Лекция

**Боевые отравляющие вещества и их поражающее действие**

Химически опасное вещество (ХОВ) - простое вещество или сложное химическое соединение, выброс которого в окружающую среду вследствие аварии на производстве, складе или при транспортировке, может привести к образованию очага поражения, а также заражению почвы и открытых водоисточников.

Все химически опасные вещества по степени опасности для организма делятся на 4 класса: чрезвычайно опасные, высоко опасные, умеренно опасные и малоопасные. Таким образом, ХОВ- это более широкое понятие, чем АХОВ. В понятие АХОВ входят только вещества, относящиеся к 1 и 2 классам опасности (чрезвычайно- и высоко опасные).

Общее признание получила гигиеническая классификация ядов, предложенная С.Д. Заугольниковым и сотрудниками (1967), в основу которой положена количественная оценка опасности химических веществ на основе экспериментально установленной средней смертельной дозы (ДLsо), концентрации (CL) и ПДК. По этой классификации токсичное вещество соответствует определенному разряду токсичности, характеризующему его большую или меньшую опасность.

Гигиеническая классификация ядов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Степень (разряд) токсичности | Ингаляционный путь | Энтеральныи путь DLso мг/кг |
| CL50, МГ/Л | ПДК мг/м' |
| 1. Чрезвычайно токсичные 11. Высокотокснчные 111. Умеренно токсичные IV. Малотоксичные | 1 1-10 11-40 40 | 1 10 100 100 | 15 15-150 151-1500 1500 |

Широко используется классификация токсичных веществ, отражающая их практическое применение.

1. Промышленные яды.

2. Ядохимикаты, используемые в сельском хозяйстве.

3. Лекарственные средства.

4. Бытовые химикаты.

5. Биологические, растительные **и животные** иды.

6. Боевые отравляющие вещества (БОВ).

Существует классификация **ядов по избирательной токсичности.**

1. Сердечные яды.

2. Нервные яды.

3. Печеночные яды.

4. Почечные яды.

5. Кровяные яды.

6. Желудочно-кишечные яды.

7. Легочные яды.

Существуют и другие варианты классификации токсичных **химических соединений.** Что касается БОВ, то помимо токсикологической (клинической) **классификации военному врачу** необходимо знать тактическую классификацию.

**По** этой классификации выделяют следующие группы:

1. OB смертельного действия.

2. 0В временно выводящие из строя.

3. Изнуряющие 0В.

4. Гербициды военного значения.

Исходя из физико-химических свойств **0В можно** разделитьна дм группы:

1. Стойкие 0В.

2. Нестойкие 0В.

Учитывая скорость развития поражений, все 0В можно разделить **на** две группы:

1. 0В быстрого действия.

2. 0В замедленного действия.

Наибольшее **з**начение, как для клинической, так и для военной токсикологии, имеет разделение **химических** веществ по токсическому действию на организм (токсикологическая или клиническая классификация). Токсикологическая или клиническая классификация

|  |  |
| --- | --- |
| Общее токсическое воздействие | Токсические вещества |
| Нервно-паралитическое действие (бронхоспазм, удушье, судороги и параличи). | 0В НПД (V- газы, зарин, зомая). ФОИ (хлорофос, карбофос и др.), никотин, анабазин. |
| Кожно-резорбтивное действие (местные воспалительные и некротические изменения в сочетании с общетоксическими резорбтивными явлениями). | 0В КРД (сернистый иприт, азотистый иприт, люизит), уксусная эссенция, мышьяк и его соединения, ртуть(сулема)гексохлоран. |
| Общетоксическое действие (гипоксические судороги, кома, отек мозга, параличи). | 0В ОЯД (синильная кислота, хлорциан), угарный газ, алкоголь и его суррогаты. |
| Удушающее действие (токсический отек легких). | 0В УД (фосген, дисфосген), хлорпикрин, пары крепких кислот и щелочей, окислы азота. |
| Слезоточивое и раздражающее действие (раздражение наружных оболочек). | 0В РД (CS, CR и др.) пары крепких кислот и щелочей. |
| Психотическое действие (нарушение психической активности,сознания) | 0В ПМД (BZ, ДЛК), наркотики (кокаин, опий), атропин. |

Одной из важных задач токсикологии (в том числе и военной) является определение зоны токсического действия изучаемого химического вещества - токсикометрия.

Под токсичностью понимается такое действие токсоагента, которое нарушает нормальное течение физиологических функций организма.

Токсический эффект складывается из взаимодействия организма, токсического вещества и окружающей внешней среды. Токсичность вещества в основном зависит от физических и биологических факторов.

Физические свойства вещества и токсичность находятся в следующей зависимости:

• наибольшей токсичностью обладают вещества, растворимые в липидах и тканевых жидкостях;

• с увеличением летучести вещества повышается степень ингаляционной токсичности;

• стойкость определяется скоростью испарения, а увеличение скорости испарения уменьшает кожную токсичность;

• легко летучие вещества хорошо сорбируются, вызывая опасность поражения при десорбции;

• в зависимости от агрегатного состояния меняется токсичность яда при различных путях его поступления в организм;

• на степень токсичности оказывает влияние строение молекулярной решетки (уменьшение степени симмет-рии сопровождается повышением токсичности). Из биологических факторов наибольшее значение имеют:

• видовые различия (уровень эволюционной сложности ЦНС, развитие и тренированность регуляторных механизмов физиологических функций, размеры и масса тела и т.д.);

» половые особенности организма;

• характер физической нагрузки и степень утомления;

» возрастная чувствительность;

» общее состояние организма (состояние здоровья, индивидуальные биоритмы).

Из условий окружающей среды на развитие интоксикации оказывают влияние температура, влажность, шум, вибрация и воздействие различного рода излучений. Например, замечено, что токсичность **0В** увеличивается с увеличением температуры окружающей среды от 35град. С и выше в десятки раз, что отрицательно сказывается и на действии антидотов.

При попадании БОВ и АХОВ в организм человека в капельножидком состоянии необходимоучитыватьплотность заражения и дозу.

Плотность заражения- это количество БОВ и АХОВ (в граммах или миллиграммах), которое приходится на единицу поверхности (1см2. поверхности тела или одежды, 1 м2 местности).

Доза- количество вещества, попавшего на кожные покровы или через рот, выраженное в миллиграммах на килограмм массы тела (мг/кг).

Основными параметрами токсикометрии являются:

Lim fc (limens acuta)- порог однократного (острого) действия токсичного вещества- пороговая доза или концентрация, вызывающая обратимые изменения показателей жизнедеятельности организма, выходящие за пределы физиологических колебаний.

ID (1C) (Incapacitating - неспособный)- средняя выводящая из строя доза или концентрация,при которой Нарушается боеспособность личного состава.

DL» - среднесмертельная (смертельная) доза, вызывающая гибель 50% подопытных животных при определенном способе введения (кроме ингаляционного) и двухнедельном сроке последующего наблюдения.

CLioo- абсолютно-смертельная концентрация, вызывающая гибель 100% подопытных животных при ингаляционном пути поступления.

ПДКр, - предельно допустимая концентрация вещества в рабочей зоне. которая при ежедневной 8 часовой работе в течение рабочего стажа не вызывает у работающих отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований.

Для 0В, применяемых в газообразном и аэрозольном состоянии токсичность, определяется концентрацией **0В** и временем пребывания (экспозицией) в зараженной атмосфере. Чем выше концентрация и длительнее экспозиция, тем сильнее поражающий эффект 0В.

Фриц Гарбер предложил для оценки токсичности использовать величину токсичность 0В, которая представляет собой произведение концентрации вещества в воздухе на время его воздействия по формуле:

Т = С х t,

где Т-токсичность 0В;

С-концентрация 0В;

t-экспозиция.

Хотя эта формула удобна для общей оценки соотношения токсичности различных 0В, однако она не учитывает таких важных моментов, как частота дыхания, способность 0В к кумуляции и т.д. В связи с этим более правильный расчет токсичности может быть произведен по формуле:

T"CxtxV/Q,

где Т- токсичность 0В;

V- объемная скорость циркуляции воздуха **через** легкие (л/мин);

С- концентрация 0В в воздухе (мг/л);

t- экспозиция (мин.);

Q- вес человека (кг).

В настоящее время для сравнительной оценки поражающего действия 0В пользуются величиной токсической дозы, где экспозиция выражается одним и тем же временем (минута) для сравниваемых 0В.

Так ингаляционная, абсолютно смертельная токсодоза для некоторых 0В выглядит следующим образом:

• Зарин- 0,1-0,15 мг мин/л

• Зоман- 0,075 мг мин/л

• V-гаэы -0,04 мг мин/л

• Фосген- 5мг мин/л

• Сернистый иприт 2 мг мин/л

• Синильная кислота- 1,5-2,0 мг мин/л

• Люизит- 3 мг мин/л

• Азотистый иприт- 1,5 мг мин/л

Вопросы взаимодействия яда с организмом изучаются в двух аспектах.

Токсикодинамика изучает воздействие яда на различные структуры и функции организма, механизмы его специфического действия.

Токсикокинетика изучает пути поступления и распределения яда, его биотрансформацию и выведение **из** организма.

Токсичные вещества, в том числе и 0В, способны проникать в организм всеми возможными путями, вызывая в нем поражение различных органов и систем.

Поступление БОВ через органы дыхания называется ингаляционным. Через органы дыхания в организм могут поступать вещества, находящиеся в воздухе в газообразном и аэрозольном состоянии. Аэрозоли **- это** дисперсные системы, представляющие собой взвесь твердых или жидких частиц в газообразной среде. **Размеры** частиц аэрозолей могут колебаться в очень широких пределах; от 10'3 см до 10'7 см.

В зависимости от величины частиц принято различать:

1. Пары и мороси - диаметр частиц более 10 мкм, опускаются в спокойном воздухе с возрастающей скоростью, они не способны к диффузии.

2. Туманы - диаметр частиц от 10 до 0,1 мкм, опускаются с постоянной скоростью и так же не диффундируют.

3. Дымы - диаметр частиц от 0,1 до 0,01 мкм, эти частицы участвуют в броуновском движении, легко диффундируют и практически не осаждаются в спокойном воздухе.

С военно-химической точки зрения более целесообразно различать: грубодисперсные аэрозоли (от 50 мкм и больше), среднедисперсные - от 1 до 50 мкм и -выскодиспереные- 0,1 мкм и мельче.

Грубодисперсные аэрозоли оседают на кожу и практически не попадают в легкие. Высокодисперсные- проникают в альвеолы легких, но почти совсем не оседают на кожу, а среднедисперсные обладают и теми и другими свойствами.

На основании экспериментальных данных можно предполагать, что в альвеолы в основном поступают частицы диаметром 5 мкм и меньше.

Ингаляционные отравления характеризуются быстрым поступлением яда в кровь. Это объясняется большой поверхностью легочных альвеол (9-15 м2), малой толщиной альвеолярных мембран, интенсивным током крови по легочным капиллярам и отсутствием условий для значительного депонирования ядов. Всасывание летучих соединений начинается уже в верхних дыхательных путях, но наиболее полно осуществляется в легких.

Некоторые токсоагенты подвергаются химическим превращениям непосредственно в дыхательных путях,поэтому их задержка в организме происходит с более постоянной скоростью. Кроме того, они способны разрушать саму альвеолярную мембрану, нарушать ее барьерную и транспортную функцию, что ведет к развитию токсического отека легких.

При наличии в воздухе аэрозолей, в дыхательных путях происходит два процесса: задержка и выделение поступивших частиц. На процесс задержки влияет агрегатное состояние аэрозолей (твердые, жидкие) и их физико-химические свойства (размер частиц, форма, гигроскопичность, заряд). В верхних дыхательных путях задерживается 80-90% частиц величиной более 10 мкм, в альвеолярную область поступает 70-90% частиц размером менее 5 мкм (в среднем 1 -2 мкм).

В процессе самоочищения дыхательных путей твердые частицы вместе с мокротой удаляются из организма. При поступлении водорастворимых токсичных аэрозолей их резорбция может происходить по всей поверхности дыхательных путей, причем заметная часть со слюной попадает в желудок.

Поражения, развивающиеся вследствие попадания 0В на кожные покровы, называются перкутанными.

Кожа играет важную роль в терморегуляции и водно - солевом обмене организма, однако наиболее важной, с точки зрения военной токсикологии, функцией кожи, является защита организма от токсичных веществ.

0В через кожу может проникать 3-мя путями: через эпидермис, волосяные фолликулы, потовые и сальные железы. Общая поверхность кожи человека (приблизительно) 1,5 м2.

У военнослужащего, одетого в обмундирование, открытые участки кожи составляют около 600см2. Кожные покровы под обмундированием также могут являться входными воротами для 0В, которые проникают в под-костюмное пространство в газообразном состоянии.

Вещество, проникающее через кожу, должно проходить через все слои эпидермиса до батальной мембраны включительно и только после этого всасываются в капилляры или лимфатическую систему дермы (в сосочко-вом и сетчатом слое).

Возможен и другой путь к сосудистой системе- через железистый аппарат кожи, а именно через сальные и потовые железы. Важными являются следующие обстоятельства:

1. потовые и сальные железы, открываются протоками на поверхность кожи и заканчиваются в глубоких слоях кожи- в сосочковом или сетчатом слое дермы, это обеспечивает хорошее проникновение 0В по железам до капиллярной и лимфатической системы, минуя эпидермис.

Общее количество потовых желез около 2 млн., длина всех трубочек желез составляет 53 км, общая поверхность железистого (протока) эпителия потовых желез равна 1,0 м2, что не намного отличается от всей поверхности кожи человека (1,5 м).

2. Количество сальных желез от 2 до 380 на см2, наполненные жировым секретом сальные железы могут явиться своеобразным "депо", где накапливаются липоидофильные вещества. Так, например, доказано, что через 3 часа после нанесения на кожу ФОВ (зарин, зоман), в сальных железах обнаруживалось еще значительное количество (до 30% от нанесенной дозы) 0В.

Таким образом, придатки кожи являются как бы резервуаром, где длительное время задерживаются 0В. Пограничные слои протоплазмы клеток пропитаны жироподобными веществами (смесью лецитина и холестерина) и, следовательно, проникновение различных веществ в клетки зависит от их растворимости в указанной смеси, точнее говоря, от коэффициента распределения этих веществ между водной и липидной фазами.

Механические повреждения кожи (ссадины, царапины, раны и пр.), термические и химические ожоги способствуют проникновению токсичных веществ в организм. Раневые поверхности могут служить входными воротами для 0В при непосредственном поражении осколками, загрязнении землей, с повязок, зараженными 0В, или при попадании капельножидких или аэрозольных 0В в рану.

Раны, зараженные 0В, называются микстами, а поражения 0В в этих случаях называются микстными. Слизистые оболочки обладают хорошей всасывающей способностью. Эти ворота малы. Но очень чувствительны.

Одним из распространенных путей поступления токсичных веществ в организм является пероральный. Ряд жирорастворимых соединений - фенолы, некоторые соли, особенно цианиды всасываются и поступают в кровь уже в полости рта. На протяжении ЖКТ существуют различные градиенты рН, определяющие различную скорость всасывания токсичных веществ. Кислотность желудочного сока близка к единице, вследствие чего все кислоты здесь находятся в неионизированном состоянии и легко всасываются. Напротив, неионизированные основания (например, морфин, ноксирон) поступают из крови в желудок, и отсюда в виде ионизированной формы движутся далее в кишечник.

Токсичные вещества в желудке могут сорбироваться пищевыми массами, разбавляться ими. в результате **чего** уменьшается контакт яда со слизистой оболочкой. Кроме того, на скорость всасывания влияют интенсивность кровообращения в слизистой желудка, перистальтика и количество слизи.

В основном всасывание ядовитых веществ происходит в тонком кишечнике, рН секрета которого 7,5-8,0. Колебания рН кишечной среды, наличие ферментов, большое количество соединений, образующихся в процессе пищеварения в химусе на крупных белковых молекулах и сорбция на них, - все это влияет на резорбцию ядовитых соединений и их депонирование в желудочно-кишечном тракте.

В кишечнике, так же как и в желудке, липидорастворимые вещества хорошо всасываются путем диффузии, а всасывание электролитов связано со степенью их ионизации.

Вещества, близкие по химическому строению к природным соединениям, всасываются путем пиноцитоза проявляющегося наиболее активно в области микроворсинок слизистой тонкой кишки. Трудно всасываются прочные комплексы токсичных веществ с белками, что свойственно, например, редкоземельным металлам. Замедление регионального кровотока и депонирование венозной крови в области кишечника при экзотокси-ческом шоке приводит к уравниванию локальных концентраций ядов в крови и в содержимом кишечника, что составляет патогенетическую основу замедления всасывания и увеличения местного токсического эффекта. Например, при отравлениях гемолитическими ядами (уксусная эссенция) это приводит к более интенсивному разрушению эритроцитов в капиллярах стенки желудка и быстрому появлению в этой зоне тромбогеморрагиче-ского синдрома (тромбы вен подслизистого слоя желудка, множественные кровоизлияния и др.).

Указанные явления депонирования токсичных веществ в ЖКТ при псроральных отравлениях свидетельствуют о необходимости его тщательного очищения не только при раннем, но и при более позднем поступлении пострадавшего на этапы медицинской эвакуации.

Следующим этапом всасывания токсичного вещества является его распределение в организме. Различные токсичные вещества и их метаболиты транспортируются в различных формах. Для многих чужеродных соединений характерна связь с белками плазмы, преимущественно с альбуминами, которые обладают способностью образовывать с металлами комплексы. Для некоторых металлов имеет значение транспорт с клетками крови. Например, 90% мышьяка и свинца циркулируют в эритроцитах.

Токсичные вещества неэлектролиты частично растворяются в жидкой части крови, а частично проникают в эритроциты, где сорбируются. Таким образом, белки крови, способные связываться с токсичным веществом, помимо транспортной функции, выполняют роль своеобразного барьера, препятствующего до определенной степени непосредственному контакту токсичного вещества с клеткой мишенью. Одним из основных токсикологических показателей является объем распределения, т.е. характеристика пространства, в котором распределяется данное токсичное вещество.

Существует 3 главных сектора распределения чужеродных веществ:

• внеклеточная жидкость (14л для человека массой тела 70 кг);

• внутриклеточная жидкость (28 л);

• жировая ткань.

Объем распределения зависит от трех основных физико-химических свойств данного вещества: водораство-римости, жирорастворимое™ и способности к диссоциации (ионообразованию).

Водорастворимые соединения способны распространяться во всем водном секторе организма (около 42 л), жирорастворимые вещества накапливаются (денпонируются) преимущественно в липидах. Основным препятствием для распределения водорастворимых веществ являются мембраны клеток. Именно процесс диффузии через этот барьер будет определять накопление веществ во внутриклеточном объеме, т.е. переход от распределения в 14 л воды (внеклеточная жидкость) к распределению в 42 л.

Очищение организма от чужеродных веществ включает различные виды детоксикации, которые суммарно предопределяют так называемый "тотальный клиренс". Он состоит из трех основных частей: метаболического превращения (биотрансформации), почечной экскреции и внепочечнеого очищения.

Метаболические превращения занимают особое место в детоксикации, поскольку они являются как бы подготовительным этапом для их удаления из организма.

Биотрансформацня идет в основном по двум направлениям: метаболические реакции разложения (окисления, восстановление, гидролиз, протекающие с затратой необходимой для этого энергии) и реакции синтеза (соединение с белками, аминокислотами, глоюкуроновой и серной кислотами), не требующие использования основных эиергетичеких ресурсов клетки. Конец всех этих реакций- образование нетоксичных гидрофильных соединений, которые хорошо вовлекаются в другие метаболические превращения и выводятся из организма экскреторными органами.

Многие реакции метаболизма катализируются ферментными системами, осуществляющими ряд превращений веществ. Однако, основное значение в метаболизме чужеродных ядов придается эндоллазматическому ре-тикулуму клеток печени. В основе этого процесса лежит ферментная детоксикация в печени - окисление ксено-биотиков (чуждых организму веществ) на ферменте цитохром - 450.

Существуют многие ферментные системы немикросомального происхождения, содержащиеся в растворимой фракции гомогенатов печени, почек, легких, которые также катализируют реакции окисления, восстановления и гидролиза некоторых токсических веществ, например, спиртов, альдегидов и кетонов (алкогольдегид-рогеназа). После этих превращений метаболиты могут включаться в дальнейшие реакции и выделяться в виде конъюгатов. Конъюгация -это биосинтез, при котором чужеродное соединение или его метаболит соединяется с глюкуроновой кислотой, сульфатом, ацетилом, метилом, глицином. В результате этого молекула становится полярной и поэтому легковыделяемой из организма.

Иногда в результате метаболических процессов нетоксичное или мало токсичное вещество превращается в соединение более токсичное, чем исходное. Это может осуществляться как в процессе разложения веществ, так и в процессе синтеза. Примером может служить метаболизм метилового спирта. Токсичность которого определяется продуктами его окисления - формальдегидом и муравьиной кислотой:

дегидрогеназа СН,ОН ————— НСОН ——————— НСООН

(метиловый спирт) каталаза (формальдегид) (муравьиная кислота)

Таким образом, процессы превращения чужеродных соединений в организме нельзя всегда **считать** детоксикацией. Во многих случаях организм "ошибается", сам синтезирует яд и только блокада подобного "летального" и метаболического превращения может предотвратить "токсическую травму".

Пути и способы естественного выведения ксенобиотиков, из организма по практическому **значению** располагаются следующим образом:

*почки- кишечник- легкие - кожа.*

Выделение через почки происходит с помощью двух основных механизмов: пассивной фильтрации **н актнв**него транспорта. В результате пассивной фильтрации в почечных клубочках образуется ультрафильтрат, который содержит многие токсичные вещества, в том числе неэлектролиты, в той же концентрации, что и в плазме. Количество вещества, которое покинет организм с мочой, зависит от интенсивности обратной резорбции.

Выделение токсических веществ через ЖКТ начинается уже в полости рта, где в слюне обнаруживаются многие электролиты, тяжелые металлы и др. однако заглатывание слюны обычно способствует возвращению этих веществ в желудок.

Многие яды и образующиеся в печени их метаболиты с желчью поступают в кишечник, часть их выделяется **из** организма с калом, а часть повторно всасывается в кровь. Большинство металлов, задерживающихся в печени, может связываться с желчными кислотами (марганец) и с желчью выделяться через кишечник. Таким образом через кишечник с калом удаляются:

• вещества, не всасывающиеся в кровь при их пероралыюм поступлении;

• выделенные из печени с желчью;

• поступившие в кишечник через мембраны его стенки.

Многие электролиты, органические соединения, подвергаясь медленной биотрансформации в организме, выделяются в виде основных продуктов распада: воды и углекислоты, которая выделяется с воздухом через легкие.

Через кожу, в частности с потом, выходят из организма многие токсичные вещества - неэлектролиты (этиловый спирт, ацетон, фенолы, хлорированные углеводороды). Однако, за редким исключением (сероуглерод) общее количество удаляемого таким образом токсичного вещества невелико и не играет существенной роли в его "тотальном клиренсе".