

Санкт – Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет
Кафедра мобилизационной подготовки
здравоохранения
и медицины катастроф
старший преподаватель

И.А. Маглич

Методическая разработка практического
занятия

по токсикологии

Тема №6

**Токсичные химические
вещества нейротоксического
действия**

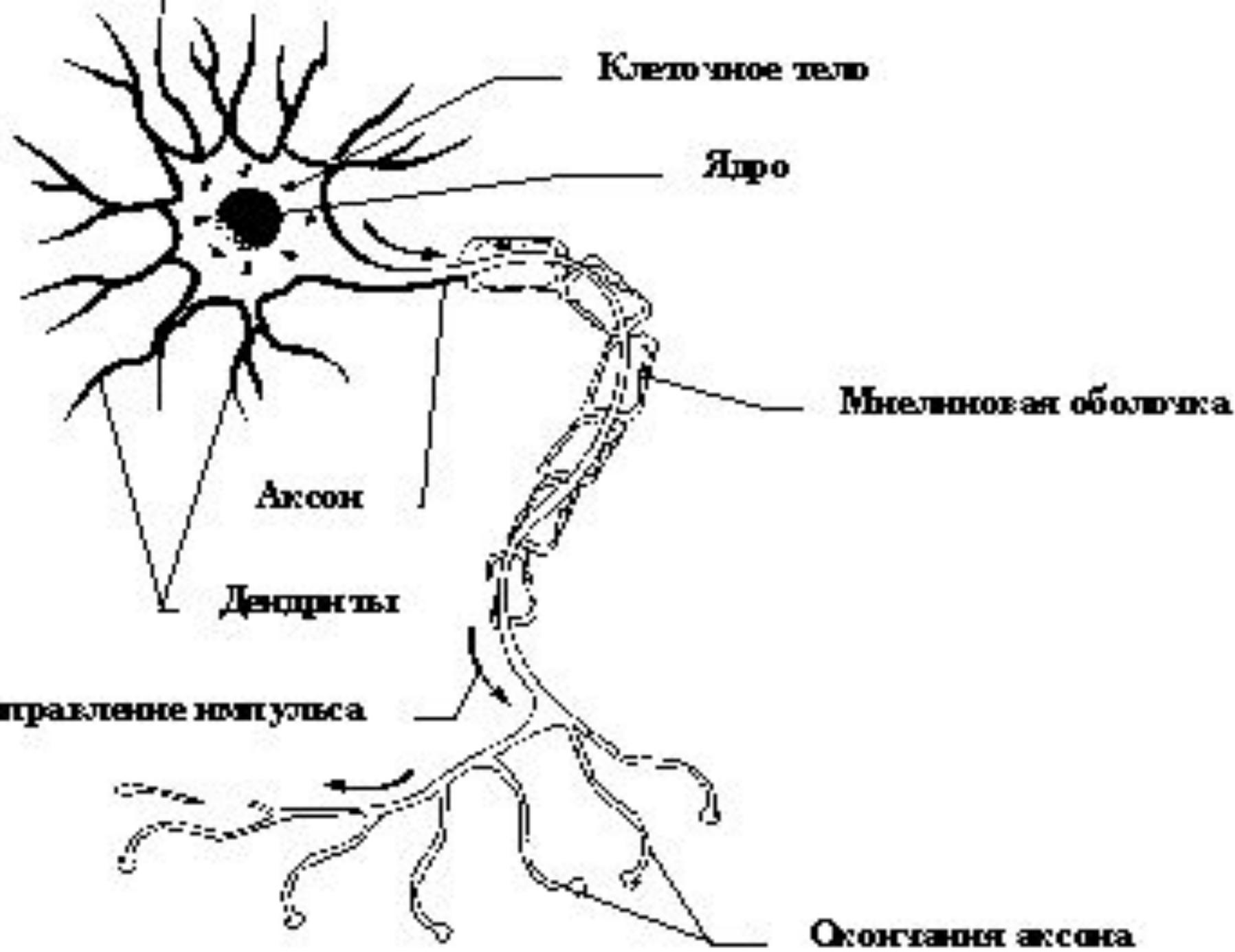
Учебные вопросы

- Введение
- Классификация веществ, действующих на процессы генерации, проведения и передачи нервного импульса
- ОВТВ нервно-паралитического действия
- Ингибиторы холинэстеразы
- Токсикологическая характеристика фосфорорганических соединений
- Медицинские средства защиты
- Мероприятия медицинской защиты при поражениях веществами нервно-паралитического действия
- Заключение

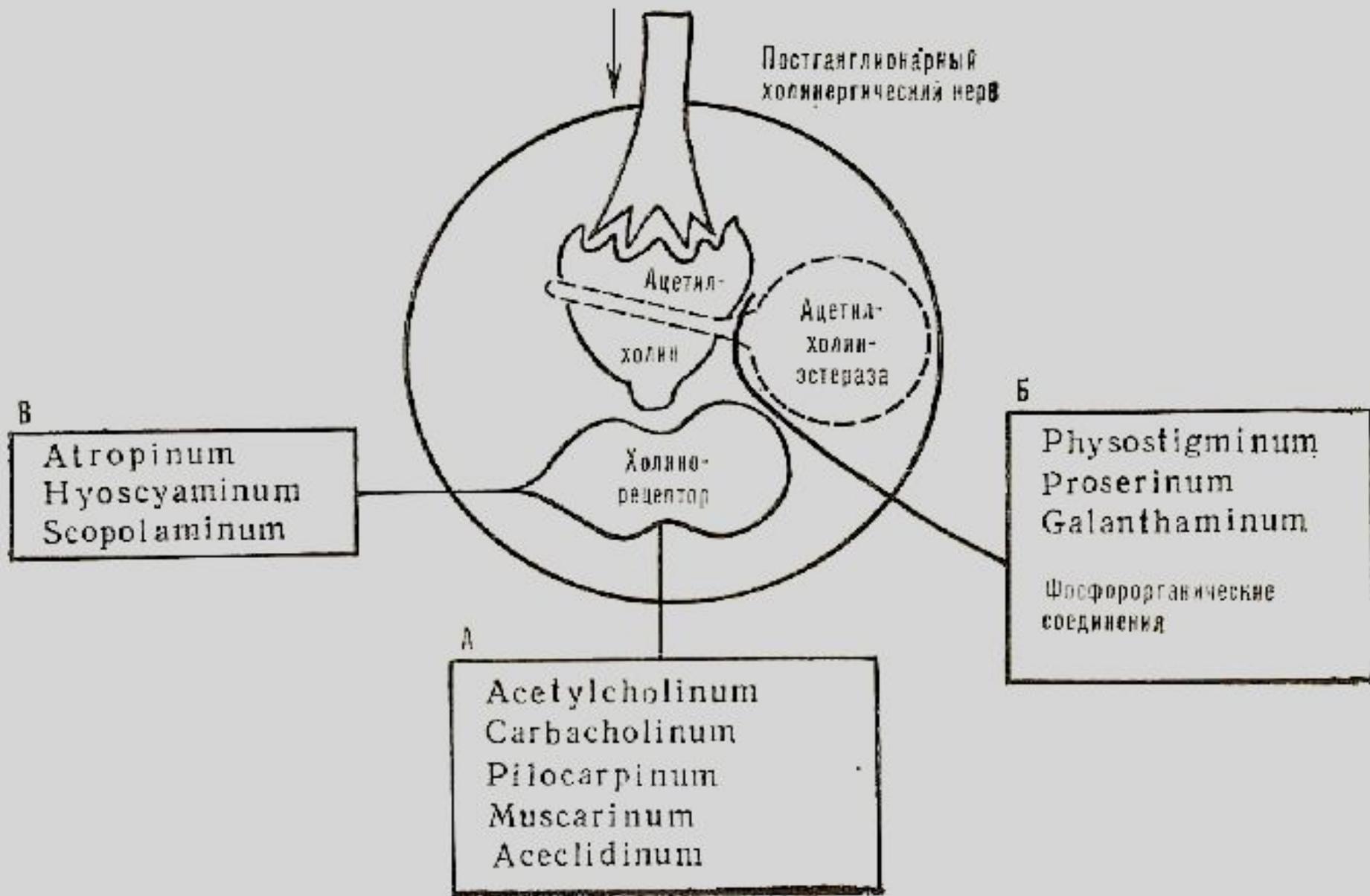
ЛИТЕРАТУРА

- Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества. - М.: Воениздат, 1990.
- 2. Альберт А. Избирательная токсичность .- М.: Медицина, 1976.
- 3. Военная токсикология, радиология и медицинская защита /Под ред. Саватеева Н.В. -Л., 1987.
- 4. Военно-полевая терапия /Под ред. Гембицкого Е.В. и Алексеева Г.И. - Л., 1987.
- 5. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. -Л.: Медицина, 1986.
- 6. Защита от оружия массового поражения /Под ред. Мясникова В.В. - М.: Воениздат, 1989.
- 7. Руководство по токсикологии отравляющих

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, инициируется ответная реакция клетки, находящейся под контролем нейрона. Нейромедиатор, выделившийся в синаптическую щель, не только взаимодействует с постсинаптическими рецепторами, но и подвергается либо энзиматическому (ферментативному) расщеплению, либо обратному захвату пресинаптическими структурами. Находящийся в синаптической щели нейромедиатор также



Локализация веществ, стимулирующих (А, Б) и блокирующих (В) м-холинорецепторы



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 ПНС идентифицировано более 17 типов регуляторных систем (классифицируемых по строению нейромедиатора), на которые воздействуют, в том числе, и токсиканты.

Классификация веществ, действующих на процессы генерации, проведения и передачи нервного импульса в центральной нервной системе (ЦНС) и на периферии (ПНС).

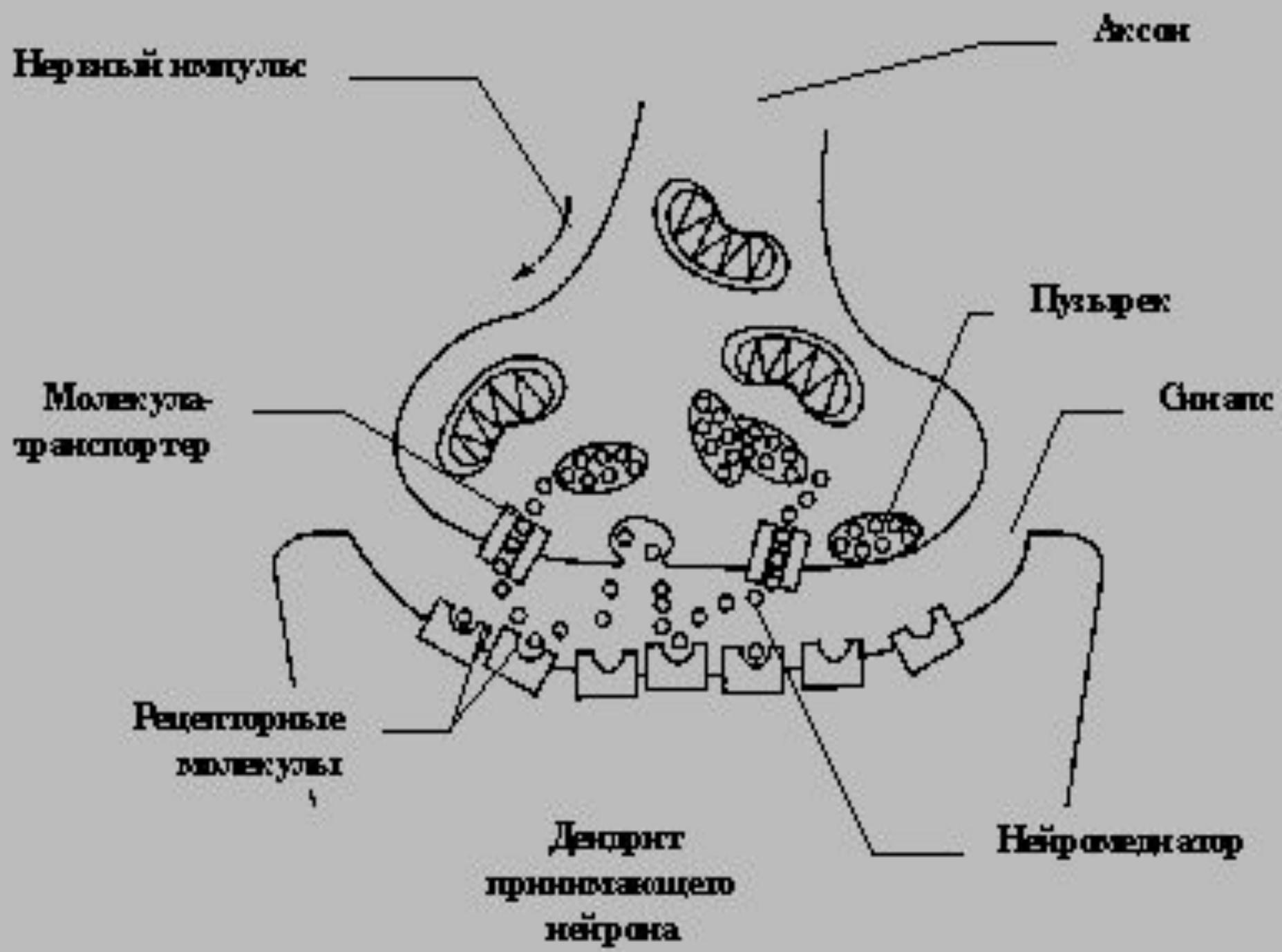
Нейротоксичность - это способность химических веществ, действуя на организм, вызывать нарушение структуры и/или функций нервной системы.

К нейротоксикантам 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.

Выделяют две группы нейротоксикантов:

1. Вызывающие функциональные нарушения со стороны ЦНС и ПНС (даже при острых смертельных отравлениях, не приводят к видимому повреждению нервной ткани) .
2. Вызывающие органические повреждения нервной системы (деструктивные изменениями в отделах ЦНС и ПНС).

Часть нейротоксикантов вызывают тяжелые нарушения нервной регуляции функций жизненно важных органов и систем. Для них характерно близкое значение доз, провоцирующих утрату боеспособности



Поражения этими токсикантами характеризуются большим числом смертельных исходов, а в структуре санитарных потерь преобладают тяжело пораженные, требующие оказания помощи по жизненным показаниям. ОВТВ, обладающие такими свойствами, относятся к веществам *смертельного действия*.

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

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

В основе действие 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;**

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.**

Механизм нарушения нервно-мышечной передачи

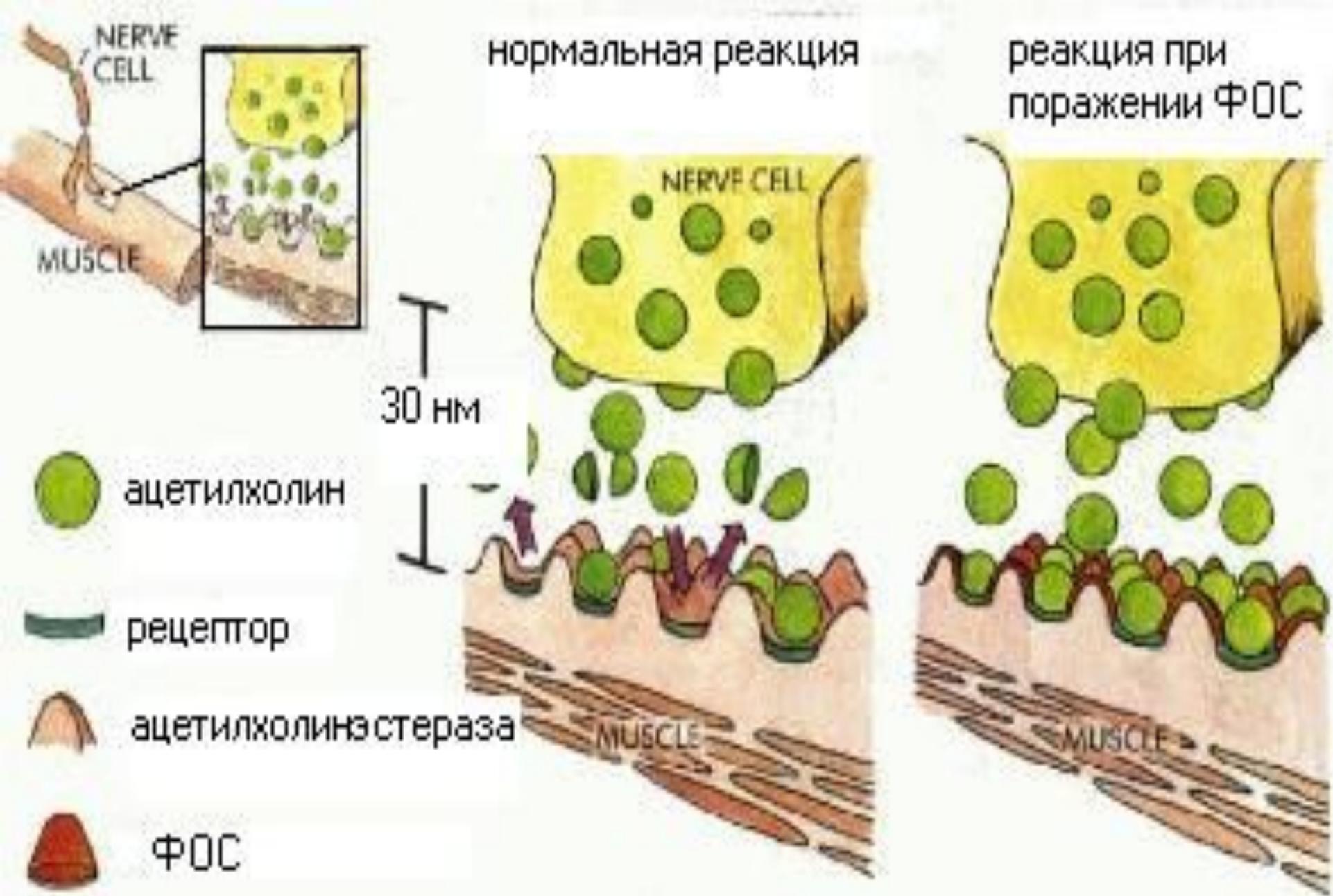


Схема холинергической и адренергической иннервации (по М.П.Николаеву)

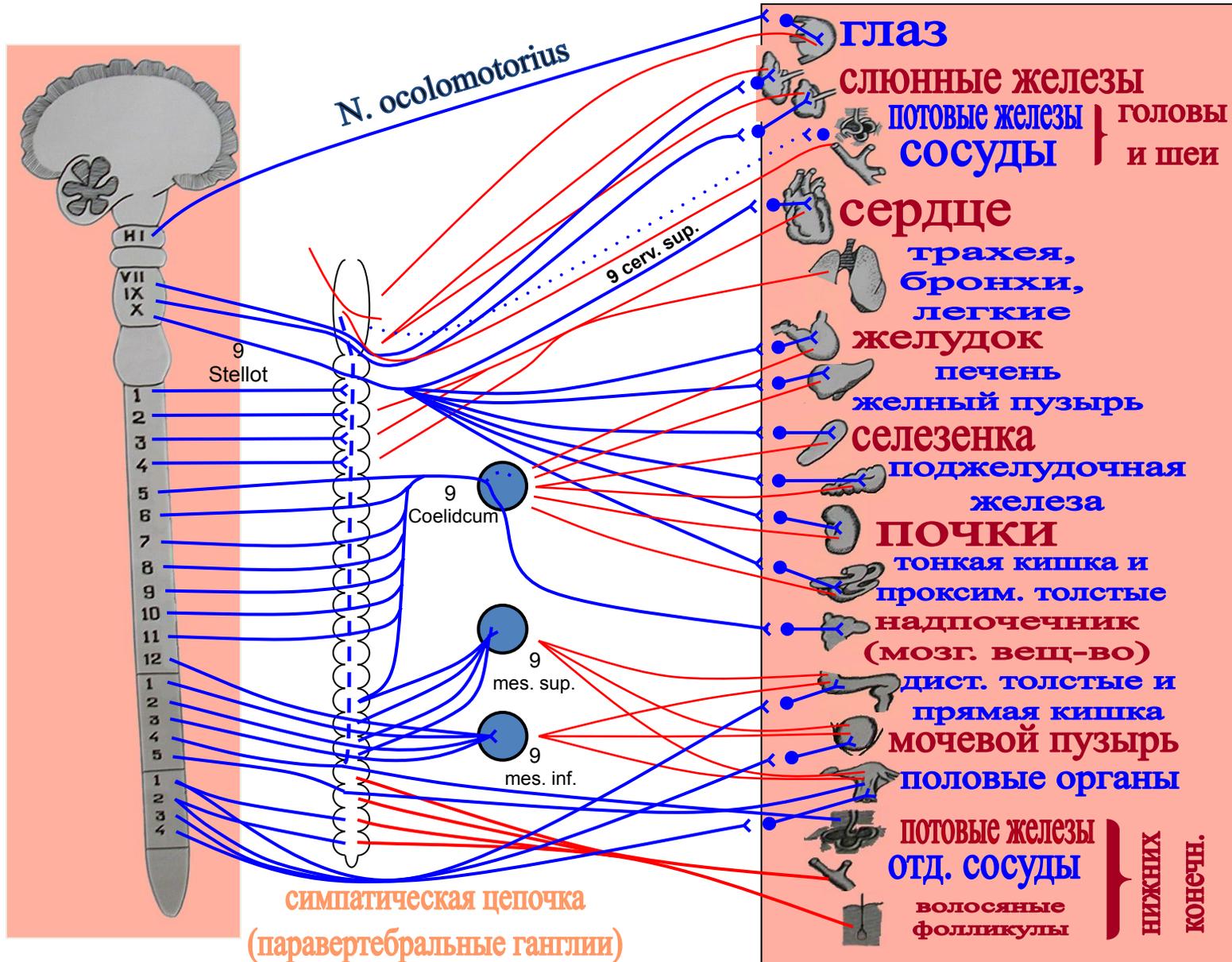
гипофиз

черепная часть

грудная часть

поясничная часть

крестцовая часть



ОВТВ нервно-паралитического действия

До недавнего времени к числу веществ нервно-паралитического действия относили исключительно боевые отравляющие вещества из класса фосфорорганических соединений (ФОС) - фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ). В настоящее время запасы ФОВ, хранящиеся в арсеналах, подлежат уничтожению, в связи с чем снижается вероятность их применения при ведении военных действий. Однако появились новые токсиканты, поражение которыми не исключено в ходе военных конфликтов, при аварийных ситуациях на объектах синтеза, хранения высокотоксичных веществ и средствах их транспортировки, при совершении террористических актов.

К числу ОВТВ нервно-паралитического действия можно отнести:

1. Фосфорорганические соединения (зарин, зоман, VX,

3. Бициклофосфаты: бутилбициклофосфат, зопропилбициклофосфат;
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:

А. По основному проявлению тяжелой интоксикации:

1. Судорожного действия: ФОС, карбаматы, бициклофосфаты, норборнан, тетанотоксин, гидразиноиды.
2. Паралитического действия: сакситоксин, тетродотоксин, ботулотоксин.

Б. По скорости формирования токсического процесса:

1. Быстрого действия (скрытый период - минуты): ФОС, карбаматы, бициклофосфаты, норборнан, сакситоксин,

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.

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. 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.

Синаптические структуры, в которых медиаторную функцию выполняет ацетилхолин, обнаружены как в центральной нервной системе так и на периферии

Наибольшей активностью в этом плане обладают ингибиторы АХЭ, способные проникать через гематоэнцефалический барьер (ФОС, карбаматы). Перевозбуждение периферических холинореактивных структур этими токсикантами сопровождается существенным, порой не совместимым с жизнью, нарушением функций органов и систем.

Фосфорорганические соединения: токсикологическая характеристика.

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

ФОС – производные кислот пятивалентного фосфора, это - токсичные соединения фосфорной, алкилфосфоновой и диалкилфосфиновой кислот.

Все ФОС обладают высокой реакционной способностью. При взаимодействии с водой они подвергаются гидролизу с образованием нетоксичных продуктов. Скорость гидролиза ФОС, растворенных в воде, различна (например, зарин гидролизуется быстрее, чем зоман, а зоман – быстрее, чем V-газы). Реакция гидролиза ФОС происходит и в организме, как спонтанно, так и при участии энзимов. В результате реакции окисления, ФОС также разрушаются, однако в ряде случаев некоторые вещества даже повышают свою активность.

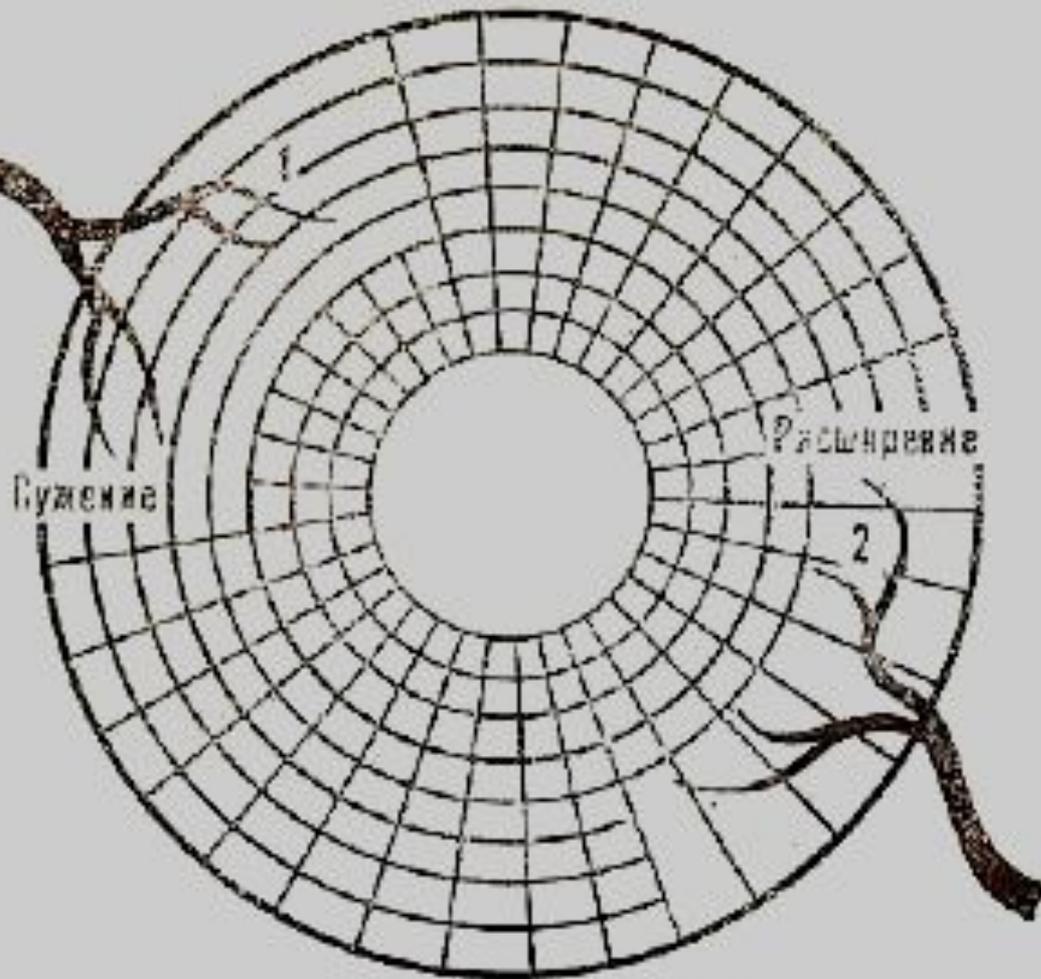
Отравление происходит при вдыхании паров и аэрозолей, всасывании ядов в жидком и аэрозольном состоянии через кожу, слизистую глаз, с зараженной водой или пищей – через слизистую желудочно-кишечного тракта.

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 ОВТВ с зараженной пищей, симптомы интоксикации развиваются 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. *Местное действие* проявляется функциональными изменениями органов на месте аппликации: возникновением миоза и гиперемии конъюнктивы при контакте яда со слизистой глаза; гиперемией слизистой оболочки носа и ринорреей – при проникновении ФОС ингаляционным путем; тошнотой, рвотой, спастическими болями в области живота – при попадании ядов внутрь; фибрилляцией подлежащих мышечных групп, выделением капелек пота на зараженном участке кожи. Однако все явления

Иннервация мышц радужной оболочки глаза

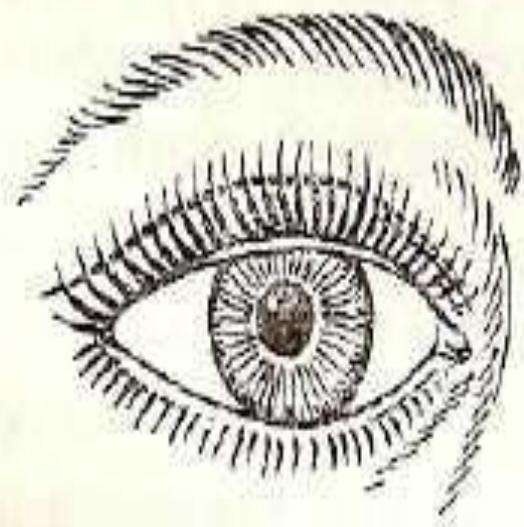
N. oculomotorius (parasympathicus)



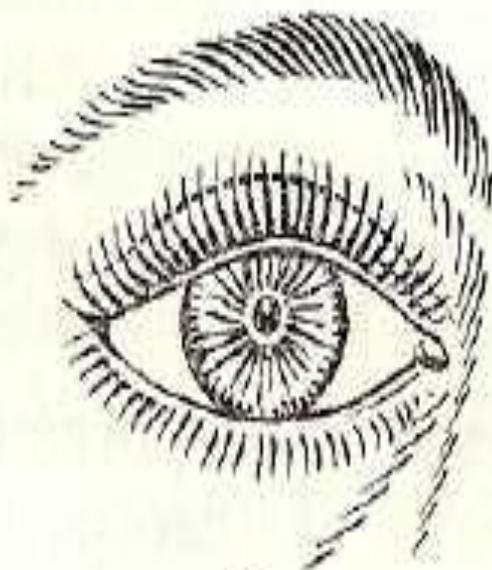
N. sympathicus

1 — круговые
мышцы,
суживающие зрачок,
2 — радиальные
мышцы,
расширяющие
зрачок

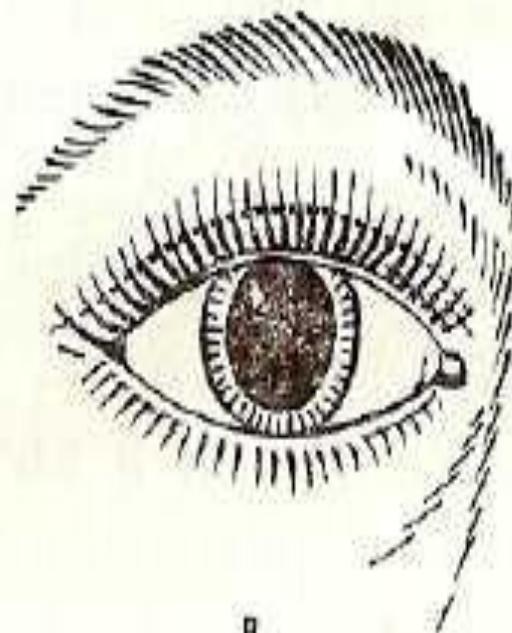
Вид зрачков: нормального (а) и под влиянием м-холиномиметиков (б) и м-холиноблокаторов (в)



а



б



в

Резорбтивное действие ФОС сопровождается нарушениями со стороны ЦНС, жизненно важных органов и систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечного тракта и др. Продолжительность этих нарушений и степень их выраженности зависят от количества яда, попавшего в организм и от путей проникновения.

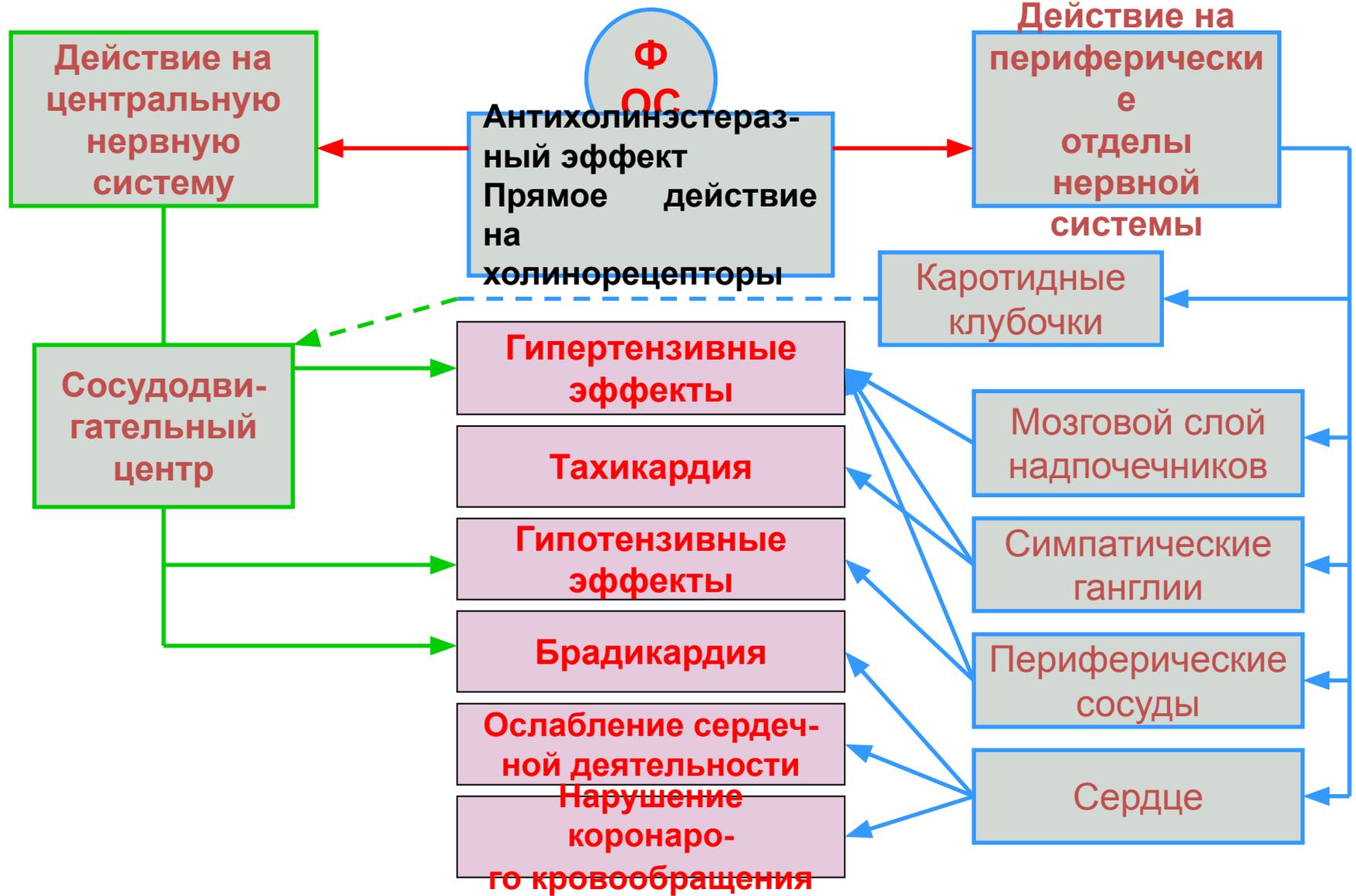
Интоксикации могут быть легкими, средней степени тяжести и тяжелыми. При отравлении *легкой степени* обычно наблюдается возбуждение, зрачки сужены. При этом нарушается зрение, особенно в темноте. Военно-профессиональная работоспособность отравленного временно утрачивается. При отравлении *средней степени* тяжести возникают приступы удушья, напоминающие тяжелые приступы бронхиальной астмы. Поэтому такие формы отравления определяются как бронхоспастические. 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

Пусковым механизмом симптомов, развивающихся при интоксикации ФОС, является перевозбуждение никотиновых и мускариновых холинергических синапсов, локализованных в центральной нервной системе и на периферии.

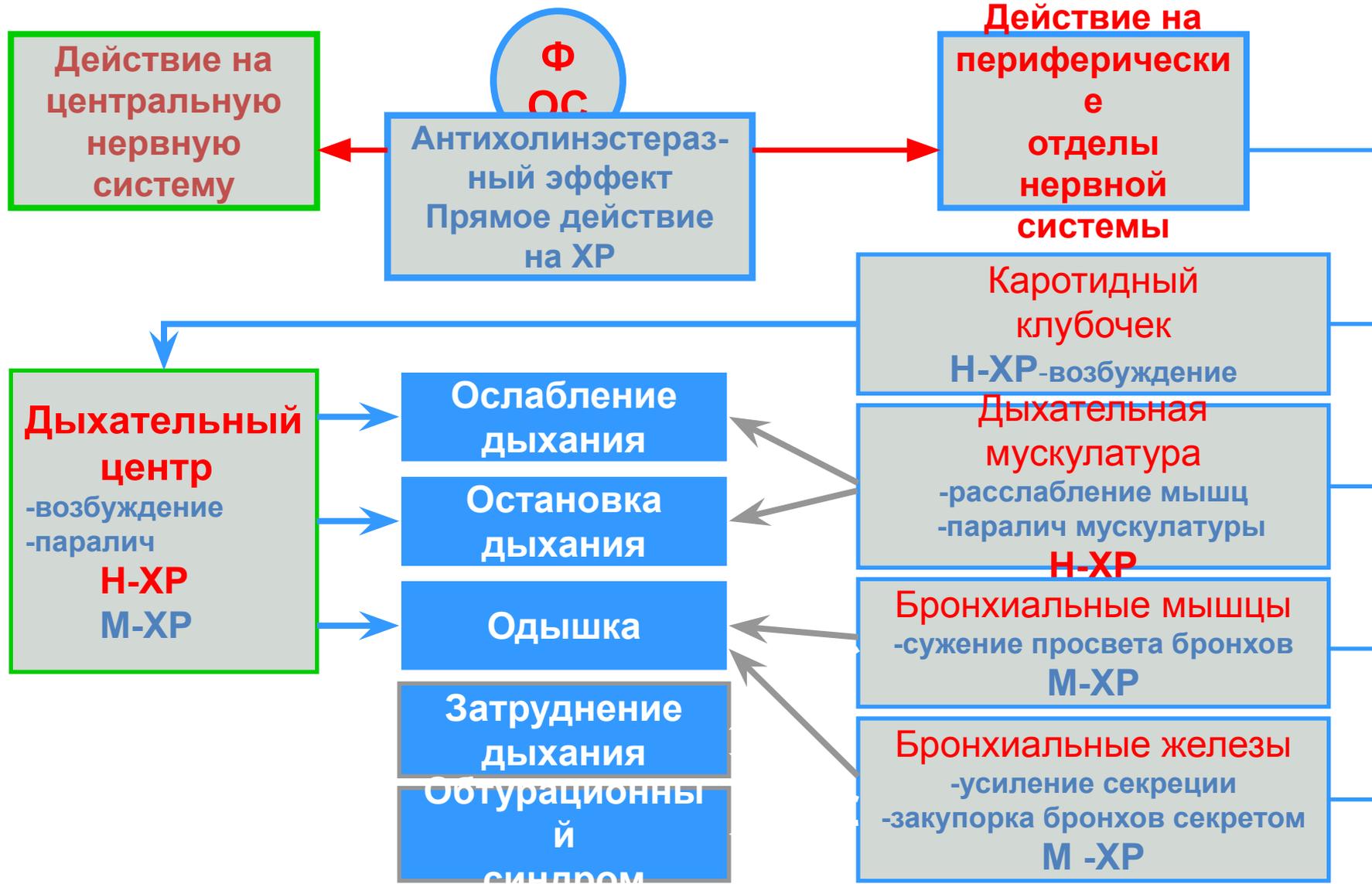
Антихолинэстеразное действие. ФОС являются ингибиторами АХЭ, практически необратимо взаимодействующими с ее активным центром. В результате их действия угнетается процесс разрушения АХ в синапсах.

Действие на холинорецепторы. Из возможных неантихолинэстеразных механизмов наиболее важным является действие ФОС 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

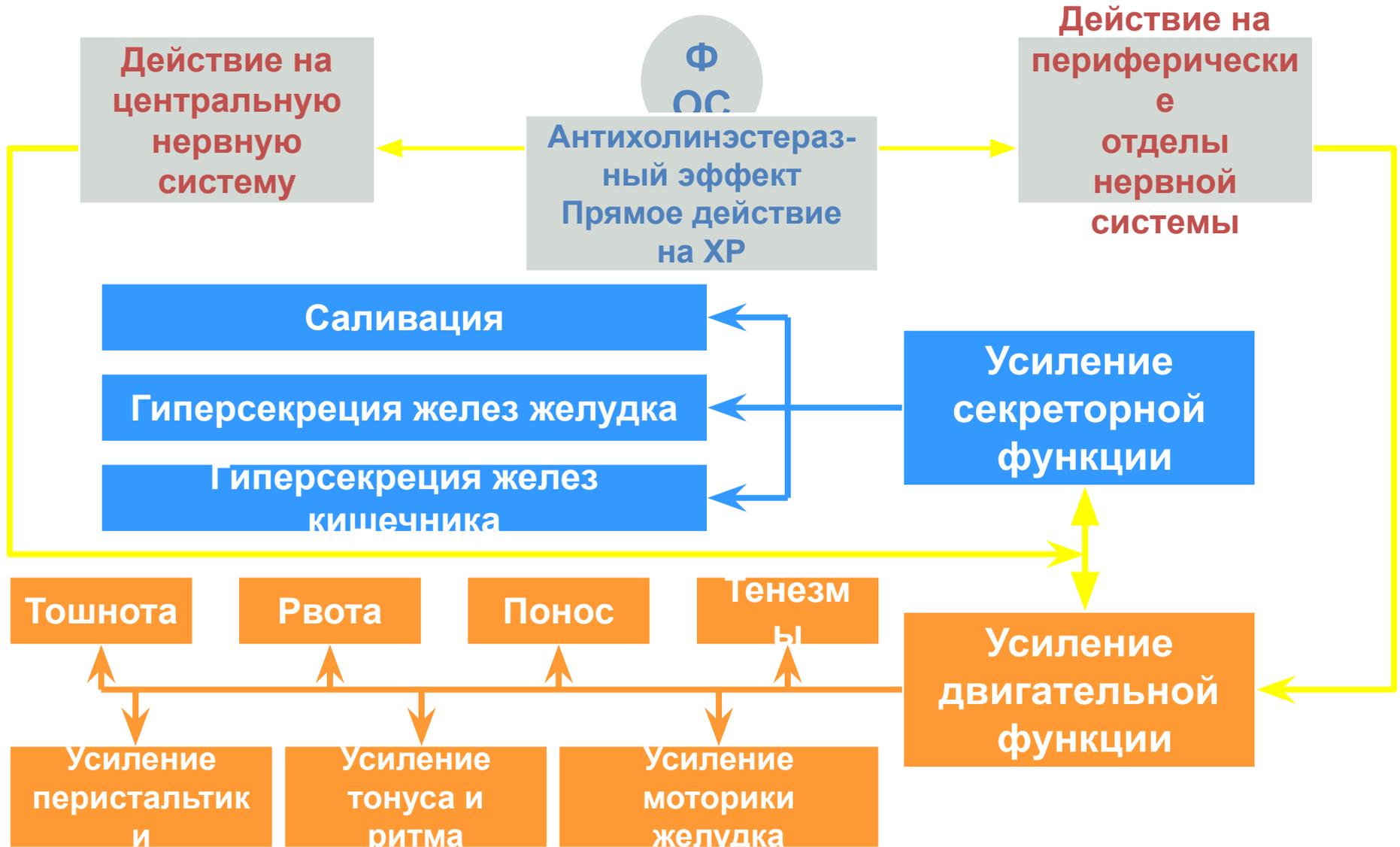
Действие ФОС на сердечно-сосудистую систему



Действие ФОС на дыхательную систему



Действие ФОС на желудочно-кишечный тракт



Нехолинэргические механизмы токсического действия.

Помимо действия на холинореактивные структуры, ФОС, в высоких дозах, 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. 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

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.

К числу средств медицинской защиты при поражениях ФОВ относятся:

- 1. Средства предотвращающие поступления веществ в организм через кожу - индивидуальные противохимические пакеты (ИПП).**

Медикаментозные средства представлены препаратами, назначаемыми с целью профилактики поражения, само- и взаимопомощи, раннего (догоспитального) лечения. Сюда относятся этиотропные средства (антидоты): холинолитики как антидоты ФОС, реактиваторы холинэстеразы, обратимые ингибиторы холинэстеразы, индукторы микросомальных ферментов; - патогенетические и симптоматические средства.

Профилактические антидоты. Представляют собой таблетированные средства, которые принимаются по указанию командира (руководителя) до возможного контакта с токсикантом (перед входом в зону, зараженную ФОС, при необходимости контакта с пострадавшими, выходящими из зоны химического заражения и т.д.). Профилактические антидоты представляют собой сбалансированный комплекс обратимых ингибиторов холинэстеразы и холинолитиков. Иногда в состав антидота включают реактиватор холинэстеразы или противосудорожное средство. В качестве средств профилактики применяется препарат ПЗ (гадотамин, атропин и

Препараты отличаются антидотной мощностью, продолжительностью защитного действия, способностью потенцировать действие антидотов само-взаимопомощи.

Антидоты само-взаимопомощи. Представляют собой средства, изготовленные в форме шприца-тюбика, объемом 1,0 мл, которые военнослужащие вводят себе самостоятельно при появлении первых признаков отравления ФОС. Это рецептуры, состоящие из холинолитиков с различным сродством к М- и Н-холинорецепторам центральной нервной системы и периферии и, в некоторых случаях, реактиваторов ХЭ. В различное время на снабжение армии принимались такие средства как афин, сафолен, будакисм, АЛ-85 (пеликсим) и др. Препараты различаются по антидотной мощности и переносимости военнослужащими.

Мероприятия медицинской защиты при поражениях веществами нервно-паралитического действия

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

- применение профилактических антидотов перед входом в зону химического заражения и контактом с пораженными, поступающими из очага;

Специальные лечебные мероприятия:

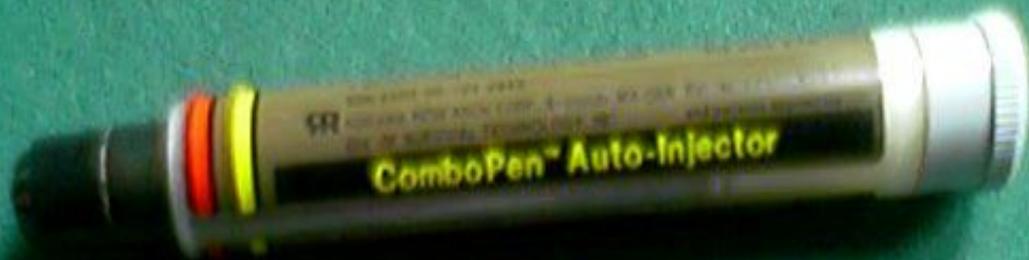
- применение антидотов и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой (само-взаимопомощь), доврачебной и первой врачебной помощи пострадавшим.
- подготовка и проведение эвакуации.

Медицинские средства защиты



1. Средства предотвращающие поступления веществ в организм через кожу - индивидуальные противохимические пакеты
2. Медикаментозные средства медицинской защиты - препараты, назначаемые с целью профилактики поражения, само- и взаимопомощи, раннего (догоспитального) лечения:
 - этиотропные (антидоты),
 - патогенетические.

Антидоты первой помощи



**Атропин 0.2%
+ ТМБ4 +
бенактизин**



**Атропин
0.2%**



**Афин,
будаксим,
пеликсим**

Признаки адекватной терапии (легкой атропинизации)

- Свободное дыхание
- Кожа сухая и теплая
- Пульс около 100 ударов в минуту
- Легкий мидриаз, реакция зрачка на свет