

УДК 615.91

ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ: ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СТЕПЕНЬ ОПАСНОСТИ

Темченко А.В.

*Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград,
e-mail: arinka2008@mail.ru*

В статье обсуждается проблема токсического действия экотоксикантов на примере фосфорорганических соединений. Представлен комплексный анализ токсикологических характеристик ФОС и оценка опасности для безопасности жизнедеятельности. Проведен анализ специальных литературных источников по рассматриваемой теме, включая статистические базы официального сайта Министерства чрезвычайных ситуаций Российской Федерации, а также комплексный анализ текущего национального законодательства по вопросам предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в Российской Федерации (Федеральный конституционный закон РФ № 3-ФКЗ от 30 мая 2001 года «О чрезвычайном положении», Федеральный закон РФ № 68-ФЗ от 21 декабря 1994 года «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» и др.). Учитывая распространенность отравлений ФОС в мирное время, а также угрозу применения химического оружия нейротоксического действия с антихолинэстеразным механизмом (зарин, зоман, V-газы, G-газы) террористами или в локальных конфликтах, в настоящее время снова приобретает актуальность поиск новых антидотных и симптоматических средств.

Ключевые слова: чрезвычайные ситуации, экотоксиканты, ФОС, токсология, медицина катастроф.

ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS: TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS AND DEGREE OF HAZARDS

Темченко А.В.

Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: arnaka2008@mail.ru

The article discusses the problem of the toxic effect of ecotoxicants on the example of organophosphorus compounds. A comprehensive analysis of the toxicological characteristics of the organophosphorus compounds and a hazard assessment for life safety are presented. The analysis of special literature sources on the topic under consideration, including the statistical database of the official site of the Ministry of Emergency Situations of the Russian Federation, as well as a comprehensive analysis of the current national legislation on the prevention and response to emergencies in the Russian Federation (Federal Constitutional Law No. 3 of May 30 2001 on the state of emergency, Federal Law No. 68 of the Russian Federation of December 21, 1994 "On the Protection of the Population and Territories of Emergency Natural and man-made nature", etc.). Given the prevalence of organophosphorus compounds poisoning in peacetime, as well as the threat of the use of chemical weapons of neurotoxic action with the anticholinesterase mechanism (sarin, soman, V-gases, G-gases) by terrorists or in local conflicts, the search for new antidote and symptomatic drugs.

Keywords: emergency situations, ecotoxicants, organophosphorus compounds, toxicology, disaster medicine.

Актуальность отравлений фосфорорганическими соединениями (ФОС) обусловлена их широким использованием в сельском хозяйстве и быту как средств борьбы с насекомыми, грызунами, сорными растениями. Отравления носят сезонный и массовый характер [3, 5, 6].

Цель исследования: провести комплексный анализ токсикологических характеристик ФОС и оценить степень его опасности для безопасности жизнедеятельности.

Материалы и методы

Эмпирическую базу нашего исследования составили анализ специальных литературных источников по рассматриваемой теме, включая статистические базы официального сайта Министерства чрезвычайных ситуаций Российской Федерации, а также комплексный анализ текущего национального законодательства по вопросам предупреждения и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций в Российской Федерации (Федеральный конституционный закон РФ № 3-ФКЗ от 30 мая 2001 года «О чрезвычайном положении», Федеральный закон РФ № 68-ФЗ

от 21 декабря 1994 года «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера» и др.). Математическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики с вычислением параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (χ^2 -критерий различия и коэффициентов корреляции с помощью пакета прикладных программ *Microsoft Excel 2010* и *STATISTICA v.17.0*.

Полученные результаты и их обсуждение

Органофосфаты широко используются в качестве инсектицидов [8]. Отравление этими химическими веществами распространены во многих развивающихся странах. Органофосфаты абсорбируются через кожу, слизистую бронхов и кишечника, ингибируя холинэстеразы, вызывая накопление ацетилхолина в нервных окончаниях и нервно-мышечных соединениях. Скорость начала, тяжесть и продолжительность токсичности варьируется между различными соединениями. Необратимое связывание холинэстеразы («старение») развивается че-

рез несколько минут или часов. Pralidoxime реактивирует холинэстеразу, если ее давать быстро, до старения. Органофосфатные нервные газовые агенты, такие как зарин, могут применяться преднамеренно террористами [1]. Инсектициды карбамата действуют аналогично органофосфатам.

По современным представлениям о строении и функции холинэргических синапсов, химическая передача нервного импульса в холинэргическом синапсе распадается на четыре этапа: первые два – синтез медиатора и его освобождение из нервного окончания – пресинаптические, вторые два этапа – взаимодействие с постсинаптическими рецепторами и освобождение синапса от медиатора – постсинаптические.

Процесс медиации начинается с поступления холина в нервные окончания и в другие части нейрона. Вторым компонентом синтеза ацетилхолина является уксусная кислота, образующаяся в митохондриях в виде ацетил-КоА. Перенос ацетила с коэнзима на холин катализируется холинацетилэстеразой. Синтезированный ацетилхолин накапливается в синаптических везикулах. Каждый нервный импульс, приходящий из нервного волокна, подталкивает везикулы по направлению к синаптической мембране. Одновременно этот же импульс вызывает в мембране изменения, которые ведут к увеличению вероятности высвобождения ацетилхолина из везикул.

Выделившийся из нервного окончания ацетилхолин попадает в синаптическую щель и взаимодействует с рецепторными структурами постсинаптической мембраны. Ее проницаемость при этом для ионов Na^+ и K^+ , определяющих в основном величину потенциала покоя, увеличивается.

Увеличение проницаемости приводит к перераспределению ионов, что сопровождается изменением разности потенциалов между внутренней и наружной поверхностями мембраны (деполяризация). Как следствие этого возникает возбуждение (или торможение) иннервируемой клетки.

Восстановление нарушенного соотношения концентраций ионов по обе стороны мембраны достигается при помощи «натрий – калиевого насоса». При этом наблюдается активный транспорт ионов против электрохимических градиентов.

Прекращение действия ацетилхолина, выделившегося в синаптическую щель, происходит главным образом при помощи энзима ацетилхолинэстеразы, гидролизующего ацетилхолин на физиологически малоактивные холин и уксусную кислоту.

Механизм взаимодействия ацетилхолина с холинэстеразой изучен достаточно подробно. Известно, что в состав молекулы ацетилхолина входят реакционно-способные атомы, которые образуют две группы: катионную (четвертичный атом азота с тремя метильными радикалами) и сложноэфирную (эфирный кислород и карбонильные углерод и кислород).

По классификации Л.И. Медведя выделяют: *сильноядовитые* ($\text{DL}_{50} < 50$ мг/кг): тиофос, октаметил; *высокотоксичные* ($\text{DL}_{50} - 200$ мг/кг): метилмеркаптофос, дихлорфос (ДДВФ); *средней степени токсичности* ($\text{DL}_{50} - 200-1000$ мг/кг): хлорофос, карбофос, цианофос; *малотоксичные* ($\text{DL}_{50} > 1000$ мг/кг) [9].

Механизм токсического действия ФОС обусловлен ингибированием ацетилхолинэстеразы и, как следствие, развитием мускариноподобного эффекта, играющего в клинике отравления основную роль.

В опытах, в которых использовались ФОС с радиоактивной меткой, было показано, что скорость старения холинэстеразы совпадает со скоростью деалкилирования фосфорорганического остатка ингибитора на ферменте. Время полного старения фосфорилированной холинэстеразы колеблется от минут до нескольких суток и зависит от строения фосфорильного остатка на ферменте и свойств холинэстеразы. Вместе с этим необходимо учитывать возможность связывания ФОС не только с активными центрами холинэстеразы, но и с аллостерическими, локализованными вне активной поверхности.

С антихолинэстеразной теорией согласуются факты, свидетельствующие о существовании параллелизма между степенью угнетения холинэстеразы и токсичностью; степенью угнетения холинэстеразы различных органов и выраженностью соответствующих эффектов. Установленная в опытах *in vitro* и *in vivo* способность обратимых ингибиторов холинэстеразы защищать холинэстеразу от последующего угнетения ФОС и предупреждать действие этих ядов на некоторые органы, также подтверждает, что ФОС и обратимые ингибиторы холинэстеразы конкурируют за одни и те же активные центры фермента. Наконец, способность реактиваторов холинэстеразы восстанавливать активность угнетенного ФОС фермента и ослаблять выраженность токсического процесса может быть объяснена с позиции антихолинэстеразной теории действия ФОС.

В лабораторной практике при определении холинэстеразной активности крови для диагностики отравления ФОС, а также при индикации для обнаружения ядов в воде и пищевых продуктах используются различные методы определения активности холинэстеразы.

В зависимости от степени угнетения холинэстеразы различают степени тяжести отравления (см. рис.).



Структура отравлений ФОС по биохимическому критерию

Клинические особенности: незначительное воздействие органофосфатов может вызвать субклиническое отравление. Симптомы могут появиться только через 12-24 часа после воздействия на кожу. Ранние признаки токсичности включают беспокойство, беспокойство, бессонницу, усталость, Головная боль, тошнота, рвота, абдоминальная колика, диарея, потливость, гиперсаливация, и миоз. Могут развиваться слабость и поражение мышц. При тяжелом отравлении широко распространенный паралич с респираторными Кома, отек легких, обильные бронхиальные выделения, бронхоспазм, судороги. Может возникнуть гипергликемия и сердечные аритмии. Иногда отсроченные эффекты отравления развиваются через 1-4 дня после острого отравления, такие как паралич черепных нервов, мышечная слабость и респираторная, дистресс-синдром, который разрешается через 2-3 недели. Периферическая невропатия может развиваться через 2 недели.

Этим определяется поиск новых средств антидотной терапии. Специфическими антидотами ФОС являются реактиваторы холинэстеразы.

В настоящее время используют аллоксим и диэтиксим. Аллоксим в 1-й стадии отравления вводят в/м по 0,075 г через 3 ч (суточная доза 0,15 – 0,3 г); во 2-й – по 0,15 г через 3 ч первые 12 ч, затем по 0,075 г через 3 ч (сут доза до 0,9 г); в 3-й стадии – по 0,15 г через 2 ч первые 12 ч, затем по 0,075 г через 2 ч (сут доза до 1,5 г).

Диэтиксим в 1-й стадии отравления вводят внутримышечно по 0,5 г через 4 ч (сут доза до 1,5 г); во 2-й – по 0,5 г через 2 – 3 ч (сут доза до 6 г); в 3-й стадии – по 0,5 г через 1 – 2 ч (сут доза до 8 г).

Реактиваторы АХЭ обычно применяют в 1-е сутки с момента отравления, так как в дальнейшем ФОС связывается с АХЭ прочно и необратимо. Для купирования мускариноподобного действия вводят атропина сульфат. Экстракорпоральные методы детоксикации – гемосорбция, гемодиализ, гемофильтрация – эффективны только в ранние сроки отравления.

Выводы

Учитывая распространенность отравлений ФОС в мирное время, а также угрозу применения химического оружия нейротоксического действия с антихолинэстеразным механизмом (зарин, зоман, V-газы, G-газы) террористами или в локальных конфликтах, в настоящее время снова приобретает актуальность поиск новых антидотных и симптоматических средств. Кроме того, особое значение имеет специальная подготовка медицинских специалистов, оказывающих специализированную помощь при отравлениях ФОС [2, 7, 10].

Список литературы

1. Аушева М.М. Перспективы использования химического оружия в мирных целях // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6 – С.85
2. Аллахвердиева А.И. Современные тренды инноваций средств реанимации // Международный журнал экспериментального образования. -2016 – № 3 (часть1) – С.40-41.
3. Гуляев Е.А. Проблемы экологии воздушной среды урбанизированных территорий // В сборнике: Новые направления модернизации педагогического образования в формировании здорового образа жизни и безопасности жизнедеятельности Материалы IV региональной научно-практической конференции Южного Федерального округа. 2016. – С. 159-161.
4. Доника А.Д. Образовательные стандарты: первая помощь «вне закона»? // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – № 6 – С.35-36
5. Доника А.Д. Влияние неблагоприятной экологии урбанизированных территорий // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 7 – С.216-217.
6. Меркешкина Р.С. Экоотоксиканты в проблемном поле токсикологии // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 6 – С.91.
7. Медведенко Е.Н. Применение нанотехнологий для лечения отравлений свинцом // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8 – С.120-121.
8. Пуренкова М.С. Пестициды: токсикологическая угроза мирного времени // Международный студенческий вестник. – 2016. – № 4-1. – С.106-107.
9. Смирнова А.В. Хлор как токсический агент // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8 – С.134.
10. Donika A.D. The study of professional deformations of doctors as deviations of their professional role // International Journal of Emergency Mental Health. 2015. Т. 17. № 4. С. 714-716.