

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**

Тема: **Токсичные химические вещества нейротоксического действия**

Волгоград – 2009

## СОДЕРЖАНИЕ:

1. Механизм передачи нервного импульса и роль в нем холинэстеразы.
2. Общие свойства холинэстераз, механизм их взаимодействия с ацетилхолином.
3. Классификация антихолинэстеразных веществ.
4. Фосфорорганические соединения. (Антихолинэстеразные свойства ФОС при остром и хроническом воздействии в зависимости от пути поступления в организм. Токсикокинетика ФОС. Метаболизм ФОС. Патогенез отравлений ФОС. Влияние ФОС на органы и системы организма. Принципы оказания неотложной помощи. Медицинская защита).
5. Производные карбаминовой кислоты. Токсичность, кинетика, метаболизм. Принципы оказания неотложной помощи. Медицинская защита.
6. Ингибиторы синтеза ГАМК (гидразин).
7. ГАМК-литики (бициклические фосфорорганические соединения (БЦФ), норборнан). Принципы оказания неотложной помощи. Медицинская защита.
8. Токсины, имеющие военное значение (тетанотоксин, ботулотоксин, сакситоксин, тетродотоксин. Принципы оказания неотложной помощи. Медицинская защита).
9. Галлюциногены (Вещество ДЛК (LSD).(Вещество ВЗ.) Принципы оказания неотложной помощи. Медицинская защита.
10. Делириогены. (Фенциклидин (сернил). Принципы оказания неотложной помощи. Медицинская защита.
11. Вещества, вызывающие органические поражения нервной системы. (Таллий Тетраэтилсвинец). Принципы оказания неотложной помощи. Медицинская защита.

## 1. Механизм передачи нервного импульса и роль в нем

### холинэстеразы

Вопросы, связанные с изучением холинэстеразы (ХЭ) и антихолинэстеразных веществ, в течение многих лет находятся в центре внимания специалистов различного профиля (энзимологов, нейрохимиков, физиологов, фармакологов и токсикологов). Это обусловлено в первую очередь тем, что холинэстераза относится к числу ферментов, играющих центральную роль в обеспечении специфической функциональной активности нервной системы, в частности синаптической передачи.

Известно огромное количество химических соединений, способных подавлять активность ХЭ. Среди них оказались вещества самого различного химического строения с весьма разнообразными фармакологическими свойствами. Большую часть антихолинэстеразных веществ (в зависимости от той функциональной химической группы, которая определяет их антихолинэстеразные свойства) можно разделить на 4 основные группы:

- четвертичные аммониевые соединения;
- сложные эфиры карбаминовой кислоты (уретан и карбаматы);
- фосфорорганические соединения (ФОС);
- прочие.

Вместе с тем достаточно отчетливым антихолинэстеразным действием могут обладать и другие вещества, например наркотики, стрихнин, вещества курареподобного и местно-раздражающего действия, азотистые иприты и др. Однако это действие они проявляют только в сравнительно высоких концентрациях, в связи с чем способность подавлять активность ХЭ не играет определяющей роли в механизме их биологического действия. К антихолинэстеразным препаратам следует относить все холинопотенцирующие вещества.

Большинство антихолинэстеразных соединений обладает выраженной физиологической активностью, в связи с чем многие из них (эзерин, прозерин,

фосфакол, армин, пиридопиримин и др.) нашли применение в терапевтической, хирургической, невропатологической, офтальмологической и акушерской практике, в промышленности, а также в качестве высокотоксичных отравляющих нервнопаралитических веществ (табун, зарин, зоман, Vх). В настоящее время фосфорорганические пестициды (ФОП) и производные карбаминовой кислоты составляют значительную часть ассортимента препаратов, широко используемых в сельском и лесном хозяйстве, в животноводстве, в качестве активных инсектицидов и акарицидов.

Можно считать общепризнанным, что ведущим звеном в механизме действия этих веществ на организм человека и теплокровных животных является нарушение каталитической функции фермента ХЭ во всех органах и структурах, имеющих холинергическую иннервацию, и, прежде всего, в нервной системе. В связи с этим ФОС и карбаматы справедливо относят к нервным или синаптическим ядам.

Систематическое описание этого механизма в связи с изложенным выше возможно только после рассмотрения основных положений теории химической медиации нервных импульсов и достижений в области строения холинэстераз и холинорецепторов, имеющих важнейшее значение в механизме токсического действия этих веществ.

Открытие роли ацетилхолина (АХ) как медиатора нервных импульсов принадлежит О.Леви (1921). В дальнейшем была доказана химическая природа передачи нервного импульса в различных звеньях центральной и вегетативной нервной системы, а также с двигательных нервов на мышцы.

В настоящее время известно несколько веществ, которые могут рассматриваться как медиаторы нервных импульсов: АХ, норадреналин, серотонин, аминокислота, субстанция Р.

Ацетилхолин является медиатором в ЦНС, при передаче импульсов с двигательных нервов на мышцы, во всех ганглиях (как парасимпатических, так и симпатических), при переходе возбуждения с постганглионарных симпатических волокон, иннервирующих потовые железы.

Биохимические системы, воспринимающие эффекты, разделяют на адрено- и холинореактивные. Белки, непосредственно воспринимающие эффекты медиаторов, называют также холино- и адренорецепторами. Холинореактивные системы ганглиев и эффекторных клеток не являются идентичными. Их разделяют на никотиночувствительные (Н-холинореактивные) и мускариночувствительные (М-холинореактивные). Экспериментальными исследованиями установлено, что Н-холинореактивные системы находятся в ганглиях симпатической и парасимпатической нервной системы, мозговом слое надпочечников, каротидных клубочках и поперечнополосатой мускулатуре. М-холинореактивные системы расположены в гладкомышечных и секреторных органах, а также в сердце.

Медиатор нервного возбуждения АХ синтезируется в нервных клетках из холина и уксусной кислоты при участии фермента холинацетилазы и ацетилкоэнзима А. По последним данным, фермент в нервных клетках содержится не в клеточных органеллах (митохондриях), а локализуется в цитоплазме преимущественно в растворенном виде. Холинацетилаза обладает высоким сродством к мембранам, которое может играть важную роль в синтезе

Установлено, что нервное окончание отделено от синаптической пресинаптической мембраной. За нею расположена постсинаптическая мембрана.

ХЭ может быть расположена как на пресинаптической, так и на постсинаптической мембране. Это внеклеточная ХЭ, играющая основную

конечном итоге к выбросу медиатора в синаптическую щель. Молекулы медиатора быстро достигают постсинаптической мембраны и взаимодействуют с холинорецептором (ХР), представляющим собой мембранный комплекс белковой природы, прочно встроенный в липопротеидную структуру мембраны.

В состав активного центра ХР входит отрицательно заряженный анионный центр, который реагирует с катионной "головкой" АХ. Второй участок активного центра — эстерофильный — взаимодействует с карбонильной группой и кислородом эфирной связи молекулы АХ. Конформационные изменения в специфических белках, возникающие под воздействием ничтожных количеств медиатора, могут приводить к "открытию" или "закрытию" каналов к определенным ионам (натрия, калия, кальция, хлора), в результате чего возникает деполяризация этой мембраны. Все эти процессы осуществляются в очень короткое время. Столь быстрое прекращение этих процессов связано со скоростью ферментативного гидролиза АХ. Возможно, что в прекращении действия АХ некоторая роль принадлежит его диффузии из синаптической щели и процессам десенситизации — снижению чувствительности рецептора к субстрату. Возникшее в результате нервного импульса изменение проницаемости мембраны и перераспределение ионов восстанавливается с помощью натрий-калиевого насоса, суть которого состоит в активном транспорте ионов против их электрохимических градиентов, что возможно благодаря использованию энергии макроэргических соединений.

Кванты АХ из отдельных пузырьков могут выделяться спонтанно, без нервного импульса. В ответ на действие одного кванта медиатора появляется слабая (0,2—2 мВ), кратковременная (3—4 мс) деполяризация в виде миниаторного потенциала концевой пластинки (МПКП).

При действии антихолинэстеразных веществ может нарушаться каждое из перечисленных выше звеньев цепи синаптической передачи возбуждения. Так, частота выделения квантов существенно возрастает при деполяризации нервных окончаний, что приводит к учащению МПКП. Амплитуда МПКП увеличивается под влиянием антихолинэстеразных веществ, задерживающих разрушение АХ

вследствие торможения синаптической ХЭ.

Установление роли АХ в процессах передачи нервного возбуждения привлекло внимание исследователей к изучению строения и функции ферментов, названных холинэстеразами, обеспечивающих быстрый гидролиз АХ.

## **2. Общие свойства холинэстераз, механизм их взаимодействия с ацетилхолином**

Различают три типа ХЭ: ацетилхолинэстеразу (АХЭ), бутирилхолинэстеразу (БуХЭ) и бензоилхолинэстеразу (БеХЭ). Эти ферменты отличаются друг от друга субстратной специфичностью, различным отношением к концентрации субстратов, оптимумом рН и различным отношением к ингибиторам. Ведущая роль в гидролизе АХ принадлежит АХЭ. АХЭ легко расщепляет АХ. АХЭ отличается от БуХЭ по локализации. Она содержится в сером веществе мозговой ткани, симпатических ганглиях, мотонейронах спинного мозга, аксоновой терминали, двигательных концевых пластинках, мембране ядра, эритроцитах, эндоплазматическом ретикулуме, мышцах. БуХЭ локализуется в плазме крови, оболочке кишечника, печени и поджелудочной железе. Вместе с тем, в большинстве тканей можно обнаружить оба фермента, однако в одних более активна АХЭ, в других — БуХЭ.

К настоящему времени получено много данных о строении и функции активных центров ХЭ, ХР и их взаимодействии с АХ.

По современным представлениям, ХЭ осуществляют мощный каталитический эффект благодаря наличию в молекуле двух активных центров: анионного (соответствующего катионной головке АХ) и эстеразного (соответствующего сложноэфирной его группировке), обладающих высокой реакционной способностью с АХ (один активный центр ХЭ в минуту гидролизует около миллиона молекул АХ). Анионный центр свойствен только ХЭ и играет ориентировочную роль (притягивает к себе катионную часть молекулы АХ). Эстеразный центр выполняет гидролизующую функцию. Он имеет

реакционноспособную нуклеофильную группу, которая может взаимодействовать с имеющим некоторый недостаток электронов (электрофильным) атомом карбонильной группы субстрата.

В общем виде реакцию АХ под действием АХЭ можно представить в виде последовательного процесса: активный фермент обратимо реагирует с АХ, в результате чего образует комплекс субстрат — фермент. В этом комплексе связь между ферментом и субстратом осуществляется не только за счет взаимодействия эстеразного центра с углеродом карбамильной группы АХ, но также за счет притяжения катионной головки АХ к анионному центру и взаимодействия неполярных групп субстрата с гидрофобными участками активного центра. Распад комплекса фермент — субстрат с образованием продуктов реакции происходит в два этапа. На первом этапе ацетильный остаток субстрата присоединяется к ферменту, замещая содержащийся в нем протон, а остаток холина отщепляется в виде свободного холина. Далее следует деацетилирование эстеразного участка фермента с восстановлением его первоначальной структуры и образованием уксусной кислоты.

Высокая вероятность взаимодействия между ХЭ и АХ достигается благодаря конформационным изменениям молекул субстрата и фермента в момент реакции. В результате этого создается высокая каталитическая эффективность реакции ХЭ с АХ и синапс готов к приему новых импульсов, что и является условием нормального функционирования нервной системы.

АХ может реагировать в организме не только с ХЭ, но и с ХР.

### **3. Классификация антихолинэстеразных веществ**

Антихолинэстеразные вещества на основе особенностей их взаимодействия с ХЭ классифицируются на обратимые и необратимые ингибиторы. Под этим подразумевается, что одни ингибиторы подавляют активность ХЭ обратимо, а другие — необратимо. К обратимым относятся четвертичные аммониевые соединения и эфиры карбаминовой кислоты, к необратимым — ФОС. Вместе с тем значительное количество антихолинэстеразных веществ, в

частности карбаматы, хотя и вызывают временное, обратимое торможение ХЭ, но являются необратимыми реагентами. Они разрушаются на поверхности фермента. Предложено именовать ингибиторы, меняющиеся в процессе реакции, ингибиторами, вступающими с ХЭ в ковалентную связь (ФОС, карбаматы), и противопоставлять их ингибиторам, не вступающим в ковалентную связь (четвертичные аммониевые соединения). Ингибиторы, не устанавливающие ковалентной связи, вступают с ХЭ в слабое электростатическое взаимодействие. Образующийся при этом комплекс непрочен, а потому вещества такого типа являются обратимыми ингибиторами.

Особенностью реакций ингибиторов, образующих ковалентную связь (ФОС, карбаматы) с ХЭ, является наличие двух стадий реакции. В первую стадию реакция осуществляется по типу обратимой конкурентной, а во вторую, в результате установления ковалентной связи ингибитора с серином ХЭ в эстератическом центре, становится необратимой.

Скорость восстановления исходной активности ХЭ, ингибированной ФОС, определяется соответственно скоростью гидролиза фосфорилированного фермента, которая зависит от строения ФОС. В результате деалкилирования прочность связи с ХЭ резко возрастает, т.е. происходит старение комплекса ингибитор — фермент.

Изложенное ранее позволяет относить ФОС к необратимым, а четвертичные соединения и карбаматы — к обратимым ингибиторам ХЭ.

#### **4. Фосфорорганические соединения**

В настоящее время известны десятки тысяч отдельных ФОС, их число возрастает с каждым днем, и дать их полный перечень не представляется возможным. Химическое строение, физико-химические и токсические свойства многих ФОС отражены в доступных работах.

ФОС могут находиться в различном агрегатном состоянии. Большинство из них представляют собой маслянистую жидкость либо кристаллический

порошок, нерастворимы либо плохо растворимы в воде, хорошо растворимы в органических растворителях. Многие из них имеют неприятный специфический запах.

Среди ФОС имеются вещества с различной степенью летучести. К веществам, обладающим очень высокой летучестью, относятся димефокс, ДДВФ, метилмеркаптофос, зарин, и др. К веществам с относительно высокой летучестью относятся зоман, табун, препарат М-81, меркаптофос, карбофос и др. ФОС со средней летучестью являются метафос, хлорофос, фосфамид и др. Низкой степенью летучести обладают паратион, хлортион, дикаптон, тритион и др. Следует отметить, что с возрастанием температуры летучесть ФОС значительно увеличивается.

ФОС достаточно стабильны при нейтральной рН, легко гидролизуются в щелочных растворах (рН 8,0 и выше), в меньшей степени в кислых растворах (при рН 2,0 и ниже). На скорость гидролиза оказывают влияние такие факторы, как характер заместителей в молекуле ФОС, катализаторы (азотсодержащие соединения, хлор, медь и др.), растворители, изменение температуры и рН. Механизм и скорость гидролиза ФОС описаны в доступной литературе.

При хранении, нагревании и перегонке некоторые ФОС способны к изомеризации. В результате изомеризации образуются продукты, которые более токсичны, чем исходное вещество.

### **Взаимодействие ФОС с холинэстеразой и холинорецепторами**

Механизм взаимодействия антихолинэстеразных соединений детально изучен.

ФОС проявляют свое токсическое действие в результате того, что имеют определенное сходство в строении с естественным субстратом ХЭ — АХ (как стереохимически, так и по реакционной способности). При достижении ак-

тивного участка ХЭ их взаимодействие с ферментом сводится к фосфорилированию (или карбамилированию) гидроксила серина.

Различие во взаимодействии ХЭ с АХ и ФОС заключается в том, что в первом случае образуется ацетилированный фермент — весьма непрочное соединение, быстро подвергающееся гидролизу, в результате чего активные центры ХЭ освобождаются для новых реакций с АХ. При взаимодействии ФОС с ХЭ эстеразный центр прочно связывается с остатком фосфорной кислоты, что приводит к образованию чрезвычайно устойчивого к гидролизу фосфорилированного фермента, неспособного реагировать с молекулами АХ и потому утратившему свою основную каталитическую функцию. Блокирование ХЭ ФОС осуществляется в две фазы. В первой фазе подавление фермента обратимо. И только через определенный промежуток времени наступает вторая фаза. Первая фаза начинается сразу после контакта ингибитора с ферментом. Переход от обратимого ингибирования к необратимому происходит постепенно и зависит от температуры, строения и концентрации ингибитора. Фосфорилирующая способность ФОС зависит от прочности эфирной связи фосфора с кислотным остатком и от дефицита электронов вокруг атома фосфора. Гидролиз фосфорилированной ХЭ происходит очень медленно.

В связи с тем что ХЭ и ХР имеют в своем строении много общего, в механизме действия антихолинэстеразных соединений определенное значение может иметь их взаимодействие не только с ферментом, но и с ХР. При этом некоторые ФОС (фосфакол, паратион, армин и др.) могут проявлять как возбуждающее, так и блокирующее действие на ХР.

Для взаимодействия ФОС с ХР обязательно наличие в них катионной группы, определяющей возможность реакции с анионным пунктом рецептора. Блокирующее действие на ХР таких веществ, как армин и фосфакол, связано, по-видимому, с их взаимодействием с эстерофильным участком ХР. Влияние на Н-холинореактивные системы проявляется главным образом в случае введения больших доз этих препаратов.

Представления о сенсibiliзирующем, облегчающем, мимитическом и

литическом действии ингибиторов ХЭ обобщены в монографиях, которые широко доступны.

### **Антихолинэстеразные свойства ФОС при остром и хроническом воздействии в зависимости от пути поступления в организм**

Внутривенный путь поступления является наиболее адекватным для изучения антихолинэстеразных свойств, токсикодинамики и токсикокинетики ФОС, поскольку исключает влияние на токсикодинамические и токсикокинетические параметры такого важного фактора, как всасывание из ЖКТ, через кожу или дыхательные пути.

Установлена четкая корреляция между токсичностью и угнетением активности ацетилхолинэстеразы.

При внутривенном введении ФОС быстро достигают мишени, и антихолинэстеразное действие проявляется сразу после введения вещества.

Выявлено значительное расхождение между дозой вещества, степенью ингибирования активности фермента и клиническими признаками интоксикации.

При перкутанном пути поступления ФОС, как и при пероральном, максимальное снижение активности ХЭ проявляется в первые сутки. Однако угнетение фермента нарастает медленнее, а активность энзима начинает восстанавливаться и достигает нормы несколько позже, чем при пероральном поступлении. Наблюдаемое более продолжительное изменение активности ХЭ при перкутанном пути поступления связано с депонированием вещества в липоидах кожи и постепенным высвобождением из "депо".

Однако для некоторых соединений, например дифоса, токсическое действие препарата больше выражено при перкутанном пути поступления, чем пероральном. Это связано с тем, что дифос легко всасывается через неповрежденную кожу.

Для некоторых соединений, например фталофоса и трихлорметафоса-3, антихолинэстеразное действие не зависит от пути поступления в организм.

Несмотря на количественные различия эффектов ингаляционного и перорального действия, часто наблюдается их качественная однонаправлен-

ность, выражающаяся в сходстве изменений органов и биохимических показателей.

При однократном воздействии независимо от пути поступления в организм существует зависимость доза — эффект. Чем выше доза антихолинэстеразного вещества, тем больше степень ингибирования АХЭ нервной ткани и выраженности интоксикации.

**Признаки интоксикации ФОС могут развиваться сразу или спустя несколько часов после воздействия. Для более липофильных соединений, которые требуют метаболической активации, симптомы интоксикации развиваются медленно и могут сохраняться несколько суток. Клиника острой интоксикации ФОС включает мускариноподобные и никотиноподобные нарушения, изменения со стороны центральной нервной системы и дыхания.**

В зависимости от структуры вещества, скорости и направленности метаболизма может изменяться выраженность тех либо других нарушений центральной нервной системы.

Первые признаки холинергических симптомов в большинстве случаев появляются тогда, когда активность АХЭ в крови снижается до 50 %. Общеизвестно, что ингибирование активности АХЭ и ХЭ крови для человека на 15 % является индикатором опасности и требует принятия срочных мер по устранению воздействия вещества. Ингибирование активности АХЭ на 25—30% является пороговым эффектом, при котором отсутствуют какие-либо вредные последствия для здоровья.

**Общим в действии многих ФОС как при остром, так при хроническом воздействиях является зависимость доза — эффект.**

С увеличением дозы вводимого вещества усиливается эффект независимо от пути поступления в организм. С нарастанием эффекта в антихолинэстеразные механизмы вовлекается все большее количество физиологических систем.

## Токсикокинетика ФОС

Большинство ФОС не ионизируются и обладают значительными липофильными свойствами. В связи с этим, при поступлении в организм через желудок, легкие, кожу они легко всасываются.

Всасывание через ЖКТ большинства ФОС протекает относительно быстро и эффективно. Максимальная концентрация в крови для различных ФОС наблюдается от нескольких часов до суток после введения яда и зависит от особенностей строения ФОС, дозы и других факторов. Распределение ФОС между различными органами происходит неравномерно. При пероральном введении радиоактивно меченных ФОС вначале отмечается максимальный уровень в печени и легких, затем в крови и несколько позже в других органах.

Всасывание ФОС через легкие происходит быстро и для многих веществ может считаться полным.

При перкутанном пути поступления степень поглощения вещества зависит от дозы, концентрации, площади, целостности и состояния кожи, гидрофобности вещества, присутствия растворителей и эмульгаторов, которые могут способствовать всасыванию. Концентрация вещества в крови нарастает плавно, максимальный подъем определяется спустя несколько дней. Для высоколипофильных веществ, не проходящих стадию первичных метаболических превращений в печени, всасывание через кожу очень значительное, и их токсичность может быть такой же, как и при пероральном поступлении.

Наиболее опасный путь поступления ФОС — внутривенный. При внутривенном введении сразу создается высокая концентрация вводимого вещества в крови, что приводит к выраженному токсическому эффекту. Однако высокий уровень вещества сохраняется недолго. Показано, что при внутривенном введении легкие являются своеобразным депо для ФОС, которые сорбируются на поверхности легочных капилляров.

В зависимости от введенной дозы, пути поступления, липофильности ФОС изменяются их распределение и накопление в различных органах и тканях. При дробном введении некоторых веществ может проявляться больший

токсический эффект, чем от той же дозы, введенной одномоментно. Распределение ФОС в различных органах и тканях организма также зависит от способности проникать через мембраны и гистогематические барьеры и неспецифической сорбции на мембранах, с белками и липопротеидами.

Большие концентрации ФОС обнаруживаются в печени и легких как первых органах на пути поступления веществ в организм и могут значительно превышать их содержание в крови в ранние сроки после введения. Высокие концентрации ФОС также отмечаются в почках. Более низкие концентрации обнаруживаются в жировой клетчатке, коже, мышцах, сердце, мозге, костях, в стенке желудка и составляют величины в 2—3 раза меньшие, чем в крови.

**Независимо от способа введения концентрации многих ФОС в мозге значительно меньше, чем в других тканях. Это связано с тем, что гематоэнцефалический барьер наиболее трудно проницаем для ФОС.**

Значительное влияние на проницаемость ФОС через гематоэнцефалический барьер оказывают липофильность молекулы ингибитора и наличие в ней заряда. Чем выше липофильность вещества, тем больше оно проникает в мозг. ФОС, имеющие положительный заряд, практически не способны проникать в мозг. С увеличением дозы снижается роль гистогематических барьеров в распределении ФОС в организме и их распределение между органами приближается к равномерному.

Большинство ФОС быстро метаболизируются и выводятся из организма; скорость выведения обычно достигает пика за 2 дня, затем быстро снижается, однако не достигает нуля из-за накопления в жировой ткани и связывания с различными белковыми структурами.

С увеличением гидрофобности ФОС неспецифическая сорбция на мембранах эритроцитов, белках сыворотки крови (альбуминах), липопротеидах возрастает и носит обратимый характер. Постепенное высвобождение ФОС из связанного состояния может поддерживать свободную концентрацию их в крови, в связи с чем отмечается пролонгирование токсического эффекта.

## Метаболизм ФОС

ФОС в организме человека могут подвергаться различным химическим превращениям. В результате метаболизма образуются продукты распада, имеющие большую полярность и гидрофильность по сравнению с исходным веществом, что обеспечивает их быстрое выведение почками.

Метаболизм ФОС может протекать по двум направлениям: детоксикации, когда образуются метаболиты, менее токсичные, чем исходное соединение, и активации, когда в ходе метаболических превращений возникают высокотоксичные метаболиты. На самом деле метаболизм ФОС — это сложный биологический процесс, включающий многообразие путей превращения с участием различных ферментных систем организма и направленный на поддержание химического гомеостаза.

Далее представлены основные типы превращений ФОС в организме человека.

**Гидролиз.** Гидролитическое расщепление представляет собой наиболее часто встречающийся путь ферментативного превращения ФОС и в большинстве случаев приводит к детоксикации.

Гидролиз ФОС осуществляется ферментами гидролазами, широко представленными в тканях млекопитающих (печень, плазма, кишечник и др.).

В результате ферментативного гидролиза образуются ионизированные продукты, обладающие большей гидрофильностью и лишенные антихолинэстеразных свойств.

Гидролиз эфирных связей карбоновых кислот и карбоксиламидных связей в ФОС может катализироваться карбоксилэстеразами.

**Трансферазные реакции.** Трансферазы локализованы в печени и некоторых других тканях, участвуют в отщеплении в молекуле ФОС алкильных и арильных радикалов с последующей конъюгацией их с глутатионом или серной кислотой. Реакции конъюгации способствуют выведению первичных продуктов метаболизма, которые обычно не обладают антихолинэстеразной

активностью и менее токсичны. Однако при накоплении в организме они могут вызывать различные токсические эффекты.

**Биологическое окисление.** Большую роль в биологическом окислении играют ферментные системы, локализованные в эндоплазматическом ретикулуме печени и других органов и имеющие общее название — оксидазы смешанных функций. Реакции окисления чужеродных соединений протекают с участием кофермента — восстановленного никотинадениндинуклеотида (НАДФ • H<sub>2</sub>), иногда НАД-H<sub>2</sub>, молекулярного кислорода, цитохромов 05 и P-450.

Определенную роль в метаболизме ФОС играют также реакции восстановления и дегидрохлорирования.

### **Патогенез отравлений ФОС**

Под патогенезом отравлений понимают механизм развития целого комплекса патологических процессов, возникающих в организме после поступления яда, начиная от первичного взаимодействия токсичного агента с молекулами рецептора, изменений в отдельных органах и системах и заканчивая реакцией всего организма.

Поскольку ФОС избирательно блокируют ХЭ во всех холинергических структурах (М- и Н-холинорецептивные системы), в патологический процесс могут вовлекаться практически все физиологические системы и органы. При этом изменения деятельности центральной и периферической нервной системы, а также как следствие нарушения дыхания и сердечной деятельности оказывают решающее влияние на исход отравления. В связи с этим для понимания патогенеза антихолинэстеразных веществ необходимо кратко рассмотреть их влияние на основные жизненно важные органы и системы организма.

### **Влияние ФОС на центральную нервную систему и нервно-мышечные синапсы**

**Определяющим в физиологическом механизме действия антихолинэстеразных соединений является их вмешательство в процесс проведения нервных**

импульсов, поэтому их справедливо относят к нервным или синаптическим ядам.

В клинической картине отравления ФОС симптомы поражения ЦНС (изменение психики, тремор, периодические клонико-тонические судороги и др.) играют ведущую роль. Нарушения функционального состояния различных отделов ЦНС (головной и спинной мозг) под влиянием ФОС связаны с угнетением активности ХЭ мозга и накоплением медиатора в центральных синапсах. Поэтому для понимания центральных эффектов ФОС представляется важным изучение их способности преодолевать гематоэнцефалический барьер. Следует учитывать, что проницаемость гематоэнцефалического барьера в различных отделах ЦНС неодинакова, в связи с чем одно и то же вещество в неодинаковой степени угнетает ХЭ в различных структурах мозга. Наряду с фактором избирательной проницаемости различных участков гематоэнцефалического барьера и неодинаковым распределением ХЭ в мозге нельзя не учитывать и избирательность в действии самих ФОС, которые могут проявлять большую активность по отношению к какой-то определенной структуре мозга.

Различные по своему строению ФОС могут существенно отличаться друг от друга степенью проникновения из крови в мозг. Наиболее отчетливые различия были обнаружены между третичными и четвертичными соединениями.

Такие яды, как зарин, зоман, которые хорошо растворяются в липоидах и легко проникают в мозг, оказывают выраженное центральное действие. В клинической картине отравления этим ФОС преобладают периферические мускарино- и никотиноподобные симптомы интоксикации.

В результате всестороннего изучения влияния различных антихолинэстеразных веществ (в том числе и ФОС) на электрическую активность мозга различают три фазы изменений ЭЭГ: 1) предсудорожную фазу, которая на ЭЭГ регистрируется как реакция активации; 2) фазу генерализованных судорожных разрядов; 3) фазу затухания электрической

активности мозга.

Применение препаратов в токсических дозах сопровождается значительными изменениями - регистрируется генерализованная реакция десинхронизации, появление судорожных разрядов, а затем резкое угнетение биопотенциалов, что подтверждает центральное действие препарата.

Наиболее характерным для таких высокотоксичных ФОС, как зарин, паратион, является возникновение судорожных разрядов.

В первую очередь поражаются те отделы мозга, в которых холинергическая передача имеет особое значение (ретикулярная формация среднего мозга).

Большие возможности в изучении действия ФОС на ЦНС открывает использование методов условных и безусловных рефлексов. Поскольку ХЭ мозга высокочувствительна к действию ФОС, изменения высшей нервной деятельности могут быть одним из ранних признаков воздействия этих ядов на организм.

Как правило, ФОС обладают двухфазным действием на высшую нервную деятельность в зависимости от дозы. В малых дозах они усиливают дифференцировочное и угасательное торможение, а в больших угнетают условные рефлексы по типу наркотической фазы.

Нарушения условных рефлексов возникали при снижении ХЭ на 40—60 % и были резко выражены при угнетении фермента на 80—90 %. Однако изменения условнорефлекторной деятельности не всегда коррелировали с изменением активности ХЭ в крови. Так, если степень торможения активности фермента зависела только от величины вводимой дозы или концентрации ФОС, то изменение условных рефлексов у животных существенно зависело от типа его высшей деятельности.

Изменение условных рефлексов связано непосредственно с влиянием ФОС на головной мозг. Так, препараты, которые плохо проникают в ЦНС, способны изменять условные рефлексы только при введении в токсических дозах незадолго до гибели животных.

Такие яды, как зарин, зоман, дихлофос, паратион и др., при введении даже в небольших дозах оказывают влияние на регулярность и воспроизводимость произвольных врожденных реакций (восприятие слуховых и зрительных стимулов, потребление воды и пищи).

Клонико-тонический характер судорог при остром отравлении ФОС (фосфакол, зарин, табун, паратион, ДДВФ и др.) свидетельствует о вовлечении в патологический процесс спинного мозга.

Наряду с влиянием на ЦНС в патогенезе ФОС важную роль играет действие этих веществ на нервно-мышечные синапсы. Блокирующее действие ФОС на нервно-мышечные синапсы включает в себя три основных момента:

1) антихолинэстеразный механизм, нарушающий проведение в синапсе высокочастотных импульсов; 2) непосредственное воздействие на ХР, нарушающее проведение одиночных импульсов (при сохранении ответов мышцы на прямое раздражение); 3) действие на сократительную способность самой мышцы.

В связи с тем, что в норме АХ разрушается в пределах нескольких миллисекунд, нервно-мышечное соединение способно пропускать более 100 импульсов в секунду. При угнетении ХЭ требуется больше времени для разрушения накопившегося медиатора, и функциональная способность мионеврального синапса понижается. Поэтому нарушение ответов мышцы на высокочастотные раздражения обусловлено антихолинэстеразным действием и накоплением в синапсе АХ. Проведение одиночных импульсов при этом еще возможно, так как АХ удаляется из синапса в промежутках между раздражениями за счет диффузии. Блокада ХР (глубокая деполяризация постсинаптической мембраны) исключает проведение даже одиночных импульсов, но мышца еще не утрачивает способность к сокращению. Если действие ФОС распространяется на все мышечное волокно, оно теряет сократительную способность.

Влияние ФОС на Н-холинореактивные системы проявляется главным образом в случае введения больших доз препаратов.

Наиболее важное патогенетическое значение при нарушении нервно-мышечной передачи имеет антихолинэстеразный механизм. Реактиваторы ХЭ обладают способностью устранять развитие нервно-мышечного блока. Это показано при использовании антидота дипироксима.

Наряду с блокированием нервно-мышечной передачи ряд ФОС (метафос) в токсических дозах вызывает резкое (на 40—50 %) снижение скорости распространения возбуждения по периферическому нерву, что связано с нарушением мембранных процессов и дегенерацией двигательных аксонов.

### **Влияние ФОС на дыхание и сердечно-сосудистую систему**

Расстройства дыхания играют ведущую роль в патогенезе отравлений ФОС. Различают три основных механизма, лежащих в основе нарушений дыхания при отравлении антихолинэстеразными веществами: прямое и рефлекторное влияние на дыхательный центр; бронхоспазм и усиление секреции бронхиальных желез (бронхорея); паралич дыхательной мускулатуры.

ФОС, которые проникают в ЦНС, могут вызывать прямое угнетение дыхательного центра. Центральные холинолитики являются антагонистами ФОС по действию на дыхательный центр.

Иногда угнетению дыхания предшествует фаза возбуждения. Ее наличие может быть связано как с непосредственным действием ФОС на дыхательный центр, так и с возбуждением Н-холинореактивных систем каротидного клубочка.

Бронхоспазм приводит к нарушению легочной вентиляции, затрудняет дыхание и играет важную патогенетическую роль в развитии интоксикации. Расстройства дыхания усиливаются еще в большей степени оттого, что бронхоспазм сочетается с усилением бронхиальной секреции. Накопление секрета в дыхательных путях является механическим препятствием поступлению воздуха. Развитие бронхоспазма является результатом антихолинэстеразного действия ФОС.

Паралич (парез) дыхательной мускулатуры возникает в связи с нарушением нервно-мышечной проводимости и наблюдается в основном при воздействии больших доз ФОС. При этом наряду с антихолинэстеразным механизмом возникновения блока существенное значение принадлежит прямому влиянию препаратов на ХР, а также повышению чувствительности поперечнополосатых мышц к АХ.

Реактиваторы ХЭ являются антагонистами ФОС по отношению к их эффекту на дыхательную мускулатуру.

Расстройство функции сердечно-сосудистой системы при острой интоксикации ФОС развивается параллельно с угнетением дыхания. При этом артериальная гипотония, брадикардия, снижение силы сокращения миокарда, спазм коронарных сосудов сердца чрезвычайно неблагоприятно влияют на течение отравления и в значительной мере утяжеляют картину дыхательной недостаточности. Эти эффекты обусловлены влиянием ФОС на центральные и ганглионарные синапсы, а также стабилизацией АХ в периферических холинореактивных системах.

Изменения кровяного давления при воздействии ФОС существенно зависят от вводимой дозы. Большие (смертельные) дозы вызывают стойкое падение кровяного давления, которому обычно предшествует кратковременная гипертония; действие небольших доз, напротив, может сопровождаться повышением кровяного давления.

Были проанализированы данные о поражении сердца у 1975 человек, отравившихся ФОС (тиофос, карбофос, хлорофос). У большинства обследованных зарегистрирована синусовая брадикардия (45—50 ударов в 1 мин). У 19 % больных были нарушены ритм и проводимость по типу внутрижелудочковой блокады или политропных групповых желудочковых экстрасистол с переходом в фибрилляцию желудочков и остановку сердца. Эти изменения сопровождались нарушением электролитного баланса: гипокалиемией, гипонатриемией, увеличением содержания калия и снижением натрия в эритроцитах. В 30 % случаев на ЭКГ отмечены фазы реполяризации по

типу гипоксии. В случае смерти выявлялись выраженные диффузные некробиотические и некротические процессы, а также нарушение активности ферментов цикла Кребса в миокарде. Видимо, поражение сердца связано с антихолинэстеразным действием и прямым блокирующим влиянием ФОС на клеточные окислительные процессы.

При остром отравлении хлорофосом средней степени отмечались учащение пульса и гипертензия. Брадикардия и гипотензия наблюдались в случае тяжелых и очень тяжелых отравлений.

### **Влияние ФОС на гладкомышечные и внешнесекреторные органы**

В развитии отравления ФОС немаловажное значение имеют изменения, связанные с их воздействием на М-холинореактивные системы.

ФОС вызывают сокращение круговой мышцы радужной оболочки глаза, что приводит к сужению зрачка (миоз) и спазму аккомодации; спазмам бронхиальной мускулатуры (бронхоспазм), мускулатуры ЖКТ, мочевого пузыря, матки, а также усиливают секреторную функцию желудка и кишечника. Все эти эффекты обусловлены антихолинэстеразным действием ФОС в области периферических М-холинореактивных систем, предупреждаются и устраняются атропином и другими М-холинолитическими веществами.

Миоз может служить критерием тяжести состояния больных. При тяжелых отравлениях точечные зрачки сохраняются долго, реакция на свет отсутствует, отмечается вертикальный и горизонтальный нистагм.

В низких концентрациях ФОС оказывают стимулирующее (возбуждающее) действие, что позволяет использовать эти вещества в клинической практике для устранения послеоперационных парезов и параличей, атонии кишечника, усиления родовой деятельности, при глаукоме.

Возбуждающее действие ФОС на моторику кишечника устраняется М-холинолитическими соединениями, реактиваторами ХЭ, ганглиоблокирующими веществами и ингибиторами синтеза АХ.

В больших дозах антихолинэстеразные вещества могут приводить к параличу кишечника. ФОС являются стимуляторами секреции пищеварительных желез, поджелудочной железы, усиливают секрецию потовых, слезных и других желез. Усиление секреции слюнных желез — один из первых признаков отравления ФОС. Дизурические явления обусловлены влиянием ФОС на мускулатуру мочевого пузыря, имеющего холинергическую иннервацию.

Влияние ФОС на сократительную активность матки обусловлено в основном их антихолинэстеразным действием. Беременная матка более чувствительна к ФОС по сравнению с небеременной.

### **Влияние ФОС на кровь, печень, почки и другие системы**

К нехолинергическим механизмам действия ФОС относится их способность изменять картину периферической крови, воздействовать на печень, почки, протеолитические ферменты и др.

У людей, отравившихся ФОС, изменения крови находились в прямой зависимости от степени тяжести интоксикации и не коррелировали с угнетением активности ХЭ. Изменение состава периферической крови является симптомом общетоксического действия ФОС и существенно зависит от химического строения препаратов.

Анализировались изменения морфологического состава крови в 39 случаях отравления метилмеркаптофосом. Выявлено характерное развитие лейкоцитоза с нерезким нейтрофилезом (около 76 %), сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопенией, эозинопенией и увеличением содержания гемоглобина. Ретикулоцитоз является характерной реакцией кроветворных органов на воздействие ФОС.

При введении таких ФОС, как ДДВФ и карбофос в токсических дозах наблюдается повышение количества эритроцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитов. Реакция белой крови часто сопровождается лейкоцитозом, нейтрофилезом, эозинопенией, лимфоцитопенией.

Анемизирующее действие ФОС, по всей вероятности, связано с усилением

разрушения эритроцитов. При этом не выявлено прямой зависимости изменений системы крови от антихолинэстеразной активности и степени токсичности ФОС.

Ингаляционное поступление ФОС в организм оказывает более значительное влияние на систему гемопоеза по сравнению с пероральным поступлением в сопоставимых количествах.

При тяжелых отравлениях ФОС (хлорофос, карбофос) характерны такие изменения в печени, как нарушение выделительной функции, свертывающей и антисвертывающей системы крови, расстройство регионарной гемодинамики с последующим развитием явлений белковой дистрофии и холестаза.

ФОС, в структуре которых имеются атомы хлора (ДДВФ, хлорофос), обладают выраженным токсическим действием на печень, что имеет особенно важное патогенетическое значение при хронических интоксикациях этими веществами.

В клинических работах с описанием острых и хронических отравлений, а также в эксперименте на животных имеются указания на нарушение деятельности почек при воздействии ФОС. У людей, работающих с ФОС, отмечались нарушение адаптационной функции (умеренная олигурия, никтурия, изостенурия), снижение азотовыделительной функции, уменьшение клубочковой фильтрации. Наиболее чувствительным показателем являлось уменьшение хлоридов в моче.

Установлено действие ФОС на активность протеолитических ферментов. Фосфакол, тиофос подавляют как эстеразное, так и протеолитическое действие трипсина и химотрипсина.

Нехолинергические механизмы проявляются в основном при повторных поступлениях в организм небольших доз препаратов, неспособных вызывать выраженные холинергические реакции, и играют обычно большую роль в действии менее токсичных ФОС, к которым относятся многие пестициды.

### Мероприятия медицинской защиты:

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи, средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения,
- участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ,
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников,
- обучение личного состава правилам поведения на зараженной местности

### Специальные медицинские профилактические мероприятия:

- проведение частичной санитарной обработки жидкостью ИПП в зоне химического заражения,
- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации,
- применение профилактического антидота перед входом в зону химического заражения и контактом с пораженными, поступающими из очага.

### Специальные лечебные мероприятия:

- применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой, доврачебной и первой врачебной помощи, подготовка и проведение эвакуации.

## **Антидотная и симптоматическая терапия при поражении БТХВ нейротоксического действия**

Антидотной терапии уделяется основное внимание в оказании медицинской помощи пораженным ФОС. Без проведения адекватной антидотной терапии спасти и вылечить пораженного невозможно. Поскольку

ведущие патологические процессы происходят в синапсах, то и антидотная терапия направлена на нормализацию проведения нервных импульсов в них. Можно предложить следующие возможные пути антидотной терапии.

### Основные пути антидотной терапии поражений ФОС

<b>Пути воздействия</b>	<b>Препараты</b>
1. Блокада м- холинореактивных систем.	1.Афин, атропин
2. Реактивация холинэстеразы.	2.Дипироксим, карбоксим
3. Защита холинэстеразы от не- Обратимого угнетения ФОС.	3.Ингибиторы АХЭ обратимого действия-прозерин, галантамин, аминостигмин
4. Возмещение холинэстеразы.	4.Препараты АХЭ
5.Подавление синтеза и освобождения АХ.	5.Производные дифенилгликолятов, гемихолиний, морин.
6.Ускорение гидролиза ФОС.	6.Хлорированные углеводороды

### **Защита холинореактивных систем от действия избытка ацетилхолина использованием препаратов холинолитического действия**

Занимая место на рецепторе (блокируя рецептор), холинолитики препятствуют взаимодействию ацетилхолина и рецептора с фосфорорганическим веществом и, тем самым, препятствуют проведению нервного импульса.

Как известно, холинолитики подразделяются на препараты периферического и центрального действия и, кроме того, на М-, Н-, М-Н - холинолитики. Периферические холинолитики устраняют перевозбуждение холинореактивных систем в органах и тканях, они эффективны для устранения гиперсаливации, бронхоспазма, бронхореи и миоза, брадикардии и других симптомов мускариноподобного действия ядов. Центральные холинолитики, помимо периферического действия, оказывают действие на центральную нервную систему, что ведет к устранению клонико-тонических судорог, тяжелых расстройств дыхания и сердечно-сосудистых нарушений.

Выраженность лечебного действия холинолитиков находится в прямой зависимости от срока начала их введения после развития клиники - чем раньше, тем лучше. Антидотом первой медицинской и доврачебной помощи является препарат "афин", расфасованный в шприц-тюбики по 1 мл. В своем составе афин содержит холинолитики и феназепам. Применение: при легкой степени по 1 шприц-тюбику внутримышечно, при средней степени - 2 (один за другим с интервалом 5-10 мин), при тяжелой степени - 2 шприц-тюбика одновременно. Суточная доза - до 10 шприц-тюбиков. Несмотря на свой состав, афин не относится к группе лечебных антидотов. Его следует рассматривать как средство спасения жизни пораженного, а наличие в его составе феназепама предполагает достаточно серьезные показания для его введения - кома, выраженная одышка, судорожный синдром, миоз. Введение афина без наличия явных признаков поражения ФОС может привести к существенному снижению бое- и трудоспособности и выраженным психомоторным реакциям, при проявлении которых понадобится проведение специальных изоляционно-ограничительных мероприятий. Надо четко представлять себе - вылечить пораженного применением только лишь афина нельзя.

В стадии внедрения находится препарат АЛ-85, состоящий из набора холинолитиков и отечественного реактиватора АХЭ - карбоксима. АЛ-85 будет выпускаться в шприц-тюбиках по 1 мл или в автоинъекторах.

В качестве лечебных антидотов рассматриваются два табельных препарата - м - холинолитик атропин и дипироксим. Атропина сульфат - врачебный антидот ФОС. Атропин относится к м-холинолитикам периферического действия, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Пути введения - внутримышечный и внутривенный. Форма выпуска - ампулы по 1 мл 0,1 проц. раствора.

Доза препарата зависит от степени поражения:

а) при легкой степени поражения - 1-2 мл 0,1% раствора внутримышечно с интервалом в 20 минут до создания у пораженного легкой степени переатропинизации, до 8-12 мл/сут;

б) при средней степени поражения - 2-4 мл 0,1% раствора внутримышечно или внутривенно с интервалом 20 минут до появления симптомов легкой переатропинизации, которую поддерживают не менее 24 часов, до 12-24 мл/сут;

в) при тяжелой степени поражения - 4-6 мл 0,1% раствора внутривенно. В том случае, если симптомы поражения не снялись, продолжают введение препарата по 2 мл через 3-8 минут до наступления симптомов легкой степени переатропинизации, которую поддерживают не менее 24 часов, до 24-48 мл/сут.

Симптомы легкой переатропинизации: сухость во рту, небольшое затруднение при глотании, ощущение жара, легкая тахикардия (110 ударов в минуту), отрыжка, небольшое расширение зрачка с сохраненной реакцией на свет, неясное зрение, небольшая задержка при мочеиспускании, небольшая сонливость, нарушение памяти, заторможенность двигательной активности.

Вся другая симптоматика, по выраженности превышающая симптомы легкой переатропинизации, должна расцениваться как патологическое состояние и подвергаться специфическому лечению галантамином.

Единственным противопоказанием применения атропина может считаться тахикардия 110 и более уд. в мин. вследствие вероятности развития

фибрилляции желудочков. Тактика применения атропина в этом случае будет рассмотрена ниже.

Дипироксим - реактиватор холинэстеразы периферического действия, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, не восстанавливает активность холинэстеразы ЦНС. Выпускается в виде 15% раствора в ампулах по 1 мл. Вводится: подкожно, внутримышечно, внутривенно, в корень языка. Лучшие сроки введения препарата для лечения пораженных веществами типа ФОС - первые 2 часа после поражения, но назначение целесообразно в течение первых двух суток после поражения.

Порядок применения:

- При легкой степени поражения - не применяется.
- При средней степени - по 2-4 мл 2-3 раза в первые и вторые сутки кратно, с суточной дозой не более 10 мл.
- При тяжелой степени поражения - 4-6 мл в первые и вторые сутки кратно, но не более 10 мл в сутки.

При использовании препарата в более поздние сроки поражения (позднее первых двух суток с момента поражения) появляются токсические эффекты - гепатопатии, нарушения внутрисердечной проводимости. В настоящее время в качестве перспективного реактиватора ацетилхолинэстеразы рассматривается препарат "Карбоксим".

Применение атропина и дипирокарсима при средней и тяжелой степенях поражения ФОС должно быть обязательно сочетанным.

При исходном пульсе 110 и более ударов в минуту рекомендована следующая тактика лечения пораженных - применением дипирокарсима и проведением симптоматической терапии (см. ниже) добиваются снижения частоты сердечных сокращений до приемлимых показателей, и, только после этого вводят атропин, ориентируясь на величину ЧСС. Однако, в практике может возникнуть ситуация, когда дипирокарсима может просто не оказаться в наличии, учитывая то, что он поступает на снабжение, в основном, только лишь на "НЗ" Министерства Обороны. В этом случае представляется

возможным следующая тактика лечения пораженных -одновременное введение препаратов, способствующих купированию экстремальной тахикардии и совместное с этим применение атропина в указанных дозировках, дополняя это мощной патогенетической терапией с внутривенной инфузией препаратов.

В качестве профилактического антидота применяется препарат П-10М, состоящий из ионно-обменной смолы и препарата аминостигмина. Механизм его действия заключается в обратимом ингибировании ацетилхолинэстеразы и защите ее от необратимого угнетения ФОС и сорбции на ионно-обменную смолу попавших в организм ФОС (аминостигмин, входящий в состав П-10 М, является ингибитором АХЭ обратимого действия, тем самым защищая ее от воздействия БТХВ НТД). Применяется по две таблетки за 30-40-мин до возможного воздействия ФОС.

В процессе воздействия ФОС на организм развиваются четыре основных клинических синдрома:

1. Психотический синдром. Таких пораженных следует рассматривать как опасных для себя и окружающих. В очаге они требуют фиксации к носилкам, а начиная с МПП направляются в психоизолятор, где и проводятся им все лечебные мероприятия. В качестве средства симптоматической терапии используют табельный нейролептик феназепам. Его вводят внутримышечно в дозе от 1 до 3 мл.1 проц. раствора.
2. Острая дыхательная недостаточность. В качестве симптоматических мероприятий показаны:
  - Ингаляции кислородно-воздушной смеси до купирования бронхоспазма с содержанием кислорода примерно 60 %.
  - Введение эфедрина и эуфиллина для снятия бронхоспазма и бронхореи в общетерапевтических дозировках.
3. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Симптомы ее купируются по общетерапевтическим принципам.

4. Судорожный синдром. В качестве симптоматического средства вводят 1% феназепам в дозе от 1 до 3 мл.

Воздействие всех ФОС на организм принципиально не отличается, все зависит от количества вещества и пути его поступления. Любые ФОС при поступлении их в организм в сравнимых концентрациях при одинаковых путях поступления вызывают развитие сходной клиники интоксикации и, соответственно, требуют одинакового подхода при лечении возникших патологических изменений.

Необходимо четко себе уяснить - пренебрежение, либо несоблюдение принципов антидотной терапии при воздействии ФОС смертельно опасно для пораженного. При лечении пораженного ФОС следует "забыть" те дозировки атропина, которые применяются в повседневной терапевтической практике. Следует учитывать обязательные среднесуточные дозы введения атропина, и знать то, что при лечении интоксикации ФОС на курс лечения может быть израсходовано до 200 и более мл. атропина.

#### 5. Производные карбаминовой кислоты Строение и взаимодействие с холинэстеразой

После обнаружения антихолинэстеразных свойств эзерина было синтезировано и изучено большое число соединений с целью выяснить, какой химической группировке обязан эзерин своей способностью угнетать ХЭ. Оказалось, что определяющую роль играет карбаминовая группа, так как соответствующие фенолы, получающиеся при гидролизе карбаминовых эфиров, были лишены антихолинэстеразных свойств.

Благодаря способности угнетать активность АХЭ в нервной системе производные карбаминовой кислоты являются высокоэффективными инсектицидами. К ним относятся ариловые эфиры М-карбаминовой кислоты.

В течение многих лет считалось, что карбаматы вызывают обратимое

ингибирование ХЭ. В дальнейшем было показано, что вещества этого типа реагируют с ХЭ подобно ФОС — в две стадии с установлением ковалентной связи. Следует учитывать, что реакции ацилирования белковых молекул протекают по смешанному типу, когда инактивация рецепторов обусловлена присутствием в них не целых молекул, а их осколков (частей). Поэтому степень антихолинэстеразного действия в данном случае зависит от прочности образовавшихся комплексов. Безусловно, фосфорилированная ХЭ выходит из строя на более длительные сроки по сравнению с карбамилированной. Однако в обоих случаях образуется промежуточный комплекс, а затем ацилированный фермент с расщеплением ингибитора; с ферментом связывается в первом случае фосфорильная, а во втором — карбамильная группа. Скорость восстановления исходной активности фермента, ингибированного карбатами, определяется соответственно скоростью гидролиза карбамилированного фермента, которая зависит от строения ингибитора. Карбамилированные эстеразы гидролизуются значительно быстрее, чем фосфорилированные. Однако в том и другом случае первоначальная молекула ингибитора уже не восстанавливается, так что реакция является необратимой.

Как правило, метилкарбаты угнетают активность ХЭ в 5—10 раз сильнее, чем диметилкарбаты. Так, для всех производных диметилкарбаминовой кислоты активность ХЭ восстанавливается наполовину за 27—30 мин, для производных метилкарбаминовой кислоты — за 45—50 мин. В то же время для бисчетвертичных карбатов это время достигает 1400—2300 мин, что говорит о необратимости процесса.

Высокая антихолинэстеразная активность обнаружена у севина, дикрезила, байгона, тиофанокса, пропоксура и других карбаминовых пестицидов.

Установлено, что севин способен угнетать активность ХЭ в дозах и концентрациях, которые не вызывают видимых признаков отравления. Максимальное ингибирование фермента при однократном введении токсичных доз этого карбата происходит уже в первые 30—60 мин. При этом активность ХЭ

в мозге, эритроцитах и плазме крови спустя 24 ч оставалась сниженной на 27; 60 и 38 % соответственно. Восстановление активности фермента наступает через 48—72 ч.

Существенное угнетение активности ХЭ наблюдается уже в первые 30 мин после введения карбофурана, диоксикарба и пиримора. Спонтанное восстановление активности фермента происходит замедленно - спустя 28 ч.

Перспективной группой карбаматов инсектицидного действия с резко выраженными холинергическими свойствами являются метилкарбаматы различных оксимов: аддикарб, метомил, карбарил, пиримикарб, бутикарб. Эти препараты в токсичных дозах ингибируют активность фермента в различных тканях на 60—80 % уже в первые 10—15 мин после введения. При этом аккумуляция АХ в нервно-мышечных синапсах определяет появление симптомов интоксикации со стороны нервной системы и прямо пропорциональна их антихолинэстеразной активности.

### **Токсичность, кинетика, метаболизм**

Острая токсичность различных карбаматов варьирует от высокотоксичных до слаботоксичных и практически нетоксичных.

Нафтиловые (севин и др.) и крезилловые (дикрезил и др.) эфиры метилкарбаминовой кислоты менее токсичны, чем производные метил- и диметилкарбаминовых кислот, в молекуле которых содержатся гетероциклические радикалы (пиролан и др.).

Острая, перкутанная токсичность карбаматов характеризуется в основном слабой и средней выраженностью. Исключение составляет высокоопасный препарат алдикарб.

Карбаматы легко проникают через неповрежденную кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути и пищеварительный тракт. Как правило, метаболиты менее токсичны по сравнению с исходным карбаматом.

Инсектициды — производные метил- и диметилкарбаминовой кислоты — подвергаются окислению либо гидролизуются и выводятся из организма в виде парных соединений с серной и глюкуроновой кислотами. Первый этап метаболизма

карбаматов — гидролиз с переходом в карбаминовую кислоту, которая распадается на двуокись углерода и соответствующие амины

Производные карбаминовой кислоты слабо аккумулируются в тканях. Остатки карбаматов определяются в печени, почках, мозге, жировых и мышечных тканях. Выделяются в основном с мочой и фекалиями.

#### Мероприятия медицинской защиты:

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи, средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения,
- участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ,
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников,
- обучение личного состава правилам поведения на зараженной местности

#### Специальные медицинские профилактические мероприятия:

- проведение частичной санитарной обработки жидкостью ИПШ в зоне химического заражения,
- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации,
- применение профилактического антидота перед входом в зону химического заражения и контактом с пораженными, поступающими из очага.

#### Специальные лечебные мероприятия:

- применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой, доврачебной и первой врачебной помощи, подготовка и проведение эвакуации.

## 6. Ингибиторы синтеза ГАМК

**Гидразин**  $\text{NH}_2\text{-NH}_2$  - бесцветная жидкость с температурой кипения  $+113,5^\circ\text{C}$ . Хорошо растворим в воде, водные растворы обладают щелочными свойствами. Гидразин взрывоопасен. Сильный восстановитель. Поступает в организм перкутанно и ингаляционно. ПДК в воздухе рабочей зоны - 0,0001 мг/л.  $\text{CL}_{50}=0,4$  мг/л.

В биохимическом механизме действия гидразинов специфичным считается реакция с витамином  $\text{B}_6$ . Витамин  $\text{B}_6$  в виде пиридоксальфосфата является коферментом декарбоксилаз, монооксидаз, трансаминаз. В ткани мозга важную роль играет глутаматдекарбоксилаза, под действием которой из аминокислоты глутамина путем отщепления  $\text{CO}$  образуются гаммааминомасляная кислота (ГАМК), оказывающая тормозящее действие на ЦНС.

Угнетение моноаминооксидаз приводит к накоплению серотонина и норадреналина. Таким образом, уменьшение содержания ГАМК и повышенное содержание катехоламинов может стать причиной нейротоксического действия гидразином.

В патогенезе отравления имеет также значение поражение печени, нарушение обмена веществ.

Местное действие гидразина проявляется в виде раздражения слизистых глаз и органов дыхания с последующими явлениями воспаления, ТОЛ, присоединения инфекции. Развитие ТОЛ (при высоких концентрациях паров гидразина) возникает после скрытого периода продолжительностью несколько часов.

При тяжелых острых отравлениях на первый план выступают явления резорбтивного действия с преимущественным поражением нервной и сердечно-сосудистой систем: беспокойство, возбуждение, брадикардия, предсердно-желудочковая блокада, коллапс, миастения, тонико-клонические судороги, опистотонус, а затем парезы и параличи. Наблюдаются также

тошнота, рвота и понос. Клиника резорбтивного действия при тяжелых поражениях развивается быстро, уже через 15-20 минут могут возникнуть судороги.

При хронических интоксикациях наиболее ранними симптомами являются функциональные нарушения со стороны печени, вегетативные нарушения и воспалительные изменения слизистых оболочек.

#### Мероприятия медицинской защиты:

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи, средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения,
- участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ,
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников,
- обучение личного состава правилам поведения на зараженной местности

#### Специальные медицинские профилактические мероприятия:

- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации,

#### Специальные лечебные мероприятия:

- применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой, доврачебной и первой врачебной помощи, подготовка и проведение эвакуации.

## 7. ГАМК-литики.

### Норборнан

Один из самых токсичных синтетических конвульсантов. Вещество синтезировано в начале 80-х годов в США.

Кристаллическое вещество, растворимое в воде, оказывает эффект при всех способах введения. Видовая чувствительность к норборнану выражена слабо и составляет в среднем 0,07 - 0,2 мг/кг.

Токсикокинетика вещества не изучена.

Интоксикация характеризуется растянутой во времени клиникой поражения, что отличает её от клиники поражения лабораторных животных другими ГАМК-литиками. Так, при подкожном введении крысам смертельной дозы норборнана, скрытый период составляет около 1,5 часов, судорожный - до 4 часов, продолжительность жизни отравленных животных - более 6 часов (для сравнения, аналогичные токсикодинамические характеристики пикротоксина составляют, соответственно: 0,5 часа; 0,5 часа и 1 час). Судорожный период характеризуется волнообразным течением. Приступы клонико-тонических судорог сменяются периодами ремиссии.

По существующим представлениям норборнан - избирательный блокатор хлор-ионофоров ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. Фенобарбитал препятствует развитию судорог, вызываемых норборнаном. Производные бензодиазефина малоэффективны.

### Бициклические фосфорорганические соединения (БЦФ)

В 1973 году исследовалась группа бициклических фосфорорганических соединений, не обладающих антихолинэстеразной активностью, но вызывающих приступ судорог и гибель экспериментальных животных при введении в малых дозах. Биологически

активные вещества такого строения относятся к бициклофосфатам, бициклофосфотионатам и бициклофосфитам.

Все они твердые вещества, плохо растворимые в воде. Могут оказывать токсическое действие при подкожном, внутримышечном, внутривенном, а некоторые представители, и при ингаляционном способе введения (в форме аэрозоля).

Токсичность веществ существенно зависит от строения радикала и может быть очень высокой для отдельных соединений. Так, ЛД<sub>50</sub> третбутилбициклофосфата для грызунов составляет около 50 мкг/кг массы. Проявления судорожного синдрома одинаковы при действии всех токсикантов и характеризуются быстрым развитием приступов клонических судорог, постепенно перерастающих в клонико-тонические.

Токсикокинетика веществ не изучена.

Считается, что БЦФ - неконкурентные антагонисты ГАМК. Их токсичность обусловлена блокадой хлор-ионных ГАМК-рецепторов.

Токсичность веществ зависит от строения радикалов и для некоторых представителей, при внутрибрюшинном способе введения, ЛД<sub>50</sub> составляет около 1 мг/кг массы экспериментального животного.

#### Мероприятия медицинской защиты:

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи, средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения,
- участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ,
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников, обучение личного состава правилам поведения на зараженной местности

#### Специальные медицинские профилактические мероприятия:

- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации,

#### Специальные лечебные мероприятия:

- применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой, доврачебной и первой врачебной помощи, подготовка и проведение эвакуации.

### **8. Токсины, имеющие военное значение.**

#### **Вещества, блокирующие высвобождения ГАМК из нервных окончаний**

С действием на пресинаптические ГАМК-ергические структуры связывают судорожную активность тетанотоксина.

**Тетанотоксин** продуцируется анаэробными бактериями *Clostridium tetani*. Это белок, состоящий из двух субъединиц с молекулярной массой 100000 и 50000 дальтон. Неустойчив при нагревании.

Для людей смертельная однократная доза токсина составляет 0,2 - 0,3 мг.

После действия токсина скрытый период может продолжаться в течение нескольких суток. Вслед за общими проявлениями недомогания развивается тризм жевательной мускулатуры, а затем и других групп мышц. Смерть наступает от остановки дыхания в результате тонического сокращения дыхательной мускулатуры. У млекопитающих токсин также вызывает приступы тонических судорог. Установлено, что при этом блокируется выброс тормозных нейромедиаторов ГАМК и глицина пресинаптическими структурами.

Вещество с помощью механизма ретроградного аксонального тока по волокнам нервных стволов проникает в ЦНС. Имеются доказательства способности токсина к трансинаптической миграции. ГЭБ для тетанотоксина не проницаем.

Механизм действия вещества изучен недостаточно. В ряде исследований показано наличие в нервных окончаниях специфических сайтов связывания токсина. Эти структуры представляют собой ганглиозиды или углеводные комплексы, близкие по строению ганглиозидам. Сиаловая кислота, как полагают, - важнейший компонент этих сайтов. Тетанотоксин не связывается с ненейрональными клеточными мембранами и в этом одна из причин его высокой токсичности. Структурно рецептор тетанотоксина вероятно напоминает рецептор тиреотропина. Токсин способен связываться с препаратом мембран, приготовленных из ткани щитовидной железы, при этом тиреотропин блокирует это связывание. Вместе с тем *in vivo* гормон потенцирует связывание токсина мембранами нервных клеток.

### **Мероприятия медицинской защиты**

#### Специальные профилактические медицинские мероприятия:

- организация профилактических прививок,

#### Специальные лечебные мероприятия:

- своевременное выявление пораженных,
- применение средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания медицинской помощи,
- подготовка и проведение эвакуации.

## Ботулотоксин

Ботулотоксин - белок, продуцируемый микроорганизмами *Clostridium botulinum*. Эти бактерии развиваются в белковой среде (в анаэробных условиях) и порой являются причиной массовых пищевых отравлений, при использовании испорченных консервов, копченостей, грибов и т.д. (ботулизм). Ботулотоксин - табельное отравляющее вещество армии США.

В настоящее время известно более 8 серологических типов токсина: А, В, С, D, Е, F и т.д., близких по структуре и токсической активности. Ботулотоксин представляет собой протеины с молекулярной массой 150000, состоящие из двух субъединиц (МВ 100000 и 50000), не обладающие протеолитической, фосфолипазной или иной ферментативной активностью. Токсины выделены в кристаллической форме. В водных растворах частично гидролизуются, но токсичность раствора при этом не теряется. Вещество устойчиво к кипячению в течение часа.

Смертельная доза токсина для человека составляет около 5 нг/кг массы.

Вещество проникает в организм через желудочно-кишечный тракт с зараженной водой и пищей, а при применении его в виде аэрозоля и через органы дыхания.

При исследовании судьбы токсиканта в организме установлено, что он избирательно захватывается нервными терминалиями холинэргических волокон; часть введенного токсина путем ретроградного аксонального тока транспортируется в тела нервных клеток.

Клиника ботулизма развивается спустя несколько часов после действия яда (до 36). Первые симптомы интоксикации, это сочетание вегетативных реакций (тошнота, рвота, слюнотечение) и признаков общего недомогания (головная боль, головокружение, боли в конечностях). Позже нарушается функция слюнных и потовых желез, аккомодация органа зрения, расширяются зрачки. Основным проявлением интоксикации является постепенно развивающийся паралич поперечно-полосатой мускулатуры.

Процесс начинается с глазодвигательной группы мышц. Ранним признаком отравления является диплопия. Позже присоединяется паралич мышц глотки, пищевода (нарушение глотания) и других мышечных групп. Токсический процесс постепенно нарастает. Иногда лишь на 10 сутки и в более поздние сроки может наступить смерть от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии. Летальность при отравлении ботулотоксином составляет от 15 до 30%, а при несвоевременном оказании помощи (введение антиботулинической сыворотки, перевод пострадавшего на искусственную вентиляцию легких и т.д.) может достигать 90%.

Ботулотоксин избирательно блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. В опытах *in vitro* установлено, что действие ботулотоксина приводит к угнетению как спонтанного, так и вызванного выброса нейромедиатора. Чувствительность постсинаптического рецептора к ацетилхолину не изменяется. Блокада передачи сигнала не сопровождается вмешательством токсиканта в процессы синтеза и хранения ацетилхолина. Чем выше нервная активность, тем быстрее происходит развитие интоксикации.

Действие вещества продолжительно, до нескольких недель, и потому характер взаимодействия токсина с пресинаптическими структурами-мишенями можно рассматривать как необратимое. Полагают, что восстановление нормальной иннервации мышц происходит в результате формирования новых синаптических контактов.

Периоду клинических проявлений предшествует скрытый период, во время которого и происходит связывание токсиканта с нервными окончаниями. Выделяют четыре периода действия токсина на синапс:

- связывание с плазматической мембраной холинергических нервных окончаний;
- интернализации токсина путем эндоцитоза;
- проникновение в цитозоль синапса при участии рН-зависимой транслоказы;
- внутриклеточное расщепление токсина под влиянием металл-зависимых

эндопротеаз с высвобождением действующей части белковой молекулы.

Молекулярный механизм действия токсина до настоящего времени не выяснен.

#### Мероприятия медицинской защиты:

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи, средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения,
- участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ,
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников, обучение личного состава правилам поведения на зараженной местности

#### Специальные медицинские профилактические мероприятия:

- проведение частичной санитарной обработки жидкостью ИПП в зоне химического заражения,
- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации,
- применение профилактического антидота перед входом в зону химического заражения и контактом с пораженными, поступающими из очага.

#### Специальные лечебные мероприятия:

- применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой, доврачебной и первой врачебной помощи, подготовка и проведение эвакуации

## Блокаторы ионных каналов

В строгом смысле слова вещества этой группы не относятся к "чистым" нейротоксикантам, поскольку, блокируя ионные каналы, действуют на возбудимые мембраны всех типов клеток организма: нервных, мышечных, железистых. Порой не возможно решить, поражение какой из структур является ведущим в патогенезе острой интоксикации. Тем не менее, внешние признаки тяжелого поражения очень напоминают действие кураре, традиционно относимого к группе нейротоксикантов. И хотя механизм действия веществ совершенно иной, представляется целесообразным рассмотреть их свойства в данном разделе. Достаточно хорошо изученным представителями группы являются сакситоксин и тетродотоксин.

### Сакситоксин

В 1957 году удалось выделить и изучить свойства так называемого "паралитического яда моллюсков" - одного из наиболее токсичных веществ небелковой природы. По названию одного из моллюсков, употребляемых в пищу, из ткани которого токсикант также выделялся (*Saxidomus*), вещество получило название сакситоксин. Позже было установлено, что в организм моллюсков сакситоксин поступает с одноклеточными животными вида *Corycaux catenella*, являющимися для них продуктом питания. Целый ряд моллюсков, съедобных в обычных условиях, в случае массового размножения этих простейших, в больших количествах накапливают в своих тканях токсин, который для них практически безвреден, становясь ядовитыми.

Сине-зелёные водоросли пресноводных водоемов также синтезируют сакситоксин. Имели место случаи отравления скота водой, зараженной этими водорослями.

Пути биосинтеза сакситоксина в организме одноклеточных не изучены.

Установлено, что количество вырабатываемого вещества колеблется в очень широких пределах и зависит от географического региона, времени года и других условий.

Сакситоксин - аморфный, хорошо растворимый в воде, спирте, метаноле, ацетоне порошок. В 60х - 70х годах свойства сакситоксина активно изучались военным ведомством США. Химическое строение представлено на рисунке. Молекулы сакситоксина, выделенные из разных источников, не полностью идентичны.

Смертельная доза сакситоксина для человека составляет по разным данным 0,004 - 0,01 мг/кг. Вещество быстро абсорбируется в кишечнике и столь же быстро выводится из организма с мочой. Детально токсикокинетика токсиканта не изучена. Дискуссионным остается вопрос о способности вещества проникать через гематоэнцефалический барьер.

Выделяют три варианта течения отравления сакситоксином: гастроэнтеральный, аллергический, паралитический. Аллергическая (эритематозная) форма отравления появляется у отдельных лиц с повышенной чувствительностью к токсину. Типичной является паралитическая форма.

Обычно симптомы появляются в течение 30 минут после поступления вещества в организм. Первыми признаками поражения являются парестезии в области рта, губ, языка, десен, распространяющиеся на область шеи, конечности. Ощущение покалывания, жжения сменяются онемением. Позже присоединяется атаксия, возникает ощущение невесомости тела. При тяжелой интоксикации появляются признаки бульбарных нарушений: затруднение глотания, речи (иногда - афония), изменение ширины зрачка, временное нарушение зрения. Частыми проявлениями отравления являются: понос, рвота, тошнота, потливость, головная боль, слабость мускулатуры, тахикардия, чувство жажды, саливация, анурия, боли в животе. Паралич двигательной мускулатуры, начавшись в области конечностей, распространяется на другие группы мышц. Смерть наступает через 1 - 24

часа от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии.

Специфических средств терапии нет. Целесообразно перевести пострадавшего на искусственную вентиляцию легких. В случае сохранения жизни прогноз благоприятный: выздоровление бывает быстрым и полным.

Место токсического действия сакситоксина - возбудимые мембраны нервных клеток и миоцитов, причем до конца не определено, какие из структур являются более чувствительными. Развивающееся снижение артериального давления связывают с блокадой проведения нервных импульсов по симпатическим нервным волокнам, параличом гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Токсический эффект на возбудимые мембраны сакситоксина оказывает только при экстрацеллюлярной аппликации. Установлено, что вещество образует обратимый комплекс с белками электровозбудимых натриевых каналов мембран, полностью блокируя при этом входение иона внутрь клетки. Тем самым подавляется генерация потенциала действия. Полагают, что взаимодействие осуществляется за счет группы гуанидина, содержащейся в структуре токсиканта.

### **Тетродотоксин**

Тетродотоксин обнаружен в тканях целого ряда живых существ, среди которых рыбы (более 70 видов, в том числе семейства Tetrodontidae - четырехзубообразные), лягушки (3 вида), моллюски (1 вид). В Японии, где представитель четырехзубообразных, рыба Фугу, является деликатесом, десятки людей ежегодно отравляются в результате неумелого приготовления блюда.

Вещество выделено в чистом виде, структура его изучена. Это бесцветный порошок хорошо растворимый в воде. Раствор стабилен при комнатной температуре. Молекулярная масса - 319,3.

Независимо от способа поступления в организм симптомы отравления

практически одинаковы. Спустя 10 - 45 минут появляется тошнота, рвота, боли в животе, понос, парестезии губ, языка, слизистой полости рта. Покальвание, ощущение жжения кожи конечностей - ранние признаки развивающегося паралича. Позже развивается бледность кожных покровов, беспокойство, общая слабость, онемение конечностей. Зрачок сначала сужен, затем расширяется; в тяжелых случаях взгляд фиксирован, зрачковый и корнеальный рефлексы отсутствуют, нарастают брадикардия и гипотензия, отмечаются гиперсаливация, профузная потливость, понижение температуры тела. Дыхание учащается, становится поверхностным, развивается цианоз губ и конечностей. Иногда на коже и слизистых образуются пузыри. Двигательные расстройства проявляются все отчетливее: появляются подергивания отдельных групп мышц, тремор, координация движений нарушается. Относительно рано в процесс вовлекаются мышцы гортани и глотки, развивается афония. Сознание, как правило, сохраняется весь период интоксикации. Постепенно развивающийся паралич охватывает все большие группы мышц. Смерть наступает от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии в течение 6 - 24 часов от начала интоксикации. Если больной выживает в течение последующих суток, наступает практически полная нормализация состояния, как правило, без отдаленных последствий. Специфических противоядий нет. Рекомендуется перевод пострадавшего на искусственное дыхание.

Исчерпывающих данных о причинах развивающихся эффектов нет. Так, по мнению одних исследователей остановка дыхания является следствием действия токсина на нейроны дыхательного центра, другие полагают, что основным является нарушение проведения нервного импульса по дыхательным нервам или возбудимости дыхательных мышц. Вероятно, последнее представление справедливо, поскольку электровозбудимость диафрагмы блокируется меньшими дозами токсиканта, чем проведение нервного импульса по диафрагмальному нерву.

Показано, что гипотензивное действие тетродотоксина может быть

обусловлено прогрессирующим параличом мышц кровеносных сосудов и нарушением распространения нервного импульса по вазомоторным нервам.

Многие явления (атаксия, головокружение, нарушение речи) могут быть связаны с действием вещества на нейроны ЦНС.

Тетродотоксин, как и сакситоксин, оказывает избирательное действие на возбудимые мембраны нервов и мышц. Вещество действует только с внешней стороны клетки, полностью блокируя проникновение ионов  $\text{Na}^+$  внутрь клетки, что совершенно необходимо для формирования потенциала действия. Полагают, что одна молекула тетродотоксина полностью блокирует один ионный канал. Взаимодействие токсина с белками ионных каналов обратимо.

#### **Мероприятия медицинской защиты при поражении сакситоксином и тетродотоксином:**

##### Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- Участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ, запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников.

##### Специальные лечебные мероприятия:

- Своевременное выявление пораженных,
- Применение средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих здоровью, жизни, дееспособности в ходе оказания медицинской помощи,
- Подготовка и проведение эвакуации.

## 9. Галлюциногены.

Издавна известны вещества, под влиянием которых у людей наступали обратимые изменения психики. Однако вопросам, связанным с искусственно вызванными временными психозами, не придавали существенного значения.

Основой для бурного развития этой новой области знаний в фармакологии, а также в психиатрической практике послужили крупные достижения синтетической химии, в частности открытие Штолем и Гофманом в 1943 году галлюциногенных свойств диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК или LSD), который до сих пор остается среди описанных психотомиметиков самым активным соединением. Этот факт послужил толчком для разработки и производства боевых токсичных химических веществ. Их действие предусматривает не столько достижение смертельных исходов среди личного состава войск противника, сколько временное выведение из строя без летальных исходов.

Сама идея создания психотомиметических БТХВ сформировалась в годы первой мировой войны, но о конкретных работах в области военного применения подобных веществ стало известно в 1958 году, когда в Нью-Йорке был продемонстрирован фильм химической службы армии США, показывающий действие психотомиметических веществ. "Действующими лицами" в фильме были кошка и мышка. После введения препарата поведение кошки стало неадекватным, противоречащим инстинктам животного: *кошка стала пугаться мышки, принимала оборонительную позу, пыталась убежать.*

Уже в 1959 году комитетом конгресса США по науке и авиации был продемонстрирован фильм о действии психотомиметиков. Подразделение войск после применения БТХВ находилось в таком состоянии, что не могло выполнять простые команды и решать боевые задачи, причем критика к своему состоянию у людей была снижена - только посторонний наблюдатель мог оценить ненормальность их поведения.

Военный интерес представляют психотомиметические БТХВ. В

настоящее время к психотомиметикам относятся два вещества: диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК, LSD) и вещество, известное под шифром ВЗ (би-зед). ДЛК входит в группу табельных БТХВ, ВЗ относится к группе нетабельных БТХВ.

Вещество ДЛК (LSD)  
(диэтиламид лизергиновой кислоты)

Физико-химические свойства

ДЛК - белый порошок без запаха и без вкуса. Трудно растворим в воде, хорошо растворяется в органических растворителях. Температура плавления +83<sup>0</sup>С.

В воде хорошо растворимы соли винно-каменной кислоты. Дегазируется хлорактивными веществами и высокими температурами.

Средства боевого применения

В настоящее время наиболее вероятным предполагается применение ДЛК в виде диверсионного яда, для вывода из строя личного состава командных пунктов, узлов связи путем подсыпки порошка в систему водоснабжения объектов. Однако, возможно применение ДЛК аналогично ВЗ (см. далее).

Токсикологическая характеристика

Основные пути поступления - ингаляционный и через желудочно-кишечный тракт. Поступление через кожу возможно, но маловероятно.

Средневыводящая токсическая концентрация JСt<sub>50</sub> составляет 0,01-0,1 мг.мин/л, средневыводящая токсическая доза JD<sub>50</sub> составляет 0,002 мг/кг.

## Механизм действия и патогенез интоксикации

ДЛК обладает центральным и периферическим действием. К числу центральных эффектов ДЛК относится стимулирование синаптических структур, включая синапсы сетевидной формации среднего мозга. Именно с этим действием ДЛК связаны такие проявления интоксикации, как развитие мидриаза, гипертермии, гипергликемии, тахикардии, повышенной чувствительности к сенсорным раздражителям, активации электроэнцефалограммы. Периферическое действие ДЛК проявляется сокращением мускулатуры матки и сосудов.

В опытах с ДЛК, меченным по углероду ( $^{14}\text{C}$ ), было установлено, что вещество быстро проникает через тканевые барьеры, включая гематоэнцефалический. Через несколько минут после внутривенного введения ДЛК вещество исчезает из крови. В большинстве органов максимальная концентрация ДЛК обнаруживается через 10-150 минут. В последующие часы содержание ДЛК во всех органах постепенно снижается. На высоте интоксикации в мозге содержится около 0,02% от введенного количества ДЛК.

Механизм действия ДЛК остается невыясненным. Существуют лишь гипотезы. Доминирует представление, что действие ДЛК связано с облегчающим или тормозящим влиянием вещества на синаптическую передачу.

Считается, что в патогенезе интоксикации ДЛК типичным является изменение активности серотонинергических систем. В эксперименте установлено, что при определенных условиях ДЛК может выступать и как антагонист, и как синергист серотонина в синаптических образованиях ЦНС. При этом происходит смещение баланса как внутри самой серотонинергической системы, так и в других нейромедиаторных системах. Такая гипотеза объясняет и противоречивые сведения о содержании серотонина в структурах головного мозга у отравленных животных.

В биохимических исследованиях показано, что под влиянием ДЛК увеличивается содержание связанного серотонина. Поскольку не выявлено действие ДЛК в психотомиметических дозах ни на ферменты, обеспечивающие синтез и разрушение серотонина, ни на систему транспорта серотонина в мозге, высказано предположение об усилении ДЛК связывания серотонина в гранулах и торможении "оборота" медиатора. В пользу такого предположения свидетельствуют и данные, указывающие на снижение секреции с мочой 5-гидроксииндолилуксусной кислоты, которая рассматривается как основной метаболит серотонина.

По другой гипотезе, психотомиметическое действие ДЛК связано с его способностью нарушать метаболизм катехоламинов. Отдельные симптомы отравления, такие, как моторная гиперактивность, тахикардия, гипертензия, мидриаз, гипертермия и другие указывают на преобладание у отравленных симпатикотонии. В последнее время получены убедительные данные, свидетельствующие о снижении у животных под влиянием ДЛК уровня норадреналина, главным образом, в среднем мозге и гипоталамусе. По-видимому, ДЛК повышает активность катехоламинергических структур мозга, вследствие чего увеличивается высвобождение норадреналина и развивается дефицит его функциональных запасов. Исследования показывают, что ДЛК наиболее избирательно воздействует на нейрональные катехоламинергические системы ретикулярной формации ствола мозга и лимбических образований.

#### Клиника поражения ДЛК

При отравлении ДЛК отмечаются три группы симптомов:

- соматические - головокружение, слабость, тремор, тошнота, сонливость, парестезии, затуманенное зрение;
- перцепционные - искажение формы и цвета, затруднение в фокусировании зрения на объекте, обостренное слуховое восприятие;

- психические - изменения настроения (повышенное, сниженное или раздраженное), нарушение чувства времени, затрудненность в выражении мыслей, симптомы деперсонализации, ощущения, похожие на сновидения, зрительные галлюцинации.

Отравление, как правило, развивается в определенной последовательности: вначале появляются соматические и вегетативные симптомы, затем нарушается перцепция, изменяется настроение, нарушается психика.

Перед началом психоза отравленный чувствует легкую тошноту, зрачки расширяются. Появляются беспокойство, расстройства зрения, ослабляется внимание, затрудняется речь, возникают приступы беспричинного смеха. Зрительное восприятие нарушается - предметы и вещи воспринимаются деформированными, увеличиваются или уменьшаются в размерах и принимают неестественную окраску. Отравленный утрачивает привычное ощущение течения времени. Скорость психических реакций значительно замедляется.

Зрительные галлюцинации проявляются в виде фантастически ярко окрашенных и пестрых образов, часто мучительны. Отравленные впадают в состояние страха, страдают манией преследования, настроены недоверчиво и даже враждебно, повышено чувствительны к прикосновениям и иногда реагируют на них импульсивно и злобно.

Многие изменения в эмоциональной сфере и поведении под воздействием ДЛК обусловлены возбуждающим эффектом этого вещества, интерпретируемым и создаваемым самим субъектом.

Первые признаки отравления в зависимости от тяжести его появляются через 15-60 минут после воздействия вещества. Симптоматика достигает максимального развития через 2-5 часов. Общая продолжительность интоксикации составляет 12-24 часа. Возможны спонтанные рецидивы психоза через несколько дней и даже недель. Амнезии не отмечено: больные

помнят происходившее с ними. Описаны психозы затяжного течения, возникшие в результате воздействия ДЛК в обычной дозе.

### Профилактика поражения

При ингаляционном и перкутанном путях поступления ДЛК показано использование общевойскового фильтрующего противогаса (или шлем-маски с респираторным патроном) и проведение частичной санитарной обработки водой с мылом. При возможном использовании ДЛК в качестве диверсионного яда на первый план выходят мероприятия по охране и обороне объекта, усилению санитарно-гигиенического контроля за питанием и водоснабжением личного состава.

### Антидотная терапия. Лечение пораженных ДЛК

Специфического антидота ДЛК нет. В качестве препаратов, используемых для лечения, применяют вещества, снижающие психомоторное возбуждение путем воздействия на ЦНС - нейролептики - аминазин, трифтазин, феназепам. Наиболее приемливо мягкое и длительное действие феназепама, который выпускается в таблетках по 0,0005 и в ампулах по 1 мл 1% раствора. Феназепам является табельным нейролептиком и показан к лечению пораженных ДЛК. Его применяют в виде 1% раствора по 1-3 мл внутримышечно до купирования психомоторных реакций, проводя затем поддерживающую терапию введением 1 мл препарата в течение 5-7 дней.

## Вещество ВЗ

### Физико-химические свойства ВЗ

ВЗ представляет собой сложный эфир гликолевой кислоты, твердое кристаллическое вещество, без запаха, без вкуса. Плохо растворяется в воде, обезвреживается щелочами, хорошо растворяется в органических растворителях. Температура кипения  $+322^{\circ}\text{C}$ . Температура плавления  $+190^{\circ}\text{C}$ . Соединение стойкое во внешней среде, но время, в течение которого сохраняется опасность поражения личного состава в очаге - меньше одного часа.

### Средства боевого применения

На вооружении армии США состоят кассетные авиационные бомбы и кассетные установки, снаряженные ВЗ, химические "курящиеся" шашки. Кассетные авиационные бомбы взрываются на определенной высоте и рассеивают малогабаритные элементы (бомбы), снаряженные пиротехническими смесями на основе ВЗ. В результате термической возгонки образуется облако аэрозоля ВЗ, которое накрывает цель. Одна кассетная бомба создает токсическую концентрацию с поражающей площадью в 1-2 гектара. Кассетные установки, сбрасываемые с самолетов, содержат несколько термических генераторов аэрозолей, снаряженных пиротехническими смесями. Генераторы могут применяться и сухопутными войсками. Они содержат по 6 кг ВЗ. На вооружении сухопутных войск имеются также химические шашки, переводящие ВЗ в аэрозоль методом термической возгонки.

Наиболее опасно применение ВЗ в ночное время, в условиях тумана, в облаках пыли или дыма.

Считается возможным заражать веществом ВЗ осколки, пули и другие поражающие элементы микстовых боеприпасов, а также применять в виде растворов с помощью дисперсионных боеприпасов или диверсионными

группами.

### Токсикологическая характеристика

Вещество ВЗ вызывает поражения при попадании в организм ингаляционным и пероральным путями. Поступление через кожу возможно, но маловероятно.

Для обозначения токсичности психотомиметиков используют величину, обозначающую временный выход из строя 50% личного состава, как правило, без достижения смертельных исходов. Эта величина называется средневыводящей токсической концентрацией и обозначается как  $JCt_{50}$  (от английского - incapacity, т.е. неспособный, небоеспособный) при ингаляционном поступлении или  $JD_{50}$  - при других путях поступления. Для ВЗ -  $JCt_{50}$  составляет 0,1 мг.мин/л,  $JD_{50}$  - 0,2 мг/кг.

### Механизм действия и патогенез интоксикации

По фармакологической характеристике ВЗ относится к центральным холинолитикам. ВЗ имеет значительную скорость проникновения через гематоэнцефалический барьер и активно накапливается в центральной нервной системе.

Исследования, проведенные с использованием радиоактивных препаратов, показали, что ВЗ быстро проникает в мозг и уже через 2,5 минуты после внутривенного введения достигает максимальной концентрации в большинстве структур мозга.

Основа механизма токсического действия ВЗ - блокада мускариночувствительных холинореактивных структур в головном мозге и нарушение вследствие этого медиаторной функции ацетилхолина в синапсах центральной нервной системы. Установлено чрезвычайно высокое сродство ВЗ к мускариночувствительным холинорецепторам головного мозга. Известно, что ацетилхолину принадлежит важная роль как медиатору ЦНС, а

холинергические механизмы лежат в основе многих форм поведения, включая обучение и память. В связи с этим понятно, что блокада холинорецепторов ЦНС приводит к нарушению психической деятельности человека.

Но влияние ВЗ не ограничивается блокадой холинергических структур. ВЗ существенно изменяет оборот ацетилхолина в структурах головного мозга: угнетает активность холинэстеразы, тормозит синтез ацетилхолина, повышает его расход и изменяет проницаемость гранул с медиатором, вызывая усиление его высвобождения. При этом запасы ацетилхолина в ЦНС истощаются. По всем указанным параметрам ВЗ превосходит другие известные холинолитики. Снижение уровня ацетилхолина имеет функциональное значение. Существует предположение о прямой связи между степенью снижения содержания ацетилхолина в мозге с психотомиметическим действием ВЗ.

Схематично можно представить, что ВЗ - вещество с высокой антихолинергической активностью, блокирует центральные и периферические м-холинорецепторы и одновременно снижает уровень ацетилхолина. При этом нарушаются существующие в ЦНС сбалансированные отношения, обеспечивающие адекватное реагирование организма на ситуации и раздражители внешней среды. Многие симптомы, характерные для отравления ВЗ (например, периодические вспышки психомоторного возбуждения), могут быть объяснены преобладанием влияния адренергической системы как результат блокады холинореактивных систем. Изменения адренергической медиации могут быть также связаны с действием ВЗ как сильного стрессового фактора. Нельзя исключить, что в больших дозах ВЗ может тормозить синтез дофамина и захват вновь синтезируемых катехоламинов.

## Клиника поражения

Клиника поражения ВЗ напоминает отравления атропином и другими холинолитиками. Симптоматика включает вегетативные, соматические и психические расстройства, к числу которых относятся тахикардия, сухость кожи и слизистых, расширение зрачков, атаксия, потеря ориентации и спутанность сознания. При действии ВЗ в малых дозах превалирует вегетативная симптоматика. Одновременно наблюдаются заторможенность, замедление мышления, ухудшение интеллектуальной работоспособности. Вдыхание аэрозоля ВЗ в достаточно высоких концентрациях приводит к развитию интоксикации, которая характеризуется следующей динамикой:

1-4 час - тахикардия, головокружение, нарушение походки и речи, атаксия, рвота, сухость во рту, затуманенное зрение, спутанность сознания и оцепенение, переходящее в ступор;

4-12 час - неспособность адекватно реагировать на внешние раздражители или передвигаться, потеря связи с окружающей средой, нарушение памяти, затруднения в концентрации внимания, полная потеря логической связи мыслей, зрительные, слуховые и осязательные галлюцинации, колебания настроения от эйфории до дисфории; возможно агрессивное поведение;

12-96 час - усиление активности, беспорядочное, непредвиденное поведение, постепенное возвращение к нормальному состоянию.

Характерным и тяжелым проявлением интоксикации, с военно-медицинской точки зрения, является психомоторное возбуждение. При этом пораженные мечутся, не реагируют на препятствия, проявляют агрессивность и сопротивляются при попытках ограничения их активности.

Установлено, что при действии малых доз возникает оглушенность, при больших дозах оглушенность сменяется делириозным, а затем сопорозным и коматозным состоянием. Наблюдается амнезия.

При выраженных расстройствах дыхания и сердечной деятельности,

высокой температуре окружающего воздуха возможны смертельные исходы.

### Профилактика поражений

Мероприятия, относящиеся к мерам по предупреждению поступления ВЗ в организм или направленные на максимальное ослабление его воздействия на организм, связаны с путями поступления вещества в организм. Поскольку самым вероятным путем поступления в организм является ингаляционный, основным средством профилактики является использование общевогойского фильтрующего противогаза (ОФП) или, что лучше, шлем-маски ОФП и респираторного патрона, поскольку ВЗ, являясь твердым кристаллическим веществом, легко сорбируется противоаэрозольным фильтром противогазовой коробки, который и составляет защитную основу респираторного патрона.

Вторым профилактическим мероприятием, направленным на удаление попавшего на открытые слизистые и кожу ВЗ, является частичная санитарная обработка, проводимая водой из фляги, а при возможности и с мылом, проводимая в два этапа - в очаге применения ВЗ и после выхода из очага.

При вытряхивании или выколачивании обмундирования необходимо использовать ОФП, так как в связи с десорбцией БТХВ с обмундирования возможно ингаляционное поражение.

### Антидотная терапия. Лечение пораженных ВЗ

Антидотную терапию поражений ВЗ проводят исходя из механизма действия этого вещества. Поскольку основным фактором в развитии поражений является блокирование м-холинореактивных структур, лечение должно быть направлено на усиление воздействия ацетилхолина на холинорецепторы с тем, чтобы на меньшее количество сохранившихся активность рецепторов воздействовало большее количество медиатора. Этого

можно достичь блокированием ацетилхолинэстеразы с прекращением разрушения ацетилхолина и повышенным его накоплением в синаптической щели. Так как нецелесообразно блокировать ацетилхолинэстеразу на длительное время, рационально применение ингибиторов холинэстеразы обратимого действия. К группе этих веществ относятся такие вещества, как аминостигмин, прозерин, галантамин. Их можно использовать в качестве антидотов.

Табельным функциональным антидотом ВЗ является аминостигмин, выпускаемый в виде 0,1% раствора в ампулах по 1 мл.

Аминостигмин применяется независимо от степени поражения и времени, прошедшего после возникновения первых клинических симптомов.

2 мл 0,1% раствора аминостигмина вводят внутримышечно и наблюдают за снижением патологических симптомов в течение 30-40 минут. В том случае, если симптомы поражения не снялись, вводят еще 1 мл и далее, при необходимости, по 1 мл, но не более 10 мл в сутки. Таким образом, препарат вводят трое суток.

Далее, до 7-9 дня лечения проводят поддерживающую терапию введением 1-2 мл аминостигмина в сутки.

Возможно совместное применение аминостигмина и пирацетама (10% раствор в ампулах по 10 мл). При этом сроки лечения пораженных снижаются вдвое.

Мидриаз купируют закапыванием в глаза 0,01% раствора армина.

Для купирования тахикардии используют 0,25% раствор анаприлина, который вводят по 1-2 мл.

Прозерин выпускается в таблетках по 0,015 и ампулах по 1 мл 0,05% раствора, является четвертичной аммониевой солью, плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Поэтому более предпочтительным является применение галантамина, который хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Галантамин выпускается в ампулах по 1 мл 0,1%, 0,25%, 0,5% и 1% раствора.

Прозерин и галантамин можно расценивать как препараты выбора и нестабильные антидоты ВЗ.

### Принципы оказания неотложной помощи

В очаге и на этапе доврачебной медицинской помощи оказание медицинской помощи пораженным ВЗ и ДЛК основывается на одних и тех же принципах, с применением однотипных мероприятий.

Специфическое лечение начинается в медицинском пункте полка, где возможно проведение дифференциальной диагностики и применение аминостигмина пораженным ВЗ.

### **10. Делириогены**

#### **Фенциклидин (сернил)**

Впервые синтезирован в 50-тг XX века как средство для наркоза. В настоящее время не используется.

Белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде, эффективная доза – 0,02 – 1 мг/кг.

Вещество всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распространяется в органы, хорошо снабжаемые кровью. Высоко липофилен, хорошо проникает в ЦНС. Затем происходит перераспределение токсиканта и накопление его в тканях с низкой интенсивностью гемоперфузии. Метаболизируется в печени.

При приеме вещества в количестве 5 мг развивается состояние, напоминающее опьянение, появляются галлюцинации, нарушается чувство времени. С увеличением принятой дозы нарастают нарушения высшей нервной деятельности, вплоть до смерти.

При легком отравлении появляется апатия, эмоциональной безразличие, утрата инициативы. Пораженный испытывает сонливость, чувство нереальности окружающего, ощущения глубокого изменения

собственной личности.

При более высоких дозах – кататонические расстройства, расстройства мышления.

В основе токсического действия сернила лежит способность блокировать проведение нервных импульсов в глутаматергических системах ЦНС. При действии больших доз отмечаются нарушения со стороны других нейромедиаторных систем (холинергической и др.).

### Мероприятия медицинской защиты.

Использование средств индивидуальной защиты, проведение санитарно-химической экспертизы, проведение санитарной обработки, своевременной выявление пораженных, оказание медицинской помощи (нейролептики), эвакуация.

## **11. Вещества, вызывающие органические поражения нервной системы**

### **Таллий**

#### Физико-химические свойства. Токсичность

Таллий принадлежит к группе алюминия. Атомное число — 81, атомный вес — 204,4. Это кристаллический, бело-голубой металл. В своих соединениях встречается в одно- и трехвалентной форме. На воздухе окисляется, покрываясь пленкой коричневатого-черного оксида. Таллий высокоактивный элемент, растворимый в кислотах. Известно, по крайней мере, 18 природных соединений таллия, среди которых оксид таллия ( $Tl_2O_3$ ), ацетат таллия ( $CH_3COOTl$ ), карбонат таллия ( $Tl_2CO_3$ ), хлорид таллия ( $TlCl$ ), йодид таллия ( $TlI$ ). Растворенные в воде соли образуют безвкусные, бесцветные, лишенные запаха растворы. Наиболее распространенное соединение — сульфат таллия.

Таллий — сильный токсикант, поражающий центральную и периферическую нервную систему, желудочно-кишечный тракт, почки, кожу и ее придатки. Он

опасен при остром, подостром и хроническом воздействии.

### Источники. Производство. Использование

Металл был открыт в 1861 г. Вильямом Крукесом. Его высокая токсичность была обнаружена уже в 1863 г.

Таллий добывают из металлосодержащих руд, а также в качестве побочного продукта при получении кадмия, свинца, цинка.

В развитых странах основные области потребления таллия — это производство электроники, фотоэлектрических элементов, ламп, сцинтилляционных счетчиков. Таллий также применяют для изготовления оптических линз, красителей, как катализатор в химическом синтезе, в производстве искусственных ювелирных изделий.

В 1920 г. в Германии соли таллия начали применять в качестве пестицидов (инсектицидов и средств для борьбы с грызунами). Действующий агент содержал 2% сульфата таллия. Стойкость вещества в окружающей среде и кумуляция в организме млекопитающих сделали его идеальным родентицидом. Именно в качестве пестицида таллий стал причиной отравлений человека. В 1965 г. использование таллия в качестве пестицида в США было запрещено, однако в других странах мира он продолжает использоваться с этой целью.

В военной токсикологии таллий рассматривается как возможный диверсионный агент. Поражение наиболее вероятно при приеме воды и/или пищи, зараженной металлом.

### Токсикокинетика

Острые отравления таллием, как правило, являются следствием случайного или преднамеренного приема больших доз солей металла *per os*. Возможны также ингаляционные поражения металлической пылью или парами металла, а также отравления при попадании его на кожу.

Всасывание вещества осуществляется всеми возможными путями: через кожу, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей — быстро (в течение 1 ч) и практически полностью. Соединения таллия в руках неопытного человека представляют большую опасность как для него самого, так и для окружающих.

После проникновения в кровь элемент быстро распространяется в организме. Наибольшее количество концентрируется в почках. Высокое содержание определяется также в слюнных железах, сердечной мышце, печени. Концентрация в жировой ткани и мозге относительно невелика.

Основные пути выделения — через почки и желудочно-кишечный тракт. Слюнными железами таллия выделяется в 15 раз больше, чем почками. Однако выделившееся со слюной вещество опять поступает в кишечник, где вновь всасывается. Период полувыведения из организма человека — около 30 сут. Даже в тех случаях, когда в моче и фекалиях обнаруживается достаточно высокое содержание металла, концентрация его в плазме крови относительно невысока.

#### Основные проявления интоксикации

При однократном приеме даже высоких доз токсиканта клиническая картина отравления развивается после продолжительного скрытого периода (до 12—14 ч и более). При пероральной интоксикации первыми симптомами являются тошнота, рвота, общая слабость, бессонница, усиленное слюноотделение. Затем, в течение последующих 2-14 дней появляются боли в животе, запоры, ощущение тяжести в желудке. Другие клинические проявления интоксикации таллием развиваются также медленно, в течение нескольких недель. Одним из ранних признаков отравления таллием является симптом в виде черного веретенообразного утолщения длиной 1 мм в прикорневой части растущего волоса. Поражения кожи проявляются эритемой, ангидрозом, симптомами себореи, потерей волосяного покрова, шелушением кожных покровов, нарушением нормального роста ногтей.

Неврологические симптомы характеризуются невритами, преимуще-

ственно нижних конечностей. Появляются характерные сенсорные нарушения в виде парестезии, онемения конечностей, болезненности по ходу нервных стволов. Чем тяжелее интоксикация, тем быстрее формируются и в большей степени выражены проявления. Через 1—3 нед. развиваются атаксия, тремор конечностей, болезненность по ходу нервов усиливается. Мышечные рефлексы сохраняются обычно достаточно долго. В процесс вовлекаются краниальные нервы (нистагм, скотома, офтальмоплегия). Поражение блуждающего нерва сопровождается тахикардией, умеренной гипертензией, парезом кишечника. Психические расстройства проявляются депрессией и психозом. Выздоровление происходит медленно и растягивается на месяцы.

При тяжелых смертельных интоксикациях после скрытого периода появляются рвота, кровавый понос, беспокойство, чувство тревоги, делирий, галлюцинации, судороги, кома. Смерть развивается в течение нескольких суток в результате угнетения сердечной деятельности, шока, нарушения функций почек. При вскрытии обнаруживаются: воспаление слизистой оболочки кишечника, жировая дегенерация печени и почек, отек и кровоизлияния в миокарде и мозге.

#### Механизм токсического действия

В основе токсического действия таллия лежит его способность повреждать клеточные структуры, в которых он накапливается (цитотоксичность). Механизм повреждающего действия изучен недостаточно. Как и другие металлы, вещество может вступать во взаимодействие с многочисленными эндогенными лигандами, нарушая свойства биомолекул. Некоторое значение имеет образование химических связей с низкомолекулярными веществами, например цистеином. За счет этого взаимодействия таллий накапливается в клетках кожи, ее придатках и вызывает их поражение. Однако можно предположить, что основными молекулами-мишенями являются структурные белки, каталитические центры ферментов, транспортные системы биомембран.

Действие таллия на белки может приводить к перераспределению зарядов внутри макромолекул и в результате изменению их третичной структуры и биологической активности. Таллий взаимодействует с митохондриями, эндоплазматическим ретикуломом, лизосомами, вызывая их повреждение. Первой взаимодействует с металлом внешняя поверхность клеточной мембраны, поэтому прежде всего именно здесь образуются прочные связи металла с лигандами. Нарушаются механизмы трансмембранного движения ионов и других биологически активных веществ.

Токсическое действие таллия на нервные клетки и миоциты, как полагают, во многом обусловлено его конкуренцией с ионом калия. Токсикант накапливается преимущественно внутриклеточно, замещает  $K^+$  в биосредах. Показано, что таллий является конкурентом калия за трансмембранный перенос ионов (блокатор «Na-K-АТФ-азного насоса»). Как известно, калий участвует в формировании потенциала покоя возбудимых мембран и ответственен за восстановление потенциала биомембраны после ее деполяризации, лежащей в основе формирования потенциала действия. Замещение калия таллием в возбудимых клетках приводит к тому, что процесс реполяризации клеточных мембран после формирования потенциала действия (и приведение системы в «исходное» состояние) замедляется. Клетки становятся более чувствительными к возбуждающему сигналу.

### Мероприятия медицинской защиты

#### Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ;
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников.

#### Специальные лечебные мероприятия:

- своевременное выявление пораженных;
- применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в

ходе оказания первой (само- и взаимопомощь), доврачебной и первой врачебной (элементы) помощи пострадавшим.

### Средства медицинской защиты

При пероральном отравлении рекомендуют промыть желудок 1% раствором йодистого натрия или 3% раствором натрия тиосульфата.

В настоящее время специальные средства медицинской защиты отсутствуют. Они могут быть разработаны на основе препаратов, ускоряющих выведение таллия из организма. В опытах на животных известной активностью обладали комплексообразователи дитиокарб: 30 мг/кг в сутки, через рот и дигизон: 20 мг/кг в сутки, через рот. Однако, по данным некоторых авторов, введение этих препаратов при тяжелой острой интоксикации приводит к перераспределению таллия в организме с усилением комы. По-видимому, дитиокарб образует с токсикантом липофильный комплекс, облегчающий поступление металла в ЦНС.

Хотя калий и таллий — конкуренты за механизм активного транспорта через клеточные мембраны и калий в высоких дозах вытесняет таллий из связи с внутриклеточными рецепторами, назначение только препаратов калия в ряде случаев приводит к усилению симптомов интоксикации в результате нежелательного перераспределения металла внутри организма. Поэтому в некоторых исследованиях рекомендуют применение хлористого калия в сочетании с активированным углем. При использовании этого комплекса средств схема оказания помощи следующая: KCl — 20 мл и эквивалента 4 раза в сутки; активированный уголь — 20-30 г 4 раза в сутки. Оба препарата — *per os* (терапия продолжается в течение нескольких недель, а иногда и месяцев).

Имеются указания на эффективность использования при острой интоксикации таллием ферроцианоферрат калия. Препарат назначают *per os* в дозе 250 мг/кг в сутки в 50 мл 15% маннитола в два приема (до 10 г два раза в день). Ферроцианоферрат калия не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Ион калия, образующийся при диссоциации вещества в кишечнике, всасывается во

внутренние среды организма и вытесняет таллий, который, выделяясь в просвет кишечника, связывается с ионом ферроцианоферрата и выводится из организма.

Есть сообщения об эффективности бензодиазепинов при судорогах и возбуждении, вызванных таллием. Однако эти препараты, хотя и облегчают оказание помощи пораженным, не сказываются на общем течении токсического процесса.

### **Тетраэтилсвинец (ТЭС)**

С 1923 г. ТЭС применяют в качестве антидетонатора. В чистом виде вещество не используется, а идет на приготовление этиловой жидкости, которую добавляют к различным сортам бензина с целью улучшения их эксплуатационных свойств. За последние десятилетия производство вещества непрерывно возрастает. Большая часть расходуемого во всем мире горючего этилирована тетраэтилсвинцом.

ТЭС обладает высокой токсичностью и поэтому до начала Второй мировой войны рассматривался как возможное ОВ. По программе англоамериканских военно-химических исследований токсикология свинец-органических соединений была изучена систематически. В настоящее время военное применение ТЭС отрицают. Однако вещество следует рассматривать как чрезвычайно опасный промышленный агент, могущий при авариях и катастрофах стать причиной формирования зон химического заражения и очагов поражения людей.

#### Физико-химические свойства. Токсичность

Тетраэтилсвинец (ТЭС) —  $Pb(C_2H_5)_4$  — металлоорганическое соединение, в котором атом свинца ковалентно связан с четырьмя этильными радикалами. Это маслянистая жидкость, практически не растворимая в воде, но хорошо растворяющаяся в жирах и органических растворителях, легко проникает через одежду, обувь, сорбируется штукатуркой, бетоном, древесиной. Не замерзает при

температурах до  $-130^{\circ}\text{C}$ . ТЭС летуч, и при  $20^{\circ}\text{C}$  насыщенный его парами воздух содержит свыше  $5\text{ г/м}^3$  вещества. Пары в 11,2 раза тяжелее воздуха. В малых концентрациях имеет ароматический, сладковатый запах; в высоких — резкий, неприятный. Образует зоны стойкого химического заражения. Дегазация ТЭС, в результате которой он превращается в неорганические соединения, возможна при обработке поверхностей растворами хлористого водорода в дихлорэтаноле. Лабораторную посуду рекомендуют дегазировать бромной водой.

При тяжелых вариантах течения у отравленных обнаруживаются признаки органического поражения центральной нервной системы: атаксия, тремор, амимия, оглушенность или эйфория, нарушение памяти, тактильные иллюзии (ощущение инородного тела во рту). При легких отравлениях процесс более не прогрессирует, но период выздоровления продолжается 2—4 нед.

Период разгара характеризуется клинической картиной острых нервно-психических нарушений. Формируется делириозный симптомокомплекс: устрашающие зрительные (реже тактильные, обонятельные, слуховые) галлюцинации, бред преследования, физического воздействия, психомоторное возбуждение, нарушение ориентации в окружающей обстановке. Температура тела резко повышается (до  $40^{\circ}\text{C}$ ). Усиливаются признаки органического поражения мозга: отмечается атаксия, дизартрия, нарушение координации движений, птоз, парез лицевого нерва, патологические рефлексы, появляются приступы беспорядочных сокращений различных групп мышц или мышц всего тела. При крайне тяжелых отравлениях ТЭС психомоторное возбуждение может смениться депрессией, адинамией, гипотонией (пульс становится учащенным, нитевидным). Нарушается дыхание, развивается цианоз, иногда формируется отек легких (признак острой сердечной недостаточности). На этом фоне пострадавшие нередко погибают. Со стороны других внутренних органов особых изменений обычно не наблюдается (кроме незначительного увеличения печени).

Если не наступил летальный исход, болезнь переходит в период выздоровления, который продолжается в течение двух и более месяцев. У больных

нарушена память, отмечаются утомляемость, вялость, заторможенность (признаки кататонии), кошмарные сновидения, галлюцинации. Хотя возможны и благоприятные исходы, часто случаи отравления заканчиваются стойкими нарушениями психики.

#### Механизм токсического действия

ТЭС обладает прямым цитотоксическим действием на нервные клетки, вызывая их повреждение вплоть до некробиоза и некроза. В большей степени повреждаются структуры мозга, в которых вещество преимущественно накапливается. Гибель нервных клеток лежит в основе органического синдрома поражения мозга. Механизм цитотоксичности ТЭС до конца не выяснен. Полагают, что в основе процесса лежит нарушение пластического обмена в клетках, обусловленное ковалентным связыванием свинца с биомолекулами, в состав которых входят amino-, карбокси-, имидазол-, фосфатные и SH-группы. Результатом такого взаимодействия является денатурация молекул, нарушение их свойств и функций. Свинец, высвободившийся в нервных клетках, в результате метаболических превращений, из связи с алкильными радикалами, конкурирует здесь с двухвалентными металлами, такими как  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$ . В итоге угнетается активность большого числа ион-зависимых энзимов (аденилатциклазы, Na-K-АТФазы и т. д.), нарушается синтез белка в клетках, повреждаются процессы, проходящие в митохондриях (угнетение окисления жирных кислот, декарбоксилирования пировиноградной кислоты, снижаются запасы макроэргов) и т. д.

Существенно страдает обмен дофамина в ЦНС, свидетельством чего является увеличение потребления тирозина тканями мозга; усиливается выброс дофамина окончаниями дофаминергических нейронов в стриатуме, гипоталамусе, лобных отделах коры мозга; нарушается обратный захват нейромедиатора соответствующими нейронами клеток. Одновременно повышается тонус холинергических структур: уровень ацетилхолина в ткани

мозга возрастает, активность холинэстеразы снижается. Повреждение дофаминергических и холинергических систем мозга обусловлено тесным структурно-функциональным взаимодействием этих двух нейромедиаторных систем ЦНС.

### Мероприятия медицинской защиты

#### Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи; средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения;
- участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, экспертиза воды и продовольствия на зараженность ОВ;
- запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников;
- обучение личного состава правилам поведения на зараженной местности.

#### Специальные профилактические медицинские мероприятия:

- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации.

#### Специальные лечебные мероприятия:

- своевременное выявление пораженных;
- применение средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой (само- и взаимопомощь), доврачебной и первой врачебной (элементы) помощи пострадавшим;
- подготовка и проведение эвакуации.

### Медицинские средства защиты

Для целей медицинской защиты необходимо использовать средства, препятствующие всасыванию вещества во внутренние среды организма, и

симптоматические средства, облегчающие течение токсического процесса. Специфические противоядия ТЭС не разработаны.

Для частичной санитарной обработки открытых участков кожи, зараженной ТЭС, в зависимости от условий можно использовать: ИПП, бензин и керосин с последующим обмыванием кожи теплой водой с мылом, 10-15% раствор дихлорамина или монохлорамина в 70° спирте. Для промывания глаз рекомендуют 0,25—0,5% водный раствор монохлорамина. С целью предотвращения всасывания яда в желудочно-кишечном тракте вызывают рвоту, назначают активированный уголь, проводят зондовое промывание желудка.

*Медикаментозные средства.* Хотя в моче отравленных в течение длительного времени в малых количествах определяется свинец, назначение комплексообразователей (унитиол, пентацин и т. д.) неэффективно. Тем более неэффективно назначение этих средств на догоспитальном этапе, поскольку действующим фактором, инициирующим развитие токсического процесса, являются органические соединения свинца (тетраэтилсвинец, триэтилсвинец), не связывающиеся комплексонами.

При появлении признаков психомоторного возбуждения (на догоспитальном этапе) назначают седативные средства: барбитураты, бензодиазепины, нейролептики, 25% раствор сернокислой магнезии (по 3-5 мл внутривенно). Облегчая течение интоксикации, эти средства, тем не менее, не устраняют проявлений токсического процесса, обусловленных органическим повреждением нервной ткани. Применение наркотических анальгетиков противопоказано!

## Литература:

1. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защиты: Учебник / Под ред. проф. С.А. Куценко. - С-Пб.: Фолиант, 2004.
2. Указания по военной токсикологии. М.: Воениздат, 1976.
3. Профилактика, диагностика и лечение острых отравлений в войсках. Методические указания. М.: Воениздат, 1983.
4. Военная токсикология, радиология и медицинская защита / Под ред. Н.В.Саватеева. Л., 1979.
5. Каракчиев Н.И. Токсикология ОВ и защита от ядерного и химического оружия: Учебник. – Ташкент, 1988.
6. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М.: Медицина, 1982.
7. Неотложная помощь при острых отравлениях. Справочник по токсикологии. / Под ред. С.Н.Голикова. М.: Медицина, 1975.
8. Токсикология. Том 10. Достижения советской токсикологии. М., 1978.
9. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989.
10. Военная токсикология, радиология и защита от оружия массового поражения: Учебник / Под ред. И.С. Бадюгина. – М.: Воениздат, 1992.
11. Максимов М.Г. Защита от сильнодействующих ядовитых веществ. М.: Энергоатомиздат, 1993.
12. Голиков С.Н. Руководство по токсикологии отравляющих веществ. М.: Медицина, 1972.
13. Общая токсикология. Под ред. Проф. Б.А. Курляндского, проф. В.А. Филова, М., «Медицина», 2002 г.