

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ГОУ ВПО КГМУ Росздрава)

КАФЕДРА МОБИЛИЗАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И
МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ

ВЕЩЕСТВА ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО, НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ЯДОВИТЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ ЖИДКОСТИ

Учебно-методическое пособие для студентов
V курсов лечебного, педиатрического, IV курса стоматологического факультетов

Под редакцией д.м.н., доцента В.В. Хан

КРАСНОДАР 2011

УДК 615.9 (075.4)
ББК 51.20
В 40

Составители: Заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф КГМУ д.м.н., доцент **В.В. Хан**
Заведующий учебной частью кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф КГМУ д.м.н., профессор **С.Н. Линченко**
Старший преподаватель токсикологии и медицинской защиты кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф КГМУ **О.М. Дробышева**
Преподаватель токсикологии и медицинской защиты кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф КГМУ **В.М. Бондина**

Под редакцией д.м.н., доцента **В.В. Хан**

Рецензенты: Заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии КГМУ д.м.н., профессор **И.М. Быков**
Заведующий кафедрой гигиены с экологией КГМУ д.м.н., профессор, академик МАНЭБ **П.В. Нефедов**

«Вещества цитотоксического, нейротоксического действия и ядовитые технические жидкости»: учебно-методическое пособие. Краснодар, КГМУ, 2011. – 108 с.

Предлагаемое пособие посвящено актуальным вопросам токсикологии и медицинской защиты от поражений веществами цитотоксического, нейротоксического действия и ядовитыми техническими жидкостями, базируются на современных литературных данных и практическом опыте ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. Издание подготовлено согласно действующей учебной программе по «Организации медицинского обеспечения населения в чрезвычайных ситуациях природного и техногенного характера и в военное время» (2007) для медицинских вузов.

Адресовано студентам V курса лечебного, педиатрического и IV курса стоматологического факультетов КГМУ для подготовки к практическим занятиям и выполнения домашнего задания.

Может быть использовано также врачами общей практики, персоналом службы медицины катастроф, МЧС, медико-санитарных частей промышленных объектов.

Рекомендовано к изданию ЦМС КубГМУ,
протокол № 5 от 27 октября 2010 г.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Учебно-методическое пособие освещает современную точку зрения на ряд ключевых вопросов токсикологии веществ цитотоксического, нейротоксического действия и ядовитых технических жидкостей. Содержит анализ их физико-химических свойств, токсикодинамики, токсикокинетики, клинической картины отравлений, принципов этиопатогенетического и симптоматического лечения, оказания помощи и медицинской защиты в очаге поражения и на этапах медицинской эвакуации.

Вниманию студентов предлагаются варианты решений по организации и выбору объема медицинской помощи в зависимости от специфики очага поражения.

Материал пособия поможет студентам в освоении сложной дисциплины и позволит им сформировать целостное представление о работе врача в очагах поражения высокотоксичными химическими веществами.

ВВЕДЕНИЕ

Прогнозирование и предупреждение чрезвычайных ситуаций, ликвидация их последствий заняли в настоящее время одно из ведущих мест в ряду острейших мировых проблем. Среди многочисленных техногенных чрезвычайных ситуаций, ознаменовавших собою вторую половину XX и начало XXI в.в., особое место принадлежит последствиям выбросов токсичных и сильнодействующих ядовитых химических соединений в окружающую среду. Не исключена вероятность применения или утечки боевых отравляющих веществ, а также повторения террористических актов, подобных диверсии в токийском метро (20 марта 1995 г.) с использованием нервно-паралитического отравляющего вещества зарин (когда одновременно на двух десятках станций подземки погибли 10 человек и получили отравления разной степени тяжести около 5,5 тыс. пассажиров).

В настоящее время синтезировано около 11 млн. химических соединений, причем число их ежегодно увеличивается в среднем на 10%. Международная организация EICS (European Inventory of Chemical Substances) предупреждает, что из 11 тыс. новых химических соединений, регистрируемых в среднем в течение года, около 25% относятся к сильнодействующим ядовитым веществам и представляют угрозу жизни человека. Уроза самому существованию человечества чрезвычайно велика, если даже 1% из них обладают канцерогенными и мутагенными свойствами. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно на Земле свыше 50 наименований химических соединений производится в количестве более 1 млн. т. Мировое производство одного из наиболее токсичных веществ – мышьяка составляет более 50 тыс. т. Наибольшее распространение получили минеральные удобрения, пестициды, синтетические моющие средства, соли тяжелых металлов. Только производство химикатов сельскохозяйственного назначения достигает в некоторых странах десятков миллионов тонн.

На протяжении последних десятилетий аварии с выбросами разнообразных СДЯВ в окружающую среду неоднократно ставили под угрозу жизнь и здоровье населения многих стран. В современной литературе принято сравнивать проблему антропогенных загрязнений биосферы с химической войной против человечества. Расчеты свидетельствуют, что в этой «тридцатилетней войне» пострадали уже миллионы людей. Приведенные цифры находят наглядное подтверждение в сводках международной организации ЮНЕП, согласно которым жертвами отравления ежегодно в мире становятся около 1 млн. человек, 20 тыс. из которых погибают.

Известны, например, аварийные случаи загрязнения окружающей среды диоксинами в Германии, Франции, Италии и др. Процесс разрушения этих канцеро- и тератогенных соединений охватывает несколько десятилетий, вплоть до 2040 г. Во Вьетнаме армия США использовала в качестве дефолианта так называемый оранжевый агент (Agent Orange), содержащий до 60 мг/кг диоксина; впоследствии более чем у 2 млн. местных жителей возникли различные заболевания, причем среди детей отмечены врожденные уродства. Широко известны около 20 вспышек отравлений при производстве хлорированных фенолов, из которых 10 (в США, ФРГ, Франции, Италии, Нидерландах и др.) квалифицировались как профессиональные. Во Франции загрязнение окружающей среды висмутом привело к отравлению 942 человек, из которых 72 погибли.

Несколько чрезвычайных ситуаций, произошедших в конце XX в., признаны крупнейшими химическими катастрофами в истории человечества. Например, в 1984 г. на химическом предприятии американской корпорации «Union Carbide» в г. Бхопал (Индия) вследствие взрыва емкости с техническим метилизоцианатом пострадало около 50 тыс. человек, причем 3 тыс. из них погибли в первые часы после аварии. Взрыв хранилища сжиженных углеводородов в Иксуатепеке (Мексика) привел к гибели около 500 и поражению почти 5 тыс. человек. Токсикологическая катастрофа в Камеруне (август 1986 г.) с выбросом ядовитых вулканических газов сопровождалась отравлением более 2 тыс. человек.

Нередки чрезвычайные ситуации при транспортировке опасных грузов по железной дороге и на море, в ходе военных действий (война в Персидском заливе). В литературе приводится много аналогичных примеров. Так, в Германии, США ежегодно происходит от 1 до 5 с лишним тысяч химических аварий, сопровождающихся жертвами среди населения.

Значительная часть химических аварий происходит при перевозке ядовитых веществ железнодорожным транспортом (до 50%), остальные возникают на химически опасных объектах. Основные причины – неисправность технологического оборудования и емкостей, несоблюдение правил транспортировки ядовитых веществ (до 80%). Отравления вызываются различными АОХВ (до 27 наименований), однако наиболее часто – аммиаком (до 25%), хлором (до 20%), кислотами (до 15%), фенолом, ртутью и ее соединениями (по 5–7%), сернистым ангидридом (3%) и некоторыми другими токсичными веществами (по 1–2%). В структуре поражений преобладают отравления легкой степени (до 60%), количество пострадавших средней и тяжелой степени, нуждающихся в госпитализации, составляет около 35%, смертельные поражения наблюдаются в 5% случаев.

Среди разнообразных отравляющих и высокотоксичных ксенобиотиков особое место занимают вещества нейротоксического, цитотоксического действия и ядовитые технические жидкости. Некоторые представители первой из этих групп относятся к наиболее сильным ядам, известным человечеству. Учитывая их широкое распространение в современном мире, нередкие случаи тяжелых отравлений (поражений), изучение соответствующих разделов дисциплины «Токсикология и медицинская защита» студентами медицинских вузов является важной составляющей подготовки современного врача.

Прочное знание вопросов и особенностей патогенеза, клинической картины отравлений, оказания первой помощи в сочетании с адекватной антидотной терапией и последующим лечением обязательно должно дополняться умением правильной организации медицинской сортировки, эвакуации, медицинской помощи на этапах эвакуации. В этом случае врач любой специальности в любой чрезвычайной ситуации будет способен оказать адекватную помощь пациенту, а также методическую и консультативную помощь коллегам, среднему и младшему медицинскому персоналу.

ОГЛАВЛЕНИЕ:

Предисловие	3 стр.
Введение	4 стр.
Токсичные химические вещества цитотоксического действия	7 стр.
1 Перечень и классификация веществ, нарушающих преимущественно пластические функции клетки, биосинтез и процессы клеточного деления.	8 стр.
2 Механизм действия, патогенез и проявления токсического процесса при поражении ингибиторами синтеза белка и клеточного деления (иприты, соединения мышьяка и тяжёлых металлов, взрывчатые вещества из группы эпокси-дов, метилбромид, метилхлорид, диметилсульфат, ризин и др.). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.	10 стр.
3 Механизм действия, патогенез и проявления токсического процесса при поражении токсичными модификаторами пластического обмена (диоксины, полихлорированные бифенилы). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации..	36 стр.
Токсичные химические вещества нейротоксического действия	43 стр.
1 Перечень и классификация нейротоксикантов в соответствии с механизмом их действия.	44 стр.
2 Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении судорожными агентами (бициклические эфиры карбоновых кислот и кислот фосфора, полихлорированные инсектициды с циклогексановым или бициклогептановым фрагментом). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.	48 стр.
3 Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении ГАМК-ергических механизмов (столбнячный токсин, производные гидразина). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.	64 стр.
4 Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении: веществами паралитического (ботулотоксин, тетродотоксин, сакситоксин) и седативно-гипнотического действия (барбитураты, бензодиазепины, оксид азота, эфиры, спирты, алифатические и циклические углеводороды, галогенированные углеводороды и эфиры, опиаты). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.	71 стр.
5 Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении: психодислептиками (производными лизергиновой кислоты, амфетамина, псилоцибина, гликолатов, диссоциативных анестетиков фенциклидинового ряда, галлюциногенных каннабинолов, веществами, вызывающими органические повреждения нервной системы (тали и др.). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.	75 стр.
Ядовитые технические жидкости	90 стр.
1 Физико-химические и токсические свойства метилового спирта. Механизмы токсического действия и патогенез интоксикации. Основные проявления токсического процесса. Первая помощь и принципы лечения.	92 стр.
2 Физико-химические и токсические свойства этиленгликоля. Механизмы токсического действия и патогенез интоксикации. Основные проявления токсического процесса. Первая помощь и принципы лечения.	94 стр.
3 Физико-химические и токсические свойства дихлорэтана, трихлорэтилена, тетраэтилсвинца и др. Механизмы токсического действия и патогенез интоксикации. Основные проявления токсического процесса. Первая помощь и принципы лечения.	96 стр.
Перечень ситуационных задач	102 стр.
Перечень контрольных тестовых заданий	104 стр.
Литература	108 стр.

«ТОКСИЧНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ».

практическое занятие

Время:	4 часа
Изучаемые учебные вопросы:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Перечень и классификация веществ, нарушающих преимущественно пластические функции клетки, биосинтез и процессы клеточного деления. 2. Механизм действия, патогенез и проявления токсического процесса при поражении ингибиторами синтеза белка и клеточного деления (иприты, соединения мышьяка и тяжёлых металлов, взрывчатые вещества из группы эпокси-дов, метилбромид, метилхлорид, диметилсульфат, рицин и др.). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации. 3. Механизм действия, патогенез и проявления токсического процесса при поражении токсичными модификаторами пластического обмена (диоксины, полихлорированные бифенилы). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.
Литература:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник/под ред. С.А. Куценко. – Спб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. 2. Бадюгин И.С., Каратай М.С., Константинова Т.К. Экстремальная токсикология: руководство для врачей/Под ред. Е.А. Лужникова. ГЭОТАР – Медиа, 2006. 3. Каракчиев Н.Н. Военная токсикология и защита от ядерного и химического оружия: Учебное пособие для мединституты/Под ред. В.И. Артамонова. – Т.: Медицина, 1998. <p>1. Рекомендации по организации оказания медицинской помощи населению при возникновении очагов химического поражения сильнодействующими ядовитыми веществами. – Москва, 1990.</p>

Цитотоксическим называется повреждающее действие веществ на организм путем формирования глубоких структурных и функциональных изменений в клетках, приводящих к их гибели.

В основе такого действия лежит прямое, или опосредованное иными механизмами, поражение внутриклеточных структур, сопровождающееся грубыми нарушениями генетического аппарата клеток и клеточных мембран, процессов синтеза белка и других видов пластического обмена.

Практически любая тяжелая интоксикация в той или иной степени сопряжена с повреждением клеток различных типов. Однако часто повреждение носит вторичный характер (в результате стойкого нарушения токсикантами или продуктами их метаболизма гемодинамики, газообмена, кислотно-основного состояния, ионного состава внутренней среды организма и т.д.), либо проявляется при воздействии химических соединений на клетку лишь в очень высоких дозах (на фоне уже развившихся иных признаков поражения).

1. Перечень и классификация веществ, нарушающих преимущественно пластические функции клетки, биосинтез и процессы клеточного деления.

Существуют вещества, цитотоксическое действие которых, обусловлено прямой атакой ксенобиотика на структурные элементы клетки и является основным в вызываемом ими токсическом процессе.

К группе цитотоксикантов относятся.

1. Металлы:

- мышьяк
- ртуть и др.

2. Элементарорганические соединения:

- сероорганические соединения (галогенированные тиоэфиры: сернистый иприт),
- азоторганические соединения (галогенированные алифатические амины и некоторые аминосоединения жирного ряда: азотистый иприт, этиленимин),
- мышьякорганические соединения (галогенированные алифатические арсины: люизит),
- органические окиси и перекиси (этиленоксид) и др.

3. Галогенированные полициклические ароматические углеводороды:

- галогенированные диоксины,
- галогенированные бензофураны,
- галогенированные бифенилы и др.

4. Сложные гетероциклические соединения:

- афлатоксины,
- трихотеченовые микотоксины,
- аманитин и др.

5. Белковые токсины:

- рицин и др.

Особый интерес представляют вещества, способные при экстремальных ситуациях вызывать массовые санитарные потери. К числу таких относятся - боевые отравляющие вещества кожно-нарывного действия (иприт, азотистый иприт, люизит), некоторые промышленные агенты (соединения мышьяка, ртути и т.д.), фитотоксиканты и пестициды, и их токсичные примеси (диоксин и диоксиноподобные соединения), а также некоторые другие соединения.

Общим в действии ОВТВ этой группы на организм является:

- 1-медленное, постепенное развитие острой интоксикации (продолжительный скрытый период, постепенное развитие токсического процесса);
- 2-изменения со стороны *всех органов* и тканей (как на месте аппликации, так и после резорбции), с которыми токсикант или продукты его метаболизма способны непосредственно взаимодействовать;

Основные формы нарушений со стороны органов и систем, вовлеченных в токсический процесс:

- воспалительно-некротические изменения,
- угнетение процессов клеточного деления,
- глубокие функциональные расстройства внутренних органов.

Основные ОВТВ, в соответствии с особенностями механизма действия:

1. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления.
 - 1.1. Образующие аддукты нуклеиновых кислот (сернистый иприт, азотистый иприт).
 - 1.2. Не образующие аддукты нуклеиновых кислот (рицин).
2. Тиоловые яды (мышьяк, люизит).
3. Токсичные модификаторы пластического обмена (галогенированные диоксины, бифенилы).

Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления.

Процессы синтеза белка и клеточного деления необыкновенно сложны. При этом вещества, нарушающие процессы, можно условно подразделить на две группы.

1). Представители **первой группы** взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами ядра клетки (образуют аддукты), *повреждая ее генетический код* и нарушая механизмы репликации. Поражение такими веществами сопровождается повреждением преимущественно делящихся клеток, нарушением пролиферации клеточных элементов.

2). Соединения **другой группы** действуют *на этапах транскрипции и трансляции* генетической информации. Поэтому основным видом нарушения является угнетение синтеза белка. Наиболее чувствительными к этим ядам являются органы с высокой интенсивностью пластического обмена.

Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления, образующие аддукты ДНК и РНК.

К числу веществ рассматриваемой группы относятся яды, образующие при интоксикациях прочные ковалентные связи с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот. Среди ОВТВ это, прежде всего, сернистый и азотистый иприты и их аналоги. В поврежденных клетках формируются комплексы из остатка молекулы токсиканта и пуриновых (пиримидиновых) оснований – **аддукты**, содержащие алкильные радикалы (фрагменты молекулы яда, представляющие собой алкильную группу). По этой причине вещества называют также алкилирующими агентами. Помимо нуклеиновых кислот алкилирующие агенты способны взаимодействовать с белками, пептидами и молекулами иного строения. В этой связи механизм их токсического действия сложен и не ограничивается повреждением только генетического аппарата клеток.

Контрольные вопросы

Дайте определение цитотоксичности:
Укажите вещества, которые можно отнести к группе цитотоксикантов:

Общим в действии цитотоксикантов на организм является:

2. Механизм действия, патогенез и проявления токсического процесса при поражении ингибиторами синтеза белка и клеточного деления (иприты, соединения мышьяка и тяжёлых металлов, взрывчатые вещества из группы эпоксидов, метилбромид, метилхлорид, диметилсульфат, рицин и др.). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.

Иприты.

В соответствии с Конвенцией о запрещении химического оружия (1993) запасы сернистого и азотистого иприта, странами, имеющими вещества на снабжении армий, должны быть уничтожены. Однако опасность поражения людей этими соединениями или их аналогами сохраняется. На их основе созданы высокоэффективные цитостатики - лекарственные препараты, применяемые для лечения опухолей (циклофосфамид, мехлорэтамин, хлорамбуцил, мелфалан) и других форм патологии. В настоящее время эти вещества производятся в большом количестве и достаточно широко применяются в клинической практике. Многочисленные серу-, азот- и кислородсодержащие органические соединения с близким механизмом токсического действия широко используют в промышленности (этиленимин, этиленоксид) и т.д. Широкое применение алкилирующих агентов в хозяйственной деятельности, их доступность, делают возможным применение веществ с террористическими целями.

Сернистый иприт.

Тяжелая маслянистая жидкость. В чистом виде бесцветная, почти без запаха. В неочищенном виде – темного цвета (в качестве примесей содержит 17-18% сульфидов). При низких концентрациях обладает запахом, напоминающим запах горчицы или чеснока (отсюда еще одно название ОВ - “горчичный газ”). Плотность пара (по воздуху) 5,4. Температура кипения 217⁰С. Температура замерзания + 14⁰С. В воде плохо растворим. Продукт гидролиза – тиодигликоль, HCl. Стойкость зависит от способа применения и погодных условий. При обычной погоде 1-2 сут, в зимних условиях – недели-месяцы.

Хорошо растворяется в органических растворителях. Растворяется в других ОВ и сам растворяет их. Легко впитывается в пористые материалы, резину, не теряя при этом токсичности.

Особенности действия: отсроченное - обычно первые симптомы появляются спустя 4-6 ч после воздействия (при средней степени тяжести поражения). Повторное действие даже небольших доз вызывает кумулятивный или даже сверхкумулятивный эффект, благодаря сенсбилизации.

Среднесмертельная токсодоза (пара через легкие)	1,3 г мин/м ³
Средненепереносимая токсодоза (пара через легкие)	0,2 г мин/м ³
Среднесмертельная токсодоза (пара через кожу)	10 г мин/м ³
Среднесмертельная доза жидкого иприта через кожу	9 - 100 мг/кг
Средненепереносимая токсодоза (пара на кожу)	1 г мин/м ³ (повреждение кожи)
Повреждение глаз	0,2 г мин/м ³
Среднесмертельная доза (поступление в желудочно-кишечный тракт)	0,7 мг/кг

Азотистый иприт.

Маслянистая, слегка темная, или бесцветная жидкость легко растворимая в органических растворителях, но практически не растворяющаяся в воде. Плотность пара (по воздуху) 5,9. Температура кипения 186⁰С. Стойкость зависит от способа применения и погодных условий. При обычной погоде 1-2 сут, в зимних условиях - недели-месяцы. Скорость гидролиза медленная, благодаря слабой растворимости в воде. Продукт гидролиза аминокгликоли, HCl. Запах слабый рыбный. Особенности действия – начало эффектов отсрочено на 12 часов и более.

Среднесмертельная токсодоза (пара через легкие)	1,0 г мин/м ³
Средненепереносимая токсодоза (пара через легкие)	0,1 г мин/м ³
Среднесмертельная токсодоза (пара через кожу)	20,0 г мин/м ³
Средненепереносимая токсодоза (пара на кожу)	9,0 г мин/м ³ (повреждение кожи)
Повреждение глаз	0,2 г мин/м ³

Давление насыщенного пара ипритов – незначительное; возрастает с увеличением температуры. Поэтому в обычных условиях иприты испаряются медленно, создавая при заражении местности стойкий очаг. Основное боевое состояние сернистого иприта – пары и капли.

Связь алкильных радикалов с атомами хлора в молекулах токсикантов может быть разрушена путем *гидролиза*. Конечными продуктами гидролиза являются нетоксичные соединения, поэтому реакция может быть использована для дегазации зараженных объектов. Гидролизу подвергается только растворившееся количество сернистого и азотистого ипритов. Поскольку растворимость токсикантов крайне низка, находящиеся в воде ОВ, долго сохраняет свою токсичность. Полный гидролиз возможен лишь в условиях очень большого избытка воды (1 г сернистого иприта на 2000 г воды). Процесс гидролиза можно ускорить нагреванием зараженной воды и добавлением разбавленных щелочей.

При *хлорировании ипритов* в водной и безводной среде их молекулы разрушаются, что сопровождается потерей токсических свойств.

Только глубокое окисление приводит к потере токсических свойств и полному разрушению молекулы иприта с образованием серной кислоты, хлористого водорода, диоксида углерода и воды.

В организме вещества также подвергаются дегалогенированию. При этом возможно образование промежуточных продуктов сульфоний-катиона и аммоний-катиона.

Иприты способны проникать в организм, вызывая при этом поражение, *любым путем*: ингаляционно (в форме паров и аэрозоля), через неповрежденную кожу, раневую и ожоговую поверхности (в капельно-жидкой форме) и через рот с зараженной водой и продовольствием. Контакт с веществами не сопровождается неприятными ощущениями (*немой контакт*).

После поступления в кровь вещества быстро распределяются в организме, легко преодолевая гистогематические барьеры, проникают в клетки. Метаболизм веществ проходит с большой скоростью, при участии тканевых микросомальных ферментов. Поскольку в процессе метаболизма ипритов образуются *токсичные промежуточные продукты* (сульфоний, иммоний катионы и др.) индукция микросомальных ферментов, сопровождается усилением их токсичности.

Контрольные вопросы

Основная особенность токсического действия иприта:
Обоснуйте влияние физических свойств иприта на стойкость:
Обоснуйте влияние основных химических свойства на высокую проницаемость и токсичность иприта:

Механизм токсического действия.

Основным является *цитотоксическое действие ипритов*, лежащее в основе большинства патологических процессов развивающихся как *на месте аппликации ядов*, так и после их поступления *во внутренние среды организма*. Механизмы цитотоксичности ОВ сложны, многообразны и до конца не выяснены.

На клеточном уровне иприты и активные промежуточные продукты их метаболизма взаимодействуют с нуклеофильными группами молекул клеточных мембран и внутриклеточных структур, вызывая их алкилирование, и вследствие этого гибель. **Основными мишенями** для действия токсикантов являются *белки и нуклеиновые кислоты*. Взаимодействие с белками также приводит к ингибированию

ряда ферментов: гексокиназы, холинацетилазы, ацетилхолинэстеразы, супероксиддисмутазы и т.д. Однако особое значение принадлежит повреждающему действию на дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) - формирующие генетический код клетки. В этой связи иприты относят к группе генотоксикантов (вещества, повреждающий генетический код).

В основе повреждающего действия ипритов на ДНК лежит образование ковалентных связей с пуриновыми основаниями нуклеотидов (аденином, гуанином).

Поскольку иприт обладает двумя функциональными группами, за счет которых осуществляется атака на нуклеофильные группы оснований, возможно "сшивание" комплементарных нитей двойной спирали ДНК. Уже эта реакция повреждает генетический код клеток, нарушает процессы редупликации и транскрипции, лежащие в основе синтеза белка и клеточного деления. Кроме того поврежденные участки ДНК подвергаются депуринизации (отщеплению алкилированных пуриновых оснований от молекулы), а затем депуринизированные участки под влиянием эндонуклеаз "вырезаются" из структуры нитей нуклеиновых кислот. Появление в ядре фрагментов ДНК активирует ферменты репарации этих макромолекул. Поскольку при действии ипритов на клетки повреждаются смежные участки комплементарных нитей ДНК, в процессе репарации возможны грубые ошибки. Иными словами *генетический код поврежденной клетки полностью не восстанавливается*.

Наибольшей чувствительностью к ипритам обладают органы и ткани, клетки которых активно размножаются (клетки эпидермиса, эпителия желудочно-кишечного тракта, костного мозга и т.д.). Именно здесь нуклеиновый обмен идет с наивысшей интенсивностью, а повреждение генетического аппарата быстро приводит к пагубным последствиям: приостанавливается процесс пополнения пула зрелых, функционально полноценных клеток, выполняющих барьерные, трофические, транспортные и иные функции.

Механизм цитотоксического действия ипритов тесно связан с метаболизмом ксенобиотика в клетках, так как в реакцию алкилирования белковых субстратов вступает не только сам иприт, но и активные промежуточные продукты его метаболизма. Образование активных метаболитов, происходит при участии микросомальных монооксигеназ. Во второй фазе биопревращения иприта реактивные метаболиты вступают в реакцию конъюгации с глутатионом и детоксицируются. Такой характер превращения токсиканта создает условия для возникновения свободнорадикальных процессов в клетке, *во-первых*, за счет активации перекисных процессов и, *во-вторых*, за счет подавления механизмов антирадикальной защиты. Активация свободнорадикальных процессов - важный механизм повреждения клеток ксенобиотиками.

Установлено также, что под влиянием цитотоксикантов нарушается обмен "медиаторов" воспалительной реакции - цитокинов (эндогенных регуляторов клеточного роста и активности), а это существенно влияет на процесс развития воспалительной реакции, вызванной ипритами. Этим можно объяснить вялость течения патологических изменений, скудость клеточных реакций, слабость репаративных механизмов.

Основные проявления интоксикации.

Поражение ипритом складывается из **местного и резорбтивного действия** яда. Токсический процесс развивается медленно, после скрытого периода, продолжительность которого – от часа до нескольких суток (1-2 до 4 часов при тяжелой

степени, 4-6 часов при средней степени, 6-12 часов и более при легкой степени поражения).

Местное действие приводит к развитию симптомов воспаления покровных тканей (гиперемия, отек, боль и нарушение функции).

Резорбтивное действие характеризуется угнетением кроветворения, центральной нервной системы, нарушением кровообращения, пищеварения, всех видов обмена веществ, терморегуляции и т.д. Подавляется иммунная система организма, и поэтому отмечается склонность к присоединению вторичной инфекции. У иприта выражено *кумулятивное и сенсibiliзирующее действие*.

Наиболее опасным является ингаляционное поражение парами или аэрозолем иприта. Также высока токсичность вещества при поступлении его в организм с зараженной водой или пищей. Хотя вещество прекрасно всасывается через кожные покровы и вызывает их глубокое повреждение, вероятность летальных исходов при данном способе воздействия наименьшая из всех видов воздействия.

Местные проявления в зависимости от пути поступления вещества

Поражение органов дыхания.

Поражение органов дыхания происходит при ингаляции паров иприта. Непосредственно в момент воздействия на слизистую оболочку дыхательных путей, ОВ не оказывает раздражающего действия. Лишь при очень высоких концентрациях в момент контакта у пострадавшего может появиться позыв к чиханию. По прошествии скрытого периода, который продолжается от 2 до 6 ч – при тяжелых поражениях, 6-12 ч при поражениях средней тяжести и более 12 ч – при легких формах отравления, появляются признаки воспаления дыхательных путей. Вначале они развиваются в верхних, а затем и в более глубоких отделах (нисходящий характер процесса). Начало поражения характеризуется появлением насморка (токсический ринит), затруднением при глотании (фарингит), саднением за грудиной, осиплостью голоса, а иногда и потерей его (афония), то есть признаками ларингита.

В **легких случаях** местная симптоматика (острый ринофаринголарингит) через 10-12 дней проходит.

Поражение **средней степени тяжести** характеризуется проявлениями трахеобронхита: мучительным кашлем, вначале сухим, а затем с выделением гнойной мокроты, болями за грудиной. Обычно такое состояние сопровождается ощущением недомогания и повышением температуры до 39 °С. Местные проявления купируются через 30-40 дней.

При **тяжелом поражении** симптомы воспалительного процесса в дыхательных путях отчетливо выражены уже на вторые сутки. При кашле отходит обильная слизисто-гнойная мокрота, в которой могут быть обнаружены пленчатые образования (псевдомембраны, состоящие из некротизированной слизистой, фибрина и форменных элементов крови). Через некоторое время, как правило, присоединяется вторичная инфекция. Температура тела резко повышается. Иногда уже на вторые сутки заболевания может наступить смерть пораженного. Причина гибели (помимо общетоксического действия иприта) - развивающаяся бронхопневмония, перерастающая в гангрену легких. При вскрытии умерших людей выявляется гиперемия, изъязвление и некроз слизистой на всем протяжении дыхательных путей: в носовой полости, гортани, трахее, крупных бронхах. Слизистая оболочка грязно-серого цвета,

пропитана фибрином и лейкоцитами, рыхло связана с подслизистой. В просвете мелких бронхов – гной, в легких – очаги бронхопневмонии, чередующиеся с эмфизематозными участками и участками ателектаза. При гибели в поздние сроки можно увидеть участки гнойного лизиса легочной ткани (абсцесс легких).

Даже при благоприятном исходе поражение дыхательной системы ипритом не заканчивается полным выздоровлением. У перенесших отравление наблюдаются хронические воспалительные процессы в дыхательных путях (преимущественно гипертрофического типа), рецидивирующие бронхопневмонии, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких. Появляется предрасположенность к туберкулезу. Будучи, как и другие алкилирующие агенты, канцерогеном, иприт существенно увеличивает вероятность заболеть раком легких у лиц, перенесших отравление.

Поражение глаз.

Поражение глаз наблюдается при воздействии как парообразным, так и капельно-жидким ипритом.

При действии вещества развивается конъюнктивит. После скрытого периода (4 - 5 часов) проявляются явления раздражения: ощущение песка в глазах, чувство жжения и рези, светобоязнь, слезотечение, гиперемия и отек слизистой оболочки век. Местные проявления купируются через 6-15 дней.

При воздействии вещества в более высокой концентрации или при длительной экспозиции в патологический процесс вовлекается роговая оболочка: все указанные выше симптомы выражены более интенсивно, отек усиливается, распространяется на кожу век, конъюнктив гиперемирована и окружает роговицу в виде отека валика. Развивается помутнение роговицы, носящее поверхностный характер. Происходит воспаление мейбомиевых желез, края век склеиваются, образуются корочки. Формируются условия для развития вторичной инфекции. Наивысшего развития процесс достигает на 3 - 4 сутки: появляются признаки гнойного кератоконъюнктивита. В дальнейшем острые явления постепенно стихают. Поражение парообразным ипритом обычно достигают средней тяжести и локализуются в переднем отделе глаза. Прогноз, как правило, благоприятный, однако выздоровление может затянуться на 2 - 3 месяца.

Картина тяжелого поражения наблюдается при попадании жидкого иприта в глаз. Процесс протекает первоначально по типу серозного, а затем гнойно-некротического и гнойно-геморрагического воспаления. Скрытый период действия яда не превышает 3 часов. Помутнение роговицы захватывает глубокие ее слои, воспаление приобретает характер паренхиматозного кератита. Края плотно сомкнутых век склеиваются. Обильно отделяемый секрет застаивается в конъюнктивальной мешке. С 3 - 4 суток присоединяется вторичная инфекция. Развивается язвенный блефарит. В случаях тяжелых поражений с присоединением вторичной инфекции возможно глубокое изъязвление роговицы вплоть до ее прободения. В воспалительный процесс тогда вовлекаются все среды глаза, развивается паноптальмит, в результате которого наступает гибель глаза. Разрушение ипритом окружающих глаз кожных покровов и других мягких тканей с последующим их рубцеванием также может привести к инвалидизации.

Повторное поражение глаз ипритом приводит к стойкой сенсibilизации. **После перенесенного поражения, глаз, даже через несколько лет, не может считаться полностью излеченным.** Его сопротивляемость к разным патологическим агентам

снижена, что способствует возникновению различных патологических состояний и рецидивирующих конъюнктивитов.

Поражение кожи.

Поражение кожи развивается при воздействии ипритом, как в парообразном, так и капельно-жидком состоянии. Интенсивность поражения зависит от многих условий, *наибольшее значение имеют:*

- агрегатное состояние токсиканта,
- продолжительность воздействия,
- температура и влажность воздуха,
- область поверхности кожи, подвергшейся заражению.

Основная масса яда всасывается *через протоки потовых и сальных желез*, волосяных фолликулов, но клеточные и соединительно-тканые элементы кожи также проходимы для иприта. Наиболее чувствительны места с нежной кожей и большим содержанием потовых протоков (область гениталий, подмышек, внутренняя поверхность бедер). Выраженные поражения кожи возникают и в местах плотного прилегания одежды (пояс, воротник).

Симптомы поражения кожи появляются после скрытого периода, продолжительность которого от 5 до 15 ч – в случае действия парообразного иприта и 4-6 ч – при попадании жидкого иприта. При воздействии паров ОВ развивающееся поражение носит распространенный характер, но менее выражено, чем поражение жидким ядом, площадь которого ограничена местом растекания капли по поверхности кожи.

В течение поражений кожи выделяют сменяющие друг друга *стадии (они же степени тяжести поражения):*

- I – **эритематозная** (появление разлитой эритемы, не исчезающей при надавливании);
- II – **буллезная** (появление мелких пузырей, сливающихся затем в один);
- III – **язвенно-некротическая** (появление изъязвлений на месте пузыря).

Четко все три стадии бывают выражены лишь в случае воздействия иприта в капельно-жидком состоянии. При поражении парообразным веществом может наблюдаться развитие только эритемы, которая через неделю пропадает, а на ее месте появляется шелушение, а затем длительное время сохраняется выраженная пигментация. Эритема развивается на отечных тканях, сопровождается болезненностью, ощущением жара и зуда.

Появляющиеся вслед за эритемой мелкие пузыри вначале располагаются по ее краям (*“жемчужное ожерелье”*), а затем сливаются в крупные пузыри. При буллезном поражении выделяют поверхностную и глубокую формы. При поверхностной форме процесс локализуется только в эпидермисе, сопровождается его отторжением и обнажением язвенной поверхности, представляющей собой верхние слои дермы. При глубокой форме поражения в патологический процесс вовлекаются как эпидермис, так и слой дермы.

В третьей стадии формируются чрезвычайно болезненные язвенно-некротические изменения кожи. Поражение характеризуется вялостью репаративных процессов. Развивается состояние парабиоза тканей. Ипритные язвы обычно осложняются присоединением вторичной инфекции. Заживление язв происходит крайне

медленно, иногда до 2 месяцев. На месте язвы обычно остается рубец, окруженный пигментированной кожей.

У отравленных долгое время сохраняется повышенная чувствительность к иприту: при повторных кожных поражениях местная реакция на участке непосредственного нанесения яда значительно усиливается, а на участках бывших ранее поражений вновь формируются патологические изменения (*явление реинфламации*).

Поражение желудочно-кишечного тракта.

Поражения желудочно-кишечного тракта наблюдается как при попадании иприта внутрь с зараженной водой и пищей, так и при заглатывании зараженного ипритом содержимого ротовой полости, как сопутствующее, при тяжелых формах интоксикации, возникающих при любом способе поступления ОВ в организм (ингаляционно, через кожу и т.д.). Так же поражение стенки кишечника обусловлено выведением из организма токсичных промежуточных продуктов метаболизма вещества.

Попадание иприта в организм через желудочно-кишечный тракт вызывает тяжелую форму отравления, поскольку всасывание ОВ здесь происходит чрезвычайно интенсивно. Быстро развиваются, помимо местных, явления общерезорбтивного действия яда. Изолированное поражение пищеварительного тракта не встречается. Как правило, страдают органы дыхания за счет ингаляции воздуха, проходящего через зараженную ротовую полость, и кожи вокруг рта.

Скрытый период действия яда составляет 1 - 3 часа. К концу периода появляется саливация, тошнота, рвота, боль в животе. Пораженный становится вялым, аппетит отсутствует, отмечается расстройство стула. При поступлении внутрь иприта в малых дозах местное поражение слизистой дальше желудка не распространяется. Купирование симптомов гастрита наступает в течение недели.

При приеме внутрь больших доз вещества развивается тяжелое поражение всех отделов пищеварительного тракта. К указанным выше симптомам присоединяются признаки, обусловленные некротическим изменением слизистой оболочки рта, глотки, кишечника. Отмечается болезненность по всему животу, частые поносы жидкими дегтеобразными массами, что указывает на геморрагический характер развивающегося патологического процесса.

К числу последствий тяжелого пищевого отравления ипритом относятся рубцовые изменения стенки пищевода и желудка, стенозирование пищевода.

Контрольные вопросы

Какие формы поражения ипритом заканчиваются летальным исходом:
Особенности ингаляционного поражения ипритом:

Особенности поражения глаз ипритом:
Особенности поражения кожи парообразным ипритом:
Выделите основные симптомокомплексы характерные для резорбтивного действия иприта:

Резорбтивное действие.

Местные проявления неотделимы от резорбтивного воздействия яда, поскольку токсикант быстро распределяется во внутренних средах организма. При всасывании иприта развиваются симптомы общей интоксикации, свидетельствующие об универсальном характере повреждающего действия яда. Ведущими являются изменения со стороны системы крови, нервной системы, сердечно-сосудистой системы и обмена веществ.

Изменения **в крови** при отравлении ипритом обусловлены, с одной стороны, непосредственным действием на клетки костного мозга и зрелые форменные элементы, с другой - общим развитием патологического процесса в организме отравленного. При отравлении легкой и средней степени тяжести изменения в крови непостоянны и выражены слабо. В случае тяжелых отравлений изменения постоянны и *носят закономерный характер*. Динамика нарушений со стороны системы крови напоминает картину, наблюдаемую при поражении ионизирующим излучением, поэтому иприты (как сернистый, так и азотистый) иногда называют "**радиомиметиками**" (т.е. воспроизводящими эффекты действия радиации).

При отравлении большими дозами иприта изменения крови появляются уже в первые часы интоксикации (2 - 4 часа). При отравлении ипритами (а особенно азотистым ипритом) резко нарушаются процессы размножения и созревания клеток костного мозга. Размножение клеток приостанавливается на стадии промиелоцитов. Количество миелоидных элементов в пробах костного мозга резко уменьшается, значительно увеличивается количество ретикуло-эндотелиальных клеток (*аплазия костного мозга*). Развивается атрофия лимфоидной ткани. В селезенке и лимфатических узлах - резко выраженный склероз. Важнейшим результатом поражения системы крови является мощное иммуносупрессивное действие ипритов, подавляющее как клеточный, так и гуморальный компонент иммунной системы организма.

Со стороны красной крови, вследствие выброса форменных элементов из депо (как результат стрессовой реакции на повреждение) - некоторое увеличение числа эритроцитов, развивается сгущение крови (гемолиз не развивается), со стороны белой крови - гиперлейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево до палочкоядерных или юных форм. К концу первых суток существенно увеличивается количество сегментоядерных нейтрофилов в крови. Количество эозинофилов и базофилов в это время снижается (вплоть до полного исчезновения). Одновременно уменьшается количество моноцитов и лимфоцитов (моноцито- и лимфопения). Начиная со вторых суток сгущение крови прекращается, количество эритроцитов в крови уменьшается. Анемизация в дальнейшем чрезвычайно медленно прогрессирует. Лейкопения со вторых суток быстро нарастает и в крайне тяжелых случаях (на 4 - 5 сутки после отравления) переходит в алейкию. Одновременно развивается тромбоцитопения. В ядрах палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, циркулирующих в крови, наблюдаются признаки дегенеративных изменений: пикноз ядра, хроматинолиз, гиперсегментоз, вакуолизация, фрагментация. Наличие выраженной лейкопении при отравлении является плохим прогностическим признаком и при крайне тяжелом отравлении сохраняется до наступления смерти. Если смертельный исход не наступил, отмечается довольно быстрое увеличение числа лейкоцитов в крови.

При затяжном течении несмертельного поражения ипритом изменение гемограммы в целом соответствует описанному выше, но имеет свои особенности. Так, в поздние сроки болезни довольно отчетливо проявляются признаки анемии, нарушения со стороны белой крови непостоянны и во многом определяются особенностями течения патологии других органов и систем.

При выздоровлении сначала наступает регенерация элементов костного мозга, а затем лимфоидной ткани. Относительно быстро нормализуется количество лейкоцитов в периферической крови, реактивность гемопоэза восстанавливается полностью.

*Нарушения со стороны **нервной системы** обусловлены непосредственным действием на ее структурные элементы самого иприта и токсичных продуктов его метаболизма (их цитотоксическим действием на нейроны (характерны вакуолизация и лизис нервных клеток, пикноз ядер - признаки *токсической энцефалопатии*)), биологически активных веществ, поступающих в кровь при деструкции клеточных элементов поврежденных ипритом тканей, а также патологической импульсацией из очагов альтерации покровных тканей.*

Выраженность нарушений определяется степенью тяжести интоксикации. К числу ранних проявлений относятся общая вялость пораженных, жалобы на головную боль,

головокружение, сонливость, апатия. Степень угнетения ЦНС пропорциональна дозе попавшего в организм иприта. Поражения средней степени тяжести и длительно текущая тяжелая интоксикация проходят на фоне выраженного угнетения возбудимости и лабильности нервной ткани. У лиц перенесших острое отравление регрессия астении проходит медленно, пораженные надолго лишаются возможности заниматься полноценным умственным и физическим трудом, характерно развитие парезов, параличей, невритов, стойкое нарушение памяти, затруднение мышления, расстройство сна и т.д.

При попадании в организм *очень больших количеств* сернистого иприта (летальные поражения) и при отравлении азотистым ипритом выявляется психомоторное возбуждение, судорожное действие ядов. Первоначально наблюдается сокращение отдельных групп мышц, начиная с жевательной мускулатуры, мышц головы и шеи. Затем в процесс вовлекаются мышцы туловища и конечностей. Приступы носят *характер эпилептических припадков*, но с преобладанием клонических компонентов. Азотистый иприт обладает значительно более выраженным возбуждающим действием на ЦНС, чем сернистый. Одновременно с поражением центральной нервной системы выявляются признаки действия вещества на вегетативную нервную систему и, прежде всего, на парасимпатический ее отдел. Эффекты развиваются в две стадии. Сначала наблюдаются признаки возбуждения холинэргических структур (саливация, слезотечение, брадикардия и др.), затем проявляется достаточно стойкое холинолитическое действие ядов. Азотистый иприт, кроме того, обладает слабым симпатолитическим и антигистаминным действием.

Расстройства **сердечно-сосудистой системы** проявляются рано наступающим снижением артериального давления, вследствие расширения периферических сосудов. В основе эффекта лежит парализующее влияние иприта на сосуды (паралич прекапилляров). Действие ипритов на сердце обусловлено влиянием вещества на систему блуждающего нерва. Первоначальное *холиномиметическое действие сменяется холинолитическим* (брадикардия, аритмия, сменяющаяся тахикардией). В последующем развиваются дистрофические изменения в сердечно-сосудистой системе.

Одной из характерных особенностей действия иприта является **глубокое нарушение обмена веществ**, в результате которого у лиц, перенесших интоксикацию, развивается истощение, описываемое как постипритная кахексия. **Нарушаются все виды обмена**, но главным образом страдает *белковый обмен*: синтетические процессы замедляются, увеличивается выделение продуктов распада белка, в моче повышается содержание азота, креатинина, фосфатов. Нарушения обмена веществ плохо поддаются лечению и могут служить причиной гибели пораженных.

Канцерогенез.

В настоящее время доказано мутагенное, канцерогенное и тератогенное действие ипритов. Так у рабочих, занятых на промышленных предприятиях, где они постоянно подвергаются воздействию иприта (как сернистого, так и азотистых), в 10 раз чаще развиваются опухоли легкого, чем у людей других профессий. Анализ историй болезни 1267 британских бывших военнослужащих (пенсионеров), подвергшихся в первой мировой войне отравлению ипритом, показал, что через 15 лет после воздействия среди них случаи смерти от рака легких были в два раза чаще, чем у неотравленных людей того же возраста.

Протокол затравки животного

<u>№</u>	<u>Симптомы поражения</u>	<u>Время</u>

Медицинские средства защиты и порядок их использования.

После проведения санитарной обработки целесообразно применение средств, направленных на дальнейшее обезвреживание ОБ, не всосавшегося во внутренние среды организма, на поверхности кожи, слизистой глаз, в просвете желудочно-кишечного тракта, и препаратов, облегчающих состояние пораженных.

Для дегазации иприта на коже человека рекомендуется применение 2 - 5% водных растворов хлораминов (моноклорамин Б и дихлорамин Б) или 5 - 15% спиртовых растворов этих веществ. Особенностью хлораминов является их способность "догонять" иприт всосавшийся в толщу кожи и дегазировать его. Также для дегазации иприта на коже могут применяться растворы соды, аммиака, едкого натра, марганцевокислого калия, перекиси водорода. В случае сильного зуда, сопровождающего ипритную эритему на нежных участках кожи, можно смазывать пораженные участки кожи 5% раствором ментола.

Для обработки слизистых глаз применяют 1 - 2% растворы двууглекислой соды или борной кислоты, 0,25 - 0,5% водные растворы монохлорамина, 0,02% раствор марганцевокислого калия. При резкой отечности век и явлениях конъюнктивита делают примочки из 2% раствора *хлорида кальция или содового раствора*. При светобоязни - вводят 1 - 2 капли 0,5% раствора пилокарпина; при сильных болях в конъюнктивальный мешок вводят 0,25 - 0,5% раствор дикаина или 2% раствор новокаина с адреналином.

Для обработки верхних дыхательных путей делают промывание носа и полоскание рта и глотки 0,5% раствором хлорамина, 2% раствором соды или 0,1 - 0,05% раствором марганцевокислого калия. При кашле назначают противокашлевые средства типа кодеина, дионина.

В случае попадания иприта в желудок необходимо вызвать рвоту и промыть желудок. Хорошие результаты дает промывание желудка 0,05% раствором *марганцевокислого калия*. Целесообразно ввести в желудок активированный уголь (25 г угля на 100 мл воды).

Для уменьшения явлений общерезорбтивного действия ядов рекомендуют внутривенное введение 30% раствора гипосульфита натрия в количестве 10 - 15 мл. При явлениях возбуждения центральной нервной системы рекомендуют седативные средства из группы производных барбитуровой кислоты или бензодиазепа в обычных дозах.

Ингибиторы синтеза белка, не образующие аддукты ДНК и РНК.

В настоящее время, с целью создания эффективных противоопухолевых препаратов, активно изучается группа полипептидных токсинов высших растений, действие которых обусловлено ингибированием синтеза белка в клетках млекопитающих. К ним относятся - абрин, модецин, кротин, рицин и др. - вещества, сходные по молекулярной массе, структуре и характеру биологического действия.

Рицин.

Рицин в большом количестве содержится в бобах клещевины обыкновенной (*Ricinus communis L*) (до 3%), откуда его и извлекают методом экстракции.

Физико-химические свойства. Токсичность.

Рицин - относится к классу лектинов - растительных гликопротеидов, агглютинирующих клетки млекопитающих в результате избирательного связывания с углеводными компонентами поверхности клеточной мембраны. Очищенный рицин представляет собой белый, не имеющий запаха, легко диспергируемый в воздухе и растворимый в воде порошок. Вещество малоустойчиво в водных растворах и при хранении постепенно теряет токсичность. При низких температурах водные растворы сохраняются достаточно долго.

Смертельная доза вещества для человека при приеме через рот составляет около 0,3 мг/кг. При ингаляции мелкодисперсного аэрозоля его токсичность значительно выше. Через неповрежденную кожу рицин не оказывает токсического действия.

Вещество легко проникает в организм через легкие, значительно хуже через желудочно-кишечный тракт. Взаимодействуя с клетками, формирующими альвеолярно-капиллярный барьер и слизистую ЖКТ, рицин повреждает их (местное действие). Попав в кровь, вещество распределяется в организме. Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо. Значительная его часть быстро фиксируется на поверхности

эритроцитов, клеток эндотелия, различных органов и тканей. Время пребывания несвязанной формы токсина в крови не превышает нескольких минут. Токсикант разрушается при участии протеолитических ферментов.

Признаки поражения проявляется, как правило, через сутки - трое после попадания вещества в организм. Проявления интоксикации складываются из картины местного и резорбтивного действия, в основе которого лежит цитотоксический и цитостатический эффекты, нарушение процессов метаболизма в клетках.

Механизм токсического действия

В токсическом действии рицина на клетки можно выделить **три периода**: фиксации токсина на мембране клеток, проникновения в клетку, повреждения клетки.

- 1). *Фиксация* рицина на мембране клеток осуществляется путем взаимодействия В-цепи молекулы с рецепторами, активно связывающими лектины.
- 2). *Проникновение* токсина, фиксировавшегося на поверхности мембраны в клетку, осуществляется путем эндоцитоза.
- 3). *Повреждение*. Внутри клетки молекула токсина разрушается с высвобождением А-цепи, которая и оказывает повреждающее действие.

Основной “точкой приложения” А-цепи рицина являются рибосомы. Как известно процесс трансляции - синтез полипептидных цепей на матрице информационной РНК согласно генетическому коду, осуществляется преимущественно на рибосомах. Рибосомы связываются с факторами элонгации (удлинения). В результате удлинение формируемых на рибосомах полипептидных цепей прекращается - нарушается синтез белка в клетке и она погибает.

Основные клинические проявления интоксикации

При заглатывании семян клещевины животными или людьми через 10-12 часов или позднее появляются признаки сильного раздражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, сильные боли в животе, приступы кишечной колики, профузный понос (часто с кровью). Позже развивается лихорадка, головная боль, цианоз кожных покровов, появляется чувство жажды, артериальное давление падает, пульс частый слабого наполнения, выступает холодный пот. В крайне тяжелых случаях на высоте интоксикации (на вторые - третьи сутки) наблюдаются судорожный синдром, признаки поражения печени (*желтуха*) и почек (альбуминурия, гематурия, уменьшение количества отделяемой мочи, вплоть до анурии). При смертельных интоксикациях летальный исход наступает, как правило, на 2 - 7 сутки.

Для несмертельного отравления клещевиной характерно затяжное течение, проявляющееся гипертермией, гиподинамией, заторможенностью, прогрессирующей слабостью, анорексией, поносом, истощением.

Пыль, образующаяся при переработке клещевины и других растений, содержащих токсичные лектины, может вызывать конъюнктивит, острый ринит, фарингит, хроническое воспаление бронхов. У пострадавших наблюдается слезотечение, головная боль, кашель, одышка со свистящим дыханием и т.д. При попадании порошкообразного рицина в глаза развивается воспалительный процесс, переходящий в тяжелый паноптальмит.

Характерно аллергизирующее действие рицина. Человек, однажды подвергшийся действию пыли, содержащей вещество, становится чувствительным к ничтожным количествам токсиканта.

Резорбтивное действие.

Проявляется выраженным нарушением проницаемости сосудов, изменениями со стороны системы крови, деструктивными процессами в печени, почках, миокарде. У отравленных обнаруживаются умеренный отек легких и кровоизлияния в легочную ткань, гидроторакс, экссудативный плеврит, отек мозга, асцит, выраженный геморрагический гастроэнтероколит, кровоизлияния во внутренние органы. В основе нарушения сосудистой проницаемости лежит повреждение эндотелиальных клеток, а также деструктивные изменения стенок сосудов.

У отравленных рицином, уже в первые часы после воздействия наблюдаются морфологические признаки активации ретикуло-эндотелиальных элементов печени в виде их гипертрофии и гиперплазии, затем отмечаются некротические изменения синусных клеток, а затем жировое перерождение и некроз гепатоцитов. В почках - в выделительных канальцах первого и второго порядка выражена дистрофия эпителия. В сердечной мышце выявляются признаки острого очагового миокардита.

В крови отмечается умеренный гемолиз, стойкий нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитоз, моноцитоз. Изменяются реологические свойства крови. Повышается уровень фибриногена в крови, активируется система превращения фибриногена в фибрин. *Складываются условия для диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.*

Рицин, как и другие лектины, действуя в малых дозах, является сильным митогеном, активирующим клеточное деление и, в частности, пролиферацию популяции Т-лимфоцитов в организме.

Контрольные вопросы

Перечислите вещества используемые для обезвреживания иприта на поверхности кожи, слизистой глаз, в просвете желудочно-кишечного тракта:
Выделите основные симптомокомплексы характерные для поражения рицином:
Укажите особенности механизма токсического действия рицина:

Медицинские средства защиты.

Помощь пораженным оказывается по общим правилам. Для ослабления местного действия рицина на догоспитальном этапе пораженным необходимо тщательно промыть глаза, обработать слизистые оболочки носоглотки и полости рта водой, раствором соды или физиологическим раствором. При пероральном отравлении с целью оказания помощи показано промывание желудка. При болях в глазах, по ходу желудочно-кишечного тракта показано назначение местных анестетиков. Поскольку токсический процесс развивается медленно имеется резерв времени для эвакуации пораженных в специализированные лечебные учреждения.

Специальные табельные средства медицинской защиты отсутствуют.

Тиоловые яды.

К тиоловым ядам относятся вещества, в основе механизма токсического действия которых лежит способность *связываться с сульфгидрильными группами*, входящими в структуру большого количества биологических молекул, среди которых структурные белки, энзимы, нуклеиновые кислоты, регуляторы биологической активности и т.д. Образование комплекса токсиканта с SH-группами биомолекул сопровождается их повреждением, нарушением функции, что и инициирует развитие токсического процесса.

К числу тиоловых ядов, прежде всего, относятся *металлы*: мышьяк, ртуть, цинк, хром, никель, кадмий и их многочисленные соединения. Сродство различных тиоловых ядов к разным соединениям, содержащим SH-группы, неодинаково. Неодинакова и токсикокинетика ядов. Этим объясняются различия токсичности веществ и особенности формирующегося токсического процесса.

Соединения мышьяка.

Мышьяксодержащие вещества широко используются в медицине, а также в качестве пестицидов (инсектицидов и гербицидов), осушителей в производстве изделий из хлопка, консервантов древесины, пищевых добавок в рацион некоторых животных и т.д. Хотя случаи массовых интоксикаций соединениями мышьяка в настоящее время редки, сохраняется потенциальная возможность таких инцидентов. Широкое применение мышьяксодержащих веществ в хозяйственной деятельности, их доступность, делают возможным их применение с террористическими целями.

На основе мышьяка в начале XX века были созданы высокотоксичные боевые отравляющие вещества.

Мышьяк (As).

Переходный элемент V группы периодической системы, металлоид, атомный номер 33, атомная масса 74,9. В природе встречается в виде минералов, примесей к рудам различных металлов. Способен взаимодействовать с углеродом, водородом, кислородом, хлором, серой и образовывать многочисленные соединения.

По особенностям строения и биологической активности соединения мышьяка подразделяют на 3 основные группы:

- а) **неорганические соединения трехвалентного (As^{+3} - арсениты)** (триоксид мышьяка, арсенит натрия, трихлорид мышьяка и т.д.) и **пятивалентного (As^{+5} - арсенаты)** мышьяка (пятиокись мышьяка, мышьяковая кислота и т.д.);

б) **органические соединения** (трехвалентного мышьяка – хлорсодержащие алкильные производные - метилдихлоарсин, этилдихлорарсин, дихлорвинилхлорарсин, трихлорвиниларсин и β-хлорвинилдихлорарсин - (люизит), адасит), (пятивалентного мышьяка – метиларсоновая кислота, диметиларсиновая кислота (какодиловая кислота);

в) **арсин** (AsH₃).

Наиболее токсичными являются арсин, хлорсодержащие органические соединения трехвалентного металла (люизит, этилдихлорарсин и др.), а также неорганические соединения трехвалентного мышьяка (арсенит натрия, триоксид мышьяка). Менее токсичны неорганические соединения пятивалентного мышьяка (арсенат натрия, пятиокись мышьяка). Органические соединения пятивалентного мышьяка (какодиловая кислота, метиларсоновая кислота и др.) по большей части относятся к числу малотоксичных соединений.

Контрольные вопросы

Дайте характеристику тиоловым ядам:
Какие вещества относятся к тиоловым ядам:
По особенностям строения и биологической активности соединения мышьяка подразделяют на группы:
Дайте характеристику тиоловым ядам:

Механизм токсического действия соединений мышьяка.

Основным объектом токсического воздействия в клетках является глутатион, *сульфгидрильные группы* которого в процессе реакции блокируются:

Отравление мышьяком сопровождается нарушением активности всех SH-содержащих молекул. А также токсикант активно связывается с липоевой кислотой, являющейся коэнзимом пируватоксидазного ферментного комплекса, регулирующего превращение пировиноградной кислоты (конечного продукта гликолиза) в активную форму уксусной кислоты (ацетил КоА), утилизируемую циклом Кребса. В результате в крови и тканях накапливается пировиноградная кислота (ацидоз), блокируется цикл трикарбоновых кислот - нарушаются процессы энергетического обмена в клетках различных органов.

Падение артериального давления, наблюдаемое при отравлении соединениями мышьяка, объяснено образованием относительно стойких связей As с SH-группами сосудистых рецепторов оксида азота.

Широкое представительство в организме SH-содержащих молекул и их большая роль в поддержании гомеостаза лежат в основе способности токсикантов действовать практически на все органы и системы, развиваются тяжелые воспалительно-некротические изменения в покровных, целый ряд функциональных нарушений со стороны ЦНС, печени, миокарда и т.д.

Способностью взаимодействовать с сульфгидрильными группами молекул и молекулярных комплексов, регулирующих процессы, лежащие в основе клеточного деления, можно объяснить и канцерогенное действие соединений мышьяка (по данным МАИР - мышьяк канцероген для человека).

Неорганические соединения мышьяка.

Арсенит натрия (NaAsO₂).

Хотя достаточно высокой токсичностью обладают все соединения мышьяка в качестве диверсионных агентов наибольшую опасность представляют *триоксид мышьяка (As₂O₃)*, *мышьяковистая кислота (HAsO₂)* и ее соли, в частности арсенит натрия.

Арсенит натрия (NaAsO₂) - белый порошок, умеренно растворимый в воде. Органолептически похож на поваренную соль. Достаточно стоек при хранении. Для людей смертельное количество вещества при приеме через рот составляет 30 - 120 мг. Смертельная доза триоксида As (As₂O₃) для человека 200 мг.

Около 90% попавшего в желудочно-кишечный тракт вещества абсорбируется. В виде аэрозоля возможно проникновение арсенита натрия через легкие.

После поступления в кровь вещество довольно быстро перераспределяется в органы и ткани. Наибольшее его количество определяется в печени, почках, коже (в последующем в её придатках - ногтях, волосах), легких и селезенке. Металл проникает через гематоэнцефалический барьер, однако концентрация его в головном мозге ниже, чем в других органах.

В большинстве органов содержание металла быстро падает (за 48 часов - в 10 - 60 раз). Исключение составляет кожа, где и через двое суток определяется большое количество мышьяка (до 30% от максимального уровня). Высокое сродство металла к коже и её придаткам объясняют большим содержанием сульфгидрильных белков (в частности *кератина*), с которыми As образует прочный комплекс.

Выделение As осуществляется главным образом с мочой. Большая его часть выводится из организма в форме монометиларсоновой и диметиларсиновой кислот.

В норме мышьяк определяется в моче в количестве 0,01-0,15 мг/л.

Острое пероральное отравление мышьяком сопровождается поражением желудочно-кишечного тракта, нервной системы, сердечно-сосудистой системы, системы крови, почек, печени.

При приеме через рот очень больших доз токсиканта развивается так называемая **“паралитическая форма”** отравления. Уже через несколько минут после воздействия яда появляются тошнота, рвота, боли в животе, профузный понос. Затем присоединяются болезненные тонические судороги, кожа приобретает цианотичный

оттенки. Через несколько часов возможен смертельный исход на фоне полной утраты сознания, расслабления мускулатуры тела, глубокого коллапса.

Чаще острое отравление характеризуется признаками тяжелого гастроэнтерита с постепенным развитием клиники. Первые симптомы появляются через полчаса - час после приема яда. Если мышьяк содержится в большом количестве пищи, начало заболевания может быть еще более отсрочено. Картина развивающегося отравления напоминает холеру. Основные симптомы поражения: чесночный или металлический привкус во рту, сухость и жжение слизистой губ и полости рта, сильная жажда, тошнота, дисфагия, боли в животе, рвота. Если в течение нескольких часов рвота не прекращается, в рвотных массах появляются следы крови. По прошествии нескольких часов (как правило около суток) присоединяется сильный понос, гематомезис. Развиваются признаки обезвоживания организма, гиповолемия, падение артериального давления, нарушение электролитного баланса. Сознание спутано, состояние напоминает делирий. На ЭКГ регистрируются тахикардия, удлинение интервала QT, изменение зубца T, желудочковая фибрилляция.

Количество отделяемой мочи снижается, в моче определяется белок, а через 2 - 3 суток и кровь. В крови выявляются лейкопения, нормо- и микроцитарная анемия, тромбоцитопения и т.д. Возможно развитие гемолиза.

Спустя несколько недель после воздействия мышьяка иногда развивается отсроченная нейропатия.

Галогенированные алифатические арсины.

Важнейшими представителями ОБТВ из группы органических производных мышьяка являются галогенированные алифатические арсины, такие как метил-, этилдихлорарсины, дихлорвинилхлорарсин и др. По своим токсическим свойствам эти вещества достаточно близки. Типичным представителем группы является боевое отравляющее вещество, относимое к группе "кожно-нарывных", β -хлорвинилдихлорарсин (люизит).

Люизит.

Свежеперегнанный люизит – бесцветная, умеренно летучая жидкость; при хранении через некоторое время приобретает темную окраску с фиолетовым оттенком. Запах люизита напоминает запах растертых листьев герани. Температура кипения +196,4°C, температура замерзания – 44,7°C. Относительная плотность паров люизита по воздуху равна 7,2. Люизит хорошо растворяется в органических растворителях, в жирах, смазках, впитывается в резину, лакокрасочные покрытия, пористые материалы. Вещество примерно в 2 раза тяжелее воды, в которой оно растворяется плохо. Растворившийся в воде люизит довольно быстро гидролизует с образованием хлорвиниларсеноксида, уступающего по токсичности исходному агенту. Слабые щелочи ускоряют гидролиз. Люизит легко окисляется всеми окислителями (йодом, перекисью водорода, хлораминами и т.д.) с образованием малотоксичной хлорвинилмышьяковой кислоты.

Попавший в окружающую среду люизит формирует *зоны стойкого химического заражения*. В зависимости от погодных условий вещество сохраняется на местности от суток (дождливая, теплая погода) до месяца (холодное время года).

Люизит в парообразном состоянии уже в концентрации 0,002 г/м³ вызывает раздражение глаз. LC_{t50} вещества при ингаляции составляет примерно 1,2 - 1,5 г мин/м³

при действии через кожу - около 100 г мин/м³. Повреждающая глаз токсодоза паров люизита составляет менее 0,3 г мин/м³, кожи - более 1,5 г мин/м³. При попадании люизита в желудочно-кишечный тракт смертельная доза для человека составляет 2 - 10 мг/кг.

Благодаря высокой растворимости в липидах люизит быстро всасывается через кожу и слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта в кровь и ею разносится по органам и тканям организма. Вещество легко преодолевает гистогематические барьеры, и проникает внутрь клеток через клеточные мембраны.

Спонтанно и при участии ферментативных систем вещество подвергается гидролизу, окислению, дегалогенированию, даелкилированию. В результате образуются многочисленные мышьяк-содержащие метаболиты, выделяющиеся из организма.

Основные проявления интоксикации.

Клиника поражения люизитом складывается из местного и резорбтивного действия яда.

Местное действие характеризуется воспалительно-некротическими изменениями и явлением раздражения тканей на месте аппликации.

Резорбтивное действие проявляется нарушением пластического и энергетического обмена в органах и тканях, структурными изменениями и гибелью клеток, с которыми взаимодействует токсикант (сосудистая система, нервная система, паренхиматозные органы).

Поражение органов дыхания.

Люизит в парообразном состоянии и в форме аэрозоля уже в низких концентрациях оказывает выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей. Пораженные ощущают першение и царапанье в горле, появляются чихание, насморк, кашель, слюнотечение, осиплость голоса. Объективно обнаруживаются гиперемия слизистых оболочек зева, гортани и носа и их отечность. При прекращении контакта с ОВ местные проявления через сутки - двое исчезают.

В более тяжелых случаях через час - полтора после воздействия развиваются прогрессирующие воспалительно-некротические изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов. Пораженные ощущают затруднение при дыхании, появляется кашель, отделяется гнойная мокрота с прожилками крови и обрывками некротизированной слизистой дыхательных путей. При аускультации выслушиваются сухие и влажные хрипы. Такая картина острой интоксикации сохраняется в течение нескольких недель. При действии в концентрациях, близких к смертельным, люизит вызывает развитие токсического отека. При этом воспалительно-некротические изменения дыхательных путей носят выраженный характер. При благоприятном течении изменения со стороны верхних дыхательных путей исчезают только через полтора - два месяца.

Поражение глаз.

При действии паров люизита в момент контакта появляются чувство жжения, боль в области глаз, слезотечение.

Легкая степень поражения органа зрения характеризуется симптомами катарального конъюнктивита (покраснение конъюнктивы, обильное слезотечение, светобоязнь). После прекращения действия токсиканта симптомы раздражения довольно быстро проходят.

При увеличении времени контакта или повышении концентрации паров ОВ наблюдается поражение средней степени тяжести: симптомы раздражения конъюнктивы

более выражены, наблюдаются отек конъюнктивы и век, развивается стойкий блефароспазм. В конъюнктиве появляются мелкоточечные кровоизлияния, постепенно катаральный конъюнктивит переходит в гнойный. Процесс может затянуться на несколько недель.

Действуя в более высоких концентрациях, яд вызывает развитие поражения тяжелой формы, при которой в процесс вовлекаются не только веки, конъюнктура, но и роговая оболочка глаза. В этих случаях, помимо симптомов описанных выше, через 5-8 ч появляются признаки помутнения роговицы. Через 10-14 дней кератит проходит, а через 20-30 дней наступает купирование местных проявлений.

При попадании в глаза люизита в капельно-жидком виде быстро развиваются выраженный отек всех тканей глаза, резкая гиперемия конъюнктивы, появляются кровоизлияния. Затем формируются очаги некроза роговицы. Процессу некротизации, кроме роговицы, подвергаются слизистая оболочка, подслизистая, клетчатка и мышцы глаза (панофтальмит). Такое поражение заканчивается потерей глаза.

Поражение кожи.

Действуя в капельно-жидком состоянии люизит быстро проникает в толщу кожи (в течение 3-5 мин). Скрытый период практически отсутствует. Сразу развивается явление раздражения: ощущаются боль, жжение на месте воздействия. Затем проявляются воспалительные изменения кожи, выраженность которых определяет степень тяжести поражения.

Сравнительно характеристика поражения кожи ипритом и люизитом (в жидком состоянии).

Характер действия ОВ	Люизит	Иприт
Растекание капель	Значительное	Более слабое
Время всасывания	5 мин	20-30 мин
Скрытый период	Отсутствует	4-6 ч
Эритема	Яркая, имеет четкие границы со здоровой кожей (появляется через 30 мин)	Неяркая (цвет семги), не имеет четких границ со здоровой кожей
Отек кожи	Резко выражен	Не выражен
Пузыри	Через 12-13 ч единичные, большие	Через 24 ч, сначала мелкие в виде ожерелья
Язва	Дно ярко-красное с мелкоточечными кровоизлияниями, может захватывать кожу и подлежащие ткани	Дно язвы бледное, глубина язвы меньшая
Максимум воспалительных изменений на месте поражения	Через 48 ч	Через 10-12 дней
Продолжительность течения	2-3 недели	6-8 недель
Пигментация вокруг поражения	Отсутствует (имеется шелушение)	Стойкая

Легкое поражение характеризуется появлением болезненной эритемы. Поражение средней степени тяжести приводит к образованию в течение нескольких часов поверхностного пузыря. Последний быстро вскрывается. Эрозивная поверхность эпителизируется в течение 1 - 2 недель. Тяжелое поражение - это глубокая, длительно незаживающая язва.

При поражении кожи парами люизита наблюдается скрытый период продолжительностью 4-6 ч, за которым следует период формирования разлитой эритемы прежде всего на открытых участках кожи. Действуя в высоких концентрациях вещество может вызвать развитие поверхностных пузырей. Заживление наступает в среднем через 8-15 дней. При защите органов дыхания смертельное поражение паробразным люизитом практически не возможно.

Поражение желудочно-кишечного тракта.

Поражение желудочно-кишечного тракта развивается при попадании люизита внутрь с зараженной водой или продовольствием и проявляется признаками тяжелого геморрагического гастроэнтерита. Почти сразу после воздействия появляются слюнотечение, тошнота, обильная и упорная рвота (рвотные массы с запахом люизита и примесью крови), боли в животе, понос. Пострадавшие угнетены, отказываются принимать пищу, теряют в весе. Смерть может наступить в течение 2 - 3 суток после приема токсиканта. При введении в желудок очень большого количества люизита (несколько смертельных доз) летальный исход наблюдается в первые часы интоксикации. При вскрытии обнаруживаются воспалительно-некротические изменения слизистой оболочки, подслизистого слоя по ходу пищеварительного тракта, глубокие язвы, достигающие до мышечного слоя в пищеводе или даже серозной оболочки в желудке. При несмертельном отравлении выздоровление происходит медленно.

Функциональные нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта в форме тошноты, рвоты, поноса наблюдаются также и при иных способах аппликации вещества (ингаляционном, накожном) и являются проявлениями резорбтивного действия яда.

Резорбтивное действие.

При тяжелых поражениях люизитом, одновременно с местными проявлениями, независимо от места аппликации, развиваются симптомы, обусловленные резорбтивным действием яда. Отравленные вялы, отказываются от пищи, рефлексы ослаблены. *Состояние угнетения отмечается на протяжении всего периода интоксикации.* Перед смертью не реагируют на раздражители (корнеальный рефлекс сохраняется до наступления смерти).

*Люизит является, прежде всего, **сосудистым ядом*** (как и другие соединения трехвалентного мышьяка). Наиболее характерно прогрессирующее падение артериального давления. Снижение давления крови наблюдается и в случае легких поражений, заканчивающихся выздоровлением. При этом расстройства сердечной деятельности выражены слабо и характеризуются учащением или замедлением частоты сердечных сокращений.

Люизит вызывает усиление проницаемости сосудов (артериол и капилляров). Под влиянием токсиканта происходит выход жидкой части крови в серозные полости и межклеточное пространство тканей. Развивается отек легких, гидроторакс, гидроперикард и т.д.

В тяжелых случаях нарушение проницаемость сосудов выражено столь значительно, что это приводит к кровоизлияниям во внутренние органы (легкие, почки,

сердечную мышцу, под эндокард и т.д.), сначала точечным, а затем и обширным. Происходит *сгущение крови*, при котором возрастает ее вязкость. Смерть наступает на высоте сгущения крови.

Уже в ближайшие часы после воздействия в крови увеличивается количество эритроцитов, гемоглобина; через 4 - 6 часов эти изменения достигают максимума. В начальном периоде интоксикации развивается лейкоцитоз, который в тяжелых случаях перерастает в лейкопению. Развитие выраженной лейкопении, лимфо- и эозинопении рассматривается как плохой прогностический признак. Выраженность изменений со стороны системы крови зависит от дозы вещества, а также от интенсивности воспалительного процесса на месте его аппликации.

При затяжном течении отравления снижение массы тела, потеря аппетита и адинамия свидетельствуют о нарушении обмена веществ. Особенно страдает углеводный обмен (отмечается повышение содержания сахара, пировиноградной и молочной кислот в крови). В результате накопления кислых продуктов в крови наблюдается сдвиг кислотно-основного состояния. Развивается метаболический ацидоз. Признаком нарушения жирового обмена является гипохолестеринемия. В более позднем периоде интоксикации (3 - 10 сутки) на первый план выступают изменения белкового обмена (повышается содержание продуктов распада белка - общего азота, азота мочевины, в моче и т.д.).

При вскрытии выявляются дегенеративные изменения паренхиматозных органов (жировая дистрофия, некроз паренхимы, перерождение эпителия). Отчетливо выражены дистрофические изменения нервных клеток различных отделов ЦНС, солнечного сплетения и т.д. в виде вакуолизации, сморщивания, пикноза ядер, кариорексиса.

Таким образом, для резорбтивного действия люизита характерными являются сосудистые расстройства, а также дегенеративные изменения со стороны клеток нервной системы и паренхиматозных органов.

Контрольные вопросы

Выделите основные симптомокомплексы характерные для поражения мышьяком:
Укажите основные физические свойства люизита и значение валентности мышьяка:
Обоснуйте влияние основных химических свойства на высокую проницаемость и токсичность люизита:
Особенности ингаляционного поражения люизитом:

Особенности поражения кожи люизитом:
Укажите особенности резорбтивного поражения люизитом:
Укажите основные моменты в механизме токсического действия люизита:

Галогенированные ароматические арсины.

Высокотоксичным представителем группы ароматических арсинов является фенилдихлорарсин. Поскольку в структуру токсиканта входит арильный радикал вещество, помимо свойств, присущих всем галогенированным органическим производным трехвалентного мышьяка (люизиту), обладает сильно выраженным раздражающим действием. Плотность пара (по воздуху) 7,7. Температура кипения 252-255⁰С. Скорость гидролиза высокая. Запах отсутствует.

Средняя концентрация органолептического определения (раздражение носоглотки) 0,0009 г/м³.

Среднесмертельная доза (ингаляционно) 2,6 г мин/м³

Средненепереносимая доза (рвотное действие) 0,016 г мин/м³

Средненепереносимая доза (кожно-нарывное действие) 1,8 г мин/м³

Действие на кожу и глаза. (на глаза - немедленное; на кожу - отсрочено на 30 мин - 1 час). Резорбтивное действие (см. люизит)

Медицинские средства защиты.

Средства, применяемые при отравлениях мышьяксодержащими веществами, представлены препаратами трех групп:

1. Препараты для обезвреживания мышьяка, не всосавшегося во внутренние среды организма, на поверхности кожи, слизистой глаз, в просвете желудочно-кишечного тракта;
2. Лечебные антитоды;
3. Средства симптоматической и патогенетической помощи пострадавшим.

Средства для обезвреживания мышьяка на покровных тканях. При попадании капельно-жидкого ОВ на кожу или одежду в первые 5-10 мин производят частичную санитарную обработку с помощью содержимого индивидуального противохимического пакета. Помимо содержимого ИПП, для обезвреживания мышьяка на поверхности кожи могут быть использованы вещества, которые окисляют, хлорируют или приводят к гидролизу его соединения. Дегазирующие свойства окислителей основаны на превращении трехвалентного мышьяка, входящего в состав люизита, в пентавалентный, и снижении, в связи с этим, токсичности образующихся соединений. В качестве окислителей могут быть использованы растворы 5% монохлорамина, 5% марганцовокислого калия в 5% уксусной кислоте, 5-10% раствор йода, 40% гидропирита (перекис мочевины).

Для ослабления поражений кожи люизитом в виде мази применяют комплексообразователи из группы дитиолов: 3,5% или 5% мазь 2,3-димеркаптопропанола под названием "дикаптол" или 30% мазь унитиола.

При поражении глаз люизитом необходимо промыть глаз водой либо 0,25% раствором хлорамина и ввести в конъюнктивальный мешок на 1 - 2 минуты 30% мазь унитиола (затем глаз опять промыть).

При поражении слизистых оболочек дыхательных путей необходимо провести обмывание слизистой растворами 0,05% KMnO_4 , 0,25 - 1% хлорамина.

При попадании соединений мышьяка с зараженной водой или пищей необходимо обильно промыть желудок и пищевод раствором марганцовокислого калия (0,05% раствор). После этого следует назначить внутрь 5 мл 5% раствора унитиола.

Специфические противоядия соединений мышьяка.

Весьма эффективным оказался "Британский антилюизит" (БАЛ). Под влиянием БАЛ скорость выведения мышьяка из организма отравленных с мочой увеличивается в 5 - 10 раз, особенно в первый день после воздействия токсиканта. Терапевтический эффект БАЛ при отравлении люизитом и другими соединениями мышьяка обусловлен его способностью реагировать не только со свободными токсикантами, циркулирующими в крови (химический антагонизм), но и с мышьяком, который уже успел связаться с сульфгидрильными группами в тканях. Вследствие этого БАЛ не только предотвращает токсическое действие яда на биомолекулы, но и восстанавливает их физиологическую активность (биохимический антагонизм).

БАЛ рекомендуют применять внутримышечно в виде 5 - 10% раствора в масле из расчета 2 - 3 мг/кг.

Однако вещество высокотоксично (непереносимая доза для человека, вызывающая тошноту, рвоту, головокружение и т.д. - около 5 мг/кг) и плохая растворимость в воде (и, следовательно, невозможность внутривенного способа введения).

В нашей стране был разработан антидот - *унитиол*, тоже относящийся к группе дитиолов, лишенный недостатков БАЛ. Это вещество хорошо растворимо в воде. Унитиол взаимодействует в крови и тканях отравленного и со свободным люизитом, и с ядом, уже связавшимся с молекулами-мишенями. Комплекс “люизит-унитиол”, называемый *тиоарсенитом*, малотоксичен, хорошо растворим в воде, и легко выводится из организма с мочой. Под влиянием унитиола у отравленных нормализуется состояние сердечно-сосудистой системы и системы крови: восстанавливается уровень кровяного давления. Коллапс и сгущение крови, как правило, не развиваются. Отмечается нормализация биохимических показателей. Лечебная эффективность антидота определяется сроками начала лечения. Наилучшие результаты наблюдались при введении вещества в течение первых 0,5 - 1 час после отравления мышьяком. Однако введение унитиола и через 4 - 6 часов после отравления обеспечивает выживание.

Унитиол выпускается в ампулах по 5 мл 5% водного раствора. Поскольку, после введения, унитиол определяется в крови в течение лишь 5 часов, при отравлениях соединениями мышьяка, его вводят подкожно или внутримышечно по следующей схеме: в 1-е сутки – по 1 ампуле 4-6 раз с интервалом 4-6 ч; во 2-3-и сутки – по 1 ампуле 2-3 раза с интервалом 8-12 ч; в последующие 4-5-е сутки – по 1 ампуле в сутки.

При оказании медицинской помощи отравленным мышьяксодержащими веществами, следует широко использовать и симптоматические средства терапии. Важнейшей является борьба с развивающейся острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Контрольные вопросы

Укажите препараты используемые для обезвреживания люизита на коже:
Укажите схему применения унитиола:
Первая помощь в очаге при поражении кожноарывными ОВ:

3. Механизм действия, патогенез и проявления токсического процесса при поражении токсичными модификаторами пластического обмена (диоксины, полихлорированные бифенилы). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.

Токсичные модификаторы пластического обмена.

В группе ОБТВ к числу токсичных модификаторов пластического обмена принадлежат полигалогенированные ароматические углеводороды (ПАУ), среди которых наибольшей биологической активностью обладают диоксин и диоксиноподобные вещества. Вероятность острого поражения ПАУ в ходе военных конфликтов невелика, но их достаточно высокая токсичность, стойкость в окружающей среде, способность к длительной материальной кумуляции, а также особенности развивающегося токсического процесса, позволяют отнести эти соединения к числу высокоопасных и требующих к себе особого внимания.

Хлорированные соединения могут образовываться при взаимодействии хлора с ароматическими углеводородами в кислородной среде, в частности, при хлорировании питьевой воды. А также при термическом разложении различных химических продуктов, сжигании осадков сточных вод и других отходов, металлообрабатывающая и металлургическая промышленность, выхлопные газы автомобилей, возгорание электрического оборудования, лесные пожары, и, наконец, производство и широкое применение некоторых видов пестицидов, прежде всего галогенпроизводных феноксиуксусной кислоты (2,4-дихлорфеноксиуксусной и 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислот).

Диоксины.

Разнообразие химической структуры диоксинов определяется типом галогена (хлор или бром), числом его атомов в молекуле и возможностью изомерии (положение галогенов в молекуле). В настоящее время насчитывается несколько десятков семейств этих ядов, а общее число соединений превышает 1 тысячу.

2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (ТХДД - "диоксин") самый токсичный представитель группы. Вещество в относительно большом количестве образуется как побочный продукт в процессе синтеза трихлорфеноксиуксусной кислоты и трихлорфенола.

Диоксин представляет собой кристаллическое вещество с температурой кипения - 305° С. Хорошо растворяется в органических растворителях, особенно в хлорбензоле. В воде не растворим. Отличается высокой липофильностью. Способность к испарению крайне низка. Вещество отличается необычайной стойкостью, накапливается в объектах внешней среды, организмах животных, передается по пищевым цепям. Во внешней среде диоксины абсорбируются на органических, пылевых и аэрозольных частицах, разносятся воздушными потоками, поступают в водные экосистемы. В донных отложениях стоячих водоемов яд может сохраняться десятки лет. В почве возможна медленная микробная деградация диоксина. Яд отнесен к числу "суперэкоотоксикантов".

Основные пути поступления диоксинов в организм - с зараженной пищей и ингаляционно в форме аэрозоля. После поступления в кровь вещества распределяются в органах и тканях. Значительная часть токсикантов кумулируется в тканях богатых липидами и, прежде всего, в жировой. Даже через 15 лет после окончания химической войны содержание диоксина в жировой ткани жителей ряда районов Вьетнама было в 3-4 раза выше, чем у жителей Европы и США.

Вещество медленно метаболизирует в организме, в основном в печени и почках, при участии цитохром-Р450-зависимых оксидаз. Диоксин - *один из самых мощных индукторов микросомальных ферментов*. С этим свойством вещества связывают механизм его токсического действия на организм. У человека период полувыведения составляет 2120 дней.

Механизм токсического действия полигалогенированных ароматических углеводов.

Токсическое действие полигалогенированных ароматических углеводов в настоящее время во многом связывают с их чрезвычайно высокой активностью, как индукторов ферментов *гладкого эндоплазматического ретикулума* печени, почек, легких, кожи и других органов (микросомальных ферментов), участвующих в метаболизме чужеродных соединений и некоторых эндогенных веществ. Его эффективная доза составляет 1 мкг/кг массы (в подавляющем большинстве случаев другие ксенобиотики проявляют свойства индукторов данной группы энзимов, действуя в значительно больших дозах - более 10 мг/кг).

Вещества взаимодействуют с **цитозольными белками-регуляторами активности генов**, отвечающих за синтез микросомальных ферментов. В норме, при поступлении ксенобиотиков в организм, а затем и в клетки (печени, почек и т.д.), они образуют в цитоплазме комплексы с белками-регуляторами, которые мигрируют в ядро клетки, где, взаимодействуя с ДНК, вызывают дерепрессию регуляторных генов и, тем самым, активирует синтез того или иного энзима. Индукция, вызываемая полициклическими углеводородами не сопровождается выраженной пролиферацией гладкого эндоплазматического ретикулума, но существенно возрастает активность Р-450-зависимых монооксигеназ, УДФГ-трансферазы, гидроксилаз и других энзимов.

Поскольку диоксин и диоксиноподобные вещества длительное время сохраняются в организме, наблюдается стойкая индукция микросомальных энзимов. При этом существенно изменяется не только скорость, но и характер биопревращений разнообразных чужеродных веществ, поступающих в организм (ксенобиотиков) и целого ряда эндогенных (прежде всего липофильных) биологически активных веществ, метаболизируемых при участии этой группы энзимов. В частности, существенно модифицируется метаболизм стероидов, порфиринов и каротиноидов, к числу которых относятся многие гормоны, витамины, коферменты и структурные элементы клеток.

Стойкая активация диоксином биопревращения некоторых ксенобиотиков, поступающих в организм с водой, продовольствием, вдыхаемым воздухом, может приводит к усиленному образованию реактивных промежуточных метаболитов и вторичному поражению ими различных органов и тканей. Модификация обмена стероидов (андрогенов, эстрогенов, анаболических стероидов, кортикостероидов, желчных кислот), порфиринов (простетические группы гемопротеинов, цитохромы, витамин В₁₂ и т.д.), каротиноидов (витамины группы "А"), как известно, сопровождается

выраженным нарушением обмена веществ. И тот и другой эффект, в сочетании, проявляются клинической картиной вялотекущего токсического процесса.

Основные проявления интоксикации

Характерна большая отсроченность в развитии токсических эффектов диоксина. В клинике смертельного поражения вначале преобладают симптомы общей интоксикации (истощение, анорексия, общее угнетение, адинамия, эозинопения, лимфопения, лейкоцитоз с нейтрофилезом). Позднее присоединяются симптомы органоспецифической патологии: поражение печени, тканей иммунокомпетентных систем, проявления панцитопенического синдрома и др. Характерным признаком интоксикации являются отеки. Жидкость накапливается в подкожной клетчатке сначала вокруг глаз, затем отеки распространяются на лицо, шею, туловище. Характерны тяжелейшие терминальные отеки, в основном подкожной локализации, однако жидкость обнаруживается также в грудной, брюшной полостях, полости перикарда. Иногда наблюдается умеренный отек легких.

При несмертельных острых поражениях людей веществом токсический процесс растягивается на годы.

Проявления интоксикации характеризуются нарушением обмена веществ, патологическими изменениями энтодермальных и эктодермальных тканей (поражение эпителия желудочно-кишечного тракта и печени, кожи и придатков кожи), атрофией лимфоидной ткани, нарушениями функций нервной системы и эндокринных желез (щитовидной, поджелудочной, половых желез).

За период диоксиновой болезни отравленные теряют в весе до 1/3 массы тела. Этому способствует выраженная анорексия, резкое сокращение потребления воды.

У отравленных легкой степени людей наиболее ранним и наиболее частым признаком поражения является трансформация клеток сальных желез с формированием "хлоракне". *Нередко это единственный эквивалент токсического воздействия диоксином.* Вначале на коже лица с нижней и наружной стороны глаз, а также на непокрытой волосами коже за ушами появляется мелкая сыпь и зуд (у пострадавших в Южном Вьетнаме это происходило в течение первых 6 месяцев после поражения). Затем волосяные фолликулы расширяются, их содержимое темнеет. Кожа носа и подбородка чаще остается непораженной. Появление хлоракне на коже щек, лба, шеи, гениталий, плеч, груди, спины свидетельствует о более тяжелом поражении. Минимальный срок сохранения развившихся хлоракне - 10 лет. Через 15-20 лет после поражения признаки хлоракне в активной форме или в виде остаточных рубцов выявляются приблизительно у четверти людей, имевших хлоракне в течение первого года. Одной из причин развивающегося эффекта считают глубокое нарушение обмена липидов и жирорастворимых веществ у отравленных, в частности витамина А и др.

Помимо хлоракне развивается чешуйчатая метаплазия кератиноцитов, проявляющаяся гиперкератозом кожи стоп и ладоней, гипоплазия и деформация ногтей (разрушаются ногти на пальцах рук и ног), выпадают волосы и ресницы. Развивается стойкий блефарит.

Важным проявлением интоксикации является *поражение печени*: жировое перерождение, очаговый центрлобулярный некроз, пролиферация эпителия желчных путей и желчного пузыря. Гистохимически выявляется полное подавление АТФ-азной активности гепатоцитов, что свидетельствует о повреждении плазматической мембраны

клеток печени. Нарушается обмен жирорастворимых витаминов, порфириновый обмен. Развивается гипербилирубинемия.

Характерно иммунотоксическое действие диоксина. При этом количество лимфоцитов в периферической крови у взрослых людей изменяется мало, однако резко падает содержание α , β , γ -глобулинов, подавляются реакции клеточного иммунитета.

Нарушения со стороны центральной нервной системы проявляются выраженной депрессией. Пораженный становится вялым, малоподвижным. Характерны сонливость, головная боль, пробелы в памяти. Возможны суицидные попытки.

Неблагоприятной особенностью токсического действия диоксинов является наличие "отложенных эффектов", когда симптомы поражения развиваются спустя год и более после воздействия яда.

Диоксин обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием. Так, у жителей Южного Вьетнама, проживающих на не зараженных территориях, частота самопроизвольных абортов возросла в 2,2-2,9 раз, частота врожденных пороков развития - в 12,7 раз.

Специалистами МАИР (международная ассоциация исследований рака) диоксин отнесен к числу соединений, канцерогенных для человека.

Контрольные вопросы

Дайте общую характеристику токсичных модификаторов пластического обмена:
Укажите путь проникновения диоксина в организм:
Сгруппируйте основные симптомы поражения диоксином:

Полихлорированные бифенилы (ПХБ).

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) – это класс синтетических хлорсодержащих полициклических соединений.

Хлор может замещать атомы водорода при любом атоме углерода. ПХБ при остром воздействии обладают сравнительно низкой токсичностью. Сравнительное изучение изомеров показывает, что хлорзамещенные в мета- и параположении более токсичны.

Средняя смертельная доза колеблется в интервале от 0,5 до 11,3 г/кг.

ПХБ широко использовались при производстве электрооборудования, в частности трансформаторов и усилителей, а также в качестве наполнителей при производстве красителей и пестицидов, смазочных материалов для турбин, для производства гидравлических систем, текстиля, бумаги, флуоресцентных ламп, телевизионных приемников и др. Такое широкое использование ПХБ было обусловлено их высокой термостойкостью, химической стабильностью, диэлектрическими свойствами, что позволяло применять вещества для производства изделий, в которых применение других охлаждающих агентов было сопряжено с высокой опасностью взрывов или воспламенения.

В организм ПХБ могут проникать через кожу, легкие и желудочно-кишечный тракт. На производстве основной способ поступления веществ - через кожные покровы, в то время как в повседневной жизни большее количество веществ поступает в организм с контаминированной пищей.

Попав в кровь, вещества быстро накапливаются в печени и мышцах, откуда, затем, перераспределяются в жировую ткань.

ПХБ метаболизируют в основном в печени с образованием гидроксированных фенольных соединений, через промежуточный продукт - *ареноксид*. Основные пути выведения: с желчью в содержимое кишечника и через почки с мочой.

Как и диоксины ПХБ являются индукторами Р-450-зависимых оксидаз смешанной функции в печени, легких и тонком кишечнике. Их введение в организм сопровождается усилением метаболизма других ксенобиотиков.

Степень депонирования веществ в тканях зависит от строения изомеров, пути и продолжительности проникновения их в организм, а также от пола, возраста, привычек человека (прием алкоголя). Период полувыведения из организма колеблется от 6 - 7 до 33 - 34 месяцев.

Проявления интоксикации ПХБ чрезвычайно напоминают эффекты, развивающиеся при отравлении диоксинами. Подострые и хронические воздействия приводят к развитию *многообразных эффектов*: прогрессирующему падению веса, хлоракне, выпадению волос, отекам, инволюции тимуса и лимфоидной ткани, гепатомегалии, угнетению костного мозга, нарушению репродуктивных функций.

В действующих дозах вещества вызывают понижение веса иммунокомпетентных органов, включая селезенку, тимус, лимфатические узлы. Функциональное состояние иммунной системы не однозначно: при действии высоких доз ПХБ. отмечается иммуносупрессивное (снижением уровня антител, особенно IgA, IgM), а малых - активирующее (повышение уровня IgG) действие. Отмечается мутагенное и канцерогенное действие ПХБ.

Медицинские средства защиты.

Поскольку клиника острого поражения веществами развивается крайне замедленно, факт воздействия веществами как правило остается незамеченным. Основная задача медицинской службы, в случае появления признаков поражения сводится к организации тщательного наблюдения за состоянием здоровья, выявлению пораженных с признаками заболевания, снижающими их работоспособность, и их своевременной госпитализации.

Специфические антагонисты (антидоты) токсического действия полигалогенированных ароматических углеводородов отсутствуют.

Контрольные вопросы

Табельные антитоды, используемые при поражении ОВ раздражающего действия, особенности их применения:
Для прерывания афферентной ноцицептивной импульсации применяют:
Из препаратов подавления ноцицептивного чувства используют:
Для прерывания эфферентной импульсации используется:

Мероприятия медицинской защиты при поражении веществами цитотоксического действия

Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения;
- участие медицинской службы в проведении химической разведки; 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 профилактические медицинские мероприятия:

- проведение частичной санитарной обработки (использование ИПП) в зоне химического заражения;
- проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации.

Специальные лечебные мероприятия:

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

Задача №

Диагноз:

Медико- тактическая характеристика очага:

Индикация:

Вид гипоксии

Этапное лечение:

Дегазация:

«ТОКСИЧНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ».

практическое занятие

Время:	4 часа
Изучаемые учебные вопросы:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Перечень и классификация нейротоксикантов в соответствии с механизмом их действия. 2. Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении судорожными агентами (бициклические эфиры карбоновых кислот и кислот фосфора, полихлорированные инсектициды с циклогексановым или бициклопентановым фрагментом). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации. 3. Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении ГАМК-ергических механизмов (столбнячный токсин, производные гидразина). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации. 4. Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении веществами паралитического (ботулотоксин, тетродотоксин, сакситоксин) и седативно-гипнотического действия (барбитураты, бензодиазепины, оксид азота, эфиры, спирты, алифатические и циклические углеводороды, галогенированные углеводороды и эфиры, опиаты). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации. 5. Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении: психодислептиками (производными лизергиновой кислоты, амфетамина, псилоцибина, гликолатов, диссоциативных анестетиков фенциклидинового ряда, галлюциногенных каннабинолов), веществами, вызывающими органические повреждения нервной системы (талий и др.). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.
Литература:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник/под ред. С.А. Куценко. – Спб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. 2. Каракчиев Н.Н. Военная токсикология и защита от ядерного и химического оружия: Учебное пособие для мединституты/Под ред. В.И. Артамонова. – Т.: Медицина, 1998. 3. Бадюгин И.С., Каратай М.С., Константинова Т.К. Экстремальная токсикология: руководство для врачей/Под ред. Е.А. Лужникова. ГЭОТАР – Медиа, 2006. 4. Рекомендации по организации оказания медицинской помощи населению при возникновении очагов химического поражения сильнодействующими ядовитыми веществами. – Москва, 1990.

Нейротоксичность - это способность химических веществ, действуя на организм, вызывать нарушение структуры и/или функций нервной системы. Она может быть следствием прямого, или опосредованного повреждением других органов, действия токсикантов на нервную систему. Поэтому практически любая острая интоксикация в той или иной степени сопровождается нарушениями функций нервной системы. Тем не менее выделяют группу веществ, обозначаемых как нейротоксиканты.

К числу нейротоксикантов относят вещества, для которых порог чувствительности нервной системы (отдельных её гистологических и анатомических образований) существенно ниже, чем других органов и систем, и в

основе интоксикации которыми лежит поражение именно нервной системы. Токсический процесс, развивающийся в результате действия нейротоксикантов, проявляется нарушением механизмов нервной регуляции жизненно важных органов и систем, а также памяти, мышления, эмоций, поведения и т.д.

1. Перечень и классификация нейротоксикантов в соответствии с механизмом их действия.

В основе токсического действия нейротоксикантов может лежать повреждение любого структурного элемента нервной системы путем модификации пластического и энергетического обмена, нарушения генерации, проведения нервного импульса по возбудимым мембранам, передачи сигнала в синапсах.

Нейротоксиканты можно разделить на две группы:

1. Вызывающие преимущественно функциональные нарушения со стороны центрального и периферического отделов нервной системы.
2. Вызывающие органические повреждения нервной системы.

Вещества *первой группы* даже при острых смертельных отравлениях, не вызывают видимой альтерации нервной ткани. Для веществ *второй группы*, напротив, характерно токсическое действие, сопровождающееся, прежде всего деструктивными изменениями в отделах ЦНС и ПНС.

Поражения токсикантами первой группы вызывают при остром воздействии тяжелые нарушения нервной регуляции функций жизненно важных органов и систем характеризуются большим числом смертельных исходов, а в структуре санитарных потерь преобладают тяжело пораженные, требующие оказания помощи по жизненным показаниям. ОВТВ, обладающие такими свойствами, по большей части относятся к **веществам смертельного действия**.

В основе клиники поражения другими нейротоксикантами лежит преимущественно нарушение функций высшей нервной деятельности. Для основных представителей этой подгруппы характерно более чем тысячекратное различие доз, вызывающих нарушение трудоспособности и смерть. Поэтому, в очагах поражения формируются преимущественно транзиторные токсические реакции и легкие формы отравления, не совместимые с выполнением поставленных задач. Случаи смертельного поражения встречаются редко. Такие вещества относятся к **временно выводящим** из строя ОВТВ.

Токсичность некоторых отравляющих веществ (по В.В. Мясникову, 1989)

Наименование	Поражение через органы дыхания	
	LC ₅₀ г мин/м ³	IC ₅₀ г мин/м ³
VX	0,035	0,005
Зоман	0,05	0,025
Зарин	0,1	0,055
BZ	110,0	0,11

Из числа представленных веществ VX, зоман, зарин относятся к первой подгруппе, BZ, ДЛК - ко второй.

Большинство промышленных токсикантов, пестицидов, лекарственных средств (применение которых возможно в качестве диверсионных агентов), занимают

промежуточное положение между смертельно действующими отравляющими веществами и временно выводящими из строя.

Вещества, вызывающие преимущественно функциональные нарушения со стороны нервной системы.

Наиболее токсичные представители рассматриваемой группы первично повреждают механизмы проведения и передачи сигнала в нервной ткани, т.е. относятся к веществам, вызывающим преимущественно функциональные нарушения со стороны центрального и периферического отделов нервной системы.

Как хорошо известно, распространение сигнала по нервному волокну имеет электрическую природу. Достигнув нервного окончания (пресинаптические структуры), электрический сигнал вызывает высвобождение химического вещества (нейромедиатора), которое, диффундируя через пространство, отделяющее нервное окончание от поверхности иннервируемой клетки (синаптическая щель), действует на селективные рецепторы (постсинаптические) и вызывает их возбуждение. Возбуждение рецептора приводит к изменению потенциала постсинаптической мембраны. Таким образом, вызывается ответная реакция клетки, находящейся под контролем нейрона. Нейромедиатор, выделившийся в синаптическую щель, не только взаимодействует с постсинаптическими рецепторами, но и подвергается либо энзиматическому расщеплению, либо обратному захвату пресинаптическими структурами. Находящийся в синаптической щели нейромедиатор также взаимодействует с пресинаптическими рецепторами, возбуждая их, и по механизму обратной связи прерывает дальнейший выброс и активирует обратный захват.

Для передачи нервного импульса в синапсах в качестве медиаторов нейроны используют различные химические вещества. Нейромедиаторы синтезируются в пресинаптических структурах и находятся здесь в связанной форме, главным образом в специальных клеточных органеллах, так называемых синаптических везикулах.

В настоящее время в ЦНС и на периферии идентифицировано более 17 типов регуляторных систем (классифицируемых по строению нейромедиатора), на которые воздействуют, в том числе, и токсиканты. Среди них: холинэргическая (мускариночувствительная, никотиночувствительная), ГАМК-эргическая, глутаматэргическая, глицинэргическая, адренэргическая, дофаминэргическая, серотонинэргическая, опиоидная, пептидэргическая, гистаминэргическая, пуринаэргическая и т.д.

В основе действия токсикантов на передачу нервного импульса лежат следующие механизмы:

- влияние на синтез, хранение, высвобождение и обратный захват нейромедиатора;
- непосредственное действие на селективные рецепторы;
- изменение сродства рецепторных структур к нейромедиаторам;
- изменение скорости синтеза, разрушения и распределения рецепторов в тканях;
- модификация состояния механизмов сопряжения между рецептором и эффекторной системой клеток.

Среди отравляющих и высоко токсичных веществ, относящихся к числу нейротоксикантов, **вызывающих преимущественно функциональные нарушения**, можно выделить две основные подгруппы:

1. Нервно-паралитического действия;
2. Психодислептического действия.

ОВТВ нервно-паралитического действия.

К числу ОВТВ нервно-паралитического действия можно отнести:

1. Фосфорорганические соединения (зарин, зоман, VX, фосфакол, армин, карбафос, дихлофос и др.);
2. Производные карбаминовой кислоты (пропусксор, альдикарб, диоксакарб и др.);
3. Бициклофосфаты (бутилбициклофосфат, изопропилбициклофосфат и др.);
4. Производные гидразина (гидразин, диметилгидразин и т.д.)
5. Сложные гетероциклические соединения (тетродотоксин, сакситоксин, норборнан и др.);
6. Белковые токсины (ботулотоксин, тетанотоксин).

Классификация нервно-паралитических ОВТВ в соответствии с особенностями их токсического действия на организм.

По основному проявлению тяжелой интоксикации	По скорости формирования токсического процесса
1. Судорожного действия: ФОС, карбаматы, бициклофосфаты, норборнан, тетанотоксин, гидразиноиды	1. Быстрого действия (скрытый период - минуты): ФОС, карбаматы, бициклофосфаты, норборнан, сакситоксин, тетродотоксин, гидразиноиды
2. Паралитического действия: сакситоксин, тетродотоксин, ботулотоксин.	2. Замедленного действия (скрытый период - часы-сутки): ботулотоксин, тетанотоксин

Контрольные вопросы

Дайте определение нейротоксичности:
Что лежит в основе токсического действия нейротоксикантов:
На какие группы можно разделить нейротоксиканты:
Функциональные нейротоксиканты можно разделить на:

Укажите классификацию нервно-паралитических АОХВ по основному проявлению тяжелой интоксикации и по скорости формирования токсического процесса:

Судорожный синдром является следствием действия веществ на центральную нервную систему. Механизмы, посредством которых токсиканты вызывают судороги, могут быть классифицированы исходя из представлений, согласно которым нормальное функциональное состояние ЦНС определяется балансом между процессами возбуждения и торможения нейрональных систем. **Судороги возникают либо в результате гиперактивации процессов возбуждения, либо угнетения процессов торможения.**

Возможные общие механизмы генерации судорожного синдрома.

Активация процессов возбуждения	Угнетение процессов торможения
<ul style="list-style-type: none"> -прямая активация возбудимых мембран нервных клеток; -активация постсинаптических рецепторов возбуждающих нейромедиаторов; -увеличение количества возбуждающего нейромедиатора, высвобождающегося в синаптическую щель при прохождении нервного импульса; -продлонгация действия возбуждающего нейромедиатора вследствие угнетения механизмов его разрушения или обратного захвата; -повышение чувствительности постсинаптических рецепторов к возбуждающему нейромедиатору; -снижение потенциала покоя постсинаптических мембран клеток 	<ul style="list-style-type: none"> -блокада постсинаптических рецепторов тормозных нейромедиаторов; -уменьшение количества тормозного нейромедиатора, высвобождающегося в синаптическую щель при прохождении нервного импульса; -блок высвобождения тормозного нейромедиатора; -понижение чувствительности постсинаптических рецепторов к тормозному нейромедиатору; -сокращение продолжительности действия тормозного нейромедиатора в результате активации механизмов разрушения и реаптейка

Основными **возбуждающими нейромедиаторами** мозга являются ацетилхолин и возбуждающие аминокислоты (глутамат, аспартат).

Тормозные процессы осуществляются с помощью пресинаптических и постсинаптических механизмов. В различных отделах ЦНС механизмы пре- и постсинаптического торможения опосредованы высвобождением в синаптическую щель

γ-аминомасляной кислоты (ГАМК). В спинном и продолговатом мозге постсинаптическое торможение осуществляется при участии глицина.

Паралич произвольной мускулатуры и как следствие - смерть от нарушения дыхания, является результатом нарушения либо проведения нервного импульса в нервно-мышечных синапсах, в которых нейромедиатором является ацетилхолин, либо способности возбудимых мембран нервных и мышечных клеток воспринимать нервный импульс.

Классификация нервно-паралитических ОВТВ в соответствии с механизмами токсического действия на организм.

1. Действующие на холинореактивные синапсы	1.1. Ингибиторы холинэстеразы: ФОС, карбаматы
	1.2. Пресинаптические блокаторы высвобождения ацетилхолина: ботулотоксин
2. Действующие на ГАМК-реактивные синапсы	2.1. Ингибиторы синтеза ГАМК: производные гидразина
	2.2. Антагонисты ГАМК (ГАМК-литики): бициклофосфаты, норборнан
	2.3. Пресинаптические блокаторы высвобождения ГАМК: тетанотоксин
3. Блокаторы Na ⁺ -ионных каналов возбудимых мембран	тетродотоксин, сакситоксин

Ингибиторы холинэстеразы (непрямые холиномиметики), ГАМК-литики и вещества, блокирующие синтез ГАМК и ее высвобождение в синаптическую щель инициируют при тяжелых интоксикациях **судорожный синдром**. Вещества, угнетающие высвобождение ацетилхолина и блокирующие Na⁺-ионные каналы возбудимых мембран вызывают **паралич произвольной мускулатуры**.

2. Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении судорожными агентами (бициклические эфиры карбоновых кислот и кислот фосфора, полихлорированные инсектициды с циклогексановым или бициклогептановым фрагментом). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.

Ингибиторы холинэстеразы. Фосфорорганические соединения.

Фосфорорганические соединения нашли применение как инсектициды (хлорофос, карбофос, фосдрин, лептофос и др.), лекарственные препараты (фосфакол, армин и т.д.), наиболее токсичные представители группы приняты на вооружение армий целого ряда стран в качестве боевых отравляющих веществ (зарин, зоман, табун, Vx).

Поражение ФОС людей возможно при авариях на объектах по их производству, при применении в качестве ОВ или диверсионных агентов.

Физико-химические свойства. Токсичность

ФОС – производные кислот пятивалентного фосфора.

Все ФОС обладают высокой реакционной способностью. *Все ФОС при взаимодействии с водой подвергаются гидролизу* с образованием нетоксичных продуктов. Скорость гидролиза ФОС, растворенных в воде, невысокая, различна (например, зарин гидролизуеться быстрее, чем зоман, а зоман – быстрее, чем V-газы, которые гидролизуются крайне медленно).

Реакция гидролиза ФОС с разрывом ангидридной связи происходит и в организме, как спонтанно, так и при участии энзимов.

Основные свойства зарина.

Агрегатное состояние бесцветная жидкость, пары бесцветны. Плотность пара (по воздуху) 4,86. Точка кипения 158°C. Стойкость от 10 часов - до 5 суток.

Скорость гидролиза зависит от pH, быстрый гидролиз в щелочной среде. Продукт гидролиза в кислой среде HF; в щелочной среде изопропиловый спирт и полимеры. Растворимость в липидах хорошая. Запах отсутствует. Жидкость не повреждающая кожу, но легко пенетрирующая во внутренние среды. Необходима немедленная дегазация кожных покровов. Пары также проникают через неповрежденную кожу.

Среднесмертельная токсодоза (ингаляционно) 100 мг.мин/м³- в состоянии покоя; 35 мг.мин/м³ - при физической нагрузке

Средненепереносимая токсодоза (ингаляционно) 75 мг.мин/м³ - в покое; 35 мг.мин/м³ - при физической нагрузке

Среднесмертельная токсодоза (пара через кожу, при защищенных органах дыхания) 12000 мг.мин/м³ для обнаженного человека, 15000 мг.мин/м³, для человека, находящегося в обычном обмундировании.

Средненепереносимая токсодоза (пара через кожу) 8000 мг.мин/м³ для человека в обычном обмундировании.

Основные свойства зомана.

Агрегатное состояние бесцветная жидкость; бесцветный пар. Плотность пара (по воздуху) 6,33. Температура кипения 198°C. Стойкость от 1-2 суток до 1-2 недель при обычной погоде.

Скорость гидролиза зависит от pH; в присутствии NaOH(5%) полное разрушение в течение 5 минут; период полуразрушения при pH 6,65 и 25° - 45 часов. Продукт гидролиза HF. Растворимость в липидах высокая. Запах фруктовый; при наличии примеси - камфорный. Чрезвычайно токсичен при действии через кожу. Кожу не повреждает, но быстро абсорбируется.

Среднесмертельная токсодоза (ингаляционно) 70-100 мг.мин/м³

Средненепереносимая доза через кожу (жидкая форма) 0,35 г/человека. Обычное обмундирование задерживает пары в течение 30 минут после контакта. Перед снятием противогаза необходимо удалять обмундирование, зараженное капельно-жидким ОВ.

ФОВ образуют зоны стойкого химического заражения. Прибывающие из зоны заражения пораженные ФОВ представляют реальную **опасность для окружающих**.

Отравление происходит при вдыхании паров и аэрозолей, всасывании ядов в жидком и аэрозольном состоянии через кожу, слизистую глаз, с зараженной водой или пищей – через слизистую желудочно-кишечного тракта. Высокотоксичные ФОС не

обладают раздражающим действием на месте аппликации (слизистые оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, конъюнктивы глаз, кожа) и проникают в организм практически незаметно. Наивысшая скорость проникновения ядов в организм при их ингаляции, наименьшая - при действии через кожу. Но и при нанесении на кожу действующей дозы ФОС, резорбция осуществляется в течение нескольких минут (скорость зависит от строения токсиканта).

Попав в кровь, ФОС неспецифически связываются с мембранами клеток эндотелия сосудов, эритроцитов крови, белками плазмы крови. За счет этого некоторая часть токсикантов выключается.

Практически все высокотоксичные ФОС, в том числе все ОВ, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают токсическое действие, как в центральной нервной системе, так и на периферии. Наиболее токсичные представители, как правило, быстро гидролизуются, окисляются при участии гидролаз (фосфорилфосфатаз, флюорогидролаз, карбоксилэстераз, арилэстераз и т.д.) крови и тканей, микросомальных цитохром-Р450 зависимых оксидаз смешанной функции.

Из организма выделяются только нетоксичные метаболиты веществ и потому выдыхаемый воздух, моча, кал не опасны для окружающих.

Контрольные вопросы

Характеристика ФОВ:
Укажите температуру кипения, плотность по воздуху, стойкость на местности зарина и Vх-газов:
Чем дегазируется зарин:
Чем обусловлена возможность проникновения ФОВ в организм всеми путями:

Механизм токсического действия.

Пусковым механизмом практически всех симптомов, развивающихся при интоксикации ФОС, является *перевозбуждение* никотиновых и мускариновых *холинэргических синапсов*, локализованных в центральной нервной системе и на периферии. При тяжелых поражениях в патологический процесс, по мере развития интоксикации, вовлекаются и нехолинэргические механизмы: нарушение функционального состояния глутаматэргической, катехоламинэргических, ГАМК-эргической нейромедиаторных систем мозга, увеличение содержания в крови

биологически активных веществ (гормонов, продуктов перекисного окисления липидов, лейкотриенов, простагландинов, фактора агрегации тромбоцитов и т.д.), прогрессирующая гипоксия, изменение кислотно-основного состояния и электролитного баланса и т.д.

Антихолинэстеразное действие.

ФОС являются **ингибиторами АХЭ**, практически необратимо взаимодействующими с ее активным центром. В результате их действия угнетается процесс разрушения АХ в синапсах. Так, при отравлении ФОС существенно возрастает содержание ацетилхолина в мозге (более чем в три раза). Медиатор накапливается в синаптической щели и вызывает стойкое перевозбуждение постсинаптических холинэргических рецепторов (непрямое холиномиметическое действие ФОС). Перевозбуждение холинорецепторов избытком ацетилхолина приводит к стойкой деполяризации постсинаптических мембран, иннервируемых клеток. Это **первоначально сопровождается гиперактивацией** центральных и периферических М- и Н-холинореактивных механизмов передачи нервных импульсов, а **затем блоком проведения нервного импульса**, преимущественно в Н-холинэргических синапсах. Таким образом, отравление ФОС, по сути, - **отравление эндогенным ацетилхолином**, накапливающимся в крови и тканях, вследствие прекращения его разрушения ферментом ацетилхолинэстеразой.

Легкое поражение ФОС, как правило, развивается при угнетении АХЭ более чем на 40%, средней степени тяжести - более 70%, тяжелой - около 90%.

Способность ФОС взаимодействовать с активным центром энзима объясняют структурным сходством молекул ядов с молекулой ацетилхолина. Взаимодействие ФОС с активным центром ацетилхолинэстеразы приводит к образованию прочной ковалентной связи атома фосфора с гидроксильным радикалом серина, входящего в структуру эстеразного участка активного центра холинэстеразы, вызывая его фосфорилирование. Таким образом, можно представить, что взаимодействие фермента с ФОС проходит по тому же механизму, что и с ацетилхолином. Чем выше структурное сходство ФОС с ацетилхолином, тем выше его антихолинэстеразная активность и токсичность.

Принципиальное различие во взаимодействии ацетилхолина и ФОС с АХЭ состоит в том, что **реакция декарбоксилирования** активного центра после гидролиза ацетилхолина проходит практически мгновенно и АХЭ снова восстанавливает способность взаимодействовать с субстратом, а **дефосфорилирование АХЭ** – протекает медленно. Причем с течением времени изначально обратимая связь ФОС-АХЭ, которая может разрушаться спонтанно (“спонтанная реактивация”) или с помощью некоторых веществ, вводимых отравленному (реактиваторы АХЭ), становится необратимой, неспособной к разрушению. Процесс превращения образовавшейся в первой фазе обратимо фосфорилированной холинэстеразы в необратимо связанную форму называется *“старение” фосфорилхолинэстеразы*. В настоящее время существуют соединения (гидроксиламин, гидроксамовые кислоты, оксимы), способные, взаимодействуя с остатком ФОС, связанного с АХЭ, оторвать его от молекулы энзима (если не произошло его “старение”) и, тем самым, восстанавливать ферментативную активность. Такие вещества, получившие название *реактиваторов холинэстеразы*, при своевременном введении отравленному существенно ослабляют выраженность токсического процесса.

Способность ФОС угнетать холинэстеразу используют также для индикации ФОС в воде, продовольствии и т.д. (биохимический метод индикации).

Действие на холинорецепторы.

Поскольку и холинорецепторы, и холинэстераза адаптированы к одному и тому же нейромедиатору, ингибиторы холинэстеразы могут проявить активность и по отношению к холинорецепторам.

Блокада проведения нервно-мышечного сигнала, развивающаяся при смертельной интоксикации ФОС, связана не только со стойким деполяризующим действием избыточного количества ацетилхолина, но и с **прямым действием ФОС на нервно-мышечные синапсы** (по типу действия деполяризующих миорелаксантов).

Сенсибилизирующее действие на холинорецептор ФОС, проявляется существенным повышением чувствительности отравленных к холиномиметикам, негидролизуемым ацетилхолинэстеразой (никотину, ареколину и т.д.).

Восстановление нормального проведения нервного импульса у лиц, перенесших интоксикацию ФОС, осуществляется за счет медленно протекающих процессов дэфосфорилирования АХЭ (*“спонтанная реактивация”*), синтеза АХЭ в нервных клетках *de novo* и транспорта ее в нервные окончания, снижения содержания ацетилхолина в синаптической щели, десенситизации холинорецепторов (понижение чувствительности к ацетилхолину).

Нехолинэргические механизмы токсического действия. Помимо действия на холинореактивные структуры, ФОС обладают прямым повреждающим действием на клетки различных органов и тканей (нервной системы, печени, почек, системы крови и т.д.), в основе которого лежат общие механизмы цитотоксичности: нарушение энергетического обмена клетки; нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция; активация свободнорадикальных процессов в клетке; повреждение клеточных мембран. Чем менее токсично ФОС, тем значимее роль этих механизмов в развитии проявлений тяжелого поражения данным токсикантом.

Особое значение в патогенезе интоксикации придают гипоксии, носящей смешанный характер. В результате бронхоспазма, бронхорреи, угнетения дыхательного центра и слабости дыхательной мускулатуры развивается расстройство легочной вентиляции, что приводит к недостаточному насыщению артериальной крови кислородом и формированию гипоксической гипоксии. Если бронхоспазм появляется рано (в результате местного действия ФОС), то уже через несколько минут после начала отравления происходит снижение степени насыщения артериальной крови кислородом. При возникновении судорог снижение прогрессирует. Вследствие гипотонии и брадикардии, замедления скорости кровотока и ухудшения микроциркуляции, появляются застойные явления, и также нарушается снабжение тканей кислородом - возникает и циркуляторная гипоксия. Наконец, по мере углубления нарушений биоэнергетических процессов, накопления в тканях недоокисленных продуктов, развития ацидоза, ткани утрачивают способность утилизировать кислород, доставляемый кровью - развивается тканевая гипоксия. Кислородная недостаточность занимает важное место в патогенезе отравления ФОС, во многом определяя и степень тяжести, и исход интоксикации.

В основе отдаленных последствий острых отравлений может лежать иммунотоксическое действие ФОС. Так, иммуносупрессия может стать причиной развивающихся пневмоний, а инициация аутоиммунного процесса и угнетение

активности нейрэстеразы (фермента, необходимого для обеспечения обменных процессов в нервных волокнах) - нейро- и энцефалопатий.

Контрольные вопросы

Основным механизмом токсического действия ФОВ является:
Укажите дополнительные механизмы токсического процесса:
Чем объясняют способность ФОС взаимодействовать с активными центрами холинэстеразы:
Чем объясняют антидотное действие холинолитиков:

Основные проявления.

Симптомы интоксикации ФОС при ингаляционном поражении развиваются значительно быстрее, чем при поступлении через рот или кожу.

При ингаляции ФОВ смерть может наступить в течение 1-10 минут после воздействия. В случае поступления ОБТВ с зараженной пищей, симптомы интоксикации развиваются отсрочено, в течение 0,5 часа. Резорбция с поверхности кожи действующей дозы высоко токсичных веществ происходит в течение 1 - 10 минут, однако скрытый период может продолжаться в течение 0,5 - 2 часов.

ФОС оказывают местное и резорбтивное действие. Подавляющее большинство развивающихся эффектов является **следствием перевозбуждения мускарин- и никотинчувствительных холинэргических синапсов** центральной нервной системы и периферии.

Местное действие проявляется функциональными изменениями органов на месте аппликации: миоз и гиперемия конъюнктивы при контакте яда со слизистой глаза; гиперемия слизистой оболочки носа и ринорея – при проникновении ФОС ингаляционным путем; тошнота, рвота, спастические боли в области живота – при попадании ядов внутрь; фибрилляция подлежащих мышечных групп, пилоэрекция и выделением капелек пота на зараженном участке кожи.

Однако все явления непродолжительны и не определяют тяжести интоксикации.

Резорбтивное действие ФОС всегда сопровождается нарушениями со стороны ЦНС, жизненно важных органов и систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, а также желудочно-кишечного тракта и др. Продолжительность этих нарушений и степень их выраженности зависят от количества яда, попавшего в организм, и в известной степени, – от путей проникновения. Интоксикации могут быть легкими, средней степени тяжести и тяжелыми.

При отравлении **легкой степени** обычно наблюдается возбуждение, бессонница, головные боли, галлюцинации, чувство страха, апатия, депрессия, легкий тремор. Зрачки сужены (при поражении незащищенного человека ФОС в парообразной или аэрозольной форме). При этом нарушается зрение, особенно в темноте. Появляется головная боль, затруднение при дыхании, тошнота и другие диспептические явления. Работоспособность отравленного временно утрачивается. Пострадавший нуждается в оказании медицинской помощи. Сроки врачебного наблюдения за пораженным – от нескольких часов до 5-7 суток.

При отравлении **средней степени** тяжести возникают приступы удушья, напоминающие тяжелые приступы бронхиальной астмы. Поэтому такие формы отравления определяются как бронхоспастические. Приступы, как правило, возобновляются через каждые 10-15 мин, но и в промежутках между ними дыхание остается затрудненным. Отмечается усиленная секреция бронхиальных, слюнных и потовых желез. Отчетливо выражено повышение артериального давления. Отравление нередко сопровождается рвотой, поносом и схваткообразными болями в области живота. Наблюдаются фибриллярные подергивания мышц, в особенности жевательных. Чаще сознание сохранено, но чувство страха, возбуждение, эмоциональная лабильность - нарушают критическое восприятие окружающей обстановки. Зрачки резко сужены. Симптомы интоксикации отмечаются в течение 2-3 суток и более. К последствиям отравления средней степени тяжести можно отнести сохраняющуюся в течение 2-3 недель эмоциональную неустойчивость, вегетативную лабильность, мышечную слабость, нарушения функций желудочно-кишечного тракта и другие признаки астеновегетативного синдрома.

При **тяжелых поражениях** развивается судорожный синдром, который протекает на фоне полной утраты сознания. Если отравление не заканчивается летальным исходом от остановки дыхания в первые 10-30 минут, развивается кома. Кожа бледная, влажная, с резко выраженным акроцианозом. Наблюдается непрекращающаяся фибрилляция всех групп мышц, тремор. Дыхание дезорганизовано из-за периодически возникающих приступов удушья. Также отмечаются гипотензия и брадикардия. Зрачки сужены (однако миоз может сменяться мидриазом), реакция зрачков на свет отсутствует. Периодически возникают повторные приступы клонико-тонических судорог. Из рта и носа выделяется пенистая жидкость. Наблюдается непроизвольное мочеиспускание и дефекация, а в особо тяжелых случаях – развивается полная арефлексия. Смерть может наступить в течение ближайших часов или первых суток после начала отравления, от остановки дыхания, реже - сердечной деятельности. При благоприятном исходе на протяжении длительного времени (1,5-2 месяца и более), у таких пораженных сохраняется общая слабость, астенизация, повышенная раздражительность, нарушение сна, устрашающие сновидения, головокружение, головная боль и другие невротические расстройства, составляющие астенический симптомокомплекс. Нередко, особенно при поражении зоманом или длительно персистирующими в организме отравленного ФОС, в периоде выздоровления у пострадавших развиваются признаки нейропатий (нарушения кожной чувствительности, мышечная слабость, как правило, дистальных групп мышц). Кроме того, могут возникать пневмония, острая сердечно-сосудистая недостаточность (причина поздней гибели), нарушение функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, расстройство стула, боли в эпигастральной области), печени и почек.

Контрольные вопросы

Особенности начальных проявлений клиники при ингаляционном поражении ФОВ:
Особенности начальных проявлений клиники при кожном поражении ФОВ:
Особенности начальных проявлений клиники при попадании ФОВ внутрь(алиментарным путем):
Укажите причины летального исхода при поражении ФОВ:
Причины поздней гибели при поражении ФОВ:

Медицинские средства защиты.

К числу средств медицинской защиты относятся:

1. Средства предотвращающие поступления веществ в организм через кожу - индивидуальные противохимические пакеты.
2. Медикаментозные средства медицинской защиты. Медикаментозные средства представлены препаратами, назначаемыми с целью профилактики поражения, само- и взаимопомощи, раннего (догоспитального) лечения. Сюда относятся этиотропные, патогенетические и симптоматические средства.

Этиотропные средства защиты (антидоты).

Направление	Препараты
Защита холинорецепторов	Холинолитические (антихолинэргические) средства
Реактивация холинэстеразы	Оксимы
Защита холинэстеразы от необратимого угнетения ФОС	Обратимые ингибиторы холинэстеразы
Нейтрализация ФОС	Оксимы; специфические антитела
Ускорение метаболизма ФОС	Индукторы микросомальных ферментов
Возмещение холинэстеразы	Препараты очищенной холинэстеразы
Подавление синтеза и высвобождения ацетилхолина	Производные дифенилгликолятов, гемихолиний

Холинолитики как антидоты ФОС.

Все холинолитики подразделяются на:

- Центральные* (проникающие через ГЭБ: амизил, тропацин и др.)
- Периферические* (непроникающие через ГЭБ).

Антихолинэргические препараты разделяют также на М-холинолитики (атропин, скополамин, метацин и др.) и Н-холинолитики (пентамин, бензогексоний, мекамиламин и др.).

Холинолитики являются физиологическими антагонистами ФОС в действии на холинэргические синапсы. Они **связываются с постсинаптическими рецепторами**, защищая их от гиперактивации ацетилхолином, накапливающимся в избытке в синаптической щели.

Особенности применения холинолитиков:

1. Ни один из представителей различных групп холинолитиков *не является полным антагонистом* ФОС, так как, блокируя лишь определенный тип рецепторов, устраняет эффекты, вызываемые возбуждением только рецепторов этого типа.

2. *Чувствительность отравленных к холинолитикам резко снижается*, и для получения антидотного эффекта препараты следует вводить в дозах, во много раз превосходящих фармакопейные.

3. Продолжительность действия холинолитиков в организме не велика, а на фоне тяжелой интоксикации ФОС еще более сокращается и, как правило, в среднем составляет не более 1-3 часов. Это указывает на *необходимость повторного назначения* холинолитиков при отравлениях.

4. Наибольший защитный эффект удается получить *при раннем использовании комплекса холинолитиков*, связывающихся как с центральными, так и периферическими, М- и Н-холинорецепторами.

5. При раннем назначении отравленным препаратов отдельных групп наибольшая антидотная активность выявляется у центральных холинолитиков (амизил, скополамин, циклодол и т.д.). Однако на периферии они малоактивны.

В течение длительного времени препаратом выбора для лечения отравленных ФОС является *атропин*. Будучи М-холинолитиком преимущественно периферического действия, атропин устраняет такие проявления интоксикации как бронхоспазм, бронхорея, брадикардия, тошнота, рвота, боли в животе, понос, гиперсаливация и т.д. Однако атропин не защищает никотиновые рецепторы от токсического действия ФОС, и, следовательно, не устраняет явления, связанные с перевозбуждением нейронов симпатических ганглиев (нарушения гемодинамики и т.д.), нервно-мышечных синапсов (фасцикуляции, паралич мускулатуры). Атропин обладает слабой противосудорожной активностью.

Доза и схема назначения атропина отравленным определяется по клиническим показаниям.

При *легкой интоксикации* вещество вводят внутримышечно в дозе 2 мг. При необходимости инъекции повторяют каждые 30 минут до появления признаков легкой переатропинизации (сухость и покраснение кожных покровов, прекращение саливации, расширение зрачка, учащение пульса).

При *средней степени тяжести* внутримышечно вводят 4 мг атропина, а затем каждые 10 минут по 2 мг вещества до полного прекращения симптоматики и появления

признаков легкой атропинизации. Иногда пострадавшие нуждаются в введении вещества в течение 2 суток.

Тяжело пораженному ФОС желателен внутривенно (или внутримышечно) ввести 4 - 6 мг атропина, а затем через каждые 5 - 10 минут повторять инъекцию в дозе 2 мг. В течение первых суток может потребоваться до 100 мг и более атропина.

Необходимость введения атропина в больших дозах делает *чрезвычайно опасным случайное (ошибочное)* его назначение не отравленным людям (неправильный диагноз, паника и т.д.). При этом развиваются *признаки отравления антидотом*: покраснение кожных покровов, сухость во рту, жажда, мидриаз, ухудшение зрения вблизи (паралич аккомодации), тахикардия, головокружение, нарушение ориентации, галлюцинации. Плохая переносимость препарата здоровым человеком делает невозможным его использование как средства индивидуальной защиты, выдаваемого на руки.

Еще одна опасность связана с *введением атропина тяжело пораженным в поздние сроки на фоне выраженной гипоксии*. В этом случае возрастающая чувствительность миокарда к симпатомиметическим влияниям может стать причиной смертельной фибрилляции желудочков сердца при блокаде атропином окончаний блуждающего нерва. В связи с этим введению препарата должны предшествовать мероприятия по устранению гипоксии.

Для устранения проявлений *местного действия* ФОС на орган зрения (спазм аккомодации) несколько капель 0,1% раствора препарата вносят в конъюнктивальный мешок.

Холинолитические средства, рекомендуемы для оказания неотложной медицинской помощи пораженным ФОС (по С.И. Локтионову, 1970).

Название препарата (форма выпуска)	Действие	Начальная доза
Амизил (порошок, таблетки)	М-холинолитическое	1 - 2 мг внутрь
Метацин (таблетки, ампулы)	М-холинолитическое	2 - 5 мг внутрь 0,5 - 1,0 мл 0,1% раствора под кожу (внутривенно)
Скополамин (раствор)	М-холинолитическое	1,0 мл 0,05% раствора под кожу
Апрофен (таблетки, ампулы)	М,Н-холинолитическое	0,25 мг внутрь 0,5 - 1,0 мл 1% раствора под кожу (внутримышечно)
Арпепал (таблетки, ампулы)	ганглиоблокирующее, М-холинолитическое	50 мг внутрь 1,0 - 2,0 мл 2% раствора под кожу (внутримышечно)
Тропацин (таблетки)	ганглиоблокирующее, М-холинолитическое	10 - 12,5 мг внутрь
Бензогексоний (таблетки, ампулы)	ганглиоблокирующее	100 - 250 мг внутрь 1,0 мл 2,5% раствора под кожу (внутримышечно)
Пентамин (ампулы)	ганглиоблокирующее	1,0 мл 5% раствора внутримышечно

Помимо холинолитиков, выраженным центральным и периферическим антихолинэргическим действием обладают препараты и других фармакологических групп: некоторые *нейролептики*, *антидепрессанты*, главным образом, производные тиоксанта (хлорпротиксен и др.) и фенотиазина (аминазин, фторацизин и др.). *Фторацизин* является компонентом профилактических антидотов ФОВ (П-6, П-10М).

Реактиваторы холинэстеразы.

Восстановление каталитической активности холинэстеразы, угнетенной ФОС, определяется как процесс *реактивации*. Фармакологические препараты, способные ускорять этот процесс, называются *реактиваторами холинэстеразы* и являются биохимическими антагонистами ФОС. В качестве средств оказания помощи пораженным, были предложены оксимы, менее токсичные и более активные вещества, содержащие в молекуле оксимную группировку. К числу наиболее известных реактиваторов холинэстеразы относятся прапидоксим (2-ПАМ), дипиридоксим (ТМБ-4), токсогонин (LuH-6).

В результате воздействия оксимной группы на фосфорилированный фермент разрывается ковалентная связь между атомом фосфора ФОС с кислородом серина активного центра холинэстеразы и образуется новое соединение – *фосфорилированный оксим и свободный фермент*.

Реактивация ингибированных холинэстераз характеризуется двумя показателями: *скоростью*, то есть количеством восстановленного фермента в единицу времени, и *уровнем реактивации* – максимальным количеством дефосфорилированного фермента, которое можно получить, обрабатывая фосфорилированную холинэстеразу реактиватором. Эти характеристики зависят от структуры ФОС, строения реактиватора и времени, прошедшего с момента взаимодействия ФОС с активным центром холинэстеразы.

Холинэстеразы, ингибированные ФОС, с течением времени приобретают устойчивость к воздействию реактиваторов. Это явление получило название “старения” фосфорилхолинэстераз. Поэтому оксимы как реактиваторы можно применять только в первую (обратимую) фазу торможения, продолжительность которой, в зависимости от строения действующих ФОС, будет значительно различаться (минуты – часы). Наиболее устойчивой является быстро “стареющая” холинэстераза, ингибированная *зоманом*.

Помимо свойства дефосфорилировать холинэстеразу и восстанавливать ее активность, реактиваторы способны *деблокировать (десенсибилизировать)* холинорецепторы (за счет расщепления комплекса ФОС – холинорецептор) и восстанавливать их функцию, *разрушать* ФОС при непосредственном взаимодействии с ядами (оксимы образуют связь с атомом фосфора ингибитора, замещая при этом подвижную группу в молекуле ФОС, с образованием комплекса яда с оксимом, который, распадаясь, дает уже неактивное соединение).

Некоторые оксимы (2-ПАМ, ТМБ-4) обладают Н-холинолитической активностью (курареподобным действием), что также играет роль в их способности устранять нервно-мышечный блок.

Под влиянием реактиваторов холинэстеразы ускоряется восстановление сознания у пораженных, ослабляется выраженность бронхоспазма, спазма кишечника, ослабляются или прекращаются фибриллярные мышечные подергивания, предупреждается развитие мышечной слабости, нормализуется функция нервно-

мышечных синапсов и восстанавливается деятельность дыхательной мускулатуры, что в свою очередь приводит к ослаблению гипоксии.

Необходимостью раннего введения обусловлено включение реактиватора холинэстеразы в состав антидота само- и взаимопомощи АЛ-85. В качестве лечебных антидотов реактиваторы применяют при отравлениях средней степени тяжести и тяжелых поражениях ФОС.

Реактиваторы рекомендуют применять повторно, с интервалом 20 минут внутривенно (или внутримышечно) 500 - 2000 мг пралидоксима (2-ПАМ) или 150 - 250 мг дипироксима (ТМБ-4). При необходимости инъекции можно повторить спустя 4 - 6 часов после первого введения. Возможно внутривенное капельное введение препаратов в указанных дозах со скоростью: 2-ПАМ - 100 мг/мин, ТМБ-4 - 25 мг/мин. Более высокие дозы оксимов или более частое и длительное их применение может привести к осложнениям, обусловленным способностью образовывать с ФОС стойкие токсичные комплексы; а также миорелаксирующим действием оксимов.

При лечении острых отравлений ФОС реактиваторы холинэстеразы применяются в сочетании с холинолитическими веществами. Что увеличивает антидотную мощность противоядий и в ускоряет восстановление нарушенных функций.

Обратимые ингибиторы холинэстеразы.

Эти вещества, как правило, являются производными карбаминовой кислоты и потому нередко называются *карбатами*. Профилактическое введение обратимых ингибиторов, как *проникающих* (физостигмин, галантамин, аминостигмин), так и *непроникающих* (пиридостигмин) через ГЭБ, обеспечивает защиту от высокотоксичных ФОС. Наибольшей активностью обладают проникающие через ГЭБ карбаты. Структурно эти вещества напоминают ацетилхолин, за счет этого осуществляется фиксация веществ на активном центре фермента (карбамирование активного центра), поскольку комплекс фермент-ингибитор достаточно быстро спонтанно разрушается (в течение 6 часов) карбаты называются *конкурентными, обратимыми ингибиторами* холинэстеразы. Обратимость в действии карбаматов на фермент отличает их от ФОС.

Профилактический эффект при воздействии ФОВ наблюдается при введении обратимых ингибиторов в дозах, вызывающих угнетение ХЭ на 40% и более. В этих условиях ФОС, попавшее в организм, в значительно меньшей степени угнетает активность холинэстеразы, поскольку активные центры энзима в момент воздействия яда защищены карбаматом и накапливающимся в синаптической щели ацетилхолином. В дальнейшем ФОС быстро разрушается в организме, а карбамат покидает активный центр холинэстеразы, активность которой восстанавливается. При этом подъем уровня ацетилхолина в тканях защищенного не столь выражен и значительно менее продолжителен. Человек бессимптомно переносит карбамирование 20-30% ацетилхолинэстеразы. Поэтому для предотвращения развития неблагоприятных эффектов, связанных с угнетением холинэстеразы обратимым ингибитором, и защиты холинорецепторов в состав профилактических антидотов дополнительно вводят холинолитики.

Индукторы микросомальных ферментов.

В организме ФОВ метаболизируют при участии индукторов микросомальных ферментов с образованием нетоксичных продуктов. Препарат выбора - бензонал (производное барбитуровой кислоты), не обладающий снотворным действием и потому не снижающий работоспособность. Вещество назначают в течение 3-х суток, после чего

примерно на неделю резистентность организма к действию ФОВ возрастает в 1,5 и более раз.

Симптоматические и патогенетические средства.

Устранение пускового звена (нормализация состояния холинореактивных структур), не означает устранение проявлений, которые могут быть следствием вторичных патохимических и патофизиологических процессов. Наиболее ранимой является функция ЦНС. Спасти жизнь пострадавшему оказывается проще, чем сохранить его профессиональную пригодность, так как перевозбуждение холинэргических механизмов быстро перерастает в полимедиаторную патологию за счет тесного структурно-функционального взаимодействия различных нейромедиаторных систем мозга.

Основные направления патогенетической и симптоматической терапии отравлений ФОС.

Основные направления	Группы препаратов
Нормализация гомеостаза внутриклеточного кальция	Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, нифедипин и др.)
Нормализация электролитного обмена	Электролиты (препараты калия)
Устранение гипоксии	Кислородотерапия Антигипоксанты (олифен, цитохром "С") Препараты янтарной кислоты
Угнетение перекисного окисления липидов	Антиоксиданты (токоферол, аскорбат)
Защита клеток мозга от повреждения возбуждающими аминокислотами	Антагонисты глутаматных рецепторов (кеталар и др.)
Устранение психических нарушений	Нейролептики Антидепрессанты Психостимуляторы
Устранение судорожного синдрома	Противосудорожные (производные бензодиазефина 10 мг в\в; производные барбитуровой кислоты; антагонисты ВАК и т.д.)
Стимуляция дыхания	Этимизол
Поддержание сердечно-сосудистой деятельности	Сердечные гликозиды Вазотоники

Профилактические антитоды.

Представляют собой таблетированные средства, которые люди принимают по указанию начальника до возможного контакта с токсикантом (перед входом в зону, зараженную ФОС, при необходимости контакта с людьми, выходящим из зоны химического заражения и т.д.). Профилактические антитоды представляют собой сбалансированный комплекс обратимых ингибиторов холинэстеразы и холинолитиков. Иногда в состав антитоды включают реактиватор холинэстеразы или противосудорожное средство. П-3 (галантамин, атропин и другие холинолитики, изонитрозин), П-6 (аминостигмин, фторацизин, феназепам), П-10М. Препараты отличаются антитодной мощностью, продолжительностью защитного действия, способностью потенцировать действие антитодов само-взаимопомощи.

Токсичность. Физико-химические свойства

Токсичность соединений определяется строением радикала при кислородном атоме карбамильной группы кислоты. Большинство высокотоксичных карбаматов содержат в молекуле заряженный атом азота. Они широко используются в качестве лекарственных препаратов (физостигмин, галантамин, пиридостигмин, неостигмин и т.д.), а также средств борьбы с грызунами (альдикарб), применяются как инсектициды.

Производные карбаминовой кислоты - твердые кристаллические соединения, способные образовывать в воздухе мелкодисперсную пыль. Они хорошо растворяются в воде, хуже в липидах. В химическом отношении инертны. Не летучи. Устойчивы к гидролизу. Образуют зоны стойкого химического заражения. Прибывающие из зоны заражения пораженные могут представлять опасность для окружающих.

Механизм токсического действия.

Вещества способны проникать в организм через желудочно-кишечный тракт с зараженной водой и пищей. Высокотоксичные соединения могут вызывать интоксикацию, действуя в форме аэрозоля через слизистую глаз и органы дыхания. При ингаляционном поступлении токсичность веществ в 10 - 50 раз выше, чем при приеме через рот. Через неповрежденную кожу карбаматы в организм проникают плохо.

Целые молекулы легко проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают непосредственное действие на холинэргические синапсы мозга. Соединения, содержащие в молекуле четвертичный атом азота, действуют в основном на ЦНС (вегетативный и двигательный отделы). Элиминация осуществляется путем гидролиза, а также выведения через почки неизменной молекулы вещества. Действующие концентрации карбаматов в крови могут быть определены, как правило, в течение не более 3 - 5 часов.

Карбаматы являются конкурентными, обратимыми ингибиторами холинэстеразы. Отравление ими приводит к накоплению в холинэргических синапсах ацетилхолина, который и вызывает перевозбуждение М- и Н-холинореактивных структур в ЦНС и на периферии. Помимо антихолинэстеразного, эти вещества обладают прямым холиномиметическим действием на холинорецепторы синапсов. Процесс восстановления нормального проведения нервного импульса в холинэргических синапсах осуществляется, в основном, за счет быстрого, в течение нескольких часов, декарбамилирования АХЭ (спонтанной реактивации) и удаления вещества из синапсов.

Основные проявления интоксикации.

Проявления токсического процесса при остром отравлении карбаматами, закономерности и механизмы его развития, сходны с поражением ФОС. Основная особенность действия токсикантов (в сравнении с ФОС) - меньшая продолжительность развивающихся нарушений.

При приеме веществ через рот наблюдается усиление перистальтики кишечника, схваткообразные боли в области живота, тошнота, рвота, понос. При ингаляционном поражении первые симптомы - чувство стеснения в груди, затруднение дыхания, обусловленное бронхоспазмом и гиперсекрецией бронхиальных желез. При резорбции высоких доз токсикантов симптоматика усиливается. Проникающие через ГЭБ вещества, вызывают психоэмоциональные нарушения, сначала возбуждают, а затем угнетают дыхательный и сосудодвигательный центры: подъем артериального давления, сменяется его падением, возможна остановка дыхания. Эффекты обусловлены не только способностью веществ активировать холинэргические механизмы мозга, но и

препараты П-6, П-10М, содержащие в рецептуре высоко активные обратимые ингибиторы ХЭ.

3. Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении ГАМК-ергических механизмов (столбнячный токсин, производные гидразина). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.

Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса.

ГАМК - нейромедиатор в тормозных межнейрональных синапсах ЦНС.

Действуя на соответствующие рецепторы, ГАМК формирует ингибиторный постсинаптический потенциал (ИПСП). В основе эффекта лежит усиление нейромедиатором проницаемости возбудимых мембран для ионов хлора, которые под влиянием концентрационного градиента устремляются из внеклеточной среды в клетку и вызывают тем самым гиперполяризацию мембраны.

ГАМК обнаружена во всех структурах ЦНС. В нервных окончаниях ГАМК обнаруживается главным образом в цитоплазме в несвязанной форме (60 – 80. В нервной ткани ГАМК образуется путем декарбоксилирования глутамата под влиянием энзима глутаматдекарбоксилазы (ДГК). Поскольку и ДГК и ГАМК-Т являются пиридоксальфосфат-зависимыми энзимами, вещества, нарушающие обмен этого кофактора вызывают при интоксикациях тяжелые нарушения функций ЦНС, вплоть до развития судорожного синдрома.

Конвульсанты, действующие на ГАМК-эргический синапс, либо *блокируют синтез ГАМК* (производные гидразина и др.) *и ее высвобождение* (тетанотоксин) в синаптическую щель, либо являются *физиологическими антагонистами* нейромедиатора, взаимодействующими с ГАМК-рецепторами (ГАМК-литики).

Вещества могут формировать зоны стойкого химического заражения и очаги химического поражения людей при аварийных ситуациях на объектах по производству и хранению токсикантов, при их транспортировке.

Гидразин.

Гидразин применяется в производстве лекарств, пластмасс, резин, инсектицидов, взрывчатых веществ, в качестве консерванта и как компонент ракетного топлива.

Физико-химические свойства. Токсичность

Гидразин – бесцветная маслянистая жидкость с запахом аммиака. Летуч. Плотность пара в 1,1 раза выше плотности воздуха. Вещество хорошо растворяется в воде. Водные растворы обладают свойствами оснований. Разлагается при нагревании. Гидразин и его производные (мометилгидразин и диметилгидразин) – легковоспламеняющиеся вещества; горят с образованием высокотоксичных летучих нитросоединений.

При ингаляции паров в течение 4 часов, смертельной является концентрация гидразина $0,32 \text{ г/м}^3$, диметилгидразина - $0,11 \text{ г/м}^3$ (в 200 - 500 раз менее токсичны, чем зарин).

В организм гидразин и его алкильные производные в виде пара и аэрозоля проникает ингаляционно и через кожу, в виде жидкости – через кожные покровы и при приеме внутрь. Проникновению веществ через кожу способствует повреждающее действие токсикантов на покровные ткани (коликвационный некроз). С кровью распределяются в органах и тканях, легко проникают через ГЭБ. Гидразин выделяется с мочой в неизменном виде, частично метаболизирует. Пораженные, подвергшиеся санитарной обработке, не представляют опасности для окружающих.

Механизм токсического действия.

Основные механизмы, лежащие в основе токсического действия на ЦНС:

- 1) снижение содержания пиридоксальфосфата в тканях мозга;
- 2) инактивация ферментов, кофактором которых является пиридоксальфосфат и, в частности, энзимов, участвующих в метаболизме ГАМК;
- 3) снижение содержания ГАМК и, как следствие этого, подавление тормозных процессов в ЦНС;
- 4) снижение активности моноаминоксидазы (МАО) и повышение содержания биогенных аминов (норадреналин, дофамина, серотонина) в ЦНС.

При отравлении гидразином и его производными токсикант вступает в химическую связь с альдегидными группами пиридоксала. В результате этой реакции, во-первых, *снижается содержание пиридоксала*, во-вторых, *образуется пиридоксальгидразон* – конкурентный обратимый *ингибитор фермента пиридоксалькиназы*. Пиридоксалькиназа - кофактор многих энзимов, участвующих в метаболизме веществ. *Сильно снижается активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты (ДГК)* - основного энзима *синтеза ГАМК* в мозге. Судорожный синдром развивается на фоне снижения активности ДГК до уровня 40% от нормы. В результате нарушается синтез ГАМК. Гамма-аминомасляная кислота не проникает через гемато-энцефалический барьер. Ее синтез осуществляется непосредственно в ГАМК-ергических нейронах. Глиальные элементы также не синтезируют нейромедиатор.

Одновременно *подавляется активность и ГАМК-Т* (также пиридоксальфосфоат-зависимый энзим) и, следовательно, блокируются процессы *распада ГАМК*. Блок синтеза нейромедиатора в нейронах с одновременным замедлением его распада приводит к перераспределению ГАМК: в нервных клетках (где осуществляется синтез нейромедиатора) содержание вещества снижается, в глиальных – несколько возрастает. Таким образом, от момента начала действия гидразина до развития эффектов, являющихся непосредственной причиной судорожного синдрома, разыгрывается целая цепь патохимических процессов. С этим связано наличие скрытого периода, наблюдающегося даже при крайне тяжелых формах отравления гидразином.

Гидразин и его производные являются *необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО)* – фермента, участвующего в разрушении нейромедиаторных веществ мозга: дофамина, норадреналина, серотонина. На основе гидразина созданы лекарственные препараты - ингибиторы МАО (фенелзин и др.).

Гемолитическое действие гидразина и его производных, связано с их метгемоглобинообразующей активностью.

Основные проявления интоксикации.

Пары гидразина вызывают сильное раздражение слизистых оболочек глаз, дыхательных путей. При тяжелых поражениях возможно развитие токсического отека легких, токсической пневмонии. Жидкий гидразин (в эпицентре аварии) при попадании на кожу или глаза вызывает химический ожог ткани (коликвационный) и сопутствующие этому общие реакции организма. Местное действие на покровные ткани диметилгидразина выражено значительно слабее.

При резорбции гидразина к проявлениям местного действия токсикантов присоединяются признаки поражения ЦНС, крови, печени и почек. Симптоматика отравления развивается спустя 30-90 мин от начала воздействия.

При легкой интоксикации появляются беспокойство, возбуждение, чувство страха, бессонница. Нарушение работоспособности в течение суток и более.

При поступлении в организм в дозах, близких к смертельным, вещества вызывают тошноту, рвоту, нарушение сознания, клонико-тонические судороги, приступы которых чередуются с периодами ремиссии. У пострадавших развивается коматозное состояние на фоне нарушений функций сердечно-сосудистой системы (брадикардия, коллапс). По выходе из комы наблюдается психоз с бредом, слуховыми и зрительными галлюцинациями. Состояние психоза может продолжаться в течение нескольких дней.

Характерным проявлением интоксикации являются метгемоглобинемия, гемолиз. Максимум снижения содержания эритроцитов в крови отмечается к 10-м суткам.

Достаточно часто встречается отсроченное во времени поражение печени и почек в форме острого токсического гепатита и токсической нефропатии, (отмечаются жировое перерождение печени, некроз эпителия проксимального отдела извитых канальцев почек). Изменения со стороны внутренних органов развиваются через 48 и более часов после поступления яда в организм.

Средства медицинской защиты.

При попадании гидразина на поверхность кожи, в глаза первая помощь оказывается в соответствии с общими принципами оказания помощи отравленным. В отношении легко отравленных осуществляются мероприятия, проводимые при оказании помощи пораженным и другими веществами раздражающего действия (см. раздел "ТХВ раздражающего действия"). При тяжелых поражениях кожи и глаз мероприятия аналогичны, проводимым при отравлении ипритом (см. раздел "ТХВ цитотоксического действия"). При ингаляционном поражении мероприятия должны быть направлены на профилактику, а в случае необходимости – на раннее лечение токсического отека легких (см. раздел "ТХВ пульмотоксического действия").

Биохимическим антагонистом гидразина является пиридоксин. Введение вещества отравленным сопровождается увеличением его содержания в тканях, вытеснением пиридоксальгидразонов из связи с активным центром пиридоксалькиназы и восстановлением ее активности. Пиридоксин (витамин В₆) с лечебной целью вводят в форме 5% раствора в дозе 25 мг/кг (1/4 дозы в/в, 3/4 - в/м); при необходимости инъекцию повторяют через каждые 2 ч.

Препараты из группы производных бензодиазепа. Эти вещества потенцируют действия ГАМК в ГАМК-эргических синапсах центральной нервной системы. Диазепам (седуксен) в дозе 5-10 мг/кг.

Производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал) и оксазолидиндионы (триметадиион) также подавляют судороги.

Дибензодиазепины (клозапин) снижают выраженность психотических реакций, назначают в дозе 25 - 100 мг (таблетки).

Контрольные вопросы

Сформулируйте принцип действия конвульсантов, действующих на ГАМК-эргические синапсы:
Укажите пути проникновения гидразина и его алкильных производных в организм пораженного:
Укажите из каких симптомокомплексов складывается картина поражения гидразином:
Укажите основные механизмы, лежащие в основе токсического действия гидразина и его производных:
Укажите антидотное лечение используемое при поражении гидразином и его производными:

Пресинаптические блокаторы высвобождения ГАМК.

Тетанотоксин.

Тетанотоксин - физиологически активное вещество, является экзотоксином микроорганизма, вызывающего инфекционное заболевание "столбняк".

Физико-химические свойства. Токсичность.

Тетанотоксин продуцируется анаэробными спорообразующими бактериями *Clostridium tetani*. Это белок, состоящий из двух субъединиц с молекулярной массой 100000 и 50000 дальтон. Растворим в воде. Неустойчив при нагревании. Для людей смертельная однократная доза токсина составляет менее 0,2 - 0,3 мг.

Отравленные не представляют опасности для окружающих.

Механизм токсического действия.

В желудочно-кишечном тракте быстро разрушается, и потому при поступлении *per os* не действует. Через неповрежденную кожу в организм не проникает. Будучи белком, вещество не проникает через ГЭБ. В двигательные ядра ЦНС поступает с помощью механизма ретроградного аксонального тока по волокнам нервных стволов, а также за счет трансинаптической миграции, т.е. переходя от одного нейрона к другому, диффундируя через синаптическую щель.

Механизм действия вещества изучен недостаточно. Тетанотоксин *блокирует выброс тормозных нейромедиаторов ГАМК и глицина* нервными окончаниями. Связавшийся с пресинаптическими структурами токсин проникает внутрь нервного окончания путем пиноцитоза и, разрушаясь здесь, выделяет полипептид, угнетающий механизм спонтанного и вызываемого нервными импульсами экзоцитоза нейромедиаторов (ГАМК, глицина).

Основные проявления интоксикации.

После воздействия скрытый период может продолжаться от нескольких часов до 3 и более суток. Вслед за общими проявлениями недомогания (головная и мышечная боль, лихорадка, повышение потливости, слабость, сонливость), развивается возбуждение, чувство страха, тризм жевательной мускулатуры, а затем приступы клонико-тонических судорог. Захватываются мышцы спины, конечностей, возникает опистотонус. Приступы судорог провоцируются внешним звуковым и тактильным раздражением. Выраженность судорожных приступов столь велика, что порой приводит к разрывам мышц, компрессионному перелому позвоночника. Сознание, как правило, сохранено. Поэтому субъективно интоксикации переносится крайне тяжело. Стойкое сокращение дыхательных мышц, диафрагмы и мышц гортани приводит к смерти от асфиксии.

Средства медицинской защиты.

С целью профилактики поражения тетанотоксином проводится плановая иммунизация людей столбнячным анатоксином.

Поскольку интоксикация развивается постепенно, важнейшая задача медицинской службы состоит в скорейшем выявлении пострадавших.

На догоспитальном этапе при выявлении пораженных *перед их эвакуацией*, с целью профилактики судорожного синдрома, необходимо ввести нейроплегическую смесь: 2,5% раствор аминазина - 2,0; 2% раствор пантопона - 1,0; 2% раствора димедрола - 2,0; 0,05% раствора скополамина - 0,5. Через 30 минут внутримышечно - 5-10 мл 10% раствора гексенала. Бензодиазепины - малоэффективны при поражении тетанотоксином.

Специфическим противоядием токсина является противостолбнячная сыворотка, содержащая антитела к веществу, а также противостолбнячный гамма-глобулин.

В специализированных центрах пострадавших переводят на искусственную вентиляцию легких после предварительной тотальной миорелаксации, и внутримышечно вводят сыворотку по 100000 - 150000 МЕ.

Антагонисты ГАМК.

Антагонисты γ -аминомасляной кислоты (ГАМК-литики), взаимодействуя с различными сайтами связывания на ГАМК_A-рецепторах, либо экранируют их, либо изменяют чувствительность к нейромедиатору. Это приводит к деполяризации возбудимых мембран и повышению чувствительности нервных клеток к возбуждающим воздействиям. Развивается гиперактивация структур мозга, сопровождающаяся глубоким нарушением функций ЦНС, а в случаях тяжелого поражения судорогами и смертью.

К числу ГАМК-литиков относятся: алкалоиды растительного происхождения (биккуллин) и безазотистые растительные вещества (пикротоксин), а также многочисленные синтетические соединения: дисульфотетразоадамantan (ДСТА), норборнан, силатраны, бициклофосфаты и т.д.

Бициклические фосфорорганические соединения (БЦФ) и их аналоги.

Все БЦФ и БЦК (биккуллин, пикротоксин, норборнан) твердые вещества, плохо растворимые в воде. Не проникают в организм через неповрежденную кожу. Могут оказывать токсическое действие при ингаляционном способе введения (в форме аэрозоля), подкожном, внутримышечном, внутривенном. Хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте.

Механизм токсического действия.

Поскольку ГАМК-реактивные структуры выявлены только в ЦНС, все эффекты, наблюдаемые при отравлении ГАМК-литиками, имеют центральное происхождение. Неспособность ионов хлора проникать через возбудимые мембраны нейронов ЦНС приводит к снижению их потенциала покоя (деполяризации) и, следовательно, существенному понижению порога чувствительности к возбуждающим воздействиям.

Основные проявления интоксикации.

БЦФ не обладают выраженным местным действием. Эффекты развиваются после резорбции веществ в кровь и поступлении их в ЦНС. На центральную нервную систему ГАМК-литики действуют возбуждающим образом. Первыми признаками отравления является повышение рефлекторной деятельности. Усиливается дыхание, возникает тошнота, возможна рвота. Появляется беспокойство, чувство страха, возбуждение иногда с галлюцинациями. Отмечается напряженность различных групп мышц, дрожание конечностей. Температура тела повышается. Такое состояние может продолжаться в течение нескольких часов и более, и сопряжено с полной утратой дееспособности.

При тяжелой интоксикации формируется *состояние повышенной судорожной готовности* - внешние раздражители (прикосновение, звук и т.д.) провоцируют ризус. Пострадавший падает на бок. Развиваются тонические судороги, опистотонус. На фоне судорог дыхание останавливается. Лицо становится цианотичным. Зрачки расширены. Возможно непроизвольное мочеиспускание и дефекация. В таком положении

пострадавший находится 1 - 2 минуты, затем приступ прекращается, мускулатура расслабляется. Восстанавливается дыхание. В межсудорожном периоде выявляется некоторый подъем артериального давления, брадикардия. Через непродолжительное время приступ повторяется. При первых судорожных припадках сознание сохранено, затем наблюдается переход в ступорозное состояние и потеря сознания. Через 5 - 10 припадков наступает смерть от асфиксии, нарушения сердечной деятельности, резкого падения артериального давления.

Интоксикация норборнаном отличается и характеризуется растянутой во времени клиникой. Так, при смертельной дозе норборнана, скрытый период составляет около 1,5 часов, судорожный - до 4 часов, продолжительность жизни - более 6 часов (для сравнения, ти характеристики пикротоксина составляют, соответственно: 0,5 часа; 0,5 часа и 1 час). При несмертельных интоксикациях повышенная судорожная готовность сохраняется несколько суток.

Медицинские средства защиты.

Направление	Препараты
Активация ГАМК _A -рецепторов	Барбитураты Бензодиазепины и др.
Противосудорожные средства, действующие на иные нейромедиаторные системы	Антагонисты возбуждающих аминокислот (МК-801, кетамин и др.)
Подавление разрушения и обратного захвата ГАМК	Ингибиторы ГАМК-трансаминазы (аминоксиуксусная кислота, вигабатрин и др.)
Ускорение метаболизма токсикантов	Индукторы микросомальных ферментов

Бензодиазепины - специфические противоядия ГАМК-литиков, обладающие физиологическим антагонизмом. В зависимости от вводимой дозы, они обладают седативным, противосудорожным и центральным миорелаксирующим действием. В качестве противосудорожных средств предпочтение отдают клоназепаму, нитразепаму, лоразепаму, диазепаму. Вещества легко проникают через ГЭБ. Взаимодействуя с ГАМК_A-рецепторами, они усиливают эффекты ГАМК в ЦНС (включая спинной мозг, гиппокамп, черную субстанцию, кору мозга и мозжечка), это обусловлено повышением частоты открытий хлор-ионного канала возбудимых мембран нейронов, а также увеличением сродства (аффинности) ГАМК-рецептора к ГАМК. Эффект наблюдается после однократного введения от 10 до 100 и более часов.

Барбитураты - физиологические антагонисты ГАМК-литиков. *Наибольшей активностью отличается фенобарбитал.*

Механизм антидотного действия объясняют: *потенцированием действия ГАМК на ГАМК-эргические рецепторы различных отделов ЦНС*, за счет увеличения продолжительности периода открытия хлоридных каналов; способностью непосредственно активировать хлоридные каналы, взаимодействуя, в относительно высоких дозах, с хлоридофорным протеином; препятствовать действию на возбудимые мембраны возбуждающих аминокислот (глутамата и др.); блокировать Ca²⁺-ионные каналы, препятствуя тем самым проникновению кальция из межклеточной среды внутрь нейрона и т.д. Недостатками барбитуратов является недостаточная терапевтическая широта (противосудорожное действие проявляется при дозах, вызывающих сон, угнетение дыхательного центра).

4. Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении: веществами паралитического (ботулотоксин, тетродотоксин, сакситоксин) и седативно-гипнотического действия (барбитураты, бензодиазепины, оксид азота, эфиры, спирты, алифатические и циклические углеводороды, галогенированные углеводороды и эфиры, опиаты). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.

Ботулотоксин.

Ботулотоксин - белок, продуцируемый микроорганизмами *Clostridium botulinum*. Эти бактерии способны размножаться в белковой среде в анаэробных условиях и продуцируемый ими экзотоксин порой является причиной массовых отравлений, при использовании в пищу испорченных консервов, копченостей, грибов и т.д. (ботулизм).

Физико-химические свойства. Токсичность.

Ботулотоксин представляет собой протеины с молекулярной массой 150000 дальтон, состоящие из двух субъединиц (МВ 100000 и 50000), соединенных дисульфидными связями. Токсин выделен в кристаллической форме. В водных растворах частично гидролизует; устойчив к кипячению в течение часа.

Вещество проникает в организм через желудочно-кишечный тракт с зараженной водой и пищей, а при применении его в виде аэрозоля - через органы дыхания и раневые поверхности. Смертельная доза токсина для человека при алиментарном способе воздействия составляет около 50 нг/кг массы. При применении в форме аэрозоля среднесмертельная токсодоза (LC₅₀) - $2 \cdot 10^{-5}$ - $5 \cdot 10^{-5}$ г мин/м³. Наибольшей токсичностью ботулотоксин обладает при попадании в организм через раневые поверхности (ЛД₅₀ менее 1 нг/кг).

Токсикокинетика.

В пищеварительном тракте ботулотоксин не разрушается протеолитическими ферментами и всасывается через слизистые оболочки желудка и кишечника. При ингаляции аэрозоля вещество проникает в дыхательные пути и адсорбируется на поверхности слизистой бронхов, бронхиол и альвеолоцитов, где также происходит его всасывание. Часть адсорбированного токсина мерцательным эпителием дыхательных путей выносится в ротовую полость, откуда он поступает в желудочно-кишечный тракт. Циркулирующий в крови токсин постепенно разрушается протеазами плазмы. Он избирательно захватывается нервными терминалиями холинэргических волокон; часть введенного токсина путем ретроградного аксонального тока транспортируется в тела нервных клеток.

Механизм токсического действия.

Ботулотоксин оказывает повреждающее действие на различные структурно-анатомические образования периферической нервной системы: нервно-мышечный синапс, нервные окончания преганглионарных нейронов и парасимпатических постганглионарных нейронов. Токсины избирательно блокируют высвобождение ацетилхолина в этих структурах (как спонтанное, так и под действием возбуждения нервного волокна). Наиболее уязвимыми являются нервно-мышечные синапсы, иннервирующие произвольную мускулатуру..

Действие вещества продолжительно, до нескольких недель, и потому характер взаимодействия токсина с пресинаптическими структурами-мишенями необратим. Восстановление нормальной иннервации мышц происходит в результате формирования новых синаптических контактов. Действие токсина на синапс начинается со связывания его с плазматической мембраной холинэргических нервных окончаний и эндоцитоза внутрь нервного окончания, затем идет высвобождение действующей части белковой молекулы токсина, проникновение ее в цитозоль пресинаптического окончания и разрушение специфических (цинкзависимых) белков, участвующих в процессе выделения ацетилхолина из нервного окончания, что приводит к угнетению высвобождения ацетилхолина.

Проявления интоксикации.

Скрытый период интоксикации составляет от нескольких часов до суток и более (чаще до 36 часов). Продолжительность периода зависит от пути поступления токсина в организм и подействовавшей дозы. Наименее продолжителен скрытый период при попадании вещества на раневые поверхности. В клинике поражения выделяют **общетоксический, гастроинтестинальный и паралитический** синдромы. Первые симптомы - это вегетативные реакции (тошнота, рвота, слюнотечение) и признаки общего недомогания (головная боль, головокружение). Через 1 - 2 суток постепенно развивается неврологическая симптоматика. Усиливается слабость, появляется сухость во рту и сухость кожных покровов. Нарушается зрение (затруднена аккомодация, расширяются зрачки, выявляется их слабая реакция на свет). Пульс остается нормальным или замедляется, лихорадка отсутствует.

Основным проявлением интоксикации является постепенно развивающийся симметричный паралич поперечно-полосатой мускулатуры. Процесс начинается с глазодвигательной группы мышц (диплопия, нистагм). Ранним признаком отравления является птоз век. Позже присоединяется паралич мышц глотки, пищевода (нарушение глотания), гортани (осиплость голоса, афония), мягкого неба (речь с носовым оттенком, при попытке глотания жидкость выливается через нос). Затем присоединяется парез (а позже и паралич) мимической мускулатуры, жевательных мышц, мышц шей, верхних конечностей и т.д. Мышечная слабость нарастает в нисходящем направлении и порой первоначально более выражена в проксимальных мышечных группах конечностей (важный диагностический признак).

Токсический процесс постепенно нарастает. Иногда лишь на 10 сутки и в более поздние сроки может наступить смерть от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии (при тяжелых поражениях на 3 - 5 день заболевания). Расстройств чувствительность при поражении ботулотоксином не бывает.

Сознание у пострадавшего полностью сохранено весь период интоксикации. Не редко присоединяются острые пневмонии, токсический миокардит, сепсис (при раневом процессе). Летальность при отравлении ботулотоксином составляет от 15 до 30%, а при несвоевременном оказании помощи может достигать 90%.

Медицинские средства защиты.

Специфическими противоядиями ботулотоксина являются противоботулинические сыворотки (А, В, Е). При подозрении на поражение токсином профилактически внутримышечно вводят сыворотки по 1000 - 2000 МЕ каждого типа с последующим наблюдением за пострадавшим в течение 10 - 12 дней. Решение о назначении сывороток достаточно сложно и требует участия квалифицированного

специалиста, поскольку с одной стороны эти лекарственные средства не всегда оказываются эффективными (иные серологические типы токсина, быстрое необратимое взаимодействие яда с нервными окончаниями), а с другой достаточно высока вероятность осложнений, связанных с их применением (анафилаксия, сывороточная болезнь).

Табельные средства медицинской защиты отсутствуют.

При появлении признаков угнетения дыхания необходимо предусмотреть возможность перевода пострадавшего на искусственную вентиляцию легких.

Сакситоксин. Тетродотоксин.

Блокируя ионные каналы, действуют на возбудимые мембраны всех типов клеток организма: нервных, мышечных, железистых. Внешние признаки тяжелого поражения очень *напоминают действие миорелаксантов*.

Сакситоксин - аморфный, хорошо растворимый в воде, спирте, метаноле, ацетоне порошок. Вещество устойчиво в водных растворах. Расчетная смертельная доза сакситоксина для человека составляет по разным данным 0,004 - 0,01 мг/кг.

Тетродотоксин - бесцветный порошок хорошо растворимый в воде. Раствор стабилен при комнатной температуре. Молекулярная масса - 319,3.

Токсикокинетика.

Через неповрежденную кожу вещества не проникают. Опасность представляет попадание токсинов на раневые поверхности, а также (прежде всего) потребление воды и пищи, зараженной ядами. Вещества быстро абсорбируются в кишечнике и столь же быстро выводятся из организма с мочой.

Основные проявления интоксикации.

Независимо от способа поступления в организм симптомы отравления практически одинаковы.

Спустя 10 - 45 минут появляется тошнота, рвота, боли в животе, понос. Ранними признаками поражения являются парестезии в области рта, губ, языка, десен, распространяющиеся на область шеи, покалывание, ощущение жжения кожи конечностей. Позже развивается бледность кожных покровов, беспокойство, общая слабость, онемение конечностей, возникает ощущение невесомости тела. Зрачок сначала сужен, затем расширяется. В тяжелых случаях взгляд фиксирован, зрачковый и корнеальный рефлекс отсутствуют, появляются признаки бульбарных нарушений: затруднение глотания, речи (иногда - афония), нарастают брадикардия и гипотензия, отмечаются гиперсаливация, профузная потливость, понижение температуры тела. Дыхание учащается, становится поверхностным, развивается цианоз губ и конечностей.

Двигательные расстройства проявляются все отчетливее: появляются подергивания отдельных групп мышц, тремор, координация движений нарушается. Постепенно развивающийся паралич охватывает все большие группы мышц, начавшись в области конечностей, он распространяется на другие мышечные группы. Сознание, как правило, сохраняется весь период интоксикации.

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, в большинстве случаев, без отдаленных последствий.

Помимо типичной паралитической формы выделяют также гастроинтестинальный и аллергический варианты течения отравления. Первый вариант проявляется признаками общего недомогания, чувством жажды, саливацией, болями в животе, тошнотой, рвотой, поносом.

Аллергическая форма отравления развивается у отдельных лиц с повышенной чувствительностью к токсинам. Характерно появление экзантем (эритематозная форма). Иногда на коже и слизистых образуются пузыри.

Механизм токсического действия.

Тетродотоксин, как и сакситоксин, оказывают избирательное действие на возбудимые мембраны нервов и мышц. Они полностью блокируют проникновение ионов Na^+ по ионным каналам возбудимых мембран внутрь клеток, неформируется потенциал действия возбудимых мембран - нарушается проведение нервных импульсов по нейронам, сокращение миоцитов. Взаимодействие токсинов с белками ионных каналов обратимо.

Многие центральные эффекты, такие как атаксия, головокружение, нарушение речи и т.д., могут быть связаны с действием вещества непосредственно на нейроны ЦНС. Остановка дыхания является следствием действия токсинов на нейроны дыхательного центра, а также за счет нарушения проведения нервного импульса по дыхательным нервам или возбудимости дыхательных мышц. Развивающееся снижение артериального давления также связывают с блокадой проведения нервных импульсов по симпатическим нервным волокнам, и параличом гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Нарушение чувствительности (парестезии с последующим онемением) - следствие поражения возбудимых мембран чувствительных нейронов.

Контрольные вопросы

Укажите механизм токсического действия тетранотоксина:
Укажите механизм токсического действия ботулотоксина:

Медицинские средства защиты.

В порядке оказания доврачебной и первой врачебной помощи у пострадавшего необходимо вызвать рвоту, провести зондовое промывание желудка. Специфических средств профилактики и терапии интоксикации нет. При тяжелых формах поражения единственным надежным способом сохранения жизни является перевод пострадавшего на искусственную вентиляцию легких. В случае сохранения жизни прогноз благоприятный: выздоровление бывает быстрым и полным.

5. Особенности механизма действия, патогенеза и проявлений токсического процесса при поражении: психодислептиками (производными лизергиновой кислоты, амфетамина, псилоцибина, гликолатов, диссоциативных анестетиков фенциклидинового ряда, галлюциногенных каннабинолов), веществами, вызывающими органические повреждения нервной системы (талией и др.). Профилактика поражений, оказание медицинской помощи в очаге и на этапах медицинской эвакуации.

Психодислептическим можно назвать токсическое действие химических веществ, сопровождающееся нарушением процессов восприятия, эмоций, памяти, обучения, мышления и формированием состояния, характеризующегося неадекватными поведенческими реакциями личности на внешние раздражители.

В настоящее время известны сотни соединений с подобными свойствами, причем многие - широко используются в клинической практике, а некоторые - испытывались на предмет применения с военными целями, как боевые отравляющие вещества.

Химическая классификация психодислептиков.

Группа соединений	Представители
Производные триптамина	диметилтриптамин буфотенин псилоцин псилоцибин диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК) гармин
Производные фенилалкиламинов	мескалин 2,5-диметокси-4метиламфетамин 2,5-диметокси-4этиламфетамин триметоксифенизопропиламин
Пиперидилгликоляты	атропин скополамин хинуклединилбензилаты
Производные фенилпиперидина и бензимидазола	фентанил суфентанил этонитазен
Разные	фенциклидин (сернил) Δ -тетрагидроканнабинол

Способность вызывать психодислептический эффект у разных психоактивных веществ выражена неодинаково. Так, в рекомендованных врачом дозах, большинство психотропных лекарственных препаратов (нейролептики, антидепрессанты, психостимуляторы, наркотические анальгетики и т.д.) угнетают или активируют (в зависимости от свойств) процессы, лежащие в основе высшей нервной деятельности, сохраняя в целом адекватное отношение личности к окружающей действительности. Только в относительно больших дозах, они в той или иной степени могут извращать процессы восприятия, эмоций, памяти и т.д. Однако известны вещества, для которых

психодислептический эффект является основным. Такие вещества иногда называют психодислептиками, психотомиметиками, психогениками, психоделиками, подчеркивая их особую способность извращать функции высшей нервной деятельности.

Признаки тяжелого поражения психодислептиками достаточно однотипны. Напротив, картина *легкого и средней степени* тяжести отравления характеризуется значительной полиморфностью и даже при воздействии одного и того же соединения, развивающиеся эффекты зависят от индивидуальных личностных особенностей человека и ситуации, на фоне которой произошло поражение.

Группы токсикантов в соответствии с особенностями формируемых ими токсических процессов:

- 1.Эйфориогены: Δ -тетрагидроканнабинол, суфентанил, клонитазен и др.
- 2.Галлюциногены (иллюзиогены): ДЛК, псилоцин, псилоцибин, буфотенин, мескалин и др.
- 3.Делириогены: ВЗ, скополамин, дитран, фенциклидин, и др.

Галлюциногены.

Галлюциногенами называют вещества, в клинике отравления которыми преобладают нарушения восприятия в форме иллюзий и галлюцинаций, при этом пострадавшие, как правило, не утрачивают контакт с окружающими. К числу галлюциногенов относятся некоторые производные триптамина и фенилэтиламина, нарушающие проведение нервного импульса преимущественно в *серотонинэргических и катехоламинэргических* синапсах мозга. Характерной особенностью интоксикации галлюциногенами является *отсутствие амнезии на пережитые события.*

Большинство галлюциногенов - вещества животного и растительного происхождения, используемые человеком с древних времён для самоотравления с ритуальными целями. Некоторые токсиканты и сегодня используются наркоманами. 3 - 4 ежедневных приема веществ приводит к развитию толерантности, которая, однако, быстро проходит. Перекрестная толерантность отмечается между мескалином, псилоцибином, ДЛК, некоторыми другими психодислептиками. *Наиболее опасным* из галлюциногенов считается синтетическое вещество - *метилен диоксиамфетамин (МДА).* Острые отравления МДА иногда заканчиваются смертью.

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК).

ДЛК – белый кристаллический порошок без запаха. Плавится при температуре 83⁰С с разложением. Не летуч. Плохо растворим в воде, растворяется в органических растворителях. Некоторые соли ДЛК (тартарат) хорошо растворимы в воде.

При приеме вещества внутрь человеком в дозе 0,005 мг/кг развиваются выраженные психозы. В качестве пороговой дозы называют 0,0002-0,0003 мг/кг. Выводящая из строя токсодоза при ингаляционном воздействии аэрозоля составляет 0,01 - 0,1 г мин/м³.

Вещество способно быстро проникать в организм через желудочно-кишечный тракт, а также через слизистые дыхательных путей при ингаляции в форме аэрозоля. Максимальная концентрация в крови и тканях отмечается через 10 - 20 минут после приема. С мочой в неизменном виде выделяется около 1% вещества. Метаболизм ДЛК включает реакции окисления молекулы (6-гидроксилирование) и ее конъюгации с метильным радикалом (N-метилирование).

Механизм токсического действия.

ДЛК действует на центральный и периферический отделы нервной системы. В основе токсических эффектов, лежит способность вмешиваться в проведение нервных импульсов в серотонинэргических и катехоламинэргических синапсах.

ДЛК выступает в качестве *антагониста серотонина*, и способна *угнетать* спонтанную *активность* самих *серотонинэргических нейронов*, при определенных концентрациях ДЛК может выступать и как *агонист серотонина*. При отравлении ДЛК *уровень нейромедиатора* в ЦНС существенно возрастает (в основном связанной формы). ДЛК не действует на ферменты, обеспечивающие синтез и разрушение серотонина, а также на систему его транспорта в мозге. Повышение содержания серотонина в мозге является следствием замедления скорости его “оборота”, которое наступает при подавлении активности нервных клеток. Происходит смещение баланса процессов торможения и возбуждения, как внутри самой серотонинэргической системы, так и в других, тесно взаимодействующих с ней, нейромедиаторных системах мозга (*катехоламинэргической, холинэргической, ГАМК-эргической*).

ДЛК избирательно воздействует на нейрональные катехоламинэргические системы ретикулярной формации и других образований мозга.

ДЛК активирует ДА-эргические нейроны всех отделов системы (дофаминомиметическое действие). При этом активируется процесс синтеза нейромедиатора, ускоряется его оборот в стриатуме, гипоталамусе, лимбических ядрах. Ускорение оборота приводит к снижению уровня дофамина в соответствующих структурах мозга.

Активируются и другие катехоламинэргические системы. ДЛК повышает активность и норадренэргических структур мозга (как показано, возбуждая α -адренорецепторы) вследствие чего увеличивается высвобождение норадреналина и развивается дефицит его функциональных запасов.

Основные проявления интоксикации.

ДЛК вызывает изменения спонтанного поведения и нарушения условнорефлекторной деятельности.

Первые признаки отравления появляются через 40 - 60 мин после приема токсиканта (при внутривенном введении вещества - через 5 - 10 минут). Симптомы достигают максимума через 1,5 - 3 часа.

Клиника отравления ДЛК у человека складывается из *нарушений восприятия, психики, соматических и вегетативных нарушений*.

Нарушение восприятия проявляются искажением формы и цвета наблюдаемых объектов (иллюзии), затруднением фокусирования зрения на объекте, обострением слухового восприятия и, реже, парестезиями и синестезиями, зрительными, тактильными, вкусовыми галлюцинациями, расстройством ощущения “схемы тела”.

Соматические нарушения сопровождаются головокружением, слабостью, тремором рук, атаксией, дизартрией, спастическими состояниями, угнетением дыхания.

Вегетативные расстройства - тошнота, мидриаз, тахикардия, сменяющаяся брадикардией, гипергликемия, пиломоторные реакции, гипотония.

Психические нарушения – это изменение настроения (эйфория, сменяющаяся депрессией, беспокойство), напряжение, сонливость, нарушение чувства времени (“время остановилось”), затрудненность в выражении мыслей, деперсонализация

(утрата представлений о собственном “Я”), возникновение ощущений, похожих на сновидения, спутанность сознания.

Перед началом психоза отравленный чувствует легкую тошноту, зрачки расширяются. Появляется беспокойство, расстройство зрения, ослабление внимания, беспричинный смех, затруднения речи. Зрительные восприятия искажаются – предметы и вещи деформируются, увеличиваются или уменьшаются в размерах и принимают неестественную окраску (иллюзии). Отравленный теряет ощущение времени. Реакции значительно замедляются.

Зрительные галлюцинации проявляются в виде фантастических ярко окрашенных и пестрых образов, калейдоскопически сменяющих друг друга. Галлюцинации более выражены при закрытых глазах. Настроение при этом у испытуемых, по их словам “необыкновенно хорошее”. Однако иногда (как правило, у людей не знавших о назначении им галлюциногена) появляется чувство страха, враждебное и недоверчивое отношение к окружающим. Пораженные повышено чувствительны к прикосновению и иногда реагируют на него импульсивно и злобно. На протяжении всего периода легкой интоксикации сохраняется способность к правильным суждениям и умозаключениям. Контакт с пораженным затруднен, но возможен. Тяжелые интоксикации сопровождаются нарушениями мышления вплоть до помрачения сознания.

Общая продолжительность интоксикации составляет 6 - 12, реже до 24 часов. По выходе из состояния пострадавший помнит пережитое. Возможны спонтанные рецидивы, а также затяжные психозы в результате воздействия галлюциногена в обычной дозе (как правило, у лиц со скрытой формой психических заболеваний).

Контрольные вопросы

Особенности физико-химических свойств диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК):
К вегетативным нарушениям в клинике поражения диэтиламидом лизергиновой кислоты (ДЛК) относится:
К соматическим нарушениям в клинике поражения ДЛК относится::
К психическим нарушениям в клинике поражения ДЛК относится::

Динамика интоксикации ДЛК:

Медицинские средства защиты.

Табельные средства защиты отсутствуют. Частичными специфическими антагонистами ДЛК (физиологические антагонисты) являются нейролептики, так как они способны блокировать рецепторы дофамина, а также рецепторы норадреналина. К числу нейролептиков относятся производные фенотиазина (аминазин (50 - 75 мг внутримышечно), тиоридазин, трифлюоперазин (2 - 6 мг внутримышечно) и т.д.), тиоксантена (тиотикрен), бутирофенона (галоперидол (5 - 15 мг внутримышечно)), бензамида (метоклопрамид, диметпрамид) и т.д. Эти средства могут быть использованы с целью ликвидации приступа паники, нормализации психического статуса, восстановления психической работоспособности. Попытка усилить антидотный эффект путем значительного увеличения дозы вводимых нейролептиков недопустима, т.к. при этом проявляется их центральное холинолитическое действие и психоз может усиливаться.

При развитии психомоторного возбуждения, реакции беспокойства, страха возможно назначение симптоматических средств, в частности, *бензодиазепинов* (диазепам 2 - 10 мг через рот или внутримышечно).

Поскольку вещество отчасти в неизменном состоянии выводится в просвет кишечника, откуда затем может повторно всасываться (энтеральная циркуляция), целесообразно назначить пострадавшим активированный уголь, солевое слабительное.

Эвакуация необходима лишь при развитии затяжных психозов.

Контрольные вопросы

Основным моментом в механизме токсического действия ДЛК является:
Лечебные препараты специфические антагонисты ДЛК:

Делириогены.

Делирий способны вызывать все вещества, обладающие центральной холинолитической активностью. Издавна известны случаи отравлений беленой, дурманом, красавкой - растениями, содержащими алкалоиды атропин и скополамин.

Наряду с "классическими" холинолитиками, сходную клинику поражения могут вызывать лекарственные препараты из группы нейролептиков (производные

фенотиазина) и некоторые трициклические антидепрессанты (фторацетин и др.), которые в высоких дозах также блокируют центральные М-холинорецепторы, т.е. проявляют свойства холинолитиков.

Степени тяжести и стадии течения интоксикаций атропиноподобными препаратами (по Крылову С.С. и соавт., 1999).

Степени тяжести	Основные проявления	Фазы течения
Суб-психотическая	Снижение работоспособности, ухудшение самочувствия	Не прослеживаются
Легкая	Оглушенность, маниакально- и галлюцинозоподобные комплексы	Астения с резидуальными состояниями
Средняя	“Субделирий”	- Оглушенность - “Субделирий” - Критический сон - Астения
Тяжелая	Делирий, делириозноаментивные состояния	- Оглушенность - Делирий - Критический сон - Астения (возможна энцефалопатия)
Сверхтяжелая	Делирий, сопор, кома,	- Оглушенность - Делирий - Кома (при недостаточности лечения) - Астения (возможна энцефалопатия)

Основными проявлениями делирия являются: беспокойство; нарушение оценки своего состояния; спутанность сознания; галлюцинации; бред; нарушение контакта с окружающими; нарушение координации движений; гиперрефлексия; гипертермия; психомоторное возбуждение; амнезия.

Наиболее токсичным представителем группы является вещество ВZ - производное хинуклединилбензилата.

Вещество ВZ.

Это твердое кристаллическое, термостабильное вещество без цвета и запаха, устойчивое в водном растворе. Способ применения - аэрозоль (дым). Среднеэффективная токсодоза (EC₅₀) для человека составляет около 0,1 г мин/м³; среднесмертельная токсодоза - 110 г мин/м³. Возможно использование с диверсионными целями.

В организм вещество проникает через легкие при ингаляции аэрозоля, либо через желудочно-кишечный тракт с зараженной водой и продовольствием. Через неповрежденную кожу в организм не проникает. При распределении в организме ВZ легко преодолевает гематоэнцефалический барьер. Проникший в мозг ВZ необратимо связывается с холинорецепторами, на много суток выводя их из строя. Стабильность

комплекса “вещество-рецептор” и определяет длительность психоза, развивающегося у пораженных.

Не связавшаяся часть токсиканта быстро разрушается. В неизменном виде с мочой выделяется менее 1% от введенного количества вещества.

Механизм токсического действия.

Основа механизма токсического действия ВЗ – *блокада мускариночувствительных холинэргических структур в головном мозге*. ВЗ - мощный центральный холинолитик, прочно связывающийся с М-холинорецепторами мозга (блокирует постсинаптические холинорецепторы, возбуждает пресинаптические рецепторы (по механизму обратной связи: возбуждение рецепторов ацетилхолином угнетает его выброс и снижает скорость оборота), усиливает высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель и вызывает избыточное его разрушение ацетилхолинэстеразой, а также угнетает активность холинацетилазы, тормозя синтез ацетилхолина). В итоге запасы ацетилхолина в центральной нервной системе существенно истощаются. Наряду с центральными, блокируются и периферические холинореактивные системы. Ацетилхолину принадлежит важная роль в обеспечении равновесия процессов возбуждения и торможения в ЦНС, а холинэргические механизмы лежат в основе многих форм поведения, включая обучение и память. В связи с этим понятно, что блокада холинорецепторов центральной нервной системы приводит к нарушению психической деятельности человека.

Основные проявления интоксикации.

При интоксикации ВЗ после непродолжительного латентного периода наблюдаются расстройства спонтанного поведения.

- Вначале извращаются движения (становятся замедленными, неуверенными).
- Затем нарастает оглушенность, снижаются или полностью исчезают реакции на внешние раздражители.
- На высоте интоксикации пораженные чаще лежат или бесцельно передвигаются по помещению, не способны преодолеть препятствия, встречающиеся на пути.
- Нарушения спонтанного поведения сохраняются на протяжении 6-8 ч. В последующем наблюдается слабость.
- Нарушение “выработанных” поведенческих навыков и срывы условно-рефлекторной деятельности.
- Вегетативные нарушения. Они проявляются тахикардией, сухостью слизистых носа, мидриазом.
- Электрофизиологическими методами определяется медленно-волновая, высокоамплитудная биоэлектрическая активность головного мозга.

Картина отравлений ВЗ у людей развивается через 15 - 20 минут (до нескольких часов) после воздействия. Она сходна с клиникой отравления другими холинолитиками. Симптоматика включает *вегетативные, соматические и психические* расстройства.

При действии ВЗ в малых дозах *превалирует вегетативная симптоматика*. Одновременно наблюдаются легкая заторможенность, безразличное отношение к окружающему, замедление мышления. Особенно чувствительными к действию психотомиметика являются такие функции мозга, как запоминание и активное внимание, нарушение которых приводит к полной утрате психической работоспособности. *Критическое отношение к своему состоянию при этом не страдает.*

Вдыхание аэрозоля ВЗ в достаточно высоких концентрациях приводит к развитию интоксикации средней степени тяжести.

Развитие интоксикации ВЗ средней степени тяжести.

Время с начала интоксикации, ч	Проявления
1 - 4	головокружение, нарушение походки и речи, сухость во рту, мидриаз, парез аккомодации, тахикардия, рвота, гипертермия, спутанность сознания, оцепенение, переходящее в ступор.
4 - 12	затруднение концентрации внимания, потеря логической связи мыслей, потеря связи с окружающей средой, зрительные, слуховые и осязательные галлюцинации, бред воздействия, агрессивное поведение, эмоциональная неустойчивость, нарушение координации движений, гиперемия кожи, выраженная тахикардия, задержка мочеиспускания.
12 - 96	усиление симптоматики, психомоторное возбуждение, беспорядочное, непредсказуемое поведение; постепенное возвращение к нормальному состоянию в течение 2 - 4 дней; по выходе из состояния - полная амнезия

Характерным проявлением тяжелой интоксикации является психомоторное возбуждение. При этом состоянии пораженные мечутся, не реагируют на препятствия, проявляют агрессивность и сопротивление при попытках ограничения их активности.

Приведенную динамику отравлений ВЗ следует рассматривать только как схему, поскольку характер симптоматики определяется совокупностью ряда факторов, включающих, помимо дозы ОВ, индивидуальные особенности пораженного.

Помимо центральных эффектов, при отравлении ВЗ, отмечаются периферические эффекты (соматические и вегетативные реакции). Важнейшими среди них являются нарушения сердечной деятельности (тахикардия) и гипертермия. *В условиях повышенной температуры окружающего воздуха, при тяжелой интоксикации ВЗ, возможен смертельный исход.*

Контрольные вопросы

Особенности физико-химических свойств Би-зет:
Основным моментом в механизме токсического действия ВЗ является:
К вегетативным нарушениям в клинике поражения ВЗ относится:

К соматическим нарушениям в клинике поражения ВЗ относится:
К психическим нарушениям в клинике поражения ВЗ относится::
Динамика интоксикации Би-зет:

Медицинские средства защиты.

Специфическими противоядиями (функциональными антагонистами) при отравлении холинолитиками вообще и ВЗ в частности являются непрямые холиномиметики - *обратимые ингибиторы холинэстеразы*, способные проникать через гематоэнцефалический барьер, например галантамин, эзерин, аминостигмин и т.д.

Недостатком обратимых ингибиторов, как антидотов ВЗ, является непродолжительность их действия. Вещества угнетают активность энзима всего на несколько часов, в то время как токсикант связывается с рецепторами синапсов очень прочно и на долго (до нескольких суток). В этой связи развиваются ремиссии интоксикации. *Повторное введение обратимых ингибиторов с каждым разом становится все менее эффективным.* Исходная доза и продолжительность введения обратимых ингибиторов ХЭ определяются степенью тяжести интоксикации. Препараты назначают как можно раньше, при появлении первых признаков интоксикации.

При **легкой степени** поражения ВЗ для восстановления нормальной психической деятельности препараты вводят внутримышечно: аминостигмин – 2 мл 0,1% раствора внутримышечно; галантамин - 2 мл 0,5% раствора; эзерин - 2 мл 0,05%. Препараты вводят повторно через 30-60 мин до исчезновения симптомов отравления.

При **средних и тяжелых формах** отравления показано *раннее многократное введение обратимых ингибиторов холинэстеразы дробными дозами.* Так, аминостигмин в первые-третьи сутки следует вводить 3 – 5 раз; галантамин вначале следует вводить внутримышечно или внутривенно в 1% растворе по 2-3 мл. В последующем через каждые 30-40 мин по 1-2 мл 0,5% раствора до получения позитивного эффекта.

Для борьбы с психомоторным возбуждением рекомендуют нейролептики, лишенные холинолитической активности, например трифтазин (0,2% - 1,0 мл). Кроме того могут быть использованы симптоматические средства: бензодиазепины (диазепам) и наркотические анальгетики (промедол 2 мл 2% раствора внутримышечно).

Для устранения нарушений, обусловленных периферическим холинолитическим действием ОВ (тахикардия, сухость кожи, нарушение функции кишечника, задержка мочеиспускания и др.) и усиления действия антидотов, показано применение ингибиторов ХЭ не проникающих через ГЭБ, например прозерина в виде 0,05% раствора по 3-5 мл внутримышечно.

При выраженной тахикардии (порой угрожающей жизни) показаны препараты с β -адреноблокирующим действием, например анаприлин (пропранолол), который следует вводить внутримышечно в дозе 2 мл 0,25% раствора.

После купирования (по возможности) проявлений острого психоза, пораженные должны быть эвакуированы в специализированные медицинские учреждения, и оставаться под наблюдением психиатра не менее недели.

Фенциклидин (сернил).

Бесцветное кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде. Эффективная доза - 0,02 - 1 мг/кг.

Вещество всасывается в желудочно-кишечном тракте и быстро распределяется в органы, хорошо снабжаемые кровью. Обладая высокой липофильностью, легко проникает в мозг. Затем происходит перераспределение токсиканта и накопление его в тканях с низкой интенсивностью гемоперфузии. Вещество метаболизируется в печени. Конечным продуктом метаболизма является пиперидин (вещество с запахом рыбы), выделяющийся в том числе и через легкие. Частично выводится в неизменном виде печенью и почками.

Механизм токсического действия.

Фенциклидин блокирует проведение нервных импульсов в *НМДА-глутаматэргических синапсах центральной нервной системы*. Наибольшая плотность этих рецепторов в мозге выявляется в ядрах таламуса. Глутамат - возбуждающий медиатор ЦНС. Таламус - "релейная" структура, в которую стекается вся сенсорная информация, получаемая мозгом. Здесь она обрабатывается и передается в кору головного мозга. Фенциклидин выступает в качестве разобщителя между структурами, передающими в ЦНС информацию, поступающую от проприоцепторов и органов чувств, и воспринимающими ее (кора мозга). За счет этого реализуется не только анальгезирующее действие вещества (аналог кетамина), но одновременно и его психодислептическое действие.

Основные проявления интоксикации.

При приеме вещества в количестве 5 мг развивается состояние, напоминающее опьянение, появляются галлюцинации, нарушается чувство времени.

Характерными нарушениями, возникающими при легком отравлении сернилом, являются апатия, эмоциональное безразличие, утрата побуждения к действию, инициативы. Пораженный испытывает сонливость, указывают на чувство нереальности окружающего и ощущение глубокого изменения собственной личности.

При более высоких дозах появляются кататонические расстройства (восковая ригидность мышц), расстройства мышления (нелогичность суждений, конфабуляции).

Психозы характеризуются *грубым расстройством “схемы тела”*, развитием делириозного состояния: зрительными и слуховыми галлюцинациями, бредом, агрессивным поведением, буйством.

Проявления интоксикации фенциклидином в зависимости от дозы.

Доза, мг	Проявления интоксикации.
5 – 10	Атаксия, нистагм, деперсонализация, нарушение чувства времени, ухудшение настроения, галлюцинации, парестезии, тошнота, рвота. Начало: 1 - 2 часа; продолжительность: 4 - 8 часов .
10 – 20	Ступор, гиперрефлексия, гипертензия, стереотипии, нистагм, миоз. Начало: 0,5 - 1 час; продолжительность: 8 - 24 часа.
50 – 100	Нистагм, гипотензия, брадикардия, затруднение дыхания, судорожные приступы, кома. Продолжительность: до 4 суток, амнезия.
более 100	Гипертермический криз, угнетение дыхания, смерть в течение 3 - 10 суток от остановки дыхания.

Медицинские средства защиты.

В настоящее время медицина не располагает веществами, способными избирательно возбуждать НМДА-рецепторы и устранять эффекты токсиканта. С целью оказания неотложной помощи при интоксикациях, сопровождающихся психомоторным возбуждением, буйством, судорогами целесообразно назначение диазепама (5 - 10 мг, внутривенно или внутримышечно). Назначение нейролептиков при отравлении фенциклидином противопоказано. Необходима эвакуация пострадавшего в специализированное лечебное учреждение.

Вещества, вызывающие органические повреждения нервной системы.

В основе токсического действия веществ рассматриваемой группы лежат *нарушения пластического обмена в нервной системе, сопровождающиеся её структурно-морфологическими изменениями*. Проявления токсического процесса часто зависят от анатомического образования, на которое они действовали, т.е. особенностей их токсикокинетики. Характерной особенностью поражения является *медленное, постепенное развитие, часто прогрессирующее* и после прекращения действия токсиканта. Следствием острой интоксикации чаще является *длительно текущий, хронический патологический процесс, инвалидизация пораженных, а не их гибель в острой фазе интоксикации*.

К числу веществ, вызывающих органические повреждения структур центрального и периферического отделов нервной системы, относятся некоторые металлы и металлоорганические соединения (таллий, тетраэтилсвинец и др.).

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 оксида. Таллий высокоактивный элемент, растворимый в кислотах. Растворенные в воде соли образуют безвкусные, бесцветные, лишенные запаха растворы. Наиболее распространенное соединение – сульфат таллия. 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.

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

Токсикокинетика

Всасывание вещества осуществляется всеми возможными путями: через кожу, слизистые желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. 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 суток. Даже в тех случаях, когда в моче и фекалиях обнаруживаются достаточно высокое содержание металла, концентрация его в плазме крови относительно невысока.

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 (например цистеином, структурными белками, каталитическими центрами ферментов, транспортными системами биомембран), *нарушая свойства биомолекул.*

Таллий взаимодействует с митохондриями, эндоплазматическим ретикуломом, лизосомами, вызывая их повреждение. Нарушаются механизмы трансмембранного движения ионов и других биологически активных веществ.

Токсическое действие таллия обусловлено так же его конкуренцией с ионом калия. Токсикант накапливается преимущественно внутриклеточно, замещает K^+ в биосредах. 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.

Основные проявления интоксикации

Клиника развивается после *продолжительного скрытого периода* (до 12 - 14 часов 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 в течение нескольких недель. Одним из ранних признаков отравления таллием является симптом Види: черное веретенообразное утолщение длиной 1 мм в прикорневой части растущего волоса. Поражения кожи проявляются эритемой, ангидрозом, симптомами себорреи, потерей волосяного покрова, шелушением кожных покровов, нарушением нормального роста ногтей.

Неврологические симптомы характеризуются невритами, преимущественно нижних конечностей. Появляются характерные сенсорные нарушения в виде парестезий, онемения конечностей, болезненности по ходу нервных стволов. Через 1-3 недели развивается атаксия, тремор конечностей, болезненность по ходу нервов усиливается. Мышечные рефлексы сохраняются достаточно долго. В процесс вовлекаются краниальные нервы (нистагм, скатома, 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 кишечника, жировая дегенерация печени и почек, отек и кровоизлияния в миокарде и мозге.

Средства медицинской защиты.

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

В настоящее время специальные средства медицинской защиты отсутствуют. *Калий и таллий – конкуренты* за механизм активного транспорта через клеточные мембраны, и калий в высоких дозах вытесняет таллий из связи с внутриклеточными рецепторами, однако назначение только препаратов калия в ряде случаев приводит к усилению симптомов интоксикации в результате нежелательного перераспределения металла внутри организма. Поэтому применение хлористого калия поводится в сочетании с активированным углем: KCl – 20 миллиэквивалента 4 раза в сутки; активированный уголь – 20-30 грамм 4 раза в сутки - *per os* в течение нескольких недель, а иногда и месяцев.

Препарат *прусского голубого* (ферроцианоферрат калия) назначают *per os* в дозе 250 мг/кг в сутки в 50 мл 15% маннитола в два приема (до 10 грамм два раза в день). Прусский голубой 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.

Мероприятия медицинской защиты при поражениях веществами нейротоксического действия.

Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

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

-участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск; проведении 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 профилактические медицинские мероприятия:

-проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации.

Специальные лечебные мероприятия:

-своевременное выявление пораженных;

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

-подготовка и проведение эвакуации

Задача №

<u>Диагноз:</u>
<u>Медико- тактическая характеристика очага:</u>
<u>Индикация:</u>
<u>Вид гипоксии</u>
<u>Этапное лечение:</u>
<u>Дегазация:</u>

«ЯДОВИТЫЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ ЖИДКОСТИ».

практическое занятие

Время:	4 часа
Изучаемые учебные вопросы:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Физико-химические и токсические свойства метилового спирта. Механизмы токсического действия и патогенез интоксикации. Основные проявления токсического процесса. Первая помощь и принципы лечения. 2. Физико-химические и токсические свойства этиленгликоля. Механизмы токсического действия и патогенез интоксикации. Основные проявления токсического процесса. Первая помощь и принципы лечения. 3. Физико-химические и токсические свойства дихлорэтана, трихлорэтилена, тетраэтилсвинца и др. Механизмы токсического действия и патогенез интоксикации. Основные проявления токсического процесса. Первая помощь и принципы лечения.
Литература:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник/под ред. С.А. Куценко. – Спб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. 2. Каракчиев Н.Н. Военная токсикология и защита от ядерного и химического оружия: Учебное пособие для мединститутов/Под ред. В.И. Артамонова. – Т.: Медицина, 1998. 3. Бадюгин И.С., Каратай М.С., Константинова Т.К. Экстремальная токсикология: руководство для врачей/Под ред. Е.А.Лужникова. ГЭОТАР – Медиа, 2006. 4. 4) Рекомендации по организации оказания медицинской помощи населению при возникновении очагов химического поражения сильнодействующими ядовитыми веществами. – Москва, 1990.

Ядовитые технические жидкости (ЯТЖ) классифицируются по своим физико-химическим свойствам на *электролиты* и *не электролиты*.

Электролиты – вещества, проводящие электрический ток. Разделяются на кислоты (представителем ЯТЖ является азотная кислота и ее окислы) и щелочи (представителями являются аммиак и водные растворы гидразина).

Неэлектролиты – вещества, не проводящие электрический ток.

Разделяются на:

1. спирты (метанол, этиленгликоль);
2. хлорированные углеводороды (дихлорэтан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен);
3. предельные ароматические углеводороды (бензин, керосин, смазочные масла);
4. вещества, обладающие специфическим действием на организм (диоксин, тетраэтилсвинец).

Спирты.

Это органические соединения, содержащие гидроксильную группу (ОН), соединенную с каким-либо углеводородным радикалом.

При всех путях поступления спирты быстро попадают в кровеносное русло. В случае перорального поступления наиболее активное всасывание спиртов в кровь наблюдается из желудка и верхних отделов тонкой кишки. В крови спирты находятся преимущественно в свободном, то есть не связанном с белками, состоянии и распределяются между эритроцитами и плазмой относительно равномерно.

Время полувыведения из крови колеблется от 1 - 2 ч у этанола и пропанола до 12- 16 ч у метанола.

Выделение из организма спиртов в неизменном виде осуществляется с мочой и выдыхаемым воздухом, причем в моче они определяются значительно дольше, чем в крови. Следует отметить, что выделение цельных молекул спиртов практически не зависит от уровня pH мочи, в то время как их кислотные метаболиты значительно интенсивнее выводятся со щелочной мочой. Особенностью токсикокинетики многоатомных спиртов (этиленгликоля, пропиленгликоля и глицерина) является накопление этих веществ в неизменном виде в моче.

Согласно современным представлениям, окисление первичных алкоholes в организме происходит по схеме: спирт → альдегид → кислота. В качестве промежуточных продуктов окисления вторичных алкоholes выступают кетоны, а в целом их метаболизм происходит по схеме: спирт → кетон → кислота.

Острые интоксикации спиртами характеризуются психическими, вегетативными, неврологическими расстройствами. Психотропные эффекты спиртов патогенетически связаны с их способностью вызывать *наркозоподобное действие*. Присущая молекуле спиртов *амфифильность* способствует тому, что они могут растворяться в воде и жирах, а это, в свою очередь, приводит к глубокой дезорганизации нейрональных мембран и, в конечном итоге, к угнетению и прекращению массопереноса ионов. Нарушение ионной проницаемости, спровоцированное мембранотоксическим действием молекулы спирта, часто доходит до степени полного прекращения электрогенеза. Частные патогенетические механизмы поражения нервной системы включают **мембранотоксические и синапсотропные эффекты**, нарушающие генерацию, проведение и передачу нервных импульсов. На уровне целостного организма это представлено нарушением регуляции двигательной активности, закономерным нарушением психических функций, расстройствами согласованной деятельности разных отделов вегетативной нервной системы.

Спирты *относятся к наркотикам I типа*, вызывающим длительную конечную фазу наркоза вследствие угнетения центральной нервной системы (гидрофильные неэлектролиты из первых групп классификации Н. В. Лазарева с малыми значениями коэффициента распределения в жиро-водной фазе).

Происходит неспецифическое физико-химическое связывание неэлектролитов (в том числе - спиртов) с мембранами нейронов за счет взаимодействия с липидами, белками, молекулами воды, покрывающими мембраны. Для явлений на постсинаптической мембране характерно изменение под их влиянием проницаемости ионных каналов, и, как следствие этого - нарушение процессов деполяризации и блокада передачи нервного импульса. Кроме того, есть весьма основательные предположения об увеличении проницаемости мембраны для ионов кальция (Ca^{++}), что приводит к гиперполяризации мембраны, увеличению тока ионов калия (K^+) и в конечном итоге, к снижению возбудимости нейронов. На пресинаптической мембране неэлектролиты вызывают угнетение секреции в синаптическую щель возбуждающих медиаторов.

Вторая фаза в токсическом эффекте спиртов связана с действием на биосубстраты продуктов их биотрансформации, которые в свою очередь могут обладать выраженной нейротоксичностью, гепато- и нефротоксичностью, избирательным действием на систему кроветворения, гемолитическим действием.

Особую роль в повреждающих эффектах спиртов принадлежит их способности провоцировать ацидоз.

Контрольные вопросы

Классификация ядовитых технических жидкостей по физико-химическим свойствам:
Дать определение спиртам:
Окисление первичных алкоголей в организме происходит по схеме:
Окисление вторичных алкоголей в организме происходит по схеме:
Острые интоксикации спиртами характеризуются:

1. Физико-химические и токсические свойства метилового спирта. Механизмы токсического действия и патогенез интоксикации. Основные проявления токсического процесса. Первая помощь и принципы лечения.

Метиловый спирт (метанол).

Прозрачная, бесцветная жидкость, не отличается по запаху и вкусу от этилового спирта. Удельный вес 0,75, температура кипения 66°C, ПДК – 0,05 мг/л. применяется как горючее, входит в состав антифризов.

Индикация основана на реакции окисления метанола с выделением формальдегида, для чего проводят многократное погружение раскаленной медной спирали в исследуемую жидкость. Появление запаха формальдегида свидетельствует о наличии метилового спирта в пробе.

Высокотоксичен, прием внутрь 30-100 г вызывает тяжелое отравление, смертельная доза 100-300 г. пути проникновения в организм: через желудочно-кишечный тракт. Метанол является нервно-сосудистым и протоплазматическим ядом. *Наиболее чувствительны к нему зрительный нерв и сетчатка.*

Токсическое действие обусловлено как целой молекулой, вызывая картину алкогольного опьянения, так и продуктами окисления метанола - формальдегидом и муравьиной кислотой, вызывая ацидоз и нарушая окислительное фосфорилирование,

вызывая дефицит АТФ, особенно в тканях головного мозга и сетчатке глаз. Клиника отравления характеризуется в начале симптомами опьянения, затем наступает скрытый период от 1-2 до 12 и более часов, с исчезновением всех клинических симптомов. За тем состояние ухудшается, появляется головная боль, тошнота, рвота, расстройства зрения, зрачки расширены, тахикардия. При утяжелении состояния (офтальмологическая форма) прогрессивно снижается острота зрения, вплоть до полной слепоты. В дальнейшем возможно развитие (генерализованной формы) с признаками резкого угнетения ЦНС и комы. При осмотре у больных отмечается багрово-цианотичная окраска кожных покровов верхней половины грудной клетки, зрачки резко расширены, реакция на свет отсутствует. Дыхание глубокое и шумное. Исходом при поражении легкой и средней степени может быть выздоровление пораженного через несколько дней, но остается слепота вследствие атрофии зрительного нерва. *Часто тяжелое отравление заканчивается смертью.*

В качестве специфического антидота используют этиловый спирт в/в капельно 1-2 г/кг веса в сутки 96 % раствора на 5 %растворе глюкозы в течение 3 дней или внутрь 30 % раствор 100 мл, затем каждые 2 часа по 50 мл 2-3 суток и ингибитор АДГ – 4-метилпиразол по схеме первое введение 15 мг/кг в виде 0,5 % раствора, в дальнейшем по 10 мг/кг через каждые 12 ч в течении 2 суток.

Симптоматическая терапия складывается из коррекции ацидоза до 1.5-3.0 л 4 % раствора гидрокарбоната натрия (до появления слабо кислой реакции или щелочной реакции мочи и уменьшения частоты дыхания до 18-20 в минуту), применение стероидных гормонов, аналептиков, сердечных средств, проведение форсированного диуреза и экстракорпоральных методов детоксикации.

Контрольные вопросы

С чем связан механизм токсического действия метанола:
Формы развития клиники поражения метанолом:
Исходы поражения метанолом:
С чем связан механизм токсического действия метанола:
Формы развития клиники поражения метанолом:
Исходы поражения метанолом:

2. Физико-химические и токсические свойства этиленгликоля. Механизмы токсического действия и патогенез интоксикации. Основные проявления токсического процесса. Первая помощь и принципы лечения.

Этиленгликоль.

Двухатомный спирт жирного ряда. Это бесцветная или слегка желтоватая сиропообразная сладковатая на вкус жидкость, без запаха. Относительная плотность этиленгликоля составляет 1.113, температура кипения +197⁰ С, температура замерзания около -15.6⁰ С. Этиленгликоль хорошо растворяется в этаноле, ацетоне, воде и плохо - в жирах и эфирах. Коэффициент распределения этиленгликоля в системе липиды/вода равен 0.5. Летучесть этого соединения не велика. Этиленгликоль вступает во все реакции, характерные для спиртов: при взаимодействии с одноосновными кислотами образует неполные и полные эфиры, под действием щелочных металлов трансформируется в соответствующие гликоляты, а под влиянием соединений, отнимающих водород (H₂SO₄, ZnCl₂ и др.) - в уксусный альдегид.

Обнаружить этиленгликоль в исследуемой жидкости можно в *реакции с сульфатом меди* (при добавлении к этиленгликолю сульфата меди и щелочи образуется соединение, имеющее синюю окраску). Для этого к 2-3 мл исследуемого раствора прибавляют 1-2 мл 10% раствора едкого натра и несколько капель 10% раствора сульфата меди. Появление голубой окраски свидетельствует о наличии этиленгликоля в растворе.

Путь проникновения в организм – через желудочно-кишечный тракт. Отравления у человека развиваются после приема его внутрь. Смертельная доза яда подвержена большим колебаниям (от 50 до 500 мл), составляя в среднем 100-200 мл. Смертельными концентрациями в крови считают до 0.5 г/л.

Токсичность обусловлена наркотическим действием этиленгликоля, как двухатомного спирта, с развитием комы и угнетения ЦНС, и продуктами окисления – спиртальдегидом и щавелевой кислотой. Они приводят к угнетению метаболических процессов, развитию гипоксии и ацидоза. Щавелевая кислота взаимодействует с солями кальция, что приводит к гипокальциемии, отрицательно сказывающейся на деятельности ЦНС и сердца, а также повреждению нерастворимыми оксалатами кальция тубулярного аппарата почек и усугублению токсической нефропатии.

Этиленгликоль считается протоплазматическим и сосудистым ядом, вызывающим поражение нервной системы, паренхиматозных органов (особенно почек) и желудочно-кишечного тракта. Этиленгликоль и его эфиры подвергаются в организме достаточно интенсивному метаболизму, который осуществляется преимущественно в печени и в почках в системе алкогольдегидрогеназы (АДГ). Следует напомнить, что в гомологическом ряду алкоголей наибольшим сродством к АДГ обладает этанол, превышая по силе образуемых с ферментом связей метанол и этиленгликоль в 10 и 100 раз соответственно. Продуктами метаболизма являются альдегиды (гликолевый, глиоксалевый) и кислоты (гликолевая, глиоксиловая, щавелевая), и что особенно важно - более токсичные, чем сам этиленгликоль.

В клинической картине отравлений ЭГ отличие от интоксикаций другими спиртами различают следующие стадии:

-начальную,

- относительного благополучия,
- выраженных проявлений (преимущественно мозговых нарушений, поражения печени и почек),
- восстановления.

В начальном периоде вслед за приемом ЭГ внутрь развивается состояние опьянения с непродолжительной эйфорией. Затем после скрытого периода (2-6 часов, иногда более) возбуждение сменяется депрессией, сонливостью, комой (мозговая фаза интоксикации). Если отравленный не погибает в стадии мозговых расстройств, то после кратковременного улучшения на 2-5 сутки интоксикации состояние его вновь ухудшается из-за развития картины острой почечной недостаточности. У части же пострадавших появляются признаки токсического поражения печени. Смерть пострадавших в основном наступает на 5-15 сутки. При благополучном течении анурия разрешается, развивается полиурия, длительно сохраняется анемия, нарушения концентрационной функции почек.

В целом в картине острых отравлений ЭГ наблюдаются следующие синдромы: токсическая энцефалопатия, гастроинтестинальный синдром, синдром острой сердечно-сосудистой недостаточности (первичный токсикогенный коллапс, экзотоксический шок, вторичный соматогенный коллапс, нарушения гемодинамики на фоне острой почечной недостаточности), синдром острой почечной недостаточности (ОПН), синдром острой печеночной недостаточности.

Клиника легкой степени интоксикации проявляется симптомами опьянения, гиперемией лица, брадикардией, мидриазом, рвотой, эйфорией, сменяющейся депрессией. Состояние быстро проходит без каких-либо последствий.

При тяжелой форме отравления после опьянения наступает мнимое благополучие, а затем развивается мозговая форма интоксикации с явлениями угнетения ЦНС, глубокой комой.

Поражение почек проявляется жаждой, рвотой, болями в пояснице, в тяжелых случаях – олигурией и анурией. Смерть может наступить через 10-14 дней при явлениях острой почечной недостаточности.

При оказании первой помощи необходимо *быстро и полно удалить яд из организма*, что достигается промыванием желудка, дачей энтеросорбентов, проведением экстракорпоральной детоксикации. Вводят хлористый кальций с целью восстановления его уровня в крови, сернокислую магнезию для связывания щавелевой кислоты, стероидные гормоны, сердечно-сосудистые средства, аналептики, витамины. Специфическим антидотом является этанол, который вводят в/в капельно 1-2 г/кг веса в сутки 96 % раствора на 5% растворе глюкозы в течение трех дней или внутрь 30 % раствор 100 мл, затем каждые 2 часа по 50 мл 2-3 суток.

Контрольные вопросы

Методика использования этилового спирта в/в:
Методика использования этилового спирта внутрь::

Методика использования ингибитора АДГ - метилпиразола:
Объясните токсическое действие этиленгликоля:
Стадии развития клиники поражения этиленгликолем:
Укажите особенности оказания помощи при отравлении этиленгликолем:

3. Физико-химические и токсические свойства дихлорэтана, трихлорэтилена, тетраэтилсвинца и др. Механизмы токсического действия и патогенез интоксикации. Основные проявления токсического процесса. Первая помощь и принципы лечения.

Дихлорэтан (хлористый этилен).

Бесцветная прозрачная жидкость с запахом хлороформа, температура кипения 85°C, удельный вес – 0,75, плотность по воздуху 3,5. Применяется в качестве растворителя.

Пути проникновения в организм – через желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути и кожу. Токсичная концентрация паров – выше 0,05 мг/л, 20-30 мг/л – смертельная доза. Дихлорэтан высоколипофилотропен, быстро всасывается в кровь, и некоторое время циркулирует в неизменном виде, действуя целой молекулой (оказывает на ЦНС наркотическое действие), затем более токсичными продуктами окисления, образующимися под действием алкогольдегидрогеназ (образуется хлорэтанол – хлорацетальдегид – хлоруксусная кислота) оказывает токсическое действие на ЦНС, печень, почки.

При пероральном отравлении клиника развивается бурно – боли в подложечной области, тошнота рвота, общая слабость, атаксия, потеря сознания, кома, коллапс, остановка дыхания, смертельный исход. Если в первые 2-3 суток больной не погибает, то появляется клиника токсического гепатита и нефропатии и больные погибают от острой почечно-печеночной недостаточности.

При ингаляционном отравлении состояние больных чаще всего легкой и средней степени тяжести. Клиника появляется после 2-12 часов скрытого периода – сладковатый привкус во рту, тошнота, головная боль, потеря аппетита, рвота, понос, явления раздражения слизистых оболочек глаз и дыхательных путей. На 2-3 сутки появляются симптомы поражения печени. При высоких концентрациях в атмосфере ДХЭ быстро развивается кома. Смерть наступает от паралича дыхания или прогрессирующей сосудистой недостаточности.

При попадании ДХЭ на кожу – оказание первой помощи начинают с санитарной обработки пострадавшего.

При ингаляционной интоксикации выводят больного на воздух, проводят кислородотерапию. Для связывания дихлорэтана вводят в желудок 150-200 мл вазелинового масла, через 10-15 минут промывают желудок (10-20 л), проводят лечение этанолом по схеме, мероприятия по форсированному диурезу, детоксикационные средства (гемодез, полиглюкин 300-400 мл). Транспортировка больного наиболее оптимальна в конце 2-х суток, до развития почечно-печеночной недостаточности.

По показаниям применяют сердечно-сосудистые средства, соду, кортикостероиды, солевые растворы.

Контрольные вопросы

Объясните токсическое действие дихлорэтана
Дайте краткую характеристику перорального отравления дихлорэтаном:
Дайте краткую характеристику ингаляционного отравления дихлорэтаном:
Укажите особенности оказания помощи при отравлении дихлорэтаном:

Тетраэтилсвинец (ТЭС).

Чрезвычайно опасный промышленный агент, могущий при авариях и катастрофах стать причиной формирования зон химического заражения и очагов поражения людей.

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°C . ТЭС летуч, и при 20°C насыщенный его парами воздух содержит свыше 5 г/м^3 вещества. Пары - в 11,2 раз 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 или растворами хлорной извести. Отравления людей наблюдались при ингаляции паров ТЭС в концентрации около $0,0015\text{ г/м}^3$.

В виде пара вещество может проникать в организм ингаляционно и через неповрежденную кожу; в жидком виде - через кожу; через рот - с продовольствием, контаминированным токсикантом. В течение 3 - 4 суток ТЭС в неизменном виде обнаруживается в крови и тканях. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг. Постепенно в результате метаболизма в печени и других органах ТЭС превращается в триэтилсвинец, с образованием которого и связывают развитие патологии. Триэтилсвинец длительно (до 20 суток) определяется в крови, постепенно локализуясь в печени и ЦНС. Наибольшее количество вещества депонируется в таламусе, гипоталамусе, стриатуме, фронтальных отделах коры больших полушарий мозга - структурах, плотно иннервируемых дофаминэргическими нервными окончаниями. В дальнейшем вещество разрушается до неорганического свинца, который частично откладывается в тканях, а частично выводится с мочой и калом.

Механизм токсического действия

ТЭС обладает *прямым цитотоксическим действием на нервные клетки*, вызывая их повреждение вплоть до некробиоза и некроза, что является основой органического синдрома поражения мозга. В основе процесса лежит нарушение пластического обмена в клетках, обусловленное ковалентным связыванием свинца с биомолекулами, в состав которых входят амино-, 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 Ca^{2+} и 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 макроэрогов) и т.д.

Существенно страдает обмен дофамина в ЦНС: усиливается выброс дофамина окончаниями дофаминэргических нейронов в стриатуме, гипоталамусе, лобных отделах коры мозга; нарушается его обратный захват. Одновременно повышается тонус холинэргических структур: уровень ацетилхолина в ткани мозга возрастает, активность холинэстеразы снижается.

Основные проявления интоксикации

Вещество не оказывает местного действия ни на кожные покровы, ни на слизистые глаз, органов дыхания или желудочно-кишечного тракта. Симптомы резорбтивного действия вещества появляются после скрытого периода

продолжающегося от 10 часов до 10 суток (чаще до 2 суток). В основе острого токсического процесса лежат нарушения функций ЦНС, главным проявлением которых является острый интоксикационный психоз.

Различают *молниеносную* (развивается при действии чрезвычайно высоких доз ТЭС) и *затяжную формы* острого отравления. Весь период развития тяжелой интоксикации разделяют на скрытый период, начальный период, период разгара заболевания, период выздоровления.

В начальном периоде пострадавшие предъявляют жалобы на слабость, быструю утомляемость, головную боль, потерю аппетита, расстройства сна (бессонница, кошмарные сноведения). Позже присоединяются артралгии, миалгии, боли в области груди и живота. Характерны вегетативные нарушения, такие как повышенная саливация, потливость и т.д. *Ранними объективными признаками* отравления являются гипотония (АД до 80/40 мм Hg), брадикардия (до 40 ударов в минуту) и гипотермия (до 35⁰C). В ряде случаев эти нарушения могут длительно сохраняться (недели) и быть единственными признаками поражения. При более 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 не прогрессирует, но период выздоровления продолжается 2 - 4 недели.

Период разгара характеризуется клиникой 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 40⁰). Усиливаются признаки органического поражения мозга: отмечается атаксия, дизартрия, нарушение координации движений, птоз, парез лицевого нерва, патологические рефлексy, 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 (незначительное увеличение печени).

Если не наступил летальный исход, болезнь переходит в период выздоровления, который продолжается в течение 2-х 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.

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 можно использовать: ИПП, бензин и керосин с последующим обмыванием кожи теплой водой с мылом, 10 - 15% раствор дихлорамина или монохлорамина в 70⁰ спирте. Для

промывания глаз 0,25 - 0,5% водный раствор монохлорамина. С целью предотвращения всасывания яда из желудочно-кишечного тракта вызывают рвоту, назначают активированный уголь, проводят зондовое промывание желудка.

Медикаментозные средства. Назначение комплексообразователей для нейтрализации свинца (*унитиол*, *пентацин* и т.д.) неэффективно. При появлении признаков психомоторного возбуждения назначают седативные средства: барбитураты, бензодиазепины, нейролептики, 25% раствор сернокислой магнезии (по 3 - 5 мл внутривенно). Применение **наркотических анальгетиков противопоказано!**

Мероприятия медицинской защиты при поражениях ЯТЖ:

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 ОВТВ;
- 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-взаимопомощь), доврачебной и первой врачебной (элементы) помощи пострадавшим;
- подготовка и проведение эвакуации.

Задача № _____

<u>Диагноз:</u>
<u>Медико- тактическая характеристика очага:</u>
<u>Индикация:</u>
<u>Вид гипоксии</u>
<u>Этапное лечение:</u>
<u>Дегазация:</u>

ПЕРЕЧЕНЬ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ

«Токсичные химические вещества цитотоксического действия»

- 1. ПМП:** Поступил с жалобами на тошноту, рвоту, боли в эпигастральной области, общую слабость. При осмотре: кожные покровы обычной окраски, слизистая рта и глотки слегка гиперемирована. Пульс 84 удара в минуту, ритмичный. Артериальное давление 115/70 мм. рт. ст. Живот при пальпации болезненный в эпигастральной области.
- 2. ПМП:** Поступил из химического очага. Через 5 часов пребывания в очаге появились: светобоязнь, затем насморк и ощущение песка в глазах, позднее - осиплость голоса. При осмотре: лицо слегка отечно, веки сомкнуты, гиперемия конъюнктивы. Аффония. Пульс 76 ударов в минуту, ритмичный.
- 3. ПМП:** Пораженный жалуется на слабость, головную боль, чихание, кашель, насморк, слезотечение и резь в глазах. Объективно: глаза красные, веки отечные, глаза слезятся. Отмечается покраснение кожи лица, шеи, кистей, в подмышечных впадинах, паховых складках. Пульс 70 уд. в мин., артериальное давление 120/80 мм. рт. ст., в легких жесткое дыхание, сухие хрипы. 5-6 часов тому назад был в химическом очаге.
- 4. ПМП:** Поступил из подразделения, подвергшегося сутки назад химическому нападению. Участок зараженной одежды обработал содержимым ИПП. Однако через 14 часов на этом месте появились краснота и жжение кожи. При осмотре: в средней трети левого предплечья имеется участок гиперемированной кожи 5*6 см с нечеткими краями. Со стороны внутренних органов изменений не обнаружено.

«Токсичные химические вещества нейротоксического действия»

- 1. ПМП:** Доставлен из очага химического нападения. Периодические клонико-тонические судороги. Сознание утрачено. Дыхание с хрипами, слышными на расстоянии. Зрачки узкие. Кожа влажная. Цианоз. Изо рта выделяется пенная слюна и слизь. Пульс 120 ударов в минуту.
- 2. ПМП:** Доставлен из очага химического нападения. Сознание спутанное. Изо рта и носа слизистые выделения. Зрачки сужены. Дыхание затруднено с удлиненным выдохом и хрипами слышными на расстоянии. Пульс уреженный. Тошнота, понос. Тремор конечностей.

3. **ПМП:** В очаге химического нападения быстро надел противогаз. Через 20 минут подергивания рук и правого плеча, затем беспокойство одышка. При осмотре тремор мышц рук и лица, цианоз губ и носа, затрудненное дыхание, зрачки обычные.

4. **ПМП:** Пораженный жалуется на плохое зрение вдаль, головную боль, стеснение в груди, затруднение дыхания, дрожание рук и ног, тошноту. Объективно: саливация, миоз, тремор отдельных мышц, пульс 70 уд., артериальное давление 120/80 мм. рт. ст.

«Ядовитые технические жидкости»

1. **КвалифПом:** Пострадавший доставлен в состоянии психомоторного возбуждения, сознание помрачено. Отмечается многократная рвота. Кожные покровы верхней половины грудной клетки багрово-цианотичной окраски. Зрачки резко расширены, на свет не реагируют. Дыхание глубокое, шумное. (Летальный исход, как правило, на 1-2 сутки вследствие нарушения дыхания и кровообращения).

2. **КвалифПом:** Пострадавший доставлен с жалобами на резкое ухудшение зрения, двоение в глазах, сильную слабость, головокружение, тошноту, рвоту, после того как участвовал в ликвидации аварии на химическом комбинате. При осмотре отмечается атаксия, зрачки широкие, взгляд фиксирован. Дыхание частое, глубокое.

3. **ПМП:** Пострадавший доставлен с жалобами на туман перед глазами, головокружение, головную боль, тошноту, которые возникли после нахождения в очаге аварии химического комбината лакокрасочных материалов. При осмотре отмечается зрачки расширены, реакция на свет снижена, отмечается тахикардия

4. **ПМП:** Пострадавший доставлен в состоянии сильного опьянения, сознание спутанное. Жалуется на сильную жажду и боли в пояснице. При осмотре кожные покровы лица и верхней половины грудной клетки гиперемированы, с цианозом. Зрачки расширены, на свет не реагируют. Дыхание глубокое, шумное, неправильное. Тахикардия, АД – 80/60 мм рт.ст.

ПЕРЕЧЕНЬ КОНТРОЛЬНЫХ ТЕСТОВЫХ ЗАДАНИЙ

#

Как проявляется токсическая энцефалопатия при поражении ФОВ

@

- 5.00 а) психическая неполноценность, депрессия
- 0.00 б) депрессия
- 0.00 в) психоз
- 0.00 г) атаксия
- 0.00 д) ослабление памяти

#

Отравляющее вещество зоман создает очаг поражения?

@

- 5.00 а) стойкий, быстрого действия
- 0.00 б) стойкий, медленного действия
- 0.00 в) нестойкий, быстрого действия
- 0.00 г) нестойкий медленного действия
- 0.00 д) стойкий, молниеносного действия

#

Угнетение холинэстеразы в крови при средней степени тяжести поражения ФОВ

@

- 0.00 а) 40-60%
- 0.00 б) 50-70%
- 0.00 в) 60-80%
- 5.00 г) 70-90%
- 0.00 д) 95-99%

#

Реактиваторами ацетилхолинэстеразы являются:

@

- 1.67 а) аминостигмин
- 2.50 б) изонитрозин
- 1.66 в) унитиол
- 1.67 г) галантамин
- 2.50 д) дипироксим

#

Отравляющие вещества типа Vx-газов дегазируются?

@

- 0.00 а) водой
- 0.00 б) спиртом
- 0.00 в) безаммиачно-щелочными растворами
- 5.00 г) хлорсодержащими растворами
- 0.00 д) аммиачно щелочными растворами

#

Клинические признаки мускариноподобного действия ФОВ

@

- 1.25 а) спазм аккомодации
- 5.00 б) фибриллярное подергивание мышц
- 1.25 в) пилоэрекция
- 1.25 г) лакримация
- 1.25 д) спазм мускулатуры кишечника

#

Какое сочетание антидотов можно использовать при поражении ФОВ

@

- 0.00 а) амилнитрит, атропин
- 0.00 б) аминостигмин, пиридоксим
- 5.00 в) афин, дипироксим
- 0.00 г) кислород трифтазин
- 0.00 д) галантамин, фициллин

#

При поражении ипритом кожи в стадию эритемы характерно:

@

- 5.00 а) эритема мало болезненна, малоотёчна
- 0.00 б) эритема резко болезненна, отёчна
- 0.00 в) эритема мало болезненна, отёчна
- 0.00 г) эритема резко болезненна, малоотёчна
- 0.00 д) эритема четкая, болезненная

#

Для ингаляционного поражения ипритом характерно:

@

- 1.25 а) появляются признаки воспаления дыхательных путей
- 1.25 б) нисходящий характер воспалительного процесса
- 1.25 в) псевдомембранозный характер воспалительного процесса
- 5.00 г) падение давления
- 1.25 д) присоединение вторичной инфекции

#

Люизит создаёт очаг заражения:

@

- 0.00 а) нестойкий, быстрого действия
- 0.00 б) нестойкий, медленного действия
- 0.00 в) стойкий молниеносного действия
- 5.00 г) стойкий, быстрого действия
- 0.00 д) стойкий, медленного действия

#

Табельным антидотом при поражении ипритом является:

@

- 0.00 а) тиосульфат натрия
- 0.00 б) фициллин
- 0.00 в) унитиол
- 5.00 г) нет антидотов
- 0.00 д) атропин

#

Иприт создаёт очаг заражения:

@

- 0.00 а) нестойкий, быстрого действия
- 0.00 б) нестойкий, медленного действия
- 0.00 в) стойкий, молниеносного действия
- 0.00 г) стойкий, быстрого действия
- 5.00 д) стойкий, медленного действия

#

Антидотами при поражении люизитом являются:

@

- 2.50 а) БАЛ
- 1.67 б) фициллин
- 2.50 в) унитиол
- 1.67 г) нет антидотов
- 1.66 д) атропин

#

Обнаружить этиленгликоль в исследуемой жидкости можно в реакции с:

@

- 0.00 а) сернистым ангидридом
- 5.00 б) сульфатом меди
- 0.00 в) формальдегидом
- 0.00 г) едким калием
- 0.00 д) солями кальция

#

В клинике поражения диоксином наблюдаются:

@

- 1.00 а) симптомы общей интоксикации
- 1.00 б) поражение паренхиматозных органов
- 1.00 в) панцитопенический синдром
- 1.00 г) отечность
- 1.00 д) иммунодефицит

#

В клинике отравления метиловым спиртом различают:

@

- 2.50 а) офтальмологическую форму
- 1.67 б) молниеносную форму
- 2.50 в) генерализованную форму
- 1.67 г) синаптотропную форму
- 1.66 д) нефротоксическую форму

#

При поражении какими из перечисленных веществ в качестве антидота используется унитиол:

@

- 1.67 а) иприт
- 1.66 б) синильная кислота
- 2.50 в) люизит
- 1.67 г) хлорацетофенон
- 2.50 д) адамсит

#

Этиловый спирт в качестве антидота используют:

@

- 1.67 а) 1-2 г/кг 70% раствора в течение 3-х дней
- 2.50 б) 1-2 г/кг 96% раствора в течение 3-х дней
- 2.50 в) внутрь 30% раствор 100 мл, каждые 2 часа по 50 мл
- 1.67 г) внутрь 30% раствор 100 мл, каждый час по 50 мл
- 1.66 д) 1-2 г/кг 30% раствора в течение 3-х дней

#

При индикации метилового спирта ощущается запах:

@

- 0.00 а) гликолевого альдегида
- 5.00 б) формальдегида
- 0.00 в) ацетальдегида
- 0.00 г) хлора
- 0.00 д) метана

#

В картине острых отравлений этиленгликолем наблюдаются синдромы:

@

- 1.67 а) токсическая энцефалопатия
- 1.67 б) острой сердечно-сосудистой недостаточности
- 1.66 в) острой почечной недостаточности
- 2.50 г) острой легочной недостаточности
- 2.50 д) длительного сдавления

ЛИТЕРАТУРА

ОСНОВНАЯ

1. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник/Под ред. С.А. Куценко. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004.
2. Мобилизационная подготовка здравоохранения. Учебное пособие/Под общей редакцией Ю.И. Погодина – М.: ООО «Типография Парадиз», 2006.
3. Организация медицинской службы гражданской обороны Российской Федерации/Под ред. Ю.И. Погодина, С.В. Трифонова – М.: ГУП «Медицина для Вас», 2002.
4. Сахно И.И., Сахно В.И. Медицина катастроф (организационные вопросы) – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

5. Бадюгин И.С., Каратай М.С., Константинова Т.К. Экстремальная токсикология: руководство для врачей/Под ред. Е.А. Лужникова. – ГЭОТАР-Медиа, 2006.
6. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия: учебное пособие/Под ред. А.Л. Ракова, А.Е. Сосюкина. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006.
7. Военно-полевая хирургия/Под ред. Е.К. Гуманенко. – СПб, 2003.
8. Каракчиев Н.Н. Военная токсикология и защита от ядерного и химического оружия: Учебное пособие для мед. Институтов/Под ред. В.И. Артамонова. – Т.: Медицина, 1988.
9. Рекомендации по организации оказания медицинской помощи населению при возникновении очагов химического поражения сильнодействующими ядовитыми веществами. – Москва, 1990.
10. Наставление по пользованию средствами индивидуальной защиты. Воен. изд. МО СССР. – М., 1972.