

**Общая характеристика,
особенности токсического
действия бактериальных
токсинов (ботулотоксин и
тетанотоксин). Применение
веществ в военных и
медицинских целях.**

Основные положения

Луи Пастером в 1887 г. были проведены опыты, что веществами, которые образуются в результате жизнедеятельности м/о, могут вызывать такие же клинические признаки заболевания, как и при заражении самим возбудителем болезни.

Постепенно, в ходе экспериментов, все токсины микробной этиологии разделили на две группы:

- ❖ **Экзотоксины;**
- ❖ **Эндотоксины.**

Эндотоксины (эндо - endo - внутри)- это комплекс липополисахаридов с белками, которые находятся в наружных слоях клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Эту группу выявили у грамотрицательных бактерий.

Они:

- ✓ токсичны только после гибели и разрушения м/о.
- ✓ характерна низкая специфичность действия.
- ✓ Связаны со стромой (телом) м/о.

Экзотоксины (экзо – exo – снаружи, вне) – это секретируемые или растворимые микробные **ТОКСИНЫ**.

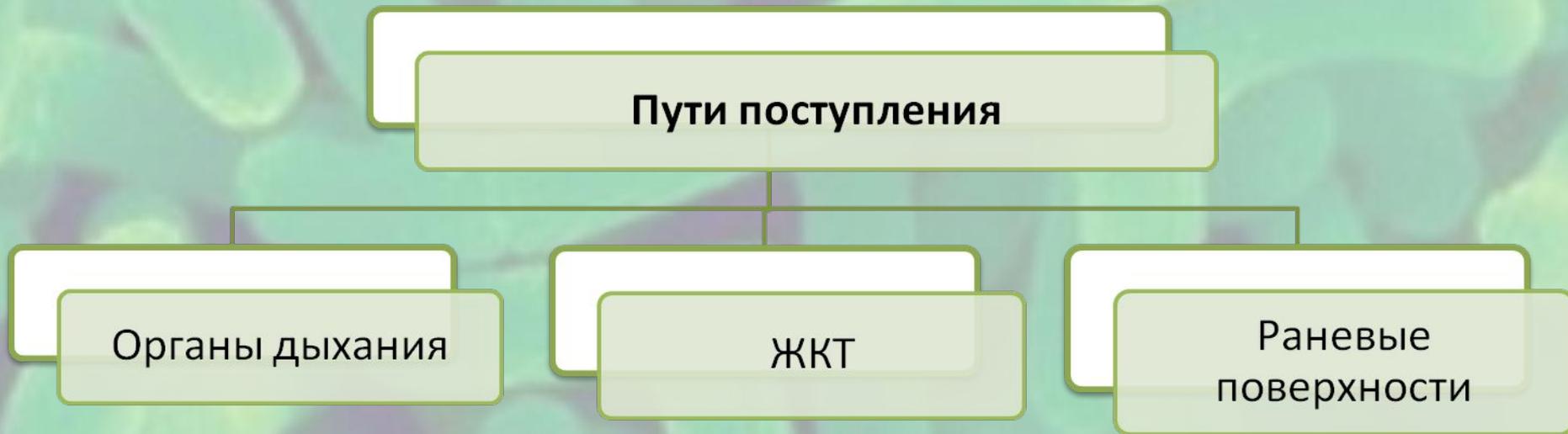
Они:

- ✓ выделяются в окружающую среду при жизни м/о.
- ✓ не связаны со стромой м/о.
- ✓ чувствительны к нагреванию и являются белками.
- ✓ Они присутствуют в среде и не являются структурной частью микроорганизма.

Ботулотоксин

- Это белок, продуцируемый **Clostridium botulinum**. Бактерии размножаются в белковой среде в анаэробных условиях => экзотоксин - причина массовых отравлений, при использовании в пищу испорченных консервов, копченостей, грибов и т.д.
- Впервые – отравление контаминированной кровяной колбасой (Германия, 1793 г., botulus – колбаса).
- В конце 19 века Ван Эрменген связал развитие ботулизма с действием водорастворимого токсина, вырабатываемого анаэробной бактерией, названной тогда **Bacillus botulinus**.

- Ботулотоксин - протеин с молекулярной массой 150000 дальтон, состоящие из двух субъединиц, соединенных дисульфидными связями.
- В настоящее время известны более 7 серологических типов токсина: А, В, С, D, Е, F и т.д., близких по структуре и токсической активности.



Смертельная доза токсина для человека при алиментарном способе воздействия составляет около 50 нг/кг массы.

Токсикокинетика

Пищ.тракт

- Не разрушается протеолитическими ферментами
- Всасывается через слизистые оболочки желудка и кишечника

ВДП

- Адсорбируется на поверхности слизистой бронхов, бронхиол и альвеолоцитов
- Часть токсина мерцательным эпителием д. п. выносятся в ротовую полость, а затем в ЖКТ

Кровь

- Циркулирующий в крови токсин постепенно разрушается протеазами плазмы.

Н. О.

- Избирательно захватывается нервными терминалиями холинэргических волокон

Основные проявления

интоксикации

- ✓ Скрытый период - от нескольких часов до суток и более (чаще до 36 часов) (наименее через раневые поверхности). В клинике поражения выделяют общетоксический, гастроинтестинальный и паралитический синдромы.
- ✓ Первые симптомы:
 - вегетативные реакции (тошнота, рвота, слюнотечение)
 - признаки общего недомогания (головная боль, головокружение).
- ✓ Через 1 - 2 суток - неврологическая симптоматика:
 - Усиливается слабость, появляется сухость во рту и сухость кожных покровов.
 - Нарушается зрение (затруднена аккомодация, расширяются зрачки, выявляется их слабая реакция на свет).
 - Развивается паралич поперечно-полосатой мускулатуры, начинается с глазодвигательной группы мышц (**диплопия, нистагм, птоз** век). Позже: паралич мышц глотки, пищевода, гортани, мягкого неба => парез (а позже и паралич) мимической мускулатуры, жевательных мышц, мышц шей, верхних конечностей и т.д. Мышечная слабость нарастает в нисходящем направлении.

- ✓ Иногда 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).
- ✓ Нет расстройства чувствительности.
- ✓ Сознание у пострадавшего полностью сохранено весь период интоксикации.
- ✓ Могут присоединяться острые пневмонии, токсический миокардит, сепсис (при раневом процессе).
- ✓ Летальность от 15 до 30%, а при несвоевременном оказании помощи может достигать 90%.

Ботулизм, кардинальные признаки

- Отсутствие лихорадки;
- Полностью сохраненное сознание;
- Нормальная или замедленная частота пульса;
- Отсутствие нарушений чувствительности;
- Симметричность неврологических нарушений.

Механизм токсического действия

Оказывает повреждающее действие на: нервно-мышечный синапс, нервные окончания преганглионарных нейронов и парасимпатических постганглионарных нейронов (для блокады одного синапса достаточно 10 молекул)

Действие на синапс

Связывание с плазматической мембраной холинэргических н. о.

Интернализация токсина путем эндоцитоза внутрь н. о.

Высвобождение действующей части белковой молекулы токсина и проникновение ее в цитозоль пресинаптического окончания при участии рН-зависимой транслоказы.

Проявление действующей частью токсина свойств метал-зависимых эндопротеаз и разрушение специфических белков, участвующих в процессе выделения ацетилхолина из н. о.

Тетанотоксин

- ❖ Тетанотоксин продуцируется анаэробными спорообразующими бактериями **Clostridium tetani**, вызывающими инфекционное заболевание “столбняк”.
- ❖ Это белок, состоящий из двух субъединиц.
- ❖ Растворим в воде. Неустойчив при нагревании.
- ❖ **Летальная доза:**
 - для грызунов при подкожном введении - около $2 \cdot 10^{-6}$ мг/кг массы животного.
 - для людей смертельная однократная доза менее 0,2 - 0,3 мг.
- ❖ Пораженные не представляют опасности для окружающих.

Токсикокинетика

- В желудочно-кишечном тракте быстро разрушается (per os не действует).
- Через неповрежденную кожу в организм не проникает.
- При внутримышечном введении быстро попадает в кровь (быстро разрушается протеазами).
- Не проникает через ГЭБ (т. к. белок).

Путь поступления в двигательные ядра ЦНС:

- с помощью механизма *ретроградного аксонального тока* по волокнам нервных стволов, с окончаниями которых специфично связывается.
- Имеются доказательства способности токсина к *транссинаптической миграции*, т.е. переходу от одного нейрона к другому, диффундируя через синаптическую щель.

Механизм токсического действия

Изучен недостаточно. Блокирует выброс тормозных нейромедиаторов ГАМК и глицина н. о. нейронов ЦНС. Показано наличие в н. о. специфических сайтов связывания токсина – это ганглиозиды. Структурно рецептор тетанотоксина **напоминает**

Гормон тиреотропин потенцирует связывание токсина мембранами нервных клеток, усиливая его токсичность.

Связавшись с пресинаптическими структурами токсин проникает внутрь н. о. путем пиноцитоза .

Токсин разрушается в н. о. и выделяет полипептид, угнетающий механизм спонтанного экзоцитоза нейромедиаторов (ГАМК, глицина).

Стимулирующие воздействия на нейроны мозга, развивается возбуждение ЦНС и судорожный приступ.

Основные проявления

интоксикации

- ✓ Скрытый период - от нескольких часов до 3 и более суток.
- ✓ Сначала:
 - общие проявления недомогания (головная и мышечная боль, лихорадка, повышение потливости, слабость, сонливость),
 - развивается возбуждение, чувство страха, тризм жевательной мускулатуры.
- ✓ Развиваются приступы клонико-тонических судорог. Захватываются мышцы спины, конечностей, возникает **опистотонус** (м. б. разрыв мышц, компрессионный перелом позвоночника).
- ✓ **Сознание сохранено** (субъективно интоксикации переносится крайне тяжело).
- ✓ М. б. **смерть от асфиксии** из-за стойкого сокращения дыхательных мышц, диафрагмы и мышц гортани.

Применение в военных целях Ботулотоксин

В XX веке при подготовке к войне разрабатывались методы производства токсина ботулизма для военных и диверсионных целей.

В США во время Второй мировой войны рассматривался как перспективное биологическое оружие (именно **ботулотоксин типа А**, - наиболее опасный).

В 1975 году ботулотоксин типа А был принят на вооружение армии США под шифром **XR**, запасы хранятся в штате Арканзас.

Токсичность при ингаляции LD_{50} :

- 0,00002 мг·мин/л для сухого XR;
- 0,0001 мг·мин/л — для его рецептур.

Летальный исход может наступить в течение трёх суток. В воздухе аэрозоль эффективен, как биооружие, в течение 12 часов.

Дегазация только с помощью:

- водных растворов активного хлора (н-р, 0,1—0,2 % растворами хлораминов или гипохлоритов).
- растворов формальдегида (токсичность снижается на 99 % в течение минуты).

Наиболее опасен **в виде аэрозоля** потому, что токсин *хорошо всасывается со слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей.*

Защита от аэрозоля XR надёжно обеспечивается противогазами и респираторами.

Тетанотоксин

Боевое применение тетанотоксина маловероятно. Это вещество может рассматриваться лишь в качестве возможного диверсионного агента.

Применение в медицине

Ботулотоксин

Интерес как к ЛС появился в начале XX века. Впервые Алан Скотт (амер. уч) в конце 70-х годов:

- вводил очищенный токсин в микродозах в орбитальную мышцу глаза для лечения *блефароспазма*.
- исследовал влияние на *нистагм, лицевой гемиспазм, спастическую кривошею и спастические болезни ног*.

В современной практике ЛП на основе ботулотоксина:

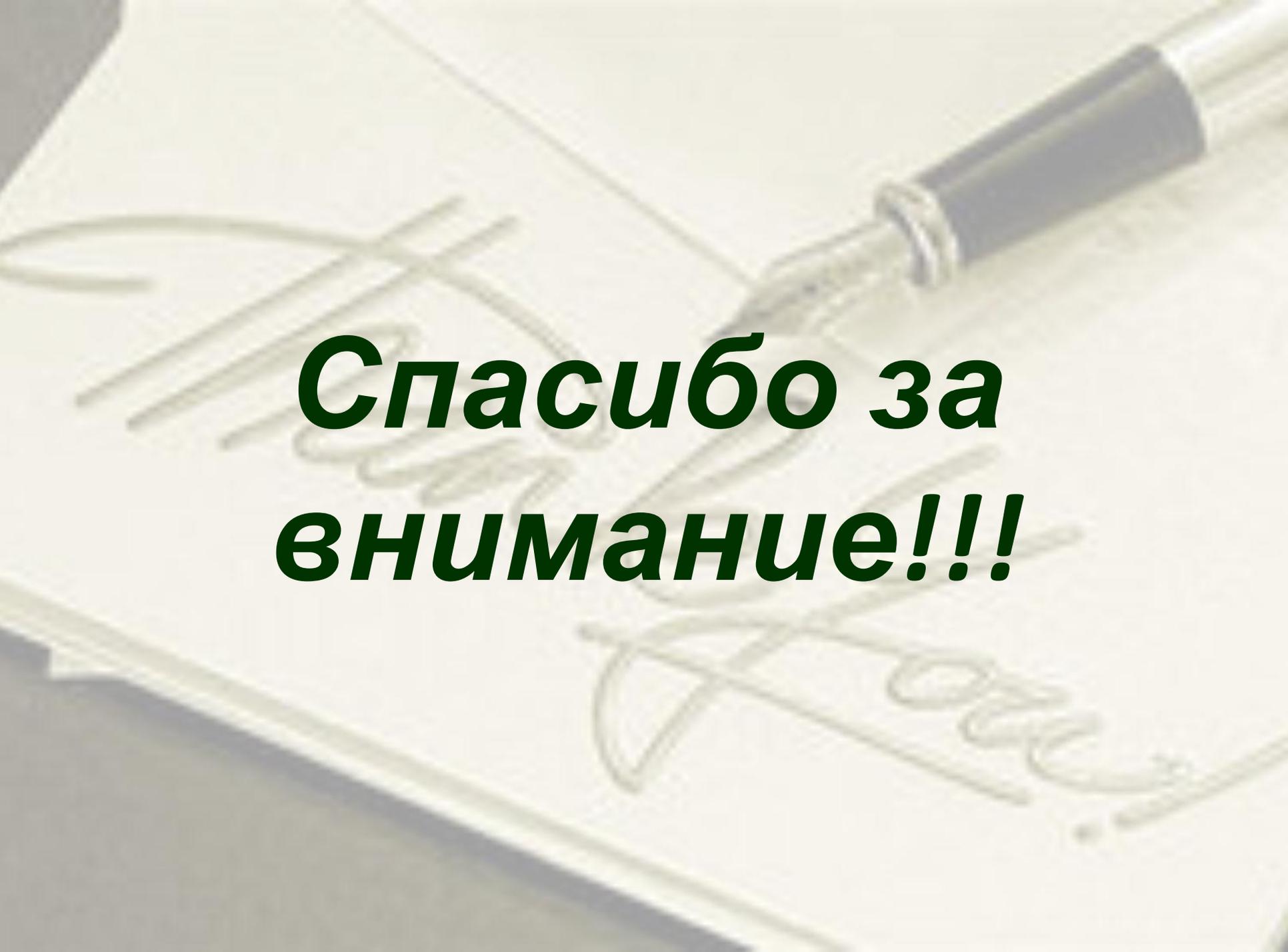
Ботокс, Ксеомин, ВТХА, Диспорт.

Используются для лечения:

- гиперактивности поперечно-полосатой мускулатуры и мышц сфинктеров;
- гиперфункции экзокринных желёз;
- различных болевых синдромов спастического характера.

В косметологии:

- для разглаживания мимических морщин.

A close-up photograph of a fountain pen with a silver nib and a dark grey barrel, lying diagonally across a sheet of white lined paper. The paper has faint, cursive handwriting in pencil or light ink, which is mostly illegible but appears to be a signature or a name. The lighting is soft, creating a warm, slightly yellowish tint to the paper.

***Спасибо за
внимание!!!***