
КЛИНИКА И ПАТОГЕНЕЗ ОТСТАВЛЕННОЙ НЕЙРО-ЭНДОКРИННОЙ ТОКСИЧНОСТИ VX, ПОДЛЕЖАЩЕГО УНИЧТОЖЕНИЮ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИИ

*В.Я. Шульга, В.А. Петрунин, С.Н. Шокин, С.И. Дворецкая,
Н.В. Образцов, А.С. Пушкин*

Федеральное Государственное унитарное предприятие
Государственный научно-исследовательский институт
органической химии и технологии

В статье излагаются экспериментально установленные закономерности начала, течения и исхода отставленной нейро-эндокринной токсичности, вызванной фосфорорганическими соединениями. Эти данные рекомендуются для использования токсикологической экспертной комиссией при расследовании террористических актов с применением химического оружия.

In authors work the experimentally found regularity of the beginning, course of the decease and outcome of delayed neuro-endocrine toxicity induced by organophosphorus compounds are expounded. This data are recommended to use by toxicological expert commission for acts of terrorism investigation with chemical weapons applying.

Введение

В последнее время широко обсуждается проблема так называемых «сверхмалых концентраций», т. е. способности некоторых химических веществ вызывать патологические сдвиги в организме человека и животных в дозах ниже предельно-допустимых.

Данное положение было распространено и на высокотоксичные отравляющие вещества (ОВ), которые в ближайшие годы должны быть подвергнуты крупномасштабному уничтожению как в России, так и за рубежом. Естественно, это не могло не получить негативного общественного резонанса вплоть до того, что химическое оружие не подлежит уничтожению, так как способно повлечь национальную экологическую катастрофу.

Обсуждение

С целью внесения ясности в проблему «сверхмалых концентраций» и, прежде всего, применительно к веществам типа Vx необходи-

мо изложить приоритетные собственные экспериментальные данные по клинике и патогенезу отставленной нейро-эндокринной токсичности (ОНЭТ) фосфорорганических соединений (ФОС) [1, 2].

В нашем эксперименте, в течение 6 месяцев, находилось под наблюдением 156 животных (кролики, собаки), которые по данным острого отравления расценивались как пораженные легкой, средней и тяжелой степени тяжести в результате кожно-резорбтивного действия ОВ, подлежащих в соответствии с совместной российско-американской программой полному уничтожению, и которые на сегодня являются наиболее агрессивными ОВ при этом виде аппликации. Это американское вещество Vx (условно, вещество 1) и его российский аналог (вещество 2).

Подопытных животных после затравки регулярно (через каждые 10 дней) взвешивали и производили клиническое обследование. Чаще всего в неврологическом статусе выявлялись органические нарушения со стороны двигатель-

ной сферы преимущественно центрального генеза: скованность двигательных актов, спастическая походка с атаксиями различной степени выраженности, снижение мышечного тонуса в конечностях, имитационные синкинезии, высокие сухожильные рефлексy с расширенной рефлексогенной зоной. Особое внимание обращало развитие целого ряда нарушений обменно-трофического характера: колебания в весе, экземы кожных покровов, иногда незаживающие кровоточащие язвы, гниение ушей, выпадение шерсти, в результате чего подопытные животные имели неопрятный и «жалкий» вид.

В отдельных случаях, на протяжении 1 месяца, у них развивалась кахексия с потерей в весе до 42% от исходного. Несколько реже отмечались признаки ожирения животных, и тогда за месячный срок у половозрелых особей прибавка в весе достигала 35%.

Согласно данным литературы, подобные колебания веса в указанные сроки возможны исключительно при поражениях задних или передних ядер гипоталамуса любой этиологии [3–6].

Описанные симптомы токсической энцефалопатии и грубых обменно-трофических расстройств возникали после кажущегося клиниче-

ского выздоровления, обычно через несколько дней или недель после острого отравления, и клинически протекали по типу адаптационного синдрома Селье [7], конечным итогом которого была гибель значительной части животных (табл. 1).

Патологоморфологические и гистохимические исследования павших, либо забитых в крайне тяжелом состоянии животных свидетельствовали о развитии патологических изменений со стороны гипофизарно-адреналовой системы.

Описанные нарушения вторичного характера и гибель животных в отдаленный период интоксикации значительно чаще имели место при воздействии вещества 1.

Процент отдаленных летальных исходов не всегда зависел от выраженности видимой клиники и показателей холинэстеразной активности крови. В несравненно большей мере это относится к веществу 1, для действия которого даже при полном отсутствии у животных визуальных признаков интоксикации и сохранении остаточной активности холинэстеразы крови до 60% имели место отдельные летальные исходы. В то же время, при более выраженном угнетении холинэстеразы крови и клинических симптомах,

Таблица 1. Отдаленные летальные исходы животных после кожно-резорбтивных поражений ОБ

Вещество	Вид животного	Тяжесть острой интоксикации	Общее количество животных	Из них пало через, дней					% павших животных в поздние сроки
				3	10	20	30	60	
Вещество 1	кролик	легкая	18	0	0	0	1	1	11
		средняя	14	1	2	0	1	1	36
		тяжелая	17	5	3	0	5	0	77
	собака	легкая	9	0	0	0	2	0	22
		средняя	8	0	2	0	1	0	37
		тяжелая	9	1	2	1	0	0	44
Вещество 2	кролик	легкая	18	0	0	0	0	0	0
		средняя	16	0	2	0	0	0	10
		тяжелая	21	2	2	0	1	0	24
	собака	легкая	9	0	0	0	0	0	0
		средняя	8	0	0	0	0	0	0
		тяжелая	9	0	0	0	0	0	0

обуславливающих среднюю или тяжелую степень поражения, животные при воздействии вещества 2 чаще выживали. Оказалось, что причиной этого является несоответствие между принятыми показателями степени тяжести острой интоксикации (клиническая симптоматика в сочетании с холинэстеразной активностью крови) и действием ОВ на подкорковые центры, ответственные за интеграцию вегетативных и нейроэндокринных функций организма.

В подтверждение сказанному были проведены специальные исследования по действию веществ на активность холинэстераз некоторых структур мозга.

При этом, с целью исключения специфического антихолинэстеразного влияния веществ на клиническое течение интоксикации в отдаленный период – изучали сроки восстановления заингибированного фермента в различных органах и тканях.

Результаты биохимических исследований показали, что по антихолинэстеразному действию на кору головного мозга сравниваемые вещества близки между собой. Однако активность холинэстераз подкорковых структур и мозжечка угнетается при отравлении веществом 1 значительно сильнее, чем при поражении веществом 2. Это дает основание считать, что, в отличие от вещества 2, его американский аналог обладает более выраженной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер исследуемых областей мозга и оказывать существенное антихолинэстеразное и возможно прямое действие на подкорковые структуры, включая центры гипоталамической интеграции.

Можно считать установленным, что тяжелые последствия перенесенной интоксикации меньше всего связаны с прочностью фермент-ингибиторного комплекса, так как сроки восстановления активности холинэстераз в различных органах и тканях существенно не отличаются и происходят значительно раньше отставленной патологии. Следовательно, ведущим патогенетическим механизмом развития вторичных и необратимых признаков интоксикации являются нарушения, обусловленные поражением подкорковых центров головного мозга. Причем, отмечается строгая зависимость тяжести отдаленных последствий отравления от степени угнетения активности холинэстераз в указанных структурах центральной нервной системы.

Экспериментально это показано на примере зависимости отдаленных последствий интоксикации от степени угнетения фермента в некоторых отделах мозга собак по сравнению с кроликами при воздействии эквитоксических доз вещества 2 (табл. 2).

Из приведенных данных следует, что у кроликов по сравнению с собаками, даже на фоне меньшего угнетения активности фермента в коре, отмечается более существенное его подавление в подкорковых структурах, что может свидетельствовать о различиях в функции гематоэнцефалического барьера этих видов животных. Поражение подкорковой области собак даже при тяжелом отравлении еще не достигает уровня, который имеет место при интоксикации средней степени тяжести у кроликов, и летальность которых в отдаленный период достигает 10%.

В свою очередь, такой же процент гибели кроликов в поздние сроки наблюдается при поражениях легкой степени тяжести веществом 1 в силу его более выраженной способности

Таблица 2. Гибель собак и кроликов в отдаленный период после тяжелых поражений веществом 2 в зависимости от степени угнетения у них активности холинэстераз (по ацетилхолину) некоторых отделов мозга

Отделы мозга	Среднее значение холинэстеразы в %		Отдаленная летальность в %	
	собаки	кролики	собаки	кролики
Кора б/полушарий	94,9	87,7		
Продолговатый мозг	52,2	68,8	0	24
Мозжечок	46,3	76,1		

проникать, как отмечалось выше, в продолговатый мозг и иные подкорковые структуры. Другими словами, при средней степени отравления веществом 2 и легких поражениях веществом 1 отмечаются близкие ферментативные нарушения в подкорковых образованиях мозга.

Это еще одно основание для вывода, что отдаленные последствия находятся в прямой связи с поражением подкорковых образований центральной нервной системы. Несомненно, существует определенный предел поражения подкорковых структур, выше которого течение интоксикации будет осложненным. Под пределом поражения следует понимать не только интенсивность, но и время воздействия ОВ: при внутривенном введении по сравнению с пролонгированным кожно-резорбтивным воздействием яда вероятность формирования ОНЭТ существенно уменьшается.

В этой связи чрезвычайно интересными оказались данные, полученные нами в последнее время. Оказалось, если кроликам наносить несколько дней подряд высокотоксичное ФОС на кожный покров в дозе, которая суммарно не превышает 0,001 от значения разовой среднесмертельной величины, то у животных на протяжении трех месяцев более четко отмечаются закономерные колебания веса тела и формирование у некоторых из них характерных клинических признаков ОНЭТ.

Вовлечение в патологический процесс продолговатого мозга и других подкорковых образований, включающих центры гипоталамической интеграции, – в результате антихолинэстеразного (возможно и прямого) влияния на них ОВ – можно рассматривать как пусковой механизм в развитии тяжелых последствий неантихолинэстеразной природы, заканчивающихся в ряде случаев летальным исходом. В этом суть патогенеза ОНЭТ.

На основании вышеизложенного можно было ожидать, что и лечебная эффективность известных антидотов фосфорорганических ОВ при поражениях веществом Vx окажется малоэффективной. В действительности только в стадии острого отравления этим соединением указанные лечебные препараты устраняли или за-

метно снижали те эффекты, которые были обусловлены специфическим антихолинэстеразным и прямым действием этого ОВ. В дальнейшем, развитие вторичной патологии формировалось независимо от применения антидотной терапии.

Как же согласуются наши данные, полученные в эксперименте на животных, с реальными последствиями перенесенной людьми интоксикации фосфорорганическими ОВ.

1. ОНЭТ имела место в среднем у каждого пятого из числа подвергшихся воздействию фосфорорганических ОВ. Аналогичное соотношение наблюдалось и в модельном эксперименте на животных.

2. Клиническое течение ОНЭТ и ее характерные симптомы с преобладанием нейроэндокринной патологии в эксперименте на животных и в реальных условиях на людях оказались весьма схожими.

Следовательно, как в эксперименте, так и в условиях реального поражения значительного контингента людей подтвердилась незыблемая закономерность токсикологии «доза–эффект».

В связи с этим, причиной развития отставленной нейро-эндокринной токсичности ФОС являются не «сверхмалые дозы», а дозы, значительно превышающие предельно-допустимые концентрации.

Таким образом, в результате многолетних клинических, экспериментальных и экспертных исследований в области особенностей поражающего действия высокотоксичных ФОС было установлено, что впервые описанный нами феномен отставленной нейро-эндокринной токсичности характеризуется столь закономерным началом, течением и исходом интоксикации организма, что он успешно может быть использован при осуществлении наиболее сложных токсикологических экспертиз и медицинского мониторинга здоровья лиц в условиях химического разоружения.

Заключение

Среди экспериментально установленных закономерностей этиологии и патогенеза ОНЭТ выделены следующие:

1. Течение патологического процесса в две стадии: неврогенная и эндокринная. Первая стадия характеризуется отсутствием у животных видимых клинических отклонений от нормы в течение, как правило, 6–60 дней и с функционально-топографической точки зрения одновременно является специфическим пусковым механизмом (возможно холинэргической природы) на уровне гипоталамических ядер диэнцефальной области головного мозга.

Вторая стадия является неспецифичной и проявляется в виде различной степени выраженности вегетативно-эндокринно-трофических расстройств, которые обычно носят необратимый характер, не поддаются терапии и нередко заканчиваются летальным исходом.

2. Вероятность развития ОНЭТ возрастает прямо пропорционально степени продолжительности вовлечения в патологический процесс передних, средних и задних групп ядер гипоталамуса, т. е. способности ОВ преодолевать гематоэнцефалический барьер указанных образований мозга и оказывать на них биоповреждающее действие.

3. Продолжительность биоповреждающего действия ОВ на гипоталамические ядра по сравнению с его уровнем более существенно влияет на формирование триггерных механизмов ОНЭТ.

Это означает, что вероятность развития отставленной патологии в первую очередь зависит не от величины разовой токсической дозы ОВ, а от пути, характера его поступления в организм

и пролонгированного действия на гипоталамические ядра по типу «концентрация–время».

4. Степень угнетения холинэстеразы крови, сроки ее восстановления хотя и коррелируют с тяжестью поражения организма в острой стадии интоксикации, являясь надежной количественной меткой дозы ФОС, но практически не влияют на основные закономерности формирования и исхода ОНЭТ.

5. В этой связи применение холинолитических антидотных средств и реактиваторов холинэстераз не может блокировать начала, течения и исхода отставленной нейро-эндокринной токсичности ФОС.

Литература

1. *Шульга В.Я.* Клиника и патогенез отставленной нейро-эндокринной токсичности ФОС. Доклад на 1-м съезде токсикологов России. М., 1998, с. 231.
2. *Шульга В.Я.* Отставленная нейро-эндокринная токсичность ФОС как закономерное следствие применения ОВ в террористических актах. Материалы Международного симпозиума по антитерроризму. Волгоград, 2002, с. 34–36.
3. *Кахана М.С.* Гипоталамические синдромы. Кишинев, 1965.
4. *Сперанский А.Д.* Нервная трофика в теории и практике медицины // *Арх. биол. наук.* 1934. Т. 34, № 4.
5. *Гращенков Н.И.* Гипоталамус. М., 1959.
6. *Гращенков Н.И.* Гипоталамус, его роль в физиологии и патологии. М., 1964.
7. *Селье Ганс.* На уровне целого организма. М.: Наука, 1972.