

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение .....	9
<b>Глава 1. ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ ТОКСИКОЛОГИЮ</b> .....	11
1.1. Токсикология как наука .....	11
1.2. Цель и задачи токсикологии .....	14
1.3. Структура токсикологии .....	16
1.3.1. Токсикометрия .....	16
1.3.2. Токсикокинетика .....	19
1.3.3. Токсикодинамика .....	24
1.4. Учение о токсическом процессе .....	26
<b>Глава 2. ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ</b> .....	29
2.1. Структура современной «химической опасности» .....	29
2.2. Аварийно-опасные химические вещества: общая характеристика .....	33
2.3. Химическое оружие: общая характеристика .....	34
2.3.1. Отравляющие вещества .....	36
2.3.2. Фитотоксиканты боевого применения .....	40
2.4. Очаг химического поражения .....	40
2.4.1. Основы медико-тактической характеристики очагов поражения ОВ .....	41
2.4.2. Особенности очагов поражения АОХВ .....	43
2.5. Краткий исторический анализ применения химического оружия .....	44
<b>Глава 3. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ</b> .....	50
3.1. Определение .....	50
3.2. Классификация отравлений .....	51
3.3. Периоды течения острого отравления. Понятие о токсигенной и соматогенной фазах .....	52
3.4. Основные синдромы острого отравления. Токсическая гипоксия .....	55
3.5. Молниеносные формы отравлений: рефлекторное действие .....	57
3.6. Общие принципы лечения острых отравлений. Антидоты .....	58

<b>Глава 4. НЕЙРОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ</b> .....	62
4.1. Нейротоксичность: определение .....	62
4.2. Классификация нейротоксикантов по механизму действия ....	63
4.3. Синаптические яды: общие механизмы действия. Классификация .....	67
4.4. Классификация нейротоксикантов по эффектам .....	70
4.4.1. Нарушение регуляции двигательной активности .....	71
4.4.2. Психические расстройства. Психодислептики .....	73
4.4.3. Вегетативные нарушения. Физиканты .....	76
<b>Глава 5. ЧАСТНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ ВЕЩЕСТВ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ</b> .....	78
5.1. Фосфорорганические соединения .....	78
5.1.1. Возможные причины массовых поражений ФОС .....	79
5.1.2. Физико-химические свойства .....	80
5.1.3. Токсикокинетика. Токсикодинамика .....	81
5.1.4. Патогенез острого отравления .....	85
5.1.5. Клиническая картина .....	87
5.1.6. Обоснование антидотной терапии .....	88
5.1.7. Медико-тактическая характеристика очага поражения ФОС .....	93
5.2. Конвульсанты, действующие на ГАМК-ергические структуры .....	93
5.3. Вещества психодислептического действия .....	96
5.3.1. ОВ психотомиметического действия типа ВZ .....	97
5.3.2. Диэтиламид лезиргиновой кислоты (ДЛК, LSD) .....	98
5.4. Неэлектролиты .....	101
5.4.1. Возможные причины отравлений неэлектролитами. Ядовитые технические жидкости .....	101
5.4.2. Общие механизмы токсического действия неэлектролитов .....	102
5.4.3. Этанол .....	104
5.4.4. Метанол .....	107
5.4.5. Этиленгликоль .....	111
5.4.6. Дихлорэтан .....	113
5.5. Токсины .....	114
5.5.1. Тетанотоксин .....	115
5.5.2. Ботулотоксин .....	117
5.5.3. Сакситоксин. Тетродотоксин .....	120
5.5.4. Батрахотоксин .....	121
<b>Глава 6. РАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ</b> ....	123
6.1. Раздражающее действие: определение. Вещества раздражающего действия .....	123
6.2. Патогенез острого поражения .....	125

6.3. ОВ раздражающего действия: общая характеристика. «Полицейские газы» .....	127
6.4. Основные проявления острого поражения .....	127
6.5. Оказание помощи. Мероприятия медицинской защиты ....	129
6.6. Медико-тактическая характеристика очага поражения .....	130
<b>Глава 7. ПУЛЬМОНОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ</b> .....	132
7.1. Пульмотоксичность: определение. Пульмотоксиканты .....	132
7.2. Возможные причины массовых поражений пульмотоксикантами .....	134
7.3. Патогенез токсического отека легких .....	136
7.4. Классификация пульмотоксикантов .....	139
7.5. Клиника токсического отека легких .....	140
7.6. Частная токсикология пульмотоксикантов .....	142
7.6.1. Фосгены .....	142
7.6.2. Хлор .....	143
7.6.3. Оксиды азота. Пары азотной кислоты .....	145
7.7. Основные направления терапии токсического отека легких ....	146
7.8. Медико-тактическая характеристика очага поражения пульмотоксикантами .....	147
<b>Глава 8. ОБЩЕЯДОВИТОЕ ДЕЙСТВИЕ</b> .....	148
8.1. Общеядовитое действие: определение. Классификация веществ общеядовитого действия .....	148
8.2. Особенности патогенеза острого поражения веществами общеядовитого действия .....	150
8.3. Токсикология оксида углерода .....	151
8.3.1. Возможные причины острых отравлений .....	151
8.3.2. Физико-химические свойства .....	152
8.3.3. Токсикокинетика .....	152
8.3.4. Механизмы токсического действия .....	153
8.3.5. Клиника отравления угарным газом .....	155
8.3.6. Антидотная терапия .....	157
8.3.7. Качественные методы определения карбоксигемоглобина в крови .....	158
8.3.8. Технические средства защиты .....	159
8.4. Ингибиторы цепи дыхательных ферментов .....	159
8.5. Синильная кислота и ее соединения .....	160
8.5.1. Физико-химические свойства .....	161
8.5.2. Токсикокинетика. Токсичность .....	162
8.5.3. Механизм токсического действия .....	162
8.5.4. Клиника острого отравления .....	163
8.5.5. Антидотная терапия .....	164

8.6. Метгемоглибинообразователи: токсикологическая характеристика .....	167
8.6.1. Анилин .....	170
8.6.2. Нитриты .....	171
8.7. Гемолитические яды: токсикологическая характеристика ....	174
8.7.1. Мышьяковистый водород (арсин). Сурьмянистый водород (стибин) .....	175
8.7.2. Уксусная кислота .....	177
8.8. Ингибиторы ферментов цикла трикарбоновых кислот. Фторацетат .....	178
8.9. Вещества, разобщающие окисление и фосфорилирование ....	179

<b>Глава 9. ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ</b> .....	182
9.1. Цитотоксичность: определение .....	182
9.2. Возможные причины массовых поражений цитотоксикантами .....	182
9.3. Классификация цитотоксикантов. Общие механизмы цитотоксичности .....	183
9.4. Иприты: токсикологическая характеристика .....	187
9.4.1. Физико-химические свойства ипритов.....	188
9.4.2. Токсикокинетика .....	189
9.4.3. Механизм токсического действия .....	190
9.4.4. Патогенез поражения ипритом .....	192
9.4.5. Клиника острого поражения (интоксикации) .....	193
9.4.5.1. Местное поражение .....	193
9.4.5.2. Резорбтивное действие .....	196
9.4.6. Обоснование патогенетической терапии .....	197
9.4.7. Характеристика химического очага, создаваемого ипритами .....	198
9.5. Соединения мышьяка: токсикологическая характеристика ...	199
9.5.1. Возможные причины поражений .....	199
9.5.2. Классификация соединений мышьяка .....	200
9.5.3. Арсенит натрия .....	200
9.6. Люизит: токсикологическая характеристика .....	201
9.6.1. Причины возможных массовых поражений населения люизитом .....	201
9.6.2. Физико-химические свойства .....	202
9.6.3. Токсикокинетика .....	202
9.6.4. Механизм токсического действия .....	203
9.6.5. Клиника острого поражения люизитом .....	204
9.6.5.1. Местные поражения .....	204
9.6.5.2. Резорбтивное действие .....	207
9.6.6. Характеристика химического очага поражения люизитом .....	208
9.6.7. Медицинские средства защиты. Антидотная терапия ....	208

9.7. Ризин: токсикологическая характеристика .....	210
9.8. Диоксины: токсикологическая характеристика .....	213
9.9. Общие закономерности токсикологии тяжелых металлов .....	216
9.9.1. Ртуть .....	219
9.9.2. Свинец .....	224
9.9.3. Кадмий .....	226
<b>Глава 10. МЕДИЦИНСКАЯ ПРОТИВОХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА .....</b>	<b>229</b>
10.1. Медицинская защита: определение, классификация мероприятий .....	229
10.2. Средства и методы химической разведки и контроля .....	232
10.2.1. Задачи химической разведки .....	232
10.2.2. Методы индикации .....	233
10.2.3. Средства проведения химической разведки .....	234
10.2.4. Экспертиза воды и продовольствия на зараженность токсичными веществами .....	236
10.3. Специальная обработка (дегазация) .....	238
10.3.1. Методы дегазации .....	238
10.3.2. Объем специальной обработки .....	239
10.4. Технические средства индивидуальной защиты .....	245
10.4.1. Классификация средств индивидуальной защиты .....	245
10.4.2. Средства защиты органов дыхания .....	245
10.4.3. Общая характеристика средств защиты кожи .....	249
10.4.4. Использование средств защиты органов дыхания для защиты больных .....	250
Заключение .....	252
Список литературы .....	255

## ГЛАВА 2

### ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ: ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

#### 2.1. Структура современной «химической опасности»

Системообразующим признаком для выделения самостоятельного раздела «Экстремальная токсикология» из единой науки токсикологии выступает обособленный перечень токсичных химических веществ. Эти вещества представляют **опасность**, а опасность их заключается в том, что при возникновении ЧС или при ведении боевых действий эти вещества *способны одномоментно поразить большое количество людей — вызвать массовые поражения населения*. Примерами таких веществ могут быть боевые отравляющие вещества, вещества, представляющие опасность при разрушении химических производств, продукты горения, диверсионные агенты и т. д.

ОПАСНОСТЬ = ВЕРОЯТНОСТЬ МАССОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Экстремальная токсикология — это раздел токсикологии, предметом которого является токсичность химических веществ, способных вызвать массовые поражения населения при чрезвычайных ситуациях и при ведении боевых действий.

Высокоопасные химические вещества являются *объектом* изучения в экстремальной токсикологии. И наоборот, вещества, обладающие большой токсичностью, но вероятность поражения которыми больших групп людей мала, в рамках экстремальной токсикологии обычно не рассматриваются.

При современных возможностях химической промышленности потенциал развитых стран позволяет с момента открытия нового

высокотоксичного вещества за 6–8 мес наработать его в промышленном масштабе и поставить на вооружение как новый вид химического оружия. Исходя из этого *предметом* экстремальной токсикологии в первую очередь являются *общие механизмы токсичности* веществ, которые представляют опасность массовых поражений. Особенно важно знать токсикологическую характеристику наиболее актуальных высокотоксичных веществ, опасные воздействия которых наиболее вероятны в современных условиях.

Для того чтобы определить группы веществ, токсичность которых является предметом рассмотрения экстремальной токсикологии, следует рассмотреть условия, при которых возможны массовые химические поражения населения. *Возможные причины массовых химических поражений населения* могут быть описаны как следующие основные варианты:

#### 1. Аварии и катастрофы мирного времени:

##### 1.1. Аварии (техногенные или природные) на объектах химической промышленности:

- на предприятиях по производству химических веществ, на базах хранения;
- на транспорте (трубопроводном, железнодорожном, автомобильном), осуществляющем перемещение химических веществ;
- на объектах, в технологических циклах которых используются токсичные вещества в больших объемах (например, хлор — на станциях по обеззараживанию воды, аммиак — на промышленных хладокомбинатах) и др.

##### 1.2. Крупные пожары.

#### 2. Террористические (диверсионные) акты:

##### 2.1. Целенаправленное разрушение объектов химической промышленности.

##### 2.2. Использование высокотоксичных веществ с целью массового поражения населения или (и) заражения территории («химический терроризм»).

#### 3. Ведение военных действий:

##### 3.1. Разрушение (в том числе целенаправленное) объектов химической промышленности.

##### 3.2. Применение химического оружия: отравляющие вещества, токсины, фитотоксиканты боевого назначения.

#### 4. Силовые акции для восстановления законности и правопорядка: использование «полицейских газов».

Исходя из возможных причин острых массовых поражений при ЧС или при ведении боевых действий *предметом* экстремальной токсикологии являются следующие группы **токсичных химических веществ (ТХВ)**:

1. Вещества, представляющие опасность при разрушении промышленных объектов. Для обозначения этой группы веществ одинаково часто используются два понятия: «сильнодействующие и ядовитые вещества (СДЯВ)» или «аварийно-опасные химические вещества (АОХВ)». В рамках данного учебника при дальнейшем рассмотрении эти термины будут считаться синонимичными.

#### 2. Токсичные вещества, представляющие опасность при пожарах:

- угарный газ (оксид углерода);
- продукты горения полимерных материалов;
- средства объемного пожаротушения (фреоны и др.).

#### 3. Боевые токсичные химические вещества:

3.1. Отравляющие вещества и токсины — высокотоксичные вещества, специально предназначенные для поражения (уничтожения) живой силы противника и (или) заражения местности.

3.2. Фитотоксиканты боевого назначения — средства, используемые для уничтожения растительного покрова в военных целях (для демаскировки).

4. «Полицейские газы» — токсичные вещества, вызывающие обратимые функциональные нарушения, которые приводят к временной утрате дееспособности (например, тяжелое «раздражение» слизистых верхних дыхательных путей и конъюнктивы глаз, мощные болевые ощущения, невозможность поддержания позы и др.).

5. Диверсионные агенты. Следует признать, что с этой целью может использоваться любое вещество из всех перечисленных групп.

Современная цивилизация уже немыслима без активной эксплуатации техники. В работе силовых машин, автомобильной, тракторной техники, судовых механизмов, авиационных двигателей широко используются химические вещества: горюче-смазочные материалы, антифризы, гидравлические жидкости, аккумуляторные кислоты и щелочи и пр. Поскольку все эти вещества обладают достаточно высокой токсичностью, их объединяют в общую группу так называемых *ядовитых технических жидкостей*, т. е. веществ, представляющих опасность при эксплуатации современных технических средств. Нарушения техники безопасной эксплуатации могут послужить причиной острых отравлений. Возможные случаи

массовых отравлений, несомненно, являются чрезвычайной ситуацией. Следовательно, ядовитые технические жидкости также являются предметом рассмотрения экстремальной токсикологии.

С древних времен люди используют различные вещества, обладающие наркогенным потенциалом, т. е. вызывают состояние «измененного сознания». Вид используемого вещества зависит от социокультурных традиций. Так, в западноевропейской цивилизации с этой целью в подавляющем большинстве случаев применяется этанол в различных потребительских модификациях (пиво, вино, водка, коньяк, абсент и др.). С целью опьянения возможно ошибочное использование и других спиртосодержащих продуктов, так называемых суррогатов алкоголя, обладающих чрезвычайно высокой токсичностью. Алкоголь и его суррогаты также могут быть причиной острых отравлений, и, как показывает опыт, нередко — групповых.

К сожалению, чрезвычайные ситуации сопровождаются резким увеличением потребления и других психотропных средств (всплеском аддиктивного поведения): наркотических средств, психостимуляторов, некоторых психофармакологических препаратов и пр. Отчасти это происходит потому, что чрезвычайные ситуации, аварии и катастрофы мирного времени, а тем более боевые действия являются мощнейшим психотравмирующим фактором. Таким образом, токсикологическая характеристика средств с наркогенным потенциалом также является предметом рассмотрения экстремальной токсикологии. Проблемами, возникающими при длительном приеме психотропных веществ (зависимость, патологическое пристрастие и др.), занимается другая наука: наркология.

Итак, предметом экстремальной медицины являются опасные токсичные химические вещества, т. е. вещества, которые могут вызвать массовое поражение или отравление. Основу этой группы составляют аварийно-опасные вещества, боевые отравляющие вещества, ядовитые технические жидкости, продукты горения, некоторые вещества с наркогенным потенциалом.

Предупреждение или ослабление поражения населения ТХВ достигается единой системой противохимической защиты населения, персонала предприятия. В рамках этой единой системы выполняются мероприятия по *медицинской* противохимической защите. Медицинская противохимическая защита — это комплекс специальных организационных, санитарно-гигиенических, профилактических и лечебных мероприятий, проводимых с целью предупреждения или ослабления поражающего действия ТХВ на население. Основной задачей экстремальной токсикологии является обоснование меро-

приятий медицинской противохимической защиты на основе изучения токсичности веществ, представляющих опасность при ЧС и при ведении боевых действий.

## 2.2. Аварийно-опасные химические вещества: общая характеристика

К группе аварийно-опасных химических веществ (АОХВ) относят те токсичные химические вещества, которые представляют опасность при разрушении промышленных объектов. Другое название этой группы — сильнодействующие и ядовитые вещества (СДЯВ).

Говоря о клинической картине острого отравления (поражения) АОХВ, следует иметь в виду следующие особенности: 1) подавляющее большинство АОХВ имеют несколько структур-мишеней, что заставляет говорить не столько об избирательном действии, сколько о преимущественном; 2) с увеличением дозы увеличивается число мишеней и, следовательно, картина острого поражения теряет специфические черты, протекает полисиндромально; 3) поскольку гипоксия является «лидирующим механизмом» любого острого отравления, достаточно быстро развивается поражение центральной нервной системы — формируется острая церебральная недостаточность, которая определяет тяжесть состояния. Перечисленные основания позволяют признать, что практически любая классификация АОХВ по клинической картине острого отравления носит относительный характер.

Следует признать, что в современной токсикологии нет общепринятой единой классификации для всех АОХВ, основанной на феноменологии (синдромологической характеристике) острого поражения. Тем не менее в большинстве случаев предлагаемые систематики опираются на классификацию СДЯВ, предложенную выдающимся отечественным военным токсикологом Николаем Васильевичем Саватеевым (1921–1207).

Общая классификация АОХВ может быть представлена в виде групп, в которых объединены вещества с однородной картиной острого отравления при ингаляционном или ингаляционно-перкутанном пути поступления. Эти два пути воздействия АОХВ взяты за основу, поскольку они наиболее вероятны в условиях ЧС.

### Классификация АОХВ (по Н.В. Саватееву):

#### 1. Вещества преимущественно местного действия:

##### 1.1. Вещества раздражающего действия — вещества, способные вызвать «раздражение» слизистых верхних дыхательных путей.

## ГЛАВА 5

ЧАСТНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ ВЕЩЕСТВ  
НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

## 5.1. Фосфорорганические соединения

Из всех этапов передачи нервного импульса в холинергическом синапсе наиболее уязвимыми для действия высокотоксичных веществ являются этапы выделения ацетилхолина в синаптическую щель, взаимодействия с холинорецепторами и его разрушения ацетилхолинэстеразой. Перевозбуждение центральных холинергических механизмов приводит к развитию судорожного синдрома. Наибольшей активностью в этом плане обладают ингибиторы ацетилхолинэстеразы, способные проникать через гематоэнцефалический барьер. К таким веществам относятся органические соединения пятивалентного фосфора — **фосфорорганические соединения (ФОС)**.

Впервые ФОС синтезированы Тенаром в 1846 г. Значительный вклад в изучение данных соединений внес профессор Казанского университета А.Е. Арбузов, открывший в 1905 г. новый метод получения эфиров алкилфосфиновых кислот, который был назван «перегруппировкой Арбузова». Высокую биологическую активность ФОС впервые отметили в 1932 г. приват-доцент Берлинского университета В. Ланге и его ученица Г. Крюгер, синтезировавшие диэтил- и диметилфторфосфаты. Они установили, что вдыхание паров эфиров монофторфосфорной кислоты даже в малых концентрациях быстро приводит к приступам удушья, нарушению зрения и помрачению сознания. Дальнейшие исследования ФОС в Германии стали проводиться под руководством Гердхарда Шрадера. Были синтезированы и изучены более 2 тыс. соединений, среди которых сразу была выделена группа высокотоксичных веществ: табун, зарин, зоман. При соблюдении строжайшей секретности были созданы условия

для массового изготовления химических боеприпасов, снабженных табуном, а позднее и зарин. В 1942 г. было завершено строительство автоматической линии по производству табуна в Дихернфурте на Одере, где до конца Второй мировой войны было изготовлено около 10 тыс. т табуна и зарина. В конце войны все германские промышленные и научные архивы, касающиеся разработки ФОВ, попали в руки союзников.

Новое поколение ФОВ — фосфорилтиохолины — было впервые синтезировано и изучено Таммелином в Шведском исследовательском институте национальной обороны в середине 1950-х гг. Эти вещества получили название VX (Ви-газы) или «яды Таммелина». Эта группа ФОВ отличается высокой токсичностью, стойкостью, способностью легко преодолевать кожные барьеры.

## 5.1.1. Возможные причины массовых поражений ФОС

ФОС относятся к токсичным веществам, представляющим опасность массовых поражений населения при ЧС или ведении боевых действий. Во-первых, в эту группу входят фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ) — основа химического оружия любой страны, им обладающей. Это наиболее токсичные ОВ, принятые на вооружение армиями ряда стран. В качестве боевых отравляющих веществ используются зарин, зоман, вещества типа VX.

Во-вторых, ФОС — большой класс химических веществ, многие из которых нашли практическое применение в различных областях человеческой деятельности. При разрушении (в том числе целенаправленном) предприятий по их изготовлению могут возникнуть очаги массовых поражений.

В-третьих, ФОС в силу своей высокой токсичности и опасности являются потенциальными агентами, которые могут использоваться с террористическими целями. Так, в марте 1995 г. члены религиозной секты Аум Синрикё применили в токийском метро газ типа ФОВ. В результате террористического акта погибло 12 человек, пострадало 10 тыс. человек.

В-четвертых, фосфорорганические соединения — это широко используемые в быту инсектициды: карбофос, дихлофос, байгон и др. Постоянно возникают случаи острых отравлений ФОС, которые протекают очень тяжело.

В-пятых, ФОС обладают выраженным психотропным действием, что является основой некоторых видов токсикоманий.

Таким образом, группа ФОС — актуальные для экстремальной токсикологии вещества.

### 5.1.2. Физико-химические свойства

Большинство ФОС в нормальных условиях — бесцветные жидкости, обладают слабым фруктовым запахом. Хорошо растворимы в жирах, плохо растворимы в воде. ФОС хорошо сорбируются пористыми материалами без потери токсичности.

ФОС являются производными кислот пятивалентного фосфора. Общая формула этих соединений предложена Шрадером (рис. 8). В молекуле ФОС группа P=O поляризована за счет смещения электронных облаков (рис. 8). Атом фосфора становится электрофильным, что имеет принципиальное значение для механизма действия ФОС.

Среди реакций, в которые могут вступать ФОС, особое значение имеют реакции фосфорилирования, гидролиза и окисления. Эти реакции обуславливают механизм токсического действия, биотрансформацию данных токсикантов в организме, а также некоторые принципы дегазации и антидотной терапии.

ФОС фосфорилируют аминокислоты. В организме фосфорилированные таким образом ферменты теряют свою активность. Основу механизма токсического действия ФОС составляет фосфорилирование холинэстеразы на постсинаптической мембране холинэргических синапсов нервной системы.

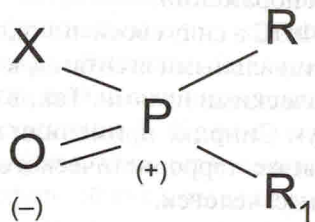
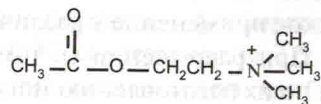


Рис. 8. Формула Шрадера: общая структурная формула ФОС как производных кислот пятивалентного фосфора:

X — ацильный радикал, галоген; R, R<sub>1</sub> — радикалы. В верхней части рисунка — молекула ацетилхолина

Все ФОС хорошо подвергаются гидролизу с образованием нетоксичных продуктов. Данная реакция значительно ускоряется в присутствии щелочей, поэтому для дегазации этих ОВ используют растворы, содержащие щелочи (KOH, NaOH), аммиак. Особенно эффективно кипячение в щелочных растворах, используемое, например, для дегазации обмундирования, зараженного заринном или зоманом.

Некоторые ФОС подвержены процессу летального синтеза. Биокисление ферментами печени тионовых соединений (фосфонатов) ведет к образованию более токсичных веществ — токсификации ксенобиотика. Примером такого «летального синтеза» может служить превращение в организме паратиона в высокотоксичный параоксон.

### 5.1.3. Токсикокинетика. Токсикодинамика

**Токсикокинетика.** ФОС могут проникать в организм через кожу, ингаляционно, через желудочно-кишечный тракт. При применении ФОВ в виде аэрозоля основным путем поступления является ингаляционный, однако возможно попадание яда в организм через кожу и слизистые оболочки. Следовательно, в очаге поражения должны применяться не только фильтрующий противогаз, но и средства защиты кожи.

В патогенезе интоксикаций ФОС ведущее место занимают нарушения функций ЦНС. Поэтому способность яда проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) во многом будет определять характер и выраженность этих нарушений. Большинство ФОС имеют высокий коэффициент распределения в системе «масло—вода» (коэффициент Овертона—Мейера), быстро преодолевают ГЭБ и угнетают ацетилхолинэстеразу мозга.

**Токсикодинамика.** Систематизированное описание всех вариантов токсического действия ФОС осуществил основоположник современной военной токсикологии Николай Васильевич Саватеев (1921—2008).

Основные механизмы токсического действия ФОС представлены в табл. 9.

**Антихолинэстеразное действие** ФОС основано на их способности фосфорилировать аминокислоту серин, входящую в активный центр холинэстеразы холинэргических синапсов (рис. 9).

«Сродство» ФОС к холинэстеразе необычайно высоко и проявляется уже при концентрациях яда порядка 10<sup>-10</sup>—10<sup>-11</sup> М, т. е. в наномолярном диапазоне. При взаимодействии ФОС с холинэстеразой



Таблица 9

## Основные механизмы токсического действия ФОС

## 1. АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- 1.1. Конкурентное необратимое угнетение активности холинэстеразы
- 1.2. «Старение» холинэстеразы — необратимые конформационные изменения белковой молекулы

## 2. ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЕ НЕАНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- 2.1. Прямое холиномиметическое действие (преимущественно на М-холинорецепторы)
- 2.2. Холиносенсибилизирующее действие — повышение чувствительности преимущественно М-холинорецепторов к ацетилхолину
- 2.3. Холинолитическое действие (преимущественно для Н-холинорецепторов)

## 3. НЕХОЛИНЕРГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ:

- 3.1. Нарушение межмедиаторного баланса, приводящие к нарушениям в нехолинергических медиаторных системах мозга
- 3.2. Опосредованное мембранотоксическое действие
- 3.3. Иммуносупрессивное действие

на первой стадии образуется фермент-ингибиторный комплекс (фермент-ФОС). При этом каталитическая активность фермента теряется. Впоследствии происходит фосфорилирование фермента. Оно заключается в формировании ковалентной связи между фосфором и гидроксилом серина. Осуществление такой атаки становится возможным вследствие формирования на атоме фосфора дефицита электронов и некоторого положительного заряда. Величина положительного заряда при атоме фосфора была определена количественно. Оказалось, что этот показатель коррелирует с антихолинэстеразной активностью изученных соединений. Образовавшийся комплекс отличается высокой прочностью: дефосфорилирование происходит очень медленно.

Инактивация холинэстеразы более выражена у ФОС, имеющих в своей молекуле четвертичный атом азота (например, VX). Предполагается, что катионная группировка яда за счет кулоновского взаимодействия сорбируется на анионном центре холинэстеразы по аналогии с ацетилхолином. Такие соединения иногда называют бифункциональными ингибиторами холинэстераз.

В процессе ингибирования холинэстеразы ФОС возможность реактивации фермента убывает пропорционально времени угнетения. Это явление носит название «старение холинэстеразы». Счи-

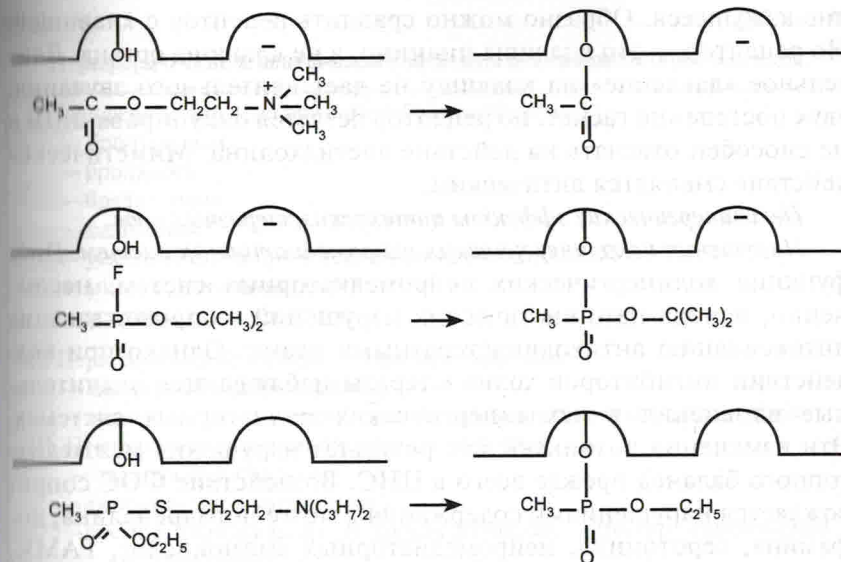


Рис. 9. Схема взаимодействия ацетилхолинэстеразы с ацетилхолином (верхний рисунок), зарин (средний рисунок), фосфорилтиохолином (нижний рисунок) (по Саватееву Н.В., 1987)

тается, что в процессе старения происходят конформационные изменения молекулы фермента, исключая как спонтанную, так и индуцированную реактивацию фермента. Активность восстанавливается пропорционально ресинтезу фермента *de-novo*.

**Холинергические неантихолинэстеразные эффекты** могут быть связаны со способностью ФОС фосфорилировать активные участки холинорецептора, поскольку и ацетилхолинэстераза и холинорецепторы взаимодействуют с одним и тем же субстратом — ацетилхолином. Холинорецепторы, как и ацетилхолинэстераза, могут стать мишенью для ФОС. В соответствии с общепринятыми представлениями вариантами неантихолинэстеразного действия ФОС являются холиносенсибилизирующее, холиномиметическое и холинолитическое действия. Считается, что прямое холиномиметическое действие характерно для М-холинорецепторов. Холиносенсибилизирующее действие — повышение чувствительности М-холинорецепторов к ацетилхолину — также приводит к холиномиметическому действию. Холинолитическое действие считается характерным для нервно-мышечной передачи, т. е. для Н-холинорецепторов. Между холиномиметическим и холинолитическим действием ФОС на рецепторы противоре-