



**Применение бактериальных
ТОКСИНОВ В ВОЕННЫХ И
МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ.**

**Выполнила: Воронович Алина Вадимовна ,
351 гр.**

Основные положения

Луи Пастером в 1887 г. были проведены опыты, что веществами, которые образуются в результате жизнедеятельности микроорганизмов, могут вызываться такие же клинические признаки заболевания, как и при заражении самим возбудителем болезни.



Экзотоксины

(экзо – ехо – снаружи, вне) – яды , выделяемые живыми патогенными грамположительными бактериями в окружающую среду. Представляют собой белки с молекулярной массой 10—900 тыс. Да.

- ✓ специфичны
- ✓ Малоустойчивы
- ✓ Высокотоксичны
- ✓ Переходят в аэротоксины (под действием формалина)
- ✓ Легко проникают в окружающую среду
- ✓ Разрушаются протеолитическими ферментами
- ✓ Образуются в основном грам + бактериями

Эндотокси

НЭТ (эндо - endo - внутри) бактериальные токсические вещества, которые представляют собой структурные компоненты определённых бактерий и высвобождаются только при лизисе бактериальной клетки

- ✓ Неспецифичны
- ✓ Малотоксичны
- ✓ Термостабильны
- ✓ Прочно связаны с телом микробной клетки
- ✓ Сравнительно устойчивы к действию протеолитических ферментов
- ✓ Формалин мало понижает токсичность
- ✓ В основном продуцируются грам- бактериями

В настоящее время известны сотни токсинов. Тем не менее, по причине сложности выделения достаточного количества таких соединений, а также из-за проблем их распространения или неустойчивостью по отношению к воздействию окружающей среды, большинство токсинов более подходят для совершения убийства, чем для их применения в качестве оружия массового поражения. Только 4 токсина Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) признает наиболее опасными агентами:

Ботулинический
токсин

Эпсилон токсин,
выделяемый
бактерией *Clostridium*
perfringens

Токсин рицин

Стафилококковый
энтеротоксин типа В

Из них только ботулинический токсин классифицируется как агент наивысшего приоритета. Эпсилон токсин, полученный из *C. perfringens*, в основном представляет исторический интерес; по сообщениям, этот агент был разработан в Ираке в 1980-х годах; его основное действие состоит в повышении проницаемости капилляров, особенно в кишечнике

Ботулотоксин

- - нейротоксин белковой природы, вырабатываемый бактериями *Clostridium botulinum*. Сильнейший органический яд из известных науке органических токсинов и одно из самых ядовитых веществ
- Впервые – отравление контаминированной кровяной колбасой (Германия, 1793 г., botulus – колбаса).
- В конце 19 века Ван Эрменген связал развитие ботулизма с действием водорастворимого токсина, вырабатываемого анаэробной бактерией, названной тогда ***Vacillus botulinus***.

- Ботулотоксин - протеин с молекулярной массой 150000 дальтон, состоящие из двух субъединиц, соединенных дисульфидными связями.
- Относится к нервно-паралитическим ОВТВ (Пресинаптический блокатор высвобождения ацетилхолина)
- В настоящее время известны более 7 серологических типов токсина: А, В, С, D, Е, F и т.д., близких по структуре и токсической активности.



Смертельная доза токсина для человека при алиментарном способе воздействия составляет около 50 нг/кг массы.

При применении в форме аэрозоля среднесмертельная токсодоза (LCt50) - $2 \cdot 10^{-5}$ - $5 \cdot 10^{-5}$ г мин/м³. Наибольшей токсичностью ботулотоксин обладает при попадании в организм через раневые поверхности (ЛД50 менее 1 нг/кг).

Токсикокинетика

Пищ.тракт

- Не разрушается протеолитическими ферментами
- Всасывается через слизистые оболочки желудка и кишечника

ВДП

- Адсорбируется на поверхности слизистой бронхов, бронхиол и альвеолоцитов
- Часть токсина мерцательным эпителием д. п. выносятся в ротовую полость, а затем в ЖКТ

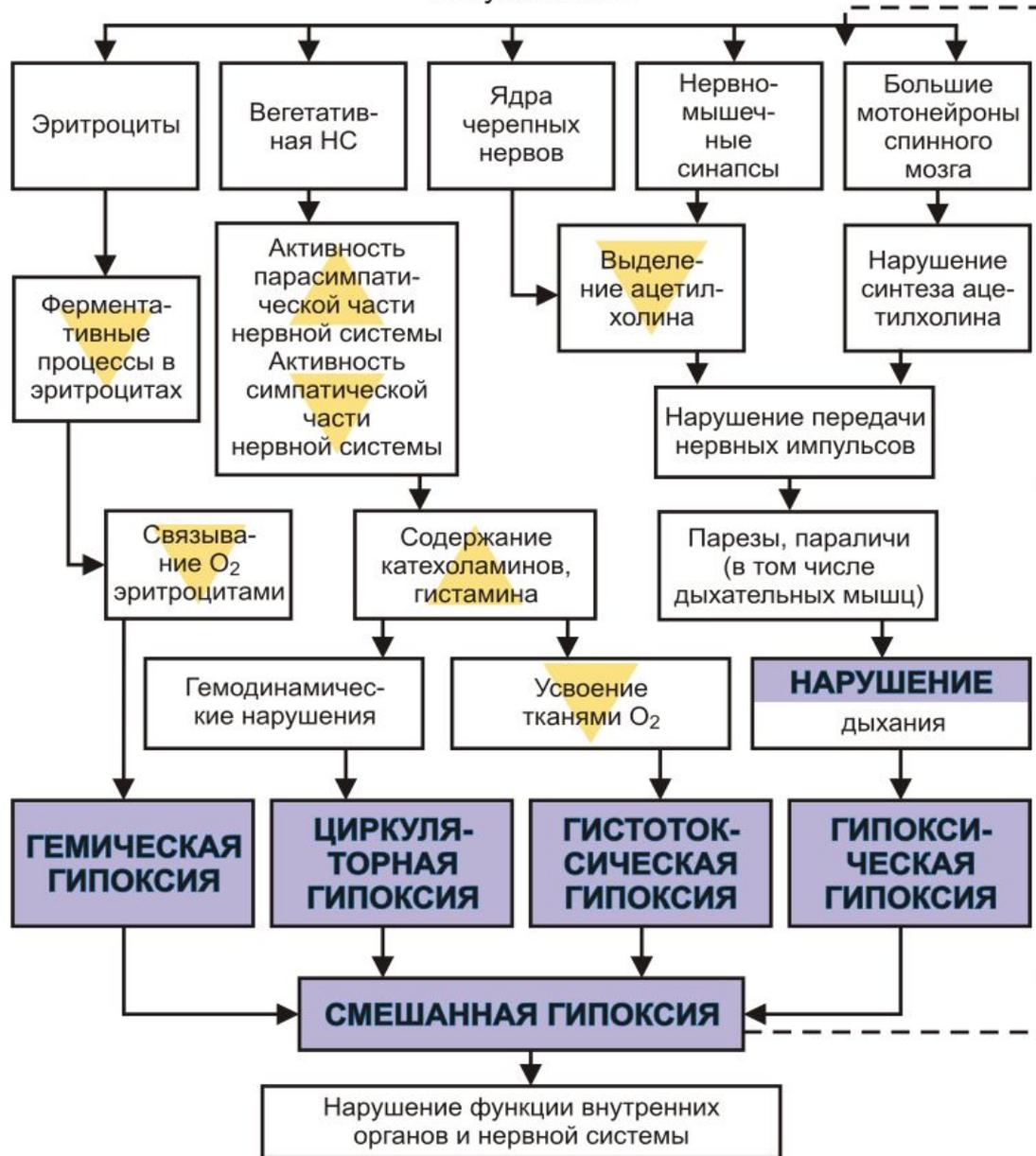
Кровь

- Циркулирующий в крови токсин постепенно разрушается протеазами плазмы.

Н. О.

- Избирательно захватывается нервными терминалиями холинэргических волокон

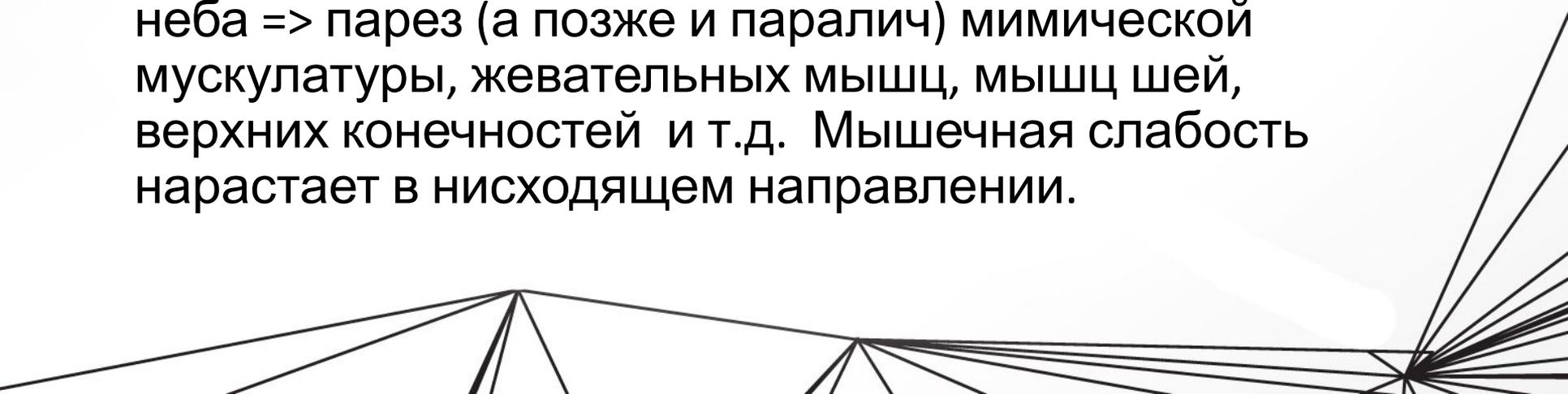
Ботулотоксин



- ▲ — усиление, активация
- ▼ — ослабление, угнетение

Основные проявления интоксикации

- ✓ Скрытый период - от нескольких часов до суток и более (чаще до 36 часов) (наименее через раневые поверхности). В клинике поражения выделяют общетоксический, гастроинтестинальный и паралитический синдромы.
- ✓ Первые симптомы:
 - вегетативные реакции (тошнота, рвота, слюнотечение)
 - признаки общего недомогания (головная боль, головокружение).

- Через 1 - 2 суток - неврологическая симптоматика:
 - Усиливается слабость, появляется сухость во рту и сухость кожных покровов.
 - Нарушается зрение (затруднена аккомодация, расширяются зрачки, выявляется их слабая реакция на свет).
 - Развивается паралич поперечно-полосатой мускулатуры, начинается с глазодвигательной группы мышц (диплопия, нистагм, птоз век). Позже: паралич мышц глотки, пищевода, гортани, мягкого неба => парез (а позже и паралич) мимической мускулатуры, жевательных мышц, мышц шей, верхних конечностей и т.д. Мышечная слабость нарастает в нисходящем направлении.
- 

- ✓ Иногда на 10 сутки и в более поздние сроки может наступить смерть от паралича дыхательной мускулатуры и асфиксии (при тяжелых поражениях на 3 - 5 день заболевания).
- ✓ Нет расстройства чувствительности.
- ✓ Сознание у пострадавшего полностью сохранено весь период интоксикации.
- ✓ Могут присоединяться острые пневмонии, токсический миокардит, сепсис (при раневом процессе).
- ✓ Летальность от 15 до 30%, а при несвоевременном оказании помощи может достигать 90%.

Ботулизм, кардинальные признаки

- Отсутствие лихорадки;
- Полностью сохраненное сознание;
- Нормальная или замедленная частота пульса;
- Отсутствие нарушений чувствительности;
- Симметричность неврологических нарушений.

Механизм токсического действия

Оказывает повреждающее действие на: нервно-мышечный синапс, нервные окончания преганглионарных нейронов и парасимпатических постганглионарных нейронов

Действие на синапс

Связывание с плазматической мембраной холинэргических н. о.

Интернализация токсина путем эндоцитоза внутрь н. о.

Высвобождение действующей части белковой молекулы токсина и проникновение ее в цитозоль пресинаптического окончания при участии рН-зависимой транслоказы.

Проявление действующей частью токсина свойств метал-зависимых эндопротеаз и разрушение специфических белков, участвующих в процессе выделения ацетилхолина из н. о.

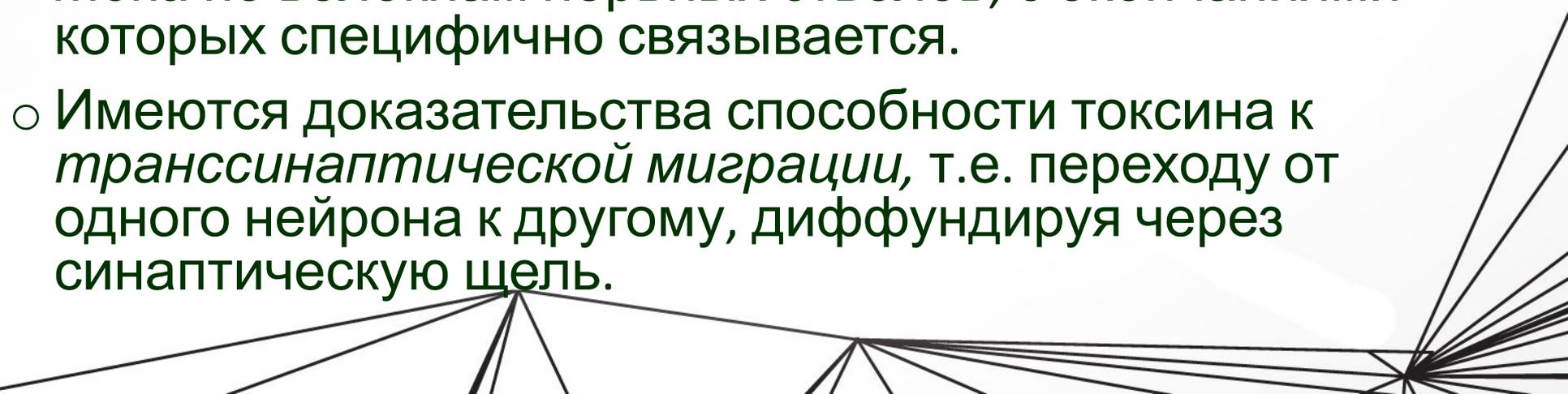
Тетанотоксин

- ❖ Тетанотоксин продуцируется анаэробными спорообразующими бактериями ***Clostridium tetani***, вызывающими инфекционное заболевание “столбняк”.
- ❖ Это белок, состоящий из двух субъединиц.
- ❖ Растворим в воде. Неустойчив при нагревании.
- ❖ Относится к нервно-паралитическим ОВТВ (Пресинаптический блокатор высвобождения ГАМК)
- ❖ ***Летальная доза:***
 - для людей смертельная однократная доза менее 0,2 - 0,3 мг.
- ❖ Пораженные не представляют опасности для окружающих.

Токсикокинетика

- В желудочно-кишечном тракте быстро разрушается (per os не действует).
- Через неповрежденную кожу в организм не проникает.
- При внутримышечном введении быстро попадает в кровь (быстро разрушается протеазами).
- Не проникает через ГЭБ (т. к. белок).

Путь поступления в двигательные ядра ЦНС:

- с помощью механизма *ретроградного аксонального тока* по волокнам нервных стволов, с окончаниями которых специфично связывается.
 - Имеются доказательства способности токсина к *транссинаптической миграции*, т.е. переходу от одного нейрона к другому, диффундируя через синаптическую щель.
- 

Механизм токсического действия

Изучен недостаточно. Блокирует выброс тормозных нейромедиаторов ГАМК и глицина н. о. нейронов ЦНС. Показано наличие в н. о. специфических сайтов связывания токсина – это ганглиозиды. Структурно рецептор тетанотоксина **напоминает рецептор гормона тиреотропина**.



Основные проявления

интоксикации

- ✓ Скрытый период - от нескольких часов до 3 и более суток.
- ✓ Сначала:
 - общие проявления недомогания (головная и мышечная боль, лихорадка, повышение потливости, слабость, сонливость),
 - развивается возбуждение, чувство страха, тризм жевательной мускулатуры.
- ✓ Развиваются приступы клонико-тонических судорог. Захватываются мышцы спины, конечностей, возникает **опистотонус** (м. б. разрыв мышц, компрессионный перелом позвоночника).
- ✓ **Сознание сохранено** (субъективно интоксикации переносится крайне тяжело).
- ✓ М. б. **смерть от асфиксии** из-за стойкого сокращения дыхательных мышц, диафрагмы и мышц гортани.

Применение в военных целях Ботулотоксин

В XX веке при подготовке к войне разрабатывались методы производства токсина ботулизма для военных и диверсионных целей.

- В США во время Второй мировой войны рассматривался как перспективное биологическое оружие (именно **ботулотоксин типа А**, - наиболее опасный).
- В 1975 году ботулотоксин типа А был принят на вооружение армии США под шифром **XR**, запасы хранятся в штате Арканзас.

Токсичность при ингаляции LD_{50} :

- 0,00002 мг·мин/л для сухого XR;
- 0,0001 мг·мин/л — для его рецептур.

Летальный исход может наступить в течение трёх суток. В воздухе аэрозоль эффективен, как биооружие, в течение 12 часов.

Дегазация только с помощью:

- водных растворов активного хлора (н-р, 0,1—0,2 % растворами хлораминов или гипохлоритов).
- растворов формальдегида (токсичность снижается на 99 % в течение минуты).

Наиболее опасен **в виде аэрозоля** потому, что токсин *хорошо всасывается со слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей.*

Защита от аэрозоля XR надёжно обеспечивается противогазами и респираторами.

Тетанотоксин

Боевое применение тетанотоксина маловероятно.

Это вещество может рассматриваться лишь в качестве возможного диверсионного агента.

Применение в медицине

Ботулотоксин

Интерес как к ЛС появился в начале XX века. Впервые Алан Скотт (амер. уч) в конце 70-х годов:

- вводил очищенный токсин в микродозах в орбитальную мышцу глаза для лечения *блефароспазма*.
- исследовал влияние на *нистагм, лицевой гемиспазм, спастическую кривошею и спастические болезни ног*.

В современной практике ЛП на основе ботулотоксина:

Ботокс, Ксеомин, ВТХА, Диспорт.

Используются для лечения:

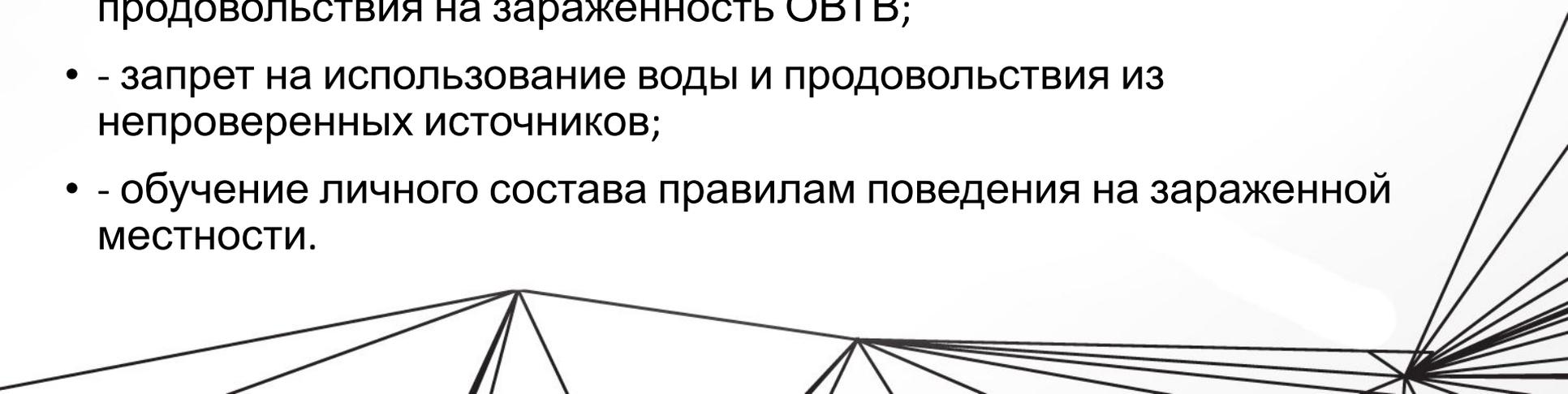
- гиперактивности поперечно-полосатой мускулатуры и мышц сфинктеров;
- гиперфункции экзокринных желёз;
- различных болевых синдромов спастического характера.

В косметологии:

- для разглаживания мимических морщин.

Мероприятия медицинской защиты

Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- - использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения;
 - - участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск; проведение экспертизы воды и продовольствия на зараженность ОВТВ;
 - - запрет на использование воды и продовольствия из непроверенных источников;
 - - обучение личного состава правилам поведения на зараженной местности.
- 

Специальные профилактические

медицинские мероприятия:

- - проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации.

Специальные лечебные мероприятия:

- - своевременное выявление пораженных;
- - применение средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности, в ходе оказания первой (само-взаимопомощь), доврачебной и первой врачебной (элементы) помощи пострадавшим;

- - подготовка и проведение эвакуации

Медицинские средства защиты при отравлении ботулотоксином

- Специфическими противоядиями ботулотоксина являются противоботулинические сыворотки (А, В, Е). При подозрении на поражение токсином возможно профилактическое внутримышечное введение сывороток по 1000 - 2000 МЕ каждого типа с последующим наблюдением за пострадавшим в течение 10 - 12 дней. Решение о назначении сывороток достаточно сложно и требует участия квалифицированного специалиста, поскольку с одной стороны эти лекарственные средства не всегда оказываются эффективными (иные серологические типы токсина, быстрое необратимое взаимодействие яда с нервными окончаниями), а с другой достаточно высока вероятность осложнений, связанных с их применением (анафилаксия, сывороточная болезнь).
- В эксперименте *in vitro* нервную передачу в синапсах, нарушенную ботулотоксином, временно нормализует 4-аминопиридин. Полагают, что действие вещества обусловлено его способностью облегчать транспорт ионов кальция через мембрану нервных окончаний и преодолевать тем самым блок Ca^{2+} -зависимого экзоцитоза ацетилхолина. Табельные средства медицинской защиты отсутствуют.
- При появлении признаков угнетения дыхания необходимо предусмотреть возможность перевода пострадавшего на искусственную вентиляцию легких.

защиты

при отравлении

- С целью профилактики поражения тетанотоксином возможна плановая иммунизация военнослужащих столбнячным анатоксином.
- Поскольку интоксикация развивается постепенно, в случае возникновения поражения важнейшая задача медицинской службы состоит в скорейшем выявлении пострадавших.
- На догоспитальном этапе при выявлении пораженных перед их эвакуацией, с целью профилактики судорожного синдрома, необходимо ввести нейроплегическую смесь: 2,5% раствор аминазина - 2,0; 2% раствор пантопона - 1,0; 2% раствора димедрола - 2,0; 0,05% раствора скополамина - 0,5. Через 30 минут внутримышечно - 5-10 мл 10% раствора гексенала. Бензодиазепины - малоэффективны при поражении тетанотоксином.
- Специфическим противоядием токсина является противостолбнячная сыворотка, содержащая антитела к веществу, а также противостолбнячный гамма-глобулин. Так как введение этих препаратов на догоспитальном этапе не возможно, они не используются в качестве средств медицинской защиты.
- В специализированных центрах пострадавших переводят на искусственную вентиляцию легких после предварительной тотальной миорелаксации, и внутримышечно вводят сыворотку по 100000 - 150000 МЕ

Стафилококковый энтеротоксин типа В (SEB)

- Стафилококковый энтеротоксин типа В (SEB) является одним из 7 энтеротоксинов (токсинов, поражающих кишечник), производимых *Staphylococcus aureus*. SEB при попадании в кишечник вызывает стафилококковый пищевой токсикоз. Массовое поражение может произойти по причине фальсификации продуктов питания, но также и от вдыхания аэрозоля токсина; SEB был разработан для использования в виде аэрозоля для обеспечения потери боеспособности военнослужащих.
- Техническая рецептура на основе стафилококкового энтеротоксина типа В была принята на вооружение армии США в 1975 году под кодовым названием PG. Вещество PG - применяется в виде аэрозолей. В организм попадает с вдыхаемым воздухом и с зараженной водой и пищей. Он избирательно нарушает водопроницаемость стенок кровеносных капилляров эпителия тонкого кишечника с одновременным опосредованным (через симпатические и парасимпатические нервные волокна) раздражением эметического (рвотного) центра головного мозга. Имеет скрытый период действия от 30 минут до 6 часов при энтеральном поступлении в организм и всего несколько минут - при ингаляционном.
- Симптомы поражения сходны с пищевым отравлением и наступают неожиданно и очень бурно. Начальные признаки поражения: слюнотечение, тошнота, рвота. Потом начинается сильная резь в животе и неудержимый кровавый понос. Симптомы сопровождаются высшей степенью слабости в сочетании с падением АД, снижением температуры тела, угнетением деятельности ЦНС. Симптомы длятся 24 часа и все это время пораженный абсолютно небоеспособен. Поражения со смертельным исходом крайне редки и могут быть только у нездоровых, обессиливших людей или при отравлении очень большими дозами PG. Отмечено что при воздействии 250 ID50 смертность несколько увеличивается за счет развития отека легких.



**Спасибо за
внимание!!!**

