

**Гладких В. Д.
Чушняков С. П.
Баландин Н. В.
Мацейчик В. А.**

ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

**КЛИНИКА,
ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ**

Москва, 2019

Фосфорорганические соединения. Клиника, диагностика и лечение / под ред. проф. В. Д. Гладких — М.: Комментарий, 2019. — 192 с.

ISBN 978-594822-120-5

В монографии на основании анализа экспериментально-теоретического и клинического материала рассмотрены вопросы токсикологии фосфорорганических соединений. Представлена токсикологическая характеристика фосфорорганических отравляющих веществ и фосфорорганических пестицидов. Обобщены современные представления о патогенезе острых и хронических отравлений фосфорорганическими соединениями. Рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики, оказания медицинской помощи, обозначены приоритетные направления развития средств антидотной терапии фосфорорганических соединений.

Книга адресована как научным работникам и специалистам токсикологического профиля, так и врачам общей практики.

УДК 84
ББК 26.221

Авторский коллектив:

Гладких Вадим Дмитриевич, заместитель директора по науке ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор

Баландин Никита Викторович, начальник научно-организационного отдела ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, кандидат биологических наук

Чушняков Сергей Петрович, старший научный сотрудник ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, кандидат медицинских наук

Мацейчик Владимир Анатольевич, научный сотрудник ФГБУ «27 Научный центр» МО РФ

Рецензенты:

Гребенюк А.Н., профессор Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор

Сарманаев С.Х., заведующий кафедрой токсикологии и клинической фармакологии ФГБОУ ИПК ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор

ISBN 978-5-94822-120-5

© Коллектив авторов, 2019

Содержание

Список условных обозначений и сокращений.....	4
Введение (В. Д. Гладких).....	6
Глава 1. Фосфорорганические отравляющие вещества (В. Д. Гладких, В. А. Мацейчик).....	11
1.1. Физико-химические и токсические свойства ФОВ	15
1.2. Токсикокинетика фосфорорганических отравляющих веществ.....	22
1.3. Механизмы токсического действия и патогенез отравлений фосфорорганическими отравляющими веществами.....	24
1.4. Клинико-патологоанатомические проявления и диагностика отравлений ФОВ.....	45
1.5. Профилактика и лечение острых отравлений ФОВ.....	67
Список использованной литературы.....	108
Глава 2. Фосфорорганические инсектициды (В. Д. Гладких, С. П. Чушняков, Н. В. Баландин)	117
2.1. Общая характеристика фосфорорганических инсектицидов.....	117
2.2. Особенности токсического действия фосфорорганических инсектицидов	121
2.3. Особенности профилактики и лечения отравлений фосфорорганическими инсектицидами	176
Список использованной литературы.....	186

Список условных обозначений и сокращений

АХ	ацетилхолин
АХЭ	ацетилхолинэстераза
БХЭ	бутирилхолинэстераза
ГАМК(ГАВА)	γ -аминомасляная кислота
ГЖХ	газожидкостная хроматография
ДВС	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ЗИ	защитный индекс (коэффициент изменения токсичности), характеризующий выраженность снижения токсичности ФАВ на фоне предварительного введения фармпрепарата
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
КК	коэффициент кумуляции — отношение суммарной дозы, вызывающей определенный биоэффект при дробном введении, к величине дозы, вызывающей тот же эффект при однократном воздействии ФАВ
КОС	кислотно-основное состояние крови
КЭ	карбоксилэстераза
НТЭ	нейротоксическая эстераза
ОВ НПД	отравляющие вещества нервно-паралитического действия

ПДК	предельно-допустимые концентрации
ПОЛ	перекисное окисление липидов
рАХЭ	реактиваторы холинэстеразы
ФОВ	фосфорорганические отравляющие вещества (GA – табун, GB – зарин, GD – зоман, GF – циклозарин, VX- ви-газы)
ФОС	фосфорорганические соединения
ХО	химическое оружие
ХР (М-ХР, N-ХР)	холинорецепторы (мускариновые холинорецепторы, никотиновые холинорецепторы)
ХЭ	холинэстераза
ЦНС	центральная нервная система
ЭКГ	электрокардиография
ЭЭГ	электроэнцефалография
DE₅₀	среднеэффективная доза токсичных веществ, вызывающая определенный биологический эффект у 50% подопытных животных
DL₅₀	среднесмертельная доза токсичных веществ, вызывающая гибель 50% подопытных животных
IC₅₀	среднеингибирующая концентрация
рН	водородный показатель крови
РОН	параоксаназа

Введение

Впервые синтез фосфорорганических соединений (ФОС) был осуществлен при помощи реакции этерификации спиртов фосфорными кислотами в 1820 г. И уже в 1847 г. французским ученым Л. Тенаром (*L. Thénard*) были синтезированы многие фосфины.

Интенсивному развитию исследований по химии ФОС послужили работы Л. Михаэлиса (*L. Michaelis*) и А. Е. Арбузова. В 1903 и 1915 гг. Михаэлис опубликовал фундаментальные работы по синтезу амидированных производных фосфорной, фосфиновой и тиофосфорной кислот. Открытая реакция Михаэлиса–Беккера дала возможность получать эфиры алкилфосфоновых кислот из галоидалкилов и диалкилфосфитов. В 1906 г. А. Е. Арбузовым был открыт новый способ получения соединений пятивалентного фосфора из эфиров кислот трехвалентного фосфора, который получил название «перегруппировки Арбузова». Это легло в основу химии фосфорорганических соединений и инициировало широкомаштабные работы по синтезу многих высокоактивных ингибиторов ХЭ, которые нашли широкое применение в качестве пластификаторов для пластмасс и резины, экстрагирующих веществ, антиоксидантов для смазочных масел, флотоагентов в горнорудной промышленности, лекарственных средств. Наибольшее применение органические соединения фосфора различной структуры нашли в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов, акарицидов, фунгицидов и регуляторов роста растений.

Изучение токсических свойств и биологической активности ФОС началось в 30-х годах XX столетия. В этом направлении исследований большую роль сыграли работы немецких ученых В. Ланге (*W. Lang*) и Г. Крюгер (*G. Kruger*), которые синтезировали фторпроизводные фосфорной кислоты — диметил- и диэтилфторфосфаты и установили их высокую физиологическую активность. В конце 1930-х годов большое количество ФОС было получено Г. Шрадером (*G. Schrader*), который обнаружил у некоторых из них инсектицидные свойства. В 1937 году он запатентовал общую формулу контактных инсектицидов, были синтезированы многие вещества, нашедшие применение в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов (паратион, параоксон, шрадан и др.), а также зарин, табун, зоман, которые были взяты на вооружение Германией в качестве боевых отравляющих веществ.

Открытие Г. Шрадером и его сотрудниками амидоэфира цианзамещенной фосфорной кислоты под названием «табун», а также других высокотоксичных ядов, способных необратимо ингибировать холинэстеразы (ХЭ), послужило причиной интенсификации исследований механизма действия антихолинэстеразного действия ФОС.

Изучение механизма действия ФОС начато в Германии с 1938 года. Параллельно аналогичные исследования проводились в Англии и в Советском Союзе.

После Второй мировой войны в США ФОС начали использовать в качестве пестицидов. В 1949 году появилось первое сообщение Д. Гроб (*D. Grob*) о случаях острых отравлений паратионом среди фермеров (в том числе 6 летальных). В 1954 году Р. Л. Казакевич впервые описал отравления ФОС среди сельскохозяйственных рабочих в нашей стране.

Из многих тысяч синтезированных ФОС большая часть синтезирована в Советском Союзе в лабораториях А. Е. Арбузова и Б. В. Арбузова (октаметил, дитио, хлорофос и др.), М. И. Кабачника (М-74, М-81, Р-2 и др.), Н. Н. Мельникова (меркаптофос, метилмеркаптофос, тиофос, метафос, карбофос, фосфамид и др.). Существенный вклад в изучение механизма биологической активности ФОС, закономерностей антихолинэстеразной активности внесен М. И. Кабачником и его сотрудниками. Систематическое изучение вопросов токсикологии и механизма токсического действия ФОС проводилось в лабораториях М. Я. Михельсона, К. С. Шадурского, С. Н. Голикова, В. И. Розенгарта, Ю. С. Кагана, Ю. И. Кундиева и др.

Большое значение ФОС имели место в экспериментально-теоретических исследованиях, посвященных анализу функционирования нервной системы, разработки экспериментальных моделей в нейрохимических, фармакологических исследованиях и молекулярной биологии.

Со второй половины прошлого века широкое использование ФОС в различных сферах деятельности человека сопровождалось ростом случаев острых отравлений. По данным ВОЗ в 1970–80-е годы острые отравления ФОС занимали одно из первых мест в структуре заболеваний химической этиологии, при этом летальность составляла до 32 % (ежегодно в мире при отравлении ими погибало более 500 тыс. человек).

В настоящее время во многих странах мира использование ФОС в сельском хозяйстве прекращено (вместо них применяются малотоксичные для человека препараты из группы пиретроидов). Однако широкое использование препаратов на основе ФОС

в промышленности, медицине и в быту представляет реальную опасность для возникновения случаев острых отравлений. Кроме того, ФОС широко используются в суицидальных целях.

В последние годы в России больные с острыми отравлениями ФОС составляют около 5 % общего числа больных, поступающих в специализированные токсикологические центры. Больничная летальность при данной патологии в настоящее время составляет 10–15 %.

Вопросам токсикологии фосфорорганических соединений посвящены фундаментальные монографии многих отечественных и зарубежных исследователей (С. Н. Голикова и В. И. Розенгарда, 1960; Б. Сондерса, 1961; О'Брайена, 1964; Г. Шрадера, 1965; З. Франке, 1973; Ю. С. Кагана, 1977 и др.).

В последние десятилетия результаты экспериментально-теоретических, клинко-эпидемиологических исследований, базирующихся на достижениях в области молекулярной биологии, нейрхимии, фармакологии и токсикологии, расширили представления о механизмах действия, клинических проявлениях и возможностях фармакологической коррекции патологии, связанной с воздействием ФОС на организм человека. Это нашло отражение в многочисленных оригинальных научных статьях и обзорах, опубликованных в периодической печати.

В настоящей работе на основании анализа экспериментально-теоретического и клинического материала представлена токсикологическая характеристика ФОС (фосфорорганических отравляющих веществ и фосфорорганических пестицидов). Обобщены современные представления о патогенезе острых и хронических отравлений фосфорорганическими соединениями. Рассмотрены

Введение

вопросы дифференциальной диагностики, оказания медицинской помощи и обозначены перспективные направления развития средств антидотной терапии острых отравлений фосфорорганическими соединениями.

Книга адресована как научным работникам и специалистам токсикологического профиля, так и врачам общей практики.