенных шкур и пр.

Потенциальную опасность отравления цианидами представляют пожары, сопровождающиеся выделением токсичных продуктов горения синтетических материалов (полиуретан, полиакрилонитрилы, меламиновые смолы, синтетический каучук и пр.). В промышленно развитых странах наиболее распространенной причиной отравления цианидами является поражение продуктами горения (Mégarbane B., et al., 2003).

В клинической среде острые отравления цианидами могут быть следствием использования альтернативных и стандартных медицинских процедур. Так, купирование гипертонических реакций нитропруссидом натрия нередко сопровождается развитием цианидной интоксикации (Pasch T., et al., 1983).

Причинами отравлений цианидами могут являться как преднамеренные (самоубийство, убийство, терроризм), так и непреднамеренные (производственно-бытовые, аварийно-промышленные инциденты; вдыхание токсичных дымов при пожарах на промышленных и коммунальных объектах; использование пищевых продуктов и медикаментозных средств), случаи воздействия цианосодержащих соединений.

В последние десятилетия в зарубежной литературе опубликовано большое количество оригинальных работ, посвященных токсикологии цианидов. В отечественной научной литературе вопросы токсикологии цианидов практически не освещены и традиционно представлены в виде материала, связанного с острыми отравлениями синильной кислотой, в учебниках по военной токсикологии. Предлагаемая вниманию читателей книга в определенной мере восполняет этот пробел.

В настоящей монографии на основании анализа экспериментально-теоретического и клинического материала предпринята попытка обобщения современных представлений о патогенезе, клинике и лечении отравлений цианидами. Книга адресована как научным работникам и специалистам токсикологического профиля, так и врачам общей практики.