

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЙ РАЗДРАЖАЮЩИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Э. П. Зацепин, С. М. Королев, С. П. Нечиренко,  
Ю. А. Шорохов

*Институт токсикологии Минздрава России РФ  
Санкт-Петербург*

К раздражающим веществам (ирритантам) относятся химические соединения, которые в незначительных концентрациях вызывают раздражения слизистых оболочек глаз, верхних дыхательных путей и кожных покровов. Это действие сопровождается рядом местных и общих рефлекторных реакций и субъективно воспринимается как неприятное чувство жжения, покалывания, рези, боли и сопровождается слезотечением, кашлем, потерей работоспособности.

Раздражающие вещества относятся к быстродействующим средствам самообороны или нападения и во многих странах используются в полицейских целях [13]. Они обладают кратковременным действием и после выхода из зараженного участка атмосферы признаки отравления проходят через несколько минут.

В таблице 1 представлены основные классы раздражающих веществ, причем такая классификация ирритантов в определенной степени носит условный характер. Так, слезоточивые вещества, наряду с поражениями глаз, в больших концентрациях могут вызывать раздражение кожи лица и шеи. С другой стороны, стерниты, кроме воздействия на верхние дыхательные пути, обладают слезоточивым действием, а ирританты смешанного типа — оказывают еще и аллогенный эффект.

*Таблица 1*

### **Классификация раздражающих веществ [17]**

Слезоточивые или лакриматоры	Чихательные или стерниты	Смешанного типа действия
CN-хлорацетофенон	DM-адамсит	CS, CR, капсаицин

Смертельное действие для ирритантов нехарактерно и возможно только при поступлении их в организм в очень высоких дозах.

Мы не приводим данные о структуре, физико-химических свойствах, способах применения, токсичности и концентрациях, вызывающих раздражающий эффект ирритантов, т. к. они представлены в целом ряде работ [1–3, 7, 10–12].

В таблице 2 представлены основные симптомы, наблюдающиеся при интоксикациях раздражающими веществами.

### Дифференциальная диагностическая таблица тяжести поражения ОВ раздражающего действия

Степень интоксикации ОВ	Симптомы интоксикации			
	Лакриматоры (вещество CN)	Стерниты (вещество DM)	Вещества CS и CR	Капсаицин
Легкая	Слезотечение, чувство жжения в глазах	Чихание, жжение в носу и носоглотке, отек зева	Слезотечение, смыкание век, чувство жжения, иногда боли в глазах.	Сильный кашель, чихание, отек слизистых верхних дыхательных путей и глаз, слезо- и слюнотечение, обильные выделения из носа, в месте контакта яда с кожей
Средняя	Обильное слезотечение, светобоязнь, ощущение рези и песка в глазах, спазм век, боль в области орбит, краснота и отек век.	Неудержимое чихание, кашель, слюно- и слезотечение, истечение слизи из носа, боль за грудиной	Обильное слезотечение, сильная боль в глазах, немедленное смыкание век, потеря способности к координированным действиям, конъюнктивит, отек век, боль во рту, носоглотке, груди, кашель, в месте контакта кожи с ОВ-краснота, чувство жжения	появляется сильное жжение, боль, краснота.
Тяжелая	К вышеописанным симптомам присоединяются явления поражения дыхательных путей и нервной системы: жжение в горле, кашель с обильной мокротой, головокружение, сильная головная боль, тошнота, рвота	Нестерпимые боли за грудиной, непрерывное чихание, кашель, сильный насморк, отек носоглотки и глаз, слезотечение, боль в глазах, замедленное и поверхностное дыхание, общее угнетенное состояние	Перечисленные выше симптомы приобретают еще более выраженный характер. Появляются признаки поражения сердечно-сосудистой и дыхательной систем: повышение кровяного давления, урежение пульса, затрудненное дыхание, может наблюдаться тошнота и рвота	К вышеописанным симптомам присоединяются симптомы нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем: снижение кровяного давления, урежение пульса, затрудненное дыхание

Несмотря на различия в клинике интоксикации раздражающими веществами, механизм их действия во многом схожий. Они плохо растворимы (CS, CR) или нерастворимы (CN, DM, капсаицин) в воде, но хорошо растворяются в липидах, чем в значительной степени и объясняются особенности патогенеза поражений этими ОБ. Ввиду высокой липофильности, рассматриваемых веществ, они, фиксируясь эпителием конъюнктивы, роговицы, слизистых дыхательных путей, легко проникают в богатые липоидами чувствительные нервные окончания [9]. Раздражение последних вызывает как местные болевые ощущения, так и различные рефлекторные реакции. Первичным звеном действия раздражающих ОБ являются чувствительные терминалы тройничного, блуждающего и языкоглоточного нервов. В случае воздействия яда на кожные покровы, первичным звеном восприятия нервных импульсов является сегментарный аппарат спинного мозга.

Существует несколько патофизиологических механизмов воздействия раздражающих ОБ на организм человека и животных [5, 7, 8, 17]. К таковым относятся ингибирование сульфгидрильных групп белков и ферментов, демиелизированных афферентных терминалей; активация процессов синтеза брадикинина и других биологически активных веществ в эпителии кожи; стимуляция высвобождения медиаторов аллергических реакций; цитотоксическое действие, обусловленное влиянием образующихся активных радикалов, алкилирование ДНК, РНК и ряда важных белков и т. н. соединений.

В основе патологических явлений при поражении лакриматорами лежит стимуляция чувствительных нервных окончаний тройничного нерва, конъюнктивы и роговицы, вызывающая болевые ощущения. Возбуждение двигательных волокон лицевого нерва сопровождается блефароспазмом и обильным слезотечением. При воздействии больших концентраций слезоточивых веществ развиваются рефлекторные явления со стороны органов дыхания и кровообращения. По данным некоторых авторов [5], хлорацетофенону присуще и слабое кожное действие, связанное с наличием у него сенсibiliзирующих свойств. При длительном воздействии высоких концентраций лакримагоров развивается тяжелое поражение глаз, сопровождающееся анатомическим повреждением роговицы (кератит, частичное слущивание эпителия, образование язв) [4].

В возникновении и развитии симптомов интоксикации **стернитами** решающую роль играют нервно-рефлекторные механизмы, связанные с раздражением чувствительных окончаний тройничного и блуждающего нервов всех отделов дыхательных путей, что приводит к нарушениям со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем [12].

Токсические эффекты **CS** обусловлены влиянием как целой молекулы соединения, так и продуктами ее гидролиза. В крови CS расщепляется на орто-хлорбензальдегид и малонитрил [1]. Последний распадается до цианида и тиоцианата. CS ингибирует ряд ферментов тка-

невого дыхания, стимулирует образование молочной кислоты в мозге [18, 33]. Этим, по-видимому, и обусловлено более сильное, токсическое действие CS [2, 6, 32]. CS также индуцирует образование брадикинина, что проявляется нарушением функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем [2]. При ингаляции больших (близких к смертельным) доз CS у животных наблюдаются выраженные поражения легочной ткани (кровоизлияния, эмфизема, ателектазы и отек легких) [16]. При воздействии CS на кожу возникает некротический отек тканей [2].

Механизм токсического действия CR связывают с воздействием на специфические чувствительные элементы, относящиеся к немиелинизированным волокнам [22]. CR в 8-10 раз менее токсичен, чем CS, но оказывает более выраженное раздражающее действие [3]. Глаза человека наиболее чувствительны к действию CR. При ингаляционном поражении CR незначительные морфологические изменения в легких носят обратимый характер [15], а на кожу CR практически не влияет [29]. У CR отсутствует тератогенный и эмбриотоксический эффекты [34].

Ирритантное действие **капсаицина** на кожу, слизистые глаз и носоглотки обусловлены стимуляцией (деполяризация) сенсорных, капсаицин-чувствительных терминалей С-типа. Деполяризация терминалей при воздействии капсаицина связана со стимуляцией выхода  $K^+$  из нервных окончаний и накоплением ионов  $K^+$  в синапсомах ( $K^+$ -деполяризация). Это зависит от стимуляции капсаицином входных  $K$ -каналов терминалей [14, 21]. Установлено, например, что антагонист ионов  $K^+$  рубидий блокирует капсаициновую деполяризацию сенсорных терминалей [21]. В ответ на острое деполяризующее действие капсаицина на терминали афферентных волокон С-типа из них высвобождаются так называемые «медиаторы воспаления»: субстанция Р (суб. Р), кальцитонин генродственный пептид (КГРП), вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), нейрокинин А. Известны и другие медиаторы воспаления, которые образуются при деградации арахидоновой кислоты в нервных сенсорных окончаниях и волокнах С-типа (хемо-сенсорные терминали), а именно: простагландин  $E_2$ , лейкотриен  $C_4$  и  $D_4$ , тромбоцит-активирующий фактор, интерлейкины (образуются при разрушении лейкоцитов), активатор плазминогена и др. [21,31].

Выделяющиеся медиаторы воспаления в местах воздействия капсаицина, индуцируют развитие локального воспаления кожи и слизистых (вазодилатация, отек, образование волдырей, резкая гиперемия, локальное повышение температуры, боль). Перечисленные симптомы раздражения и воспаления поверхностных тканей обусловлены, в первую очередь, стойкой вазодилатацией в местах аппликации ирританта. Вазодилатация при воздействии капсаицина обусловлена тем, что суб. Р, КГРП, ВИП, проникая в микрососуды, активируют NO-синтазу эндотелия, под влиянием которой из L-аргинина образуется активная форма NO. Этот радикал, перемеща-

ясь в гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, активирует в последних гуанилатциклазу, в результате чего в миоцитах нарастает уровень цГМФ с одновременным падением концентрации цАМФ. В конечном итоге, все это приводит к падению мышечного тонуса сосудов и их расслаблению [23]. Кроме того, КГРП и суб. Р потенцируют выход из крови нейтрофилов, что обусловлено активацией интерлейкина-1 [36]. Следует отметить, что вазодилатация при аппликации ирритантов на кожу и слизистые глаз и носоглотки может развиваться и по рефлекторному (аксон-рефлекс) механизму [27].

Указанные выше медиаторы воспаления, кроме прямого действия на эндотелий сосудов, оказывают стимулирующее влияние на тучные клетки покровных тканей. В результате этого из них высвобождаются гистамин и серотонин, которые также способствуют развитию воспалительной реакции (экстравазация белков плазмы крови, отеки, образование волдырей и т. д.). Воспалительный процесс при попадании капсаицина на кожу развивается поэтапно во времени: вазодилатация и эритема появляются сразу же, (в течение 2–3 секунд) после воздействия ирританта, отек формируется в течение 5 минут после попадания капсаицина на кожу и достигает максимума через 20–30 минут. Эритема довольно быстро исчезает, тогда как отек и волдыри могут сохраняться до 2–3 часов и более [21]. Динамика воспалительной реакции на капсаицин зависит от дозы наносимого ирританта и места аппликации (наиболее быстро развивается эффект капсаицина при попадании на конъюнктиву). В зависимости от места нанесения капсаицина, эффекты его могут варьировать (при попадании в глаза на фоне воспаления конъюнктивы отмечается сильное слезотечение и боль в глазах; при вдыхании аэрозоля капсаицина наблюдается раздражение слизистых носоглотки и трахеи, сопровождающееся сильным кашлем).

Вторым важным (и, вероятно, первым по значимости) является аллогенное действие капсаицина. Установлено, что попадание аэрозоля капсаицина или спиртовой вытяжки из горького перца в глаза или на кожу животного вызывает немедленную болевую реакцию [26]. При накожной аппликации капсаицина в высоких дозах могут отмечаться явления со стороны сердечно-сосудистой системы: положительный инотропный эффект, брадикардия, повышение, артериального давления. Сильная стимуляция дыхательных афферентных волокон вызывает бронхоспазм, апноэ и кратковременную аноксию [19, 25, 30], что обусловлено эффектами тахикининов и КГРП, которые высвобождаются из афферентных терминалей [28]. При повторяющихся аппликациях капсаицина запасы указанных пептидов в сенсорных терминалях в легких истощаются, что вызывает бронходилатацию. Кроме этого, освобождающийся из эндотелия легочных сосудов NO под влиянием суб. Р,

КГРП, нейрокинина А, может вызывать расслабление гладких мышц не только сосудов, но и бронхов [28].

Предполагают, что болевой эффект от аппликации капсаицина обусловлен стимуляцией хемо-болевых рецепторов [23, 24, 35], а также косвенным вовлечением в эту реакцию других рецепторов боли [20]. Полагают, что не только сам капсаицин стимулирует хемо-болевые рецепторы: большая роль в генерации боли при этом отводится нейрокинину А, который освобождается из капсаицин-чувствительных хемо-сенсорных афферентов. Освободившийся нейрокинин А, кроме противовоспалительного действия способен генерировать болевые ощущения за счет стимуляции болевых рецепторов нейрокинина А [28].

Таким образом, механизм раздражающего, слезоточивого и аллогенного действия временно выводящих из строя раздражающих веществ достаточно хорошо изучен и должен учитываться при создании симптоматических и особенно патогенетических средств лечения этого вида патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В. Н., Емельянов В. И. Отравляющие вещества. М.: Воениздат, 1990.
2. Бандман А. Л., Мильштейн Г. Я. // Военно-мед. журнал. 1974. 11. С. 85–87
3. Бандман А. Л., Саватеев Н. В. // Военно-мед. журнал. 1977. 3. С. 84–86
4. Вайль С. С. Патологическая анатомия поражений отравляющими веществами. М., 1932.
5. Витте В. И. // Руков. по токсикологии отравляющих веществ. Ред. Черкес А. И. Киев: Здоровя, 1964. С. 362–375.
6. Каракчиев Н. И. Токсикология ОВ и защита от ядерного и химического оружия. Ташкент: Медицина, УзССР. 1978.
7. Королев Р. В. // Руков. по токсикологии отравляющих веществ. Ред. Голиков С. Н. М.: Медицина, 1972. С. 296–312.
8. Куценко С. А., Саватеев Н. В. // Военная токсикология и мед. защита Ред. Саватеев Н. В. Л., 1987. С. 127–135.
9. Лихущин П. П. // Военно-полевая терапия. Ред. Молчанов Н. С. и Гембицкий Е. В. Л.: Медицина, 1973. С. 189–193.
10. Локтионов С. И., Муковский Л. А. // Токсикол. вестник. 1994. 3. С. 14–16.
11. Локтионов С. И., Муковский Л. А. // Токсикол. вестник. 1995. 3. С. 14–16.
12. Сентюрин В. С. // Пособие по санитарно-химической защите. Ред. Предтеченский Б. И. и Цлаф Я. В. М., 1940. С. 243–252.
13. Херш С. Химическое и биологическое оружие. М.: Военное издательство, 1970.
14. Bevan S., Hothi S., Huges C. et. al. // Brit. J. Pharmacol. 1992. 107. P. 130–141.

15. *Colgrave H. F., Brown R. F. R., Cox R. A.* // *Brit. J. Exp. Pathol.* 1984. 60, 2. P. 130–141.
16. *Cucinell et al.*, 1971 // Цит по Бандман А. Л. и Мильштейн Г. Я. 1974.
17. *Dressier J.* // *Z. Militarmed.* 1980. 6. P. 272–276.
18. *Dube S. N.* // *Indian. J. Exp. Biol.*, 1980. 18, 1. P. 80–82.
19. *Fitzgerald M.* // *Pain.* 1983. 15. P. 109–130.
20. *Foster R., Ramage A.* // *Brit. J. Pharmacol.* 1975. 53, 3. 436P–437P.
21. *Foster R., Weston A.* // *Brit. J. Pharmacol.* 1980. 70, 1. 98P–99P.
22. *Foster R., Ramage A.* // *Neuropharmacol.* 1981. 20, 2. P. 191–198.
23. *Fucuto J. N., Chiang K., Hezieh R., Wong P., Chaudhuri G.* // *J. Pharmacol. a Exp. Ther.* 1992. 263, 2. P. 546–551.
24. *Gamse R., Saria A., Landberg J., Theodorsson-Narheim E.* // *Neurosci. Letters.* 1986. 64, 3. P. 287–292.
25. *Holzer R.* // *Pharmacol. Rev.* 1991. 43. P. 143–201.
26. *Lynn B., Costsell B.* // *Brit. J. Pharmacol.* 1992. 105. Suppl, 131 P.
27. *Lynn B., Je W., Costsell B.* // *Brit. J. Pharmacol.* 1992. 107, 2. P. 400–406.
28. *Manzini Stefano* // *Brit. J. Pharmacol.* 1992. 105. 4. P. 968–972.
29. *Marrs T. C., Gray M. J., Colgrave D., Giall D.* // *Toxicol. Lett.* 1982. 13. 3, 4. P. 259–265.
30. *Monserencusorn Y., Kongsamut S., Pezalla P. D.* // *Critical Rew. Toxicology.* 1982. 10, 4. P. 321–339.
31. *Newbold P., Brain S. D.* // *Brit. J. Pharmacol.* 1993. 108. 2. P. 705–710.
32. *Paradowski H.* // *Pol. J. Pharmacol.* 1979. 31, 6. P. 563–572.
33. *Pawar S. S., Kachole M. S., Halde U. K.* // *Chem. carcinog.* 1979. 2. P. 929–932.
34. *Upshall D. J.* // *Toxicol. Appi. Pharmacol.* 1974. 29, 1. P. 34–38.
35. *Virus R. M., Gebhart G. F.* // *Life Sci.* 1975. 25, 15. P. 1273–1283.
36. *White D. G., Drew G. M., Gurden J. M. et al.* // *Brit. J. Pharmacol.* 1993. 108. P. 763–768.