

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО  
РАЗВИТИЯ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА МОБИЛИЗАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ

Учебно-методическое пособие для студентов

по дисциплине ТОКСИКОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ЗАЩИТА

*Токсичные химические вещества  
раздражающего действия*

Волгоград 2010

УДК 615.9-0.53.2:614.1:31

**Авторы:** преподаватель кафедры Мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Еремина М.В.

**Рецензенты:** зав.кафедрой Фармакологии  
Волгоградского государственного медицинского  
университета,

член-корреспондент РАМН,  
д-р медицинских наук, профессор Спасов А.А.

зав.кафедрой Внутренних болезней  
педиатрического и стоматологического факультетов  
Волгоградского государственного медицинского университета  
д-р медицинских наук, профессор Стаценко М.Е.

Учебно-методическое пособие «Токсичные химические вещества раздражающего действия» разработано в соответствии с Типовой программой по дисциплине «Экстремальная и военная медицина. Организация медицинского обеспечения населения в чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера и в военное время» (утвержденной 22.10.2007 г) и предназначено для подготовки студентов к занятиям по Токсикологии и медицинской защите.

Для студентов всех факультетов.

Утверждено Центральным методическим советом Волгоградского государственного медицинского университета  
Протокол № 2 «24» февраля 2010 г

## СОДЕРЖАНИЕ:

1. Введение.....	4
2. Физико-химические и токсические свойства токсичных химических веществ раздражающего действия.....	8
3. Методы изучения раздражающего действия.....	10
4. Механизм токсического действия и патогенез поражений токсичными химическими веществами раздражающего действия.....	11
5. Клинические проявления поражений токсичными химическими веществами раздражающего действия.....	17
6. Экспериментальное выявление раздражающего действия ксенобиотиков.....	21
7. Профилактика поражений токсичными химическими веществами раздражающего действия.....	22
8. Первая медицинская помощь и лечение поражений токсичными химическими веществами раздражающего действия.....	23
9. Особенности токсического действия капсаицина и его аналогов (резинифератоксина).....	25
10. Заключение.....	38
11. Вопросы для самоконтроля.....	39
12. Тестовые задания.....	40
13. Литература.....	43

## Введение

Раздражающие токсичные химические вещества - синтетические и природные химические соединения, действующие на окончания чувствительных нервов слизистых оболочек верхних дыхательных путей, конъюнктивы и роговицы глаза и рефлекторно вызывающие рефлекторные реакции преимущественно со стороны органов дыхания и кровообращения.

Раздражающим действием обладают представители самых различных классов органических и неорганических веществ, используемых в промышленности или образующихся в ходе технологических процессов на производстве. С такими веществами человек сталкивается в быту, сельском хозяйстве. Среди них: галогены (хлор, бром), альдегиды (акролеин), кетоны (ацетон), пары кислот, ангидриды кислот и др. Выраженность раздражающего действия в каждом конкретном случае определяется строением токсиканта, его количеством в окружающем воздухе и местом аппликации. Большинство веществ, действуя в концентрациях, вызывающих раздражение слизистых оболочек (глаз, дыхательных путей), инициируют и иные формы токсического процесса. Некоторые из них применяются в медицине (эфирное горчичное масло, капсаицин и др.) в военных и полицейских целях (хлорпикрин, Си-Эс, Си-Ар и др.).

Вещества, обладающие высокой избирательностью в действии на чувствительные нервные окончания, разветвляющиеся в покровных тканях, называются раздражающими. Поражение ими в реальных условиях, как правило, ограничивается проявлениями исключительно раздражающего действия. Такие вещества могут использоваться в качестве токсичных химических веществ или средств самозащиты.

Для раздражающих ТХВ среднеэффективная концентрация местного действия в тысячи раз меньше среднесмертельной.

На предмет возможности создания новых образцов раздражающих ТХВ в разное время изучались следующие классы соединений:

1. Алифатические и ароматические галогенированные кетоны.
2. Производные нитрилов.
3. Ароматические мышьякорганические соединения.
4. Эфиры форбола и дитерпеновые эфиры.
5. Другие ароматические и гетероциклические соединения.

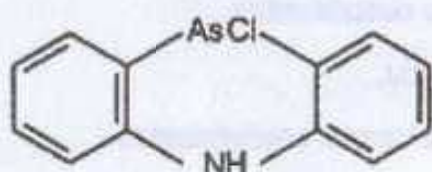
По способности сообщать галогенированной молекуле кетона свойства раздражающего агента атомы галогенов располагаются в последовательности:  $F < Cl < Br < I$ . Среди алифатических кетонов наиболее активны бромпропанон и бромбутанон (оба вещества — жидкости), среди галогенпроизводных ароматических кетонов — хлорацетофенон (по номенклатуре ТХВ иностранных армий — CN).

Общая токсичность нитрилов снижается при введении в молекулу галогена. Раздражающее действие при этом, напротив, усиливается. Среди веществ этой группы наиболее известны бромбензилцианид (CA) и ортохлорбензальмалонодинитрил (CS).

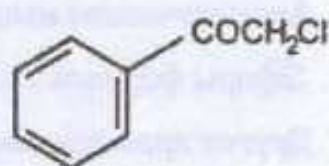
Некоторые производные трехвалентного мышьяка обладают выраженным раздражающим действием. В этих соединениях за счет двух валентностей осуществляется связь мышьяка с органическим радикалом. Третья, как правило, занята галогеном или CN-группой. Влияние атомов галогенов на физиологическую активность мышьякорганических веществ противоположно тому, которое они оказывают на ОВ двух первых групп. Активность токсикантов изменяется в ряду производных  $KBr < Cl$ . CN-группа в наибольшей степени усиливает биологический эффект. Наиболее известным представителем группы является фенарсазинхлорид (адамсит — DM). Но и другие ароматические мышьякорганические соединения

обладают высокой раздражающей активностью. Среди них: дифенилцианарсин (DC), дифенилхлорарсин (DA) и др.

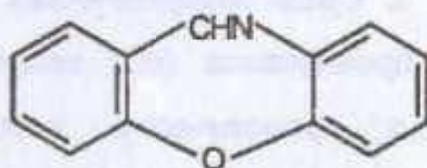
Высокой раздражающей активностью обладают соединения сложного строения, такие как дибензоксазепин (CR), экстракт красного перца — капсаицин, морфолид пеларгоновой кислоты, метоксициклогептатриен (CH) и др. (рис. 1).



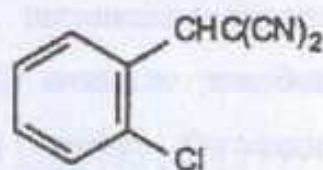
адамсит (DM)



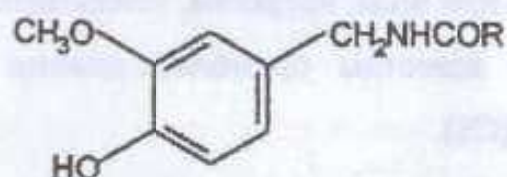
хлорацетофенон (CN)



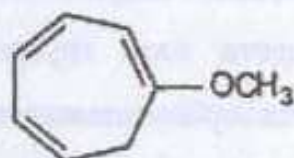
дибензоксазепин (CR)



хлорбензилиден-малонодинитрил (CS)



капсаицин



метоксициклогептатриен (CH)

Рис.1. Структуры некоторых веществ, обладающих выраженным раздражающим действием

Поражение людей раздражающими веществами могут возникать при разрушении промышленных объектов по время стихийных бедствий, пожаров, при борьбе с нарушителями общественного порядка и для подавления террористов и криминальных элементов. Эти токсичные химические вещества иногда называют «полицейскими», а в условиях ведения боевых действий, по тактической классификации относят их к веществам, «временно выводящим из строя».

Полагают, что правильное применение раздражающих веществ обеспечивает формирование транзиторного токсического эффекта без серьезных последствий для пострадавшего, тем не менее результаты применения этого оружия порой трудно контролируемы, а формирующиеся эффекты малоопределенны. Непреодолимое желание скорее выбраться из зараженной атмосферы практически всегда провоцирует панику. Широкое применение веществ может привести к появлению большого числа пострадавших, при этом не исключено поражение привлекаемого для оказания помощи медицинского персонала веществами, сохранившимися на одежде и кожных покровах пораженных.

На смену средневековым способам окуривания врага горячей смолой и серой пришли специальные боеприпасы, газовые пистолеты и баллончики, применение в виде ядовитых дымов и туманов, повышающие их боевую эффективность.

Применение этих средств во время боевых действий должно привести к дополнительному изнурению живой силы противника. Так, использование в 1917 году дифенилхлорарсина потребовало коренного изменения существующего в те годы угольного противогаза, не задерживающего ядовитых дымов, и включения в него специального противодымного фильтра.

По характеру действия на биологические объекты, раздражающие ТХВ часто называют ирритантами или рефлекторными ядами. По токсикологической классификации в зависимости от избирательности действия на те или иные рецепторы различают группы ТХВ, вызывающие раздражение глаз (лакриматоры или слезоточивые вещества), органов дыхания (чихательные, кашлевые ТХВ, стерниты) и смешенные, т.е. обладающие поливалентным действием, сочетая свойства лакриматоров и стернитов (Си-Эс, Си-Ар).

Лакриматоры получили своё название от латинского слова *lacrima* - слеза. Стерниты - от двух наиболее характерных вызываемых ими

симптомов: наличия загридинных (sternum – грудина) болей и сильного неупдержимого чихания.

Следует учитывать, что избирательность действия рефлекторных ядов не является абсолютной: при увеличении концентрации лакриматоры могут действовать и на дыхательные пути, а стерниты - на кожу. Промышленные токсиканты, обладающие выраженным раздражающим действием, могут быть твердыми, жидкими и газообразными. Различие доз, вызывающих явление непереносимого раздражения слизистых оболочек и смертельное действие, у таких соединений может быть не столь большим, как у ГХВ, поэтому в химических очагах, образуемых этими токсикантами при авариях и катастрофах, часто могут наблюдаться и угрожающие жизни формы патологии.

**Физико-химические и токсические свойства токсичными химическими веществами раздражающего действия**

Свойства	CN	CS	DM	CR
Запах	ароматный	перечный	отсутствует	отсутствует
Поражающая концентрация	15 мг/м <sup>3</sup>	5 мг/м <sup>3</sup>	5 мг/м <sup>3</sup>	0,8 мг/м <sup>3</sup>
Непереносимая токсодоза	0,08 г х мин/м <sup>3</sup>	0,02 г х мин/м <sup>3</sup>	0,015 г х мин/м <sup>3</sup>	0,001 г х мин/м <sup>3</sup>
Смертельная токсодоза	85 г х мин/м <sup>3</sup>	25 г х мин/м <sup>3</sup>	30 г х мин/м <sup>3</sup>	-
Основное действие	лакриматор	лакриматор	стернит	лакриматор
Действие на кожу	+	++	-	++



Раздражающим действием обладают химические соединения из самых различных классов (галогид ангидриды кислот, галогид нитросоединения, галогид замещенные ароматические углеводороды и др.).

Стерниты в химическом отношении являются производными мышьяковистого водорода (арсины). Они способны длительное время удерживаться в воздухе без заметного снижения токсических свойств. Это заставляет людей, оказавшихся в отравленной атмосфере, часами находиться в противогазе, что приводит к изнурению сил человека.

Основными представителями стернитов являются адамсит, дифенилхлорарсин и дифенилцианарсин. Табельным является адамсит.

Адамсит (DM) - (дифениламинохлорарсин) - кристаллическое вещество жёлтого или зелёного цвета. Плавится при температуре  $195^{\circ}\text{C}$ , кипит при температуре  $410^{\circ}\text{C}$  с разложением. Летучесть при  $20^{\circ}\text{C}$   $0,00002$  мг/л. В воде не растворим, гидролизуется чрезвычайно медленно с образованием токсического фенарсиноксида. Растворяется в органических растворителях, эфирах и липоидах. Дегазируется окислителями (перекись водорода, перманганат калия, хлорамины и т. д.).

Основным боевым состоянием ТХВРД является аэрозоль (в виде «ядовитого дыма»), создаваемым ядовито-дымными шашками, ручными гранатами, генераторами аэрозолей или артиллерийскими химическими боеприпасами.

Раздражающая концентрация адамсита  $0,00038$  мг/л, непереносимая  $0,005$  мг/л, летальная при 10 минутах экспозиции  $3,0$  мг/л.

К табельным лакриматорам относится хлорацетофенон.

Хлорацетофенон (CN) - бесцветное кристаллическое вещество с температурой плавления около  $59^{\circ}\text{C}$  и температурой кипения  $244 - 245^{\circ}\text{C}$ . Возгоняется без разложения. Применение его возможно в виде аэрозолей, растворов и в смесях с другими ТХВ. Хлорацетофенон плохо растворим в воде (1 г в 1 л) и хорошо в органических растворителях, например в этиловом спирте при  $20^{\circ}\text{C}$  до 17%. Обладает запахом, напоминающим

цветущую черёмуху или фиалку. Химически довольно устойчивое соединение. Очень медленно гидролизуется водой. Дегазируется спиртовыми растворами щелочей, водно-спиртовым раствором сернистого натрия, аммиаком.

Раздражающая, непереносимая и летальная концентрации при экспозиции 10 минут составляют соответственно: 0,0003; 0,0045; 0,85 мг/л.

Наибольшее распространение в последнее время получили ТХВ смешанного действия:

**Си-Эс (CS)** - бесцветное, твёрдое вещество с температурой плавления 95 °С и кипения 310 – 315 °С с частичным разложением, мало растворяется в воде и хорошо растворяется в ацетоне, диоксане, хлористом метиле, этилацетате, бензоле. 0,001; 0,005; 40- 75 мг/л при экспозиции в 1 минуту.

**Си-Ар (CR)** - кристаллическое вещество с температурой плавления 72 °С и кипения +339°С. Обладает более высокой химической стойкостью по сравнению с Си-Эс. По силе раздражающего действия Си-Ар в 8 раз превосходит Си-Эс, а по способности поражать кожные покровы - в 20 раз. Раздражающая, непереносимая и летальная концентрации составляют соответственно: 0,00012; 0,0006; 0,35 мг/л при экспозиции в 1 минуту.

### Методы изучения раздражающего действия

В лабораторных условиях для изучения и оценки раздражающего действия ксенобиотиков на орган зрения используют тест Дрейза (Draize). Эксперимент выполняется на лабораторных животных, предпочтительно кроликах-альбиносах. Тест состоит во внесении исследуемого вещества в конъюнктивный мешок глаза нескольким животным. Другой глаз является контрольным объектом. После внесения вещества веки принудительно смыкают на несколько секунд. Испытуемый материал остается в контакте с органом зрения в течение 24 ч. По прошествии этого времени

глаз промывают и наблюдают за его состоянием в течение, по крайней мере, 3 сут. Токсичность вещества оценивается по выраженности повреждения роговицы (в основном — помутнение), радужной оболочки (изменение цвета, реакции на свет), конъюнктивы (покраснение, инъекция сосудов), век (отек). Проба с флюоресцеином используется для выявления скрытых дефектов эпителия роговицы. Нарушения, вызванные исследуемым веществом, выражают в баллах, что позволяет осуществлять сравнение различных веществ.

Недостатками метода являются: необходимость испытывать вещества в объемах и концентрациях, значительно превосходящих действующие на человека в реальных условиях; высокая степень различий в индивидуальной чувствительности животных к токсикантам; существенные различия в чувствительности к токсикантам глаза человека и экспериментальных животных.

Модификации метода сопряжены с использованием в качестве тест-систем других биологических объектов (простейших, культур клеток и т. д.).

### **Механизм токсического действия и патогенез поражений токсичными химическими веществами раздражающего действия**

Первичным звеном в цепи событий, развивающихся при действии веществ на орган зрения, носоглотку, дыхательные пути, являются чувствительные нейроны тройничного, блуждающего и языкоглоточного нервов. При контакте ядов с кожными покровами первичным звеном восприятия раздражения являются нервные окончания чувствительных нейронов сегментарного аппарата спинного мозга.

Чувствительные волокна в зависимости от их диаметра и скорости проведения нервного импульса подразделяются на две группы: миелинизированные А-волокна (диаметр волокна: 1—20 мкм, скорость проведения импульса: 4—120 м/с) и немиелинизированные С-волокна (диаметр волокна: 0,3—1,5 мкм, скорость проведения импульса: 2—4 м/с). Наиболее крупные проводники обеспечивают проведение сигналов от мышечных веретен, восприятие чувства давления, прикосновения, а мелкие миелинизированные (А) и немиелинизированные (С) волокна являются проводниками температурной и ноцицептивной (от лат. *nocere* — вредный) чувствительности. Возникающие при контакте с раздражающими веществами эффекты, по-видимому, являются следствием избирательного действия токсикантов на более тонкие и, следовательно, более уязвимые волокна. В высоких концентрациях вещества могут действовать и на специализированные нервные окончания толстых А-волокон. Например, тяжелое поражение адамситом приводит к раздражению рецепторов растяжения гладких мышц легочной ткани. Это сопровождается нарушением процессов регуляции акта вдох-выдох. Специализированный рецепторный аппарат, воспринимающий раздражение и боль, до настоящего времени в покровных тканях не обнаружен. По-видимому, в коже и слизистых оболочках просто рассеяны нервные окончания ноцицептивных волокон.

Возможны два механизма действия химических веществ на нервные окончания:

- прямое (ингибирование арсинами SH-групп структурных белков и ферментов; действие капсаицина на ионные каналы возбудимой мембраны и т. д.), приводящее к нарушению метаболизма в нервных волокнах и их возбуждению;
- опосредованное — через активацию процессов образования в покровных тканях брадикинина, простагландинов, серотонина и других биологически

активных веществ, которые вторично возбуждают окончания ноцицептивных волокон (рис. 2).

Сигналы, воспринимаемые чувствительными нейронами, передаются на нервные окончания желатинозной субстанции и чувствительные ядра спинного мозга (кожа), ядра тройничного и языкоглоточного нервов (глаза, носоглотка, дыхательные пути) — первичные центры обработки информации, поступающей с периферии. По существующим представлениям, передатчиком нервных импульсов в синапсах здесь является полипептид — субстанция Р. Отсюда сигналы по нервным связям иррадируют в вегетативные и двигательные ядра среднего и продолговатого отделов мозга. Возбуждение последних приводит к замыканию нервных цепей, ответственных за формирование безусловных рефлексов, лежащих в основе клинической картины поражения раздражающими веществами — блефароспазма, слезотечения, ринореи, саливации (ядра лицевого и глазодвигательного нервов), чихания, кашля (ядра солитарного тракта), замедления сердечной деятельности, частоты дыхания (ядра блуждающего нерва, дыхательный, сосудодвигательный центры). В 1870 г. Кречмер описал рефлекс, формирующийся при раздражении (в том числе химическими веществами, например, аммиаком) верхних дыхательных путей. Проводниками сигнала являются обонятельный, тройничный и языкоглоточный нервы. Раздражение окончаний нервов приводят к немедленной реакции, проявляющейся апноэ, брадикардией, падением, а затем подъемом артериального давления. Аллен в 1928 г. показал наличие этого рефлекса у человека. Раздражение нервных окончаний глубоких дыхательных путей инициирует кашель. Наличие этого рефлекса при ингаляции токсикантов у человека описано Салем и Авиано в 1974 г. В 1868 г. Герингом и Брейером описан рефлекс, регулирующий глубину и частоту дыхания. Проводником рефлекса является блуждающий нерв. Нервные окончания, залегающие в легочной ткани, раздражаются при ее растяжении. Поток нервных импульсов в дыхательный центр служит

сигналом для прерывания акта вдоха и инициации выдоха. Спадание легочной ткани приводит к прекращению импульсации и возобновлению вдоха. При раздражении нервных окончаний акт вдоха прерывается раньше, чем в норме. Это приводит к учащенному, поверхностному дыханию.

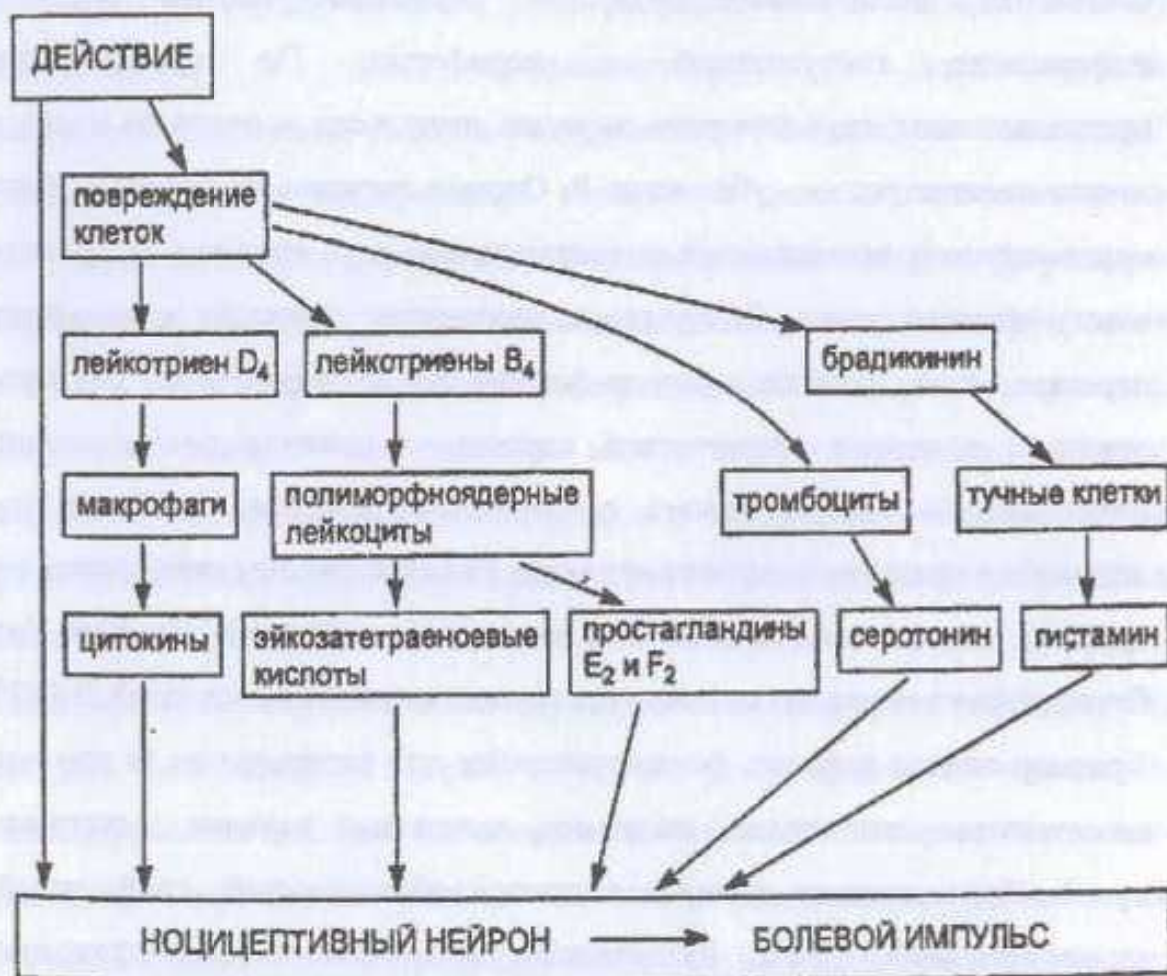


Рис.2. Опосредованное действие химических веществ на нервные окончания.

При воздействии в высоких концентрациях и у чувствительных лиц ингаляция раздражающих веществ может приводить к выраженному и стойкому бронхоспазму. Причина явления — активируемое токсикантами высвобождение в легочной ткани бронхоспастических аутокоидов. Тучные клетки и лейкоциты высвобождают гистамин, серотонин, аденозин,

факторы агрегации тромбоцитов (ФАТ) и другие биологически активные вещества, вызывающие спазм гладкой мускулатуры бронхов.

Аксоны нейронов желатинозной субстанции и ядра тройничного нерва, идущие в составе спиноталамического тракта и медиальной петли, обеспечивают передачу сигналов в латеральный отдел таламуса — центр дальнейшей обработки информации. Таламус тесно связан со структурами экстрапирамидной и лимбической систем (как полагают, системой глутаматчувствительных нейронов). Иррадиация нервного возбуждения из таламуса в эти структуры при тяжелом поражении веществами лежит в основе двигательных и психических нарушений, наблюдаемых при поражении раздражающими ТХВ.

По таламокортикальному пути сигналы передаются в чувствительную зону коры головного мозга, где завершается интегративный процесс субъективного восприятия явлений, разыгрывающихся на периферии. Иррадиация возбуждения в коре приводит к потенцированию всех видов реакций структур головного мозга на поток импульсации, провоцируемой раздражением химическими веществами нервных окончаний.

Наряду со структурами, обеспечивающими восприятие, проведение и отражение ноцицептивного чувства (в форме безусловных, условных рефлексов и субъективного ощущения), в мозге имеется система, подавляющая это восприятие. Чувствительность людей к веществам раздражающего действия может быть существенно понижена медикаментозной активацией этой системы.

Система подавления болевого чувства представлена рецепторными структурами, чувствительными к морфину и его аналогам (группе наркотических анальгетиков), локализующимися на мембранах нейронов, участвующих в передаче болевых сигналов в ЦНС. Наивысшая плотность рецепторов системы подавления болевой чувствительности обнаружена в ядрах заднего рога спинного мозга, рострально-вентральной части

продолговатого мозга, голубом пятне продолговатого мозга, околотоводопроводном веществе (центральной серой субстанции) среднего мозга, ядрах таламуса и гипоталамуса и т. д. Интересно, что указанные области являются основными участками локализации в ЦНС тел норадренергических, дофаминергических и серотонинергических нейронов.

Эндогенными агонистами этих рецепторов является целая группа нейропептидов, обозначаемая как «опиопептины» (иногда используют термин «эндорфины» — эндогенные морфины). К этим веществам, в частности, относятся: мет-энкефалин, лей-энкефалин (пентапептиды), Рэндорфин и т. д. Опиопептины активируют  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ -,  $\sigma$ -опиорецепторы и тем самым подавляют восприятие боли. Наибольшую роль в антиноцицептивном действии играют  $\mu$ - и  $\sigma$ -рецепторы (каждый тип рецепторов имеет подтипы, например,  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  и т. д.). Активация этих рецепторов сопровождается не только анальгезией, но и эйфорическим эффектом, повышением тонуса и ригидностью скелетной мускулатуры (кататонический эффект), угнетением дыхания, что затрудняет использование агонистов опиорецепторов (как морфина, так и его аналогов) в качестве средств медицинской защиты. Существуют вещества, в 1000 раз превосходящие морфин по способности возбуждать опиорецепторы, например, производные фенилпиперидина (фентанил, суфентанил) и бензимидазола (этонитазен, клонитазен). Не исключена возможность применения таких веществ в военных или полицейских целях.

Помимо местного и рефлекторного действия арсинов, возможно и резорбтивное их действие. В этом случае появляются симптомы, характерные для отравления мышьяком.

Раздражающее действие лакриматоров в основном связано с присутствием в молекуле вещества галоидов; оно нарастает от хлора к йоду. Попадая на роговицу и конъюнктиву глаза, ТХВ раздражают



находящиеся в них чувствительные окончания тройничного нерва, затем через двигательные волокна лицевого нерва вызывают возбуждение мышц век и слёзных желёз. В результате возникает двойной защитный рефлекс: спазм век (мышечная реакция) и обильное неудержимое слёзотечение (реакция со стороны слёзных желёз), которое предохраняет глаза от более тяжёлых поражений.

### **Клинические проявления поражения токсичными химическими веществами раздражающего действия**

При воздействии на человека аэрозоля CS с размером частиц в среднем 1 мкм в течение 60 с в концентрации 0,01-0,04 г/м<sup>3</sup> развивается транзиторная токсическая реакция. Явления раздражения возникают немедленно после контакта с токсичными химическими веществами раздражающего действия. Поражение сопровождается умеренно выраженной реакцией органа зрения — ощущением жжения в глазах, иногда чувством боли, блефароспазмом, в 5—10% случаев — светобоязнью. По выходе из зараженной атмосферы явления раздражения сохраняются в течение 2—4 мин, а затем прекращаются. При более сильном поражении к описанным выше явлениям присоединяются симптомы раздражения дыхательных путей — ощущение жжения во рту, носоглотке, в груди, ринорея, саливация, диспноэ, кашель. В более тяжелых случаях присоединяются тошнота, рвота. В большинстве случаев эти явления стихают в течение 10 мин после выхода из очага. Однако нередко даже кратковременное воздействие сопровождается сильными головными болями, общим недомоганием, которые могут сохраняться в течение нескольких часов.

Объективные данные поражения, как правило, весьма скудные и не соответствуют силе субъективных ощущений.

Условно можно различать три степени отравления: лёгкую, среднюю и тяжёлую. При этом избирательное действие (лакриматоров или стернитов) наблюдается только при малых концентрациях (тысячные и десятитысячные доли мг на литр воздуха) и проявляется только легкой степени поражения. При содержании в воздухе большего количества ТХВ обычно проявляются симптомы смешанного поражения, средние и тяжелые формы.

При лёгкой степени отравления стернитами имеет место незначительное раздражение верхнего отдела дыхательных путей, которое проявляется в виде чиханья, жжения в носу и носоглотке с расширением сосудов слизистой оболочки зева - ринофарингит. Явления раздражения переносятся без особого труда, боеспособность и трудовая деятельность почти не страдают.

При лёгкой степени отравления лакриматорами наблюдают чувство жжения в глазах, небольшое слёзотечение, частое мигание, гиперемия конъюнктивы – катаральный конъюнктивит. Эти явления проходят через несколько минут после надевания противогаза или выхода из отравленной атмосферы.

При средней степени отравления симптомы раздражения слизистых оболочек носа и носоглотки становятся более выраженными, в процесс вовлекаются средние отделы дыхательных путей - ларинготрахеобронхит и глаз - блефароконъюнктивит. У пострадавших появляются неуправляемое чиханье, истечение слизи из носа, слюно- и слёзотечение (слёзы текут струйкой), спазм и отёк век, светобоязнь, кашель, боль за грудиной.

Слизистая оболочка носовой полости гиперемирована и отёчна, склеры инъекцированы. К загридинным болям, переносимым с трудом, присоединяются боли в области лобных пазух. Дыхание становится неритмичным и учащённым. Появляется головная боль и тошнота. Возможна потеря трудоспособности на несколько часов. Эти явления затихают вскоре после окончания воздействия ТХВ. В дальнейшем в

течение 2 - 3 дней отмечается лишь повышенная светобоязнь и слезоточивость. Явления раздражения глаз при средней форме отравления проходят без лечения, не оставляя последствий.

При тяжёлой степени отравления поражаются все отделы дыхательных путей. Характерно наличие нетерпимых болей за грудиной, обильный насморк, непрерывное чиханье, отёчность мягкого нёба и задней стенки глотки, диффузная гиперемия слизистой оболочки зева, покраснение и отёчность конъюнктивы глаз, слёзотечение, блефароспазм, замедленное и поверхностное дыхание, депрессивное состояние, лицо синюшное, конечности холодны на ощупь, возникают реакции рефлекторного характера в виде тошноты, рвоты и сильной головной боли.

Тяжёлые отравления часто сопровождаются моторными, сенсорными и психическими расстройствами. Ощущаются боли в суставах и мышечная слабость, наблюдаются нарушения координации, иногда паралич отдельных групп мышц. Эта форма отравления развивается при воздействии непереносимых концентраций.

СР в ничтожных количествах вызывает развитие блефароспазма, обильного слюнотечения, сильного болевого синдрома. Пострадавшие на 15—20 мин утрачивают способность к координированным действиям. Объективно определяются инъекция сосудов конъюнктивы, отек век. Проявления интоксикации могут наблюдаться в течение 2—6 ч по выходе из очага. При действии на человека слезоточивых ТХВ в очень высоких концентрациях возможно развитие выраженной реакции органа зрения — от отека конъюнктивы до отека роговицы с вовлечением в воспалительный процесс всех ее слоев — эпителия, стромы, эндотелия, в наиболее тяжелых случаях с последующей васкуляризацией и образованием стойкого помутнения. Из-за обильного слёзотечения, блефароспазма и сильных болей зрение нарушается до такой степени, что часто становится невозможным выполнение какой-либо работы.

При длительной экспозиции лакриматоров в высокой концентрации возможны летальные исходы. Причиной смерти, как правило, является токсический отек легких.

CS и CR действуют на кожу. В легких случаях эффект проявляется формированием транзиторной эритемы в области лица, шеи. Повышенная влажность и высокая температура окружающего воздуха усиливают проницаемость рогового слоя кожи для ТХВ, что усиливает поражение кожных покровов. CS, воздействуя в токсодозе более  $14 \text{ г} \cdot \text{мин}/\text{м}^3$ , может вызвать стойкую эритему, буллезное поражение кожи предплечий. При повторных контактах с ОБ возможно развитие аллергической экзематозной реакции.

CR вызывает поражение кожи в концентрациях, в 20 раз меньших, чем CS. При контакте вещества с кожными покровами пострадавший ощущает жгучую боль, развивается эритема. Вскоре по удалении из очага эритема исчезает, но сохраняется повышенная чувствительность пораженного участка к действию неблагоприятных факторов. Контакт с холодной водой провоцирует резко выраженный болевой синдром.

В результате воздействия высоких концентраций токсичных химических веществ (особенно Си-Ар) на влажные, потные кожные покровы могут возникать поражения в виде эритематозных и везикулезно-буллезных дерматитов.

При действии ТХВ, раздражающих носоглотку, симптомы поражения наступают позже, чем в случае поражения ТХВ слезоточивого действия. Длительность скрытого периода зависит от концентрации ТХВ и колеблется в интервале от 4 до 30 мин. При очень высоком содержании мышья-органических соединений в окружающем воздухе возможно появление симптомов уже через 30 с. После удаления пострадавшего из зоны заражения проявления интоксикации продолжают нарастать, достигают максимальной выраженности через 30-60 мин, а в последующие

2-3 ч постепенно стихают. К концу вторых суток наступает полное выздоровление.

У людей с истощённой нервной системой арсины вызывают нарушения со стороны моторной, сенсорной и психической сферы. У них развивается депрессивной, а иногда сопорозное состояние с потерей сознания, в некоторых случаях с психическими расстройствами, мышечной слабостью, анестезией. Все эти явления продолжаются несколько часов. Полная работоспособность восстанавливается через 2 - 3 дня.

При употреблении воды или продуктов, заражённых арсинами, быстро появляются слюнотечение, тошнота, боли в животе, рвота и тенезмы. Всё это сопровождается головной болью, головокружением и жжением в горле. Расстройство функций желудочно-кишечного тракта возможно также при заглатывании заражённой слюны. Явления отравления исчезают через несколько дней.

Перенесенная тяжелая интоксикация ТХВ раздражающего действия может иметь последствия в виде острых и хронических воспалительных явлений в верхних дыхательных путях, бронхов и лёгких, конъюнктивитов, блефароконъюнктивитов и кератитов с частичной потерей зрения, а на незащищенных участках кожи – в виде хронических дерматитов или экземы.

### **Экспериментальное выявление раздражающего действия ксенобиотиков**

Наиболее широко применяемым тестом на выявление раздражающего действия ксенобиотиков на орган зрения является тест Дрейза (Draize). Эксперимент выполняется на лабораторных животных, предпочтительно кроликах-альбиносах. Тест состоит во внесении исследуемого вещества в конъюнктивальный мешок глаза несколькими животным. Другой глаз является контрольным объектом. После внесения

вещества веки принудительно смыкаются на несколько секунд. Испытуемый материал остается в контакте с органом зрения в течение 24 часов. По прошествии этого времени глаз промывают, однако его состояние продолжают исследовать еще в течение, по крайней мере, 3 суток. Развивающиеся эффекты оцениваются субъективно по выраженности повреждения роговицы (помутнение), радужной оболочки (изменение цвета, реакции на свет), конъюнктивы (покраснение, инъекция сосудов) и век (отек). Проба с флюоресцеином обычно используется для выявления скрытых дефектов эпителия роговицы. Нарушения, вызванные исследуемым веществом, оцениваются в баллах, что позволяет осуществлять сравнение различных веществ.

Недостатками метода являются: необходимость испытывать вещества в объемах и концентрациях, значительно превосходящих реально действующие; высокая степень различий в индивидуальной чувствительности животных к токсикантам; существенные различия в чувствительности к токсикантам глаза человека и экспериментальных животных.

Попытки модифицировать метод, сопряжены с использованием в качестве тест-объектов другие биологические системы (простейших, культуры клеток и т.д.), стандартизацией условий аппликации веществ, объективизацией оценки результатов.

#### **Профилактика поражений токсичными химическими веществами раздражающего действия**

Медицинская защита при поражении веществами раздражающего действия включает:

*Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:*

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты органов дыхания и глаз) в зоне заражения;

- участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск;

- обучение личного состава правилам поведения на зараженной местности.

*Специальные профилактические медицинские мероприятия:*

- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации.

*Специальные лечебные мероприятия:*

- применение средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих здоровью, нарушающих дееспособность, в ходе оказания первой (само- и взаимопомощь), доврачебной и первой врачебной (элементы) помощи пострадавшим.

### **Первая медицинская помощь и лечение поражений токсичными химическими веществами раздражающего действия**

При организации медицинской помощи поражённым ТХВ раздражающего действия следует помнить о некоторых особенностях их действия. А именно:

- подавляющее большинство поражённых может быть возвращено в строй в короткие сроки (в пределах 1-2 суток), т. е. такие поражённые не подлежат эвакуации за пределы войскового района;
- главное внимание должно быть уделено первой медицинской помощи в порядке самопомощи и взаимопомощи, чему следует заблаговременно обучать весь личный состав;

Первая медицинская помощь в очаге поражения:

надеть противогаз;

- при раздражении дыхательных путей под шлем-маску противогаза заложить 1 - 2 ампулы с противодымной смесью или фициллином.

Первая медицинская помощь вне очага поражения:

- при раздражении дыхательных путей вдыхать противодымную смесь 1 -2 ампулы или фициллин;
- провести частичную специальную обработку обмундирования, санитарную обработку кожных покровов;
- снять противогаз;
- промыть водой из фляги слизистые оболочки глаз, носа, рта, глотки;
- при попадании ОВ в желудок вызвать рвоту.

Доврачебная помощь:

- при раздражении дыхательных путей вдыхать противодымную смесь или фициллин;
- в случае резко выраженных явлений раздражения дыхательных путей и болевых ощущений ввести подкожно 2 мл 2% раствора промедола;
- промыть глаза, прополоскать рот, обмыть кожные покровы лица, рук 2% раствором бикарбоната натрия;
- при явлениях раздражения или поражения кожных покровов наложить асептическую повязку с синтомициновой эмульсией.

Первая врачебная помощь (оказывается только пораженным с резко выраженным раздражением глаз, дыхательных путей, обширными поражениями кожи):

- сменить обмундирование (по возможности);
- при сильно выраженных симптомах раздражения дыхательных путей и боли в глазах ввести подкожно 1 мл 1-2% раствора промедол или омнопона;
- обильно промыть полость рта, слизистую глаз, кожу лица, рук 2% раствором бикарбоната натрия;
- при болях в глазах закапать 1-2 капли 2% раствора новокаина или 1% раствора атропина; заложить за веки синтомициновую мазь;
- при необходимости - сердечно-сосудистые средства (кордиамин), дыхательные analeптики (этимизол, кофеин), оксигенотерапия;



- при поражении кожи обработать её 5% раствором перманганата калия, после чего наложить повязку с синтомициновой эмульсией;
- при попадании ТХВ в желудочно-кишечный тракт промыть желудок 0,02% раствором перманганата калия с последующей дачей жжёной магнезии 5,0 - 10,0 в течение часа, впоследствии прием повторять по 1,0 - 2,0 каждые 2 часа (до 8 раз);
- антибиотикотерапия.

#### Квалифицированная и специализированная медицинская помощь.

- полной санитарной обработке пораженных с обязательной заменой нательного белья и заражённого обмундирования;
- проведение всех необходимых мероприятий, входящих в объём первой врачебной помощи, а также использование средств патогенетической и симптоматической терапии.

#### **Особенности токсического действия капсаицина и его аналогов (резинифератоксина)**

Капсаицин (ванилиламид 8-метил-6-ноненовой кислоты) — алкалоид, содержащийся в различных видах стручкового перца *Capsicum* (например, в плодах *Capsicum Annum* его содержится около 0,03 %). Чистый капсаицин представляет собой бесцветное кристаллическое вещество со жгучим вкусом. Температура плавления 65 °С, температура кипения 210—220 °С при 0,01 мм рт. ст. Алкалоид практически не растворим в водных растворах щелочей, но легко растворяется в органических растворителях. Обладает химической стойкостью. В жестких условиях гидролизует на ванилиламин и 8-метил-6-ноненовую кислоту. Переносимая концентрация 0,004 мг/л при экспозиции 2 мин.

Ученые из Ноттингемского университета (Nottingham University) выяснили, что капсаицин, отвечающий за острый вкус и раздражающее действие жгучего перца, вызывает массовую гибель злокачественных

клеток благодаря воздействию на митохондрии — органеллы, обеспечивающие клетки энергией.

Из истории острого красного перца известно, что родиной его считается Америка, ацтеки называли его "chili" и это название до настоящего времени используются в Америке. Латинское название Capsicum, присвоенное ему французским ботаником de Tournefort, происходит либо от греческого "καπτο" (жечь, кусать), либо латинского "capsa" (коробка, стручок). В Европе культивируется с 1566 г. (в монастырских садах Моравии). В 1866 г. Thresh выделил активный (жгучий) ингредиент, дал ему название "капсаин" и предсказал схожесть структуры с ванилином. В 1919 Nelson установил точную химическую структуру капсаицина, а в 1930 г. Spath и Darling осуществили его синтез. По органолептическому тесту, предложенному W. Scoville еще в 1912 г. и используемому до настоящего времени для количественной оценки степени остроты, острый красный перец имеет 50000 тепловых единиц Сквилла, а наиболее острый мексиканский "хабанеро" - 350000 тепловых единиц. Последнее означает, что один миллилитр спиртового экстракта такого перца следует развести в одной трети тонны воды, чтобы язык человека при нанесении на него капли такого раствора перестал ощущать чувство жжения или тепла. Практическое применение жгучего перца известно давно. Инки сжигали сухой перец для временного ослепления врага, а стручки жевали для облегчения зубной боли.

Последнее рекомендовалось Европейской народной медициной с 1850 г. обезболивающее действие красного перца издавна использовалось в Китае. В США на основе жгучего перца был разработан слезоточивый газ, запатентованный в 1928, на этой же основе созданы спреи "Сержантский перец" для усмирения непокорных в полиции и "cop-in-a-cap" для самозащиты. Потребление острого перца отличается высокой видовой и индивидуальной вариабельностью. Птицы переносят его хорошо, теплокровные животные отвергают, но среди людей четверть населения

планеты потребляет его ежедневно и с удовольствием (что некоторые психологи рассматривают как форму мазохизма, см. Szallasi, Blumberg, 1999).

Под названием "перцовый газ" используется как компонент изделий для полицейских целей в виде гранат и баллончиков в США, Англии и других странах.

Химическая структура капсаицина - жгучего компонента острого перца - довольно простая (рис. 3), и важное значение в его действии на первичные афференты придаетя ванилиновой группе, представляющей по сути хорошо известный в кулинарии ванилин, не обладающий, как известно, жгучим действием. У работающих с ванилином наблюдается профессиональный дерматит - ванилизм. В 1975 г. из млечного сока марокканского кактусоподобного растения *Euphorbia resinifera* был выделен сверхмощный аналог капсаицина - резинифератоксин, также имеющий в своем составе ванилиновую группу. Сходные вещества с этой группой объединяются теперь общим термином "ванилоиды". Именно благодаря меченому [3H] резинифератоксину в 1990 г. удалось обнаружить высоко-аффинные места связывания (ванилоидные рецепторы) на тонких немиелинизированных афферентных С-волокнах и ряде тонких миелинизированных афферентах группы А-дельта (с капсаицином эти попытки успеха не имели). А в 1997 г. капсаициновые (ванилоидные) рецепторы впервые были клонированы. Тем самым удалось показать каким образом ингредиент красного перца способен влиять на первичные афференты.

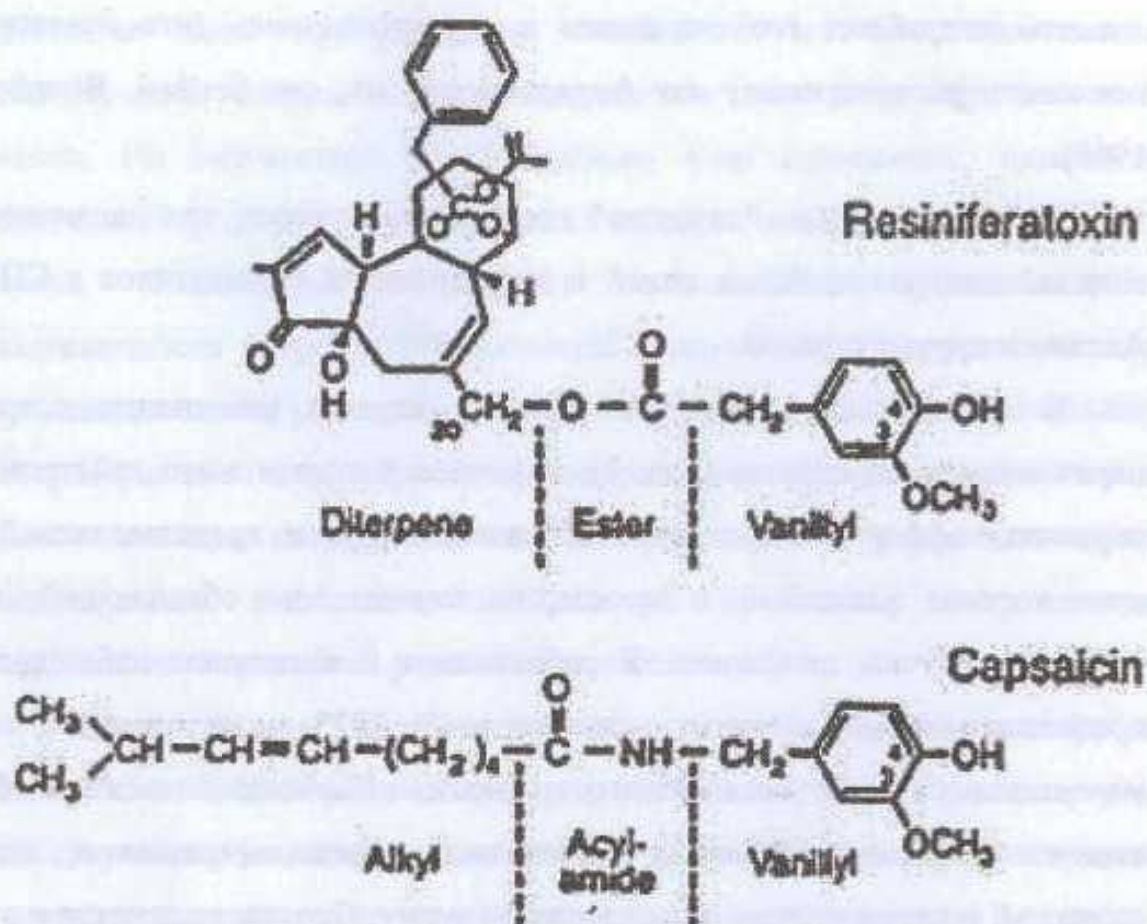


Рис. 3. Химическая структура капсаицина и резинифератоксина

Капсаицин оказывает избирательное влияние на большинство чувствительных тонких немиелинизированных С-волокон и частично на тонкие миелинизированные ноцицептивные А-дельта волокна. При этом он не влияет на энтеральные и автономные нервы (хотя в высоких концентрациях может оказывать на них неспецифическое действие). Капсаициновые рецепторы рассматриваются сейчас как интеграторы тепловых (болевых,  $> 42^{\circ}\text{C}$ ) и ион-водородных ( $\text{pH} < 7,00$ ) стимулов. Действие капсаицина отличается не только высокой органо- и видоспецифичностью, но кардинально зависит от дозы и длительности экспозиции. Низкие дозы капсаицина (микрограммы, а для резинифератоксина - нанограммы) активируют чувствительные терминали, что приводит к релингу нейротрансмиттеров, часть из которых способна резко увеличивать локальный кровоток и оказывать трофическое действие.

Понятно теперь, почему часть язвенных больных, нарушающих щадящую диету и употребляющих острый красный перец, отмечает улучшение состояния и демонстрирует ускоренное заживление язв. В южных странах за один прием пищи с красным перцем может потребляться до 50 мг капсаицина (в странах с умеренным климатом потребление острого перца существенно ниже). Такая доза капсаицина в расчете на кг массы тела обычно применяется в экспериментах на лабораторных животных, она не является токсичной, более того, очевидно, может оказывать анальгезирующее действие.

Увеличение дозы и длительности экспозиции капсаицина сопровождается анальгезирующим эффектом, что используется в клинике. В отдельных случаях капсаицин способен увеличивать чувствительность афферентных терминалей и такая сенсibilизация может лежать в основе гипералгезии. При дальнейшем увеличении дозы или длительности экспозиции капсаицина проявляется его нейротоксическое действие. Все три эффекта капсаицина - острое возбуждающее, десенсibilизирующее и нейротоксическое - либо уже используются, либо потенциально перспективны для клинического применения.

Механизм действия капсаицина на чувствительные волокна C- и А-дельта типа заключается в деполяризации мембраны и повышении проводимости неселективных катионных каналов ( $Ca^{2+} \gg Mg^{2+} > K^{+} > Na^{+}$ ), что ведет к внутриклеточному накоплению  $Ca^{2+}$  и релингу нейромедиаторов. Тонкие механизмы десенсibilизации и блока нервного проведения импульсов недостаточно ясны. Нейротоксическое действие капсаицина объясняется избыточным внутриклеточным накоплением  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$  (с образованием  $NaCl$ , изменяющим осмотическое равновесие), что ведет к гидратации, активации протеаз, накоплению токсинов, дегенерации - гибели клеток.

Физиологические эффекты активации капсаицин-чувствительных нервных окончаний, определяются релингом нейропептидов, которые в

них локализованы. При этом следует отметить высокую вариабельность сочетания ко-трансммиттеров в разных чувствительных терминалях. Их общее число достаточно высоко и мало отличается от содержащихся в автономных и энтеральных нейронах (что осложняет вычисление роли чувствительных нервов). Среди этих трансмиттеров есть мощные вазоконстрикторы (ангиотензин-II и аргинин-вазопрессин), сильнейшие вазодилататоры (тахикинины), типичные гастроинтестинальные гормоны, пан-ингибитор соматостатин, опиониды и даже гипоталамический нейропептид кортикотропин-релизинг гормон.

#### **Нейропептиды первичных афферентных нейронов:**

- Ангиотензин II
- Аргинин-вазопрессин
- Вазоактивный интестинальный полипептид
- Гастрин-релизинг пептид
- Галанин
- Динорфин
- Кальцитонин - ген родственный пептид
- Кортикотропин-релизинг фактор
- Лей-энкефалин
- Мет-тирозил-лизин
- Нейрокинин А
- Нейропептид К
- Окситоцин
- Релизинг-фактор гормона роста
- Соматостатин
- Субстанция Р
- Фактор роста нервов
- Холецистокинин
- Эледоизин

Хотя их наличие в чувствительных терминалях доказано иммуногистохимически, функциональную роль многих из них еще не известна. Сейчас твердо доказано выделение из чувствительных терминалей при их стимуляции тахикининов и кальцитонин - ген родственного пептида - постоянных компонентов капсаицин-чувствительных волокон (с преобладанием последнего в большинстве их них). Их вазодилататорное действие хорошо известно (Поленов и др., 1995). Кальцитонин - ген родственный пептид является одним из самых мощных вазодилататоров, он оказывает прямое действие на гладкие мышцы сосудов (хотя имеются данные о реализации его эффекта через релизинг оксида азота в ряде крупных органических артериальных сосудов). Субстанция П расслабляет сосуды через эндотелий-зависимый релизинг оксида азота и кроме того увеличивает проницаемость сосудов (главным образом посткапиллярных венул) что лежит в основе как гидратации тканей (формирование отеков), так и экстравазации лимфоцитов (иммунозащита тканей).

На капсаицин-чувствительных нервных терминалях обнаружены многообразные рецепторы. Кроме ванилоидных, здесь находятся альфа-2 адренорецепторы, брадикининовые, гистаминовые, холецистокининовые, нейрокининовые, опиатные, простагландиновые, аспартатные, ГАМК-эргические, а также кислото-чувствительные ионные каналы, рассматриваемые сейчас как рецепторы ионов водорода.

Не только капсаицин и другие ванилоиды способны влиять на первичные афференты, но и множество разнообразных сигнальных молекул, к которым на чувствительных терминалях имеются соответствующие рецепторы. К стимуляторам релизинга медиаторов из первичных афферентов относятся (кроме антидромной стимуляции нервов, применяемой обычно в эксперименте) брадикинин, гистамин, никотин, естественными стимуляторами являются тепловое и механическое (болевое) воздействие, а также ионы водорода. Понятно также, что через

эти и некоторые другие механизмы активация капсаицин-чувствительных афферентов возникает при воспалении/травме, либо иных воздействиях, ведущих к деполяризации чувствительных терминалей.

В свете этих принципиально новых данных местную эффекторную функцию капсаицин-чувствительных афферентных терминалей (а также их роль в инициации нейронного воспаления и аллергических реакций) можно представить следующим образом (Рис. 4). Активация чувствительных терминалей (а в ЖКТ такими стимулами являются ионы водорода, желчные кислоты, воспаление или травма слизистой) вызывает релизинг содержащихся в них нейромедиаторов в окружающие ткани. Часть нейропептидов (тахикинины, кальцитонин - ген родственный пептид) вызывает мощную вазодилатацию и увеличение локального кровотока, что является важнейшим механизмом гастропротекции. Тахинины, в частности субстанция П, увеличивают проницаемость венул, что сопровождается экстравазацией белков плазмы и миграцией лимфоцитов, но гиперсекреция тахикининов может вызвать гидратацию и отек тканей. Часть нейропептидов способна вызывать дегрануляцию тучных клеток и активировать лимфоциты. Последние определяют гиперчувствительность - аллергические реакции, выделяя значительное число биологически активных веществ (Рис. 4). Гистамин тучных клеток (как и оксид азота, и некоторые простагландины) усиливает вазодилатацию, но он же способен, с одной стороны, в еще большей степени стимулировать чувствительные терминали, а с другой - инициировать болевой сигнал. Описан и механизм отрицательной обратной связи (Рис. 4): динорфин, соматостатин и лей-энкефалин, выделяющиеся из чувствительных терминалей, способны ингибировать дальнейший релизинг из них нейропептидов.



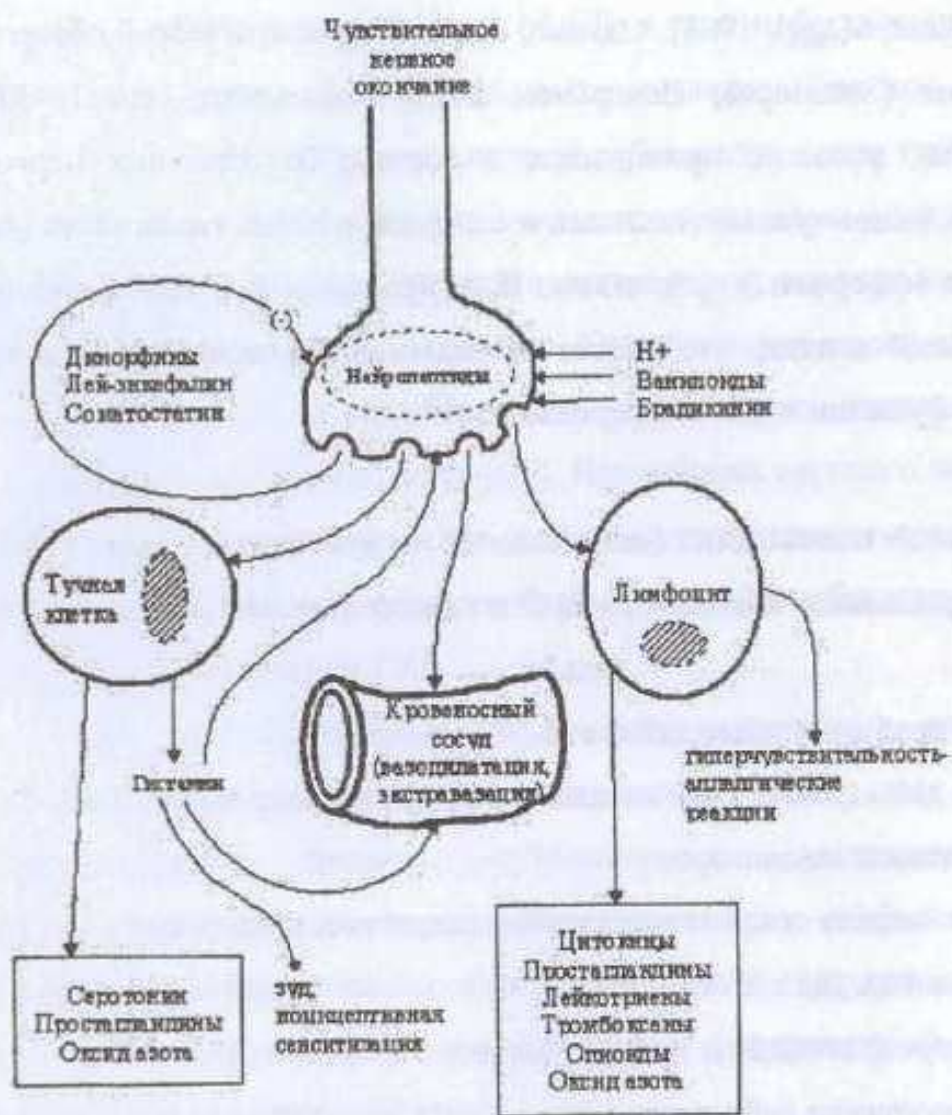


Рис. 4. Локальная эффекторная роль капсаицин-чувствительных нейронов

На спинальных афферентах была получена большая часть экспериментальных данных, касающихся эффекторной роли афферентных нейронов. Значительно меньшее число таких исследований посвящено чувствительным волокнам, проходящим в составе блуждающих нервов. Крупнейший специалист в этой области, австрийский ученый Питер Хольцер, на основании собственных исследований с экспериментальным повреждением слизистой пищевода и желудка у крыс приходит к выводу о функциональном различии спинальных и вагусных первичных афферентов, при этом только первым отводится роль в реализации местной эффекторной функции, а вторые осуществляют только чисто афферентную

функцию (Holzer, Maggi, 1998). Однако, недавний аналитический обзор по этой проблеме (Золотарев, Ноздрачев, 2001) показывает, что 10-30% чувствительных волокон, проходящих в составе блуждающих нервов, являются капсаицин-чувствительными и содержат в своих терминалях (как и спинальные афференты) субстанцию П, нейрокинин А и кальцитонин - ген родственный пептид, что делает актуальным исследование местной эффекторной функции и этих афферентов.

**Влияние капсаицина (ванилоидов) на чувствительные немиелизированные волокна типа С и тонкие миелизированные А-дельта:**

♦ **Острое возбуждающее действие**

(низкие дозы (мкг/кг) или концентрации (нано/микромоль))

*Эффект:* релизинг медиаторов

*Особенность:* может сохраняться при многократном повторном применении низких доз капсаицина

*Значение:* гастропротекция и заживление ран

♦ **Промежуточное действие**

*Сенситизация*

*Эффект:* гипералгезия, повышение чувствительности к тепловым, механическим и химическим воздействиям

*Десенситизация*

*Эффект:* аналгезия

*Особенность:* не затрагивает вкусовые хеморецепторы, холодовые рецепторы и низкопороговые механорецепторы

*Значение:* клиническое применение

*Блокада нервного проведения*

*Особенность:* возникает при перинеуральной аппликации преимущественно касается полимодальных ноцицептивных С-волокон не захватывает вегетативные и энтеральные нервы

Значение: важный инструмент в экспериментальной практике

- ◆ **Нейротоксическое действие**

*Эффект:* дефункционализация (дегенерация)

истощение медиаторов

*Особенность:* высокая эффективность в неонатальном периоде

селективность по отношению к немиелинизированным С-афферентам

*Значение:* перспективно для разработки нового класса препаратов для снятия некупируемых болей, в частности при онкологии ЖКТ

### **Эффекты активации чувствительных нервных окончаний**

- ◆ **Вазодилатация:**

расслабление гладких мышц артериол,

увеличение кровотока, гиперемия

- ◆ **Увеличение проницаемости венул:**

экстравазация белков и клеток крови,

гидратация тканей

- ◆ **Влияние на иммунную систему:**

активация иммунокомпетентных лейкоцитов, фагоцитарной активности, макрофагов и полиморфоядерных лейкоцитов

- ◆ **Трофическое действие:**

пролиферация гладких мышц сосудов, фибробластов, лимфоцитов;

облегчение заживления ран

- ◆ **Сокращение/расслабление гладких мышц ЖКТ**

- ◆ **Медленная не-холинергическая деполяризация нейронов**

**вегетативных ганглиев:**

регуляция деятельности эфферентов

- ◆ **Защита слизистой ЖКТ от повреждающих факторов (этанол, кислота)**

В исследованиях, проведенных В.А. Золотаревым и Р.П. Хропычевой на перфузируемых желудках наркотизированных крыс с непрерывным

мониторингом секреции  $H^+$  и  $HCO_3^-$  (рассчитанных в реальном масштабе времени по изменениям  $pH$  и  $pCO_2$  перфузата) и оценкой продукции пепсиногена, была предпринята попытка выяснения возможной роли вагусных афферентов в регуляции желудочной секреции. Поскольку С-афференты представляют собой, как теперь вполне очевидно, неоднородную группу волокон, различающихся в том числе по составу содержащихся в них ко-трансммиттеров, в этих опытах электрофизиологически идентифицировались "быстро" и "медленно" проводящие пучки афферентных волокон и далее производилась их стимуляция до и после перивагальной аппликации капсаицина. Результаты исследований показали, что капсаициновая блокада вагусных афферентов не влияла на базальные показатели секреции, что говорит об отсутствии каких-либо влияний афферентных нервов на секреторную функцию желудка в состоянии физиологического покоя. Через 45 мин. после применения капсаицина секреторный ответ на стимуляцию вагуса был достоверно снижен, но это можно рассматривать как побочное неспецифическое (угнетающее проводимость вагусных афферентов) действие капсаицина. Спустя 90 мин. (когда, как считается, неспецифическое действие капсаицина на афферентные нервы полностью проходит) секреторные ответы на стимуляцию вагуса практически восстанавливались до контрольных значений, но исключение составляло полное угнетение секреции бикарбоната при стимуляции "быстро" проводящих С-волокон. Эти данные позволяют заключить, что именно "быстро" проводящая группа афферентных С-волокон вагуса может участвовать в местной эффекторной функции. При этом можно отметить, что, во-первых, этот эффект касается только продукции бикарбонатов и, во-вторых, он может быть опосредован вазодилататорным действием известных нейропептидов первичных вагусных афферентов и увеличением доставки бикарбонатов с возросшим кровотоком.

Терапевтическое применение капсаицина известно с незапамятных времен и в основном оно связано с анальгезивным эффектом. Сейчас в клинической практике широко применяются пасты с низкой (0,025-0,075%) концентрацией капсаицина для облегчения боли при постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, фантомных болях, невралгии тройничного нерва, ревматоидном артрите, синдроме жжения рта, синдроме Гийена-Барре (острый первичный идиопатический полирадикулоневрит). Более высокие концентрации капсаицина (10%) применяются для ослабления некупируемых болей при двусторонней периферической нейропатии. Капсаициновые мази применяются для облегчения зуда при псориазе и после гемодиализа, а интраназальные капли - при мигрени и вазомоторных ринитах.

Применительно к гастроэнтерологии, показано бактерицидное действие капсаицина против хеликобактерной инфекции в желудке и в экспериментах на животных доказано эффективное гастропротекторное действие местного применения капсаицина и его более мощного аналога резинифератоксина при разных моделях повреждения слизистой желудка.

## Заключение

Учитывая быстрое и, как правило, относительно безопасное для жизни пострадавшего воздействие раздражающих ОВ на незащищённых людей, они нашли широкое применение в военном деле, полицейских целях и целях самозащиты граждан. Рассмотренные поражения уже давно перестали быть редкостью для практических врачей, и видимо эта тенденция будет возрастать и далее. Кроме того, подобные клинические синдромы и симптомы могут наблюдаться и при поражении другими токсичными химическими веществами во время катастроф и аварий на химических предприятиях и на транспорте. Подобными эффектами обладают хлор, хлорпикрин, аммиак, сероводород и т.д., при лечении поражений необходимо будет знать, и уметь использовать выше сказанные принципы и подходы.

### Вопросы для самоконтроля:

1. Токсические свойства хлорацетофенона, адамситы, СИ-эс, Си-Ар.
2. Механизм токсического действия и патогенез поражений ТХВ раздражающего действия.
3. Клиническая картина поражений:
  - а) клиническая классификация;
  - б) клиника поражений легкой, средней и тяжелой степени;
  - в) дифференциальная диагностика степени поражения;
  - г) особенности клинических проявлений при отравлении ТХВ раздражающего действия
4. Профилактика поражений ТХВ раздражающего действия.
5. Лечение пораженных ТХВ раздражающего действия:
  - а) антидотная терапия (фициллин, ПДС);
  - б) патогенетическая терапия;
  - в) симптоматическая терапия.
6. Объем помощи в очаге поражения.
7. Содержание медицинской помощи на ЭМЭ.
8. Особенности токсического действия капсаицина и его аналогов.

## Вопросы тестового контроля

### *1. К веществам раздражающего действия относят:*

1. Адамсит, хлорацетофенон, цианиды, арсины.
2. CS, DM, CR, CN, капсаицин и его производные.
3. CS, DM, CR, CN.
4. Лакриматоры, пульмонотоксиканты, цианиды.

### *2. Запахом фиалки или черемухи обладает:*

1. CS
2. CN
3. DM
4. Капсаицин

### *3. Механизм токсического действия:*

1. Извращение обмена серотонина и дофамина.
2. Целой молекулой и продуктами гидролиза на чувствительные окончания открытых слизистых.
3. В механизме токсического действия выделяют местные биохимические изменения, нервно-рефлекторные изменения и эндокринные расстройства, формирующие токсический отек легких.
4. Блокирование центральных м-холинореактивных структур.

### *4. Медико-тактическая характеристика очага химического поражения:*

1. Очаг поражения нестойкими ОВ замедленного действия.
2. Очаг поражения быстродействующими стойкими ОВ.
3. Очаг поражения стойкими ОВ замедленного действия.
4. Очаг поражения нестойкими быстродействующими ОВ.



**5. К типичным лагриматорам относят:**

1. Адамсит, капсаицин
2. CS, DM, CR, CN
3. CS, CR, CN
4. Адамсит

**6. К типичным стернитам относят:**

1. Адамсит, капсаицин
2. CS, DM, CR, CN
3. CS, CR, CN
4. Адамсит

**7. Особенности токсического действия раздражающих мышьякосодержащих веществ:**

1. Эритематозные дерматиты.
2. Моторные, сенсорные и психические расстройства.
3. Развитие цитотоксической анемии.
4. Развитие рефлекторного апноэ.

**8. Профилактика:**

1. Противогаз и средства защиты кожи, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП.
2. Противогаз, средства защиты кожи, частичная санитарная обработка жидкостью ИПП, применение профилактического антидота из аптечки индивидуальной.
3. Противогаз
4. Противогаз, частичная санитарная обработка водой с мылом.

**9. Первая медицинская помощь:**

1. Надевание противогаза после обработки кожи лица и глаз водой с мылом,  
введение ингаляционного антидота в подмасочное пространство противогаза,  
частичная санитарная обработка водой с мылом,  
введение наркотического анальгетика из аптечки индивидуальной,  
эвакуация из очага,  
искусственная вентиляция легких при рефлекторном апноэ.
2. Надевание противогаза, введение ингаляционного антидота в подмасочное пространство, эвакуация из очага.
3. Надевание противогаза после обработки кожи лица и глаз водой с мылом,  
частичная санитарная обработка водой с мылом,  
фиксация к носилкам,  
эвакуация из очага поражения.
4. Надевание противогаза,  
эвакуация из очага,  
укрытие от холода,  
искусственная вентиляция легких при рефлекторном апноэ.

**10. Антидоты:**

1. Аминостигмин
2. Будаксим, атропин, дипироксим
3. Антидотов нет
4. Фицилин

Ответы: 1-2; 2-2; 3-2; 4-4; 5-3; 6-4; 7-2; 8-4; 9-2; 10-4.

### Литература:

1. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита / Под ред. проф. С.А.Куценко. – С-Пб.: Фолиант. – 2004.
2. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия / Под ред. проф. А.Л. Ракова и проф. А.Е. Сосюкина. – С-Пб. - 2003.
3. Указания по военной токсикологии / Под ред. И.М. Чижка. – М: Воениздат. – 2000.
4. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения: Учебник/ Под ред. И.С. Бадюгина.- М.:Воениздат,1992.
5. Оксегендлер Г.И. Яды и противоядия. – Л.:Наука, 1982.
6. Инструкция по этапному лечению пораженных с боевой терапевтической патологией. – М.:Воениздат, 1983.
7. Руководство к практическим занятиям по ВТМЗ. / Под ред. Ю.В. Ярошенко. – Волгоград: 2004.
8. Сахно И.И., Сахно В.И. Медицина катастроф: Учебник. – М., 2002.
9. Золотарев В.А., Ноздрачев А.Д. Капсаицин-чувствительные афференты блуждающего нерва. Росс. Физиол. журнал, 2001, т. 87, №2, с. 182-204.
10. Поленов С.А., Дворецкий Д.П., Чернявская Г.В. Вазомоторные эффекты нейропептидов. Физиол. журнал им. И.М. Сеченова, 1995, т. 81, №6, с. 29-47.
11. Abdel Salam O.M.E., Bodis B., Karadi O., Szolcsanyi J., Mozin G. Modification of aspirin and ethanol-induced mucosal damage in rats by intragastric application of resiniferatexin. *Inflammopharmacology*, 1995, 3, 135-147
12. Donnerer J., Amann R. Capsaicin-evoked neuropeptide release is not dependent on membrane potential changes. *Neurosci. Lett*, 1990, 117, 331-334
13. Holzer P. Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *The Regulatory Peptide Lett.*, 1991, v. 43, N2, 143-201
14. Holzer P. Neural emergency system in the stomach: peptidergic neurons signal for protective hyperemia. *The Regulatory Peptide Lett.*, 1992, v. IV, N3, 48-51
15. Holzer P., Maggi C.A. Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons. *Neuroscience*, 1998, v. 86, N2, 389-398.
16. Jones N.L., Shabib S., Sherman P.M. Capsaicin as an inhibitor of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 1997, 146, 223-227.
17. Maggi C.A., Tachykinins and CGRP as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Prog. Neurobiol.*, 1995, 45, 1-98
18. Szallasi A., Blumberg P.M. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev.*, 1999, v. 51, N2, 159-211.

Еремина М.В.

Токсичные химические вещества раздражающего действия

Отпечатано в авторской редакции

**Компьютерная верстка М.И. Новикова**

Подписано в печать 20.05.2010 г. Формат 60×84 1/16

Гарнитура «Таймс». Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 2,25. Уч. изд., л. 2,8

Тираж 100. Заказ № 35

**Издательство ВолГМУ**

400049, Волгоград, ул. Рокоссовского, 1Г