

детей домой, особенно если отмечается чрезвычайная эпидемическая ситуация, как в этом году.

Ключевые слова: *военнослужащие, инфекционные болезни, заболеваемость, динамика.*

УДК 615.9:612.014.46

ПОДРАЗНЮЮЧА АКТИВНІСТЬ МОРФОЛІДУ ПЕЛАРГОНОВОЇ КИСЛОТИ В ТВЕРДОМУ АЕРОЗОЛІ ТА У СУМІШІ З ОРТО- ХЛОРБЕНЗИЛІДЕНМАЛОНІДІНІТРИЛОМ В РІДКОМУ АЕРОЗОЛІ

О.Є. Левченко

Українська військово-медична академія

Резюме. У статті наведено, оцінено та порівняно параметри специфічної подразнюючої ефективності морфоліду пеларгонової кислоти (МПК) при генерації у складі твердого аерозолі та комбінації речовин МПК з СS при впливі у вигляді рідкого аерозолі на різні види експериментальних тварин. Показано значну подразнюючу активність виробів при перевазі двокомпонентної рецептури.

Ключові слова: *отруйні речовини подразнюючої дії, аерозоль, СS, морфолід пеларгонової кислоти.*

Вступ. Широкий спектр біологічної дії подразнююче-больових засобів, зокрема поява пекучо-ріжучого болю в очах, в області верхніх дихальних шляхів і відкритих ділянках шкіри, різкий за грудинний біль і гостре відчуття стиснення в грудях, дисрегуляція дихання і серцево-судинної діяльності, поява короточасного апное і брадикардії викликає у уражених відчуття раптового страху, глибокого дискомфорту, значного психо-емоційного розладу, істероїдного стану. Все це у результаті приводить до повної або часткової втраті їх діє- і працездатності, до пригнічення психо-вольової стійкості [1, 2].

Останніми роками інтерес фахівців до речовин подразнююче-больової дії помітно зріс. В даний час використання іритантів є популярним як засобів боротьби з громадськими безладдями, засобів індивідуального захисту і захисту особового складу. Підставою для застосування у воєнний час, за умов дотримання вимог правових документів, обумовлено здатністю іритантів виводити з ладу цілі військові формування, приводити до короткочасної і зворотної втрати боєздатності [3, 4].

Як подразнююче-больові використовуються речовини природного і синтетичного походження. До останніх відносяться хлорацетофенон, орто-хлорбензиліденмалонодинітрил (CS), дибенз(b,f)-1,4оксазепин (CR) і ін. За хімічною будовою практично всі синтетичні іританти є галогенізованими субстанціями, в яких атом галогену завдяки вільному з'єднанню є вельми реактивним. Виражена подразнююча та аллогенна дія властива морфолідам аліфатичних карбонових кислот. Найбільш активним серед них є морфолід пеларгонової кислоти (МПК), який являється синтетичним аналогом речовин природного походження – капсациноїдів [5, 6].

Створення нових виробів, активніших за попередні, в тому числі і комбінованих, що містять у якості компонентів високо специфічні іританти, є сучасною проблемою, яка потребує наукового супроводу і подальшого вирішення.

Правильне застосування лакриматорів дозволяє досягти бажаної мети. Застосування ПР у аерозольному стані є найбільш ефективним і розповсюдженим [7, 8]. Використання больових засобів у вигляді твердого аерозолю (диму, порошку) уявляється найбільш прийнятним та перспективним для масового впливу на великих за площею територіях (пригнічення агресивних натовпів, боротьба з розвідувально-диверсійними, злочинними, терористичними угрупованнями тощо). Зручною для застосування вказаних речовин у якості засобів індивідуального захисту є форма рідких аерозольних рецептур. Вони дозволяють створювати високі концентрації активних речовин у напрямку потрібному для захисту.

В залежності від призначення, розробляються різноманітні способи доставки ПР до цілі. Простим і надійним способом переводу твердих ПР в аерозольний стан є їх сублимація у складі піротехнічних виробів. Самим зручним способом застосування ПР як індивідуальних

засобів захисту є аерозольні балони. Подразнюючі речовини (ПР) можуть доставлятися до об'єкту практично всіма видами засобів, включаючи хімічні гранати, розпилювачі, газові пістолети, шашки, снаряди ствольної і реактивної артилерії тощо [9, 10].

Зазначене окреслило мету роботи: встановити та порівняти подразнюючу активність виробу (Т-3) на основі МПК, призначеного для спорядження набоїв газових пістолетів і генерації аерозолю шляхом пірогенної сублімації, а також виробу (Т-4М) на основі оптимальної комбінації МПК і CS [11], створеного для застосування з аерозольного балону у вигляді рідкого аерозолю.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом даного дослідження явилась специфічна активність отруйних речовин групи подразнюючих. Предметом дослідів було – показники іритантного потенціалу МПК та комбінації МПК з CS, що генеруються відповідно у вигляді твердого та рідкого аерозолів при їх впливі на слизові оболонки очей та верхніх дихальних шляхів. Використано методи токсикологічні, статистичні. Матеріалами досліджень були лабораторні тварини та композиції спеціального призначення, активними діючими інгредієнтами котрих є МПК (Т-3) або комбінація МПК з CS (Т-4М).

Досліди проведені на статевозрілих білих щурах, морських свинках в умовах їх групового утримання в затравочному боксі. Після адаптації тварин до затравочної камери, здійснювали генерацію аерозолів, використовуючи режим статичної інгаляційної затравки. Рідку аерозоль ПР утворювали за допомогою аерозоль генеруючого балону. Аерозоль (дим) твердої рецептури возгонялась пірогенно за допомогою вмонтованого в затравочну камеру термічного пристрою. Концентрацію діючої речовини в пластиковому боксі варіювали шляхом зміни витрачених кількостей композицій. Для кожного ксенобіотику при цьому розраховували токсиметричні показники концентрації діючої речовини С в аерозольній хмарі камери, яку виражали в мг/л.

Після генерації реєстрували дію аерозолів іритантів на рогівку очей і слизову оболонку верхніх дихальних шляхів тварин. Реакція подразнення рогівки і слизової оболонки верхніх дихальних шляхів реєстрували в альтернативній формі, виявляючи відсутність або появу характерних симптомів: відповідно «блефароспазму» та «оборонної реакції» (інтенсивне чухання мордочки передніми лапками) [12, 13].

Отримані дані статистично обраховували з використанням методу Літчфільда та Уїлкоксона [14] для визначення токсикометричних показників, придатних для оцінки та порівняння іритантного потенціалу. Такими показниками були середньоефективні концентрації EC_{50} , які викликали розвиток зазначених симптомів у 50% тварин, що використані в експериментах.

Результати дослідження та їх обговорення. Для розрахунків середньоефективних концентрацій (EC_{50}) ПР генерувались в діапазонах наступних концентрацій: рецептура «Т-3» – від $3,2 \cdot 10^{-2}$ до $3,7 \cdot 10^{-1}$ мг/л, а рецептура «Т4-М» – від $1,7 \cdot 10^{-2}$ до $2,3 \cdot 10^{-1}$ мг/л.

Реакція подразнення рогівки і слизової оболонки верхніх дихальних шляхів при нижчих концентраціях іритантів проявляється незначним моторними реакціями з боку очей у вигляді почастішання мигань (блефаротіки), прикриття очей (птоз). У тварин, крім того, внаслідок дії подразнюючих аерозолів відмічаються інші симптоми подразнюючої дії: лакримация, струшування головою, вокалізациа.

За результатами дослідження рецептури Т-3 (табл. 1) встановлено, що вона володіє подразнюючою дією на використаних в досліді білих щурів і морських свинок.

Визначені порогові подразнюючі концентрації іританту, що викликають у тварин симптоми чутливої дії: блефароспазм, оборонну реакція чухання. Вони (EC_{16}) склали для білих щурів і морських свинок: по блефароспазму відповідно $7,0 \cdot 10^{-2}$ мг/л і $4,2 \cdot 10^{-2}$ мг/л, а по тесту оборонної реакції $4,0 \cdot 10^{-2}$ мг/л і $3,0 \cdot 10^{-2}$ мг/л.

Розраховані EC_{50} , які викликають ефекти, що вивчалися (блефароспазм, реакція чухання області носу), у 50% експериментальних тварин, для білих щурів і морських свинок відповідно склали: по блефароспазму $1,9 (1,4/2,6) \cdot 10^{-1}$ мг/л і $1,0 (0,75/1,3) \cdot 10^{-1}$ мг/л, а за появою оборонної реакції – $1,2 (0,8/1,8) \cdot 10^{-1}$ мг/л і $8,3 (5,8/12,0) \cdot 10^{-2}$ мг/л.

Про вираженість подразнюючого ефекту судили також за величинами латентного періоду виникнення симптомів після дії іританту і їх тривалості.

Подрознююча дія аерозолі рецептури Т-3

Вид тварин	Показники подразнюючої дії	Концентрація речовини (мг/л)	Наявність ефекту в групі тварин*	% тварин з позитивною реакцією	ЕС ₁₆ (мг/л)	ЕС ₅₀ (мг/л)	ЕС ₅₀ (мг/л)
Білі щури	Блефароспазм	6,0·10 ⁻²	1/6	16,7	7,0·10 ⁻²	3,0·10 ⁻¹	1,9·10 ⁻¹ (1,4+2,6)
		9,0·10 ⁻²	1/6	16,7			
		1,4·10 ⁻¹	2/6	33,3			
		2,0·10 ⁻¹	4/6	66,6			
		3,0·10 ⁻¹	5/6	83,3			
	3,7·10 ⁻¹	5/6	83,3				
	Оборонна реакція	6,0·10 ⁻²	1/6	16,7	4,0·10 ⁻²	2,1·10 ⁻¹	1,2·10 ⁻¹ (0,8+1,8)
		9,0·10 ⁻²	3/6	50,0			
		1,4·10 ⁻¹	3/6	50,0			
		2,0·10 ⁻¹	4/6	66,6			
3,0·10 ⁻¹		5/6	83,3				
Морські свинки	Блефароспазм	3,2·10 ⁻²	1/6	16,7	4,2·10 ⁻²	1,5·10 ⁻¹	1,0·10 ⁻¹ (0,75+1,3)
		5,5·10 ⁻²	1/6	16,7			
		8,2·10 ⁻²	3/6	50,0			
		12,5·10 ⁻²	3/6	50,0			
		17,0·10 ⁻²	5/6	83,3			
	Оборонна реакція	3,2·10 ⁻²	1/6	16,7	3,0·10 ⁻²	1,3·10 ⁻¹	8,3·10 ⁻² (5,8+12,0)
		5,5·10 ⁻²	2/6	33,3			
		8,2·10 ⁻²	4/6	66,6			
		12,5·10 ⁻²	4/6	66,6			
		17,0·10 ⁻²	5/6	83,3			

Примітка. Позначка «*» вказує на значення дробів в таблиці: в чисельнику – кількість тварин з позитивною реакцією блефароспазму або оборонною реакцією почування, в знаменнику – загальна кількість тварин в групі.

Так, прихований період появи блефароспазму при підвищенні концентрацій рецептури від поріговодіючих (3,2·10⁻²–6,0·10⁻² мг/л) до вищепорігових (17,0·10⁻²–3,7·10⁻¹ мг/л) зменшувався і складав відповідно 14 – 18 сек. і 2 – 4 сек., а тривалість прояву симптому, навпаки, збільшувалася, складаючи відповідно 30 – 36 сек. і 52 – 119 сек.

Така ж тенденція спостерігалась і при реєстрації оборонної реакції, коли латентний період її появи після генерації аерозолі в початкових діючих (3,2·10⁻²–6,0·10⁻² мг/л) концентраціях дорівнював 30 – 42 сек. з тривалістю симптому 42 – 70 сек.

Підвищення концентрацій (до $17,0 \cdot 10^{-2}$ – $3,0 \cdot 10^{-1}$ мг/л) приводило до скорочення прихованого періоду дії іританту на слизову оболонку дихальних шляхів до 6 – 12 сек. і підвищення інтенсивності подразнення, що проявлялось більшою тривалістю реакції почухування (130 – 187 сек.). У тварин спостерігалися всі симптоми подразнення, що виникають з високою постійністю і котрі продовжувалися до 30 – 40 хв. після ураження.

Характеристика специфічного подразнюючого ефекту аерозолю, рецептура котрого є комбінацією двох іритантів: МПК та CS, впливає з даних, представлених в табл. 2.

Збільшуючи в камері для затравок кількості даної подразнюючої рецептури та випробуючи кожну на окремих групах експериментальних тварин, встановлено, що середньооефективні концентрації EC_{50} рецептури аерозолю по реакції чухання складають для різних видів тварин $5,5 (4,0/7,6) \cdot 10^{-2}$ мг/л та $7,5 (4,1/13,9) \cdot 10^{-2}$ мг/л, а по реакції блефароспазм – $8,5 (6,9/10,5) \cdot 10^{-2}$ мг/л та $9,5 (5,2/17,5) \cdot 10^{-2}$ мг/л (відповідно для білих щурів і морських свинок).

Одночасно визначено розрахункові мінімально діючі концентрації EC_{16} , які для білих щурів та морських свинок були рівними відповідно $3,6 \cdot 10^{-2}$ мг/л і $1,7 \cdot 10^{-2}$ мг/л по виникненню блефароспазму та $1,6 \cdot 10^{-2}$ мг/л по тесту захисної реакції почухування ділянки носу.

Визначали також іритативну дію аерозолю газового балону “Т4-М” на слизові оболонки верхніх дихальних шляхів і очей тварин при розпилюванні в закритій камері.

Крім цих даних, в ході експерименту встановлено, що величина латентного періоду до появи альтернативних тестових реакцій, які аналізувались, знаходиться в зворотній залежності від величини діючої концентрації аерозолю, а їх тривалість – в прямій залежності. Зокрема, при застосуванні менших концентрацій ($1,7 \cdot 10^{-2}$ мг/л, $2,1 \cdot 10^{-2}$ мг/л) блефароспазм та почухування виникали через 15 – 23 сек. і 25 – 38 сек. і спостерігались протягом 34 – 46 сек. і 53 – 108 сек. відповідно.

При максимальних використаних концентраціях блефароспазм у тварин виникав практично миттєво, через 1 – 2 сек. і достатньо швидко, через 4 – 10 сек. розвивалась оборонна реакція; тривалість же двох названих реакцій досягала відповідно 122 – 215 сек. та 240 – 332 сек.

Подразнююча дія аерозолі рецептури, що містить комбінацію МПК та СS (у складі виробу «Т-4М»)

Вид тварин	Показники подразнюючої дії	Концентрація речовини (мг/л)	Наявність ефекту в групі тварин*	% тварин з позитивною реакцією	ЕС ₁₆ (мг/л)	ЕС ₈₄ (мг/л)	ЕС ₅₀ (мг/л)
Білі щури	Блефароспазм	1,7·10 ⁻²	1/10	10,0	3,6·10 ⁻²	1,22·10 ⁻¹	8,5·10 ⁻² (6,9÷10,5) 2,2
		3,8·10 ⁻²	1/10	10,0			
		5,2·10 ⁻²	2/10	20,0			
		6,2·10 ⁻²	3/10	30,0			
		7,6·10 ⁻²	5/10	50,0			
		10,4·10 ⁻²	6/10	60,0			
		13,1·10 ⁻²	10/10	100,0			
	Оборонна реакція	1,7·10 ⁻²	2/10	20,0	1,6·10 ⁻²	9,9·10 ⁻²	5,5·10 ⁻² (4,0÷7,6) 2,2
		3,8·10 ⁻²	3/10	30,0			
		5,2·10 ⁻²	4/10	40,0			
		6,2·10 ⁻²	6/10	50,0			
		7,6·10 ⁻²	7/10	70,0			
		10,4·10 ⁻²	9/10	90,0			
		13,1·10 ⁻²	10/10	100,0			
Морські свинки	Блефароспазм	2,1·10 ⁻²	1/6	16,7	1,7·10 ⁻²	2,1·10 ⁻¹	9,5·10 ⁻² (5,2÷17,5) 1,1
		6,2·10 ⁻²	2/6	33,3			
		1,2·10 ⁻¹	4/6	66,6			
		1,8·10 ⁻¹	4/6	66,6			
		2,3·10 ⁻¹	5/6	83,3			
	Оборонна реакція	2,1·10 ⁻²	1/6	16,7	1,6·10 ⁻²	1,6·10 ⁻¹	7,5·10 ⁻² (4,1÷13,9)
		6,2·10 ⁻²	3/6	50,0			
		1,2·10 ⁻¹	4/6	66,6			
		1,8·10 ⁻¹	5/6	83,3			

Примітка. Позначка «*» вказує на значення дробі в таблиці: в чисельнику – кількість тварин з позитивною реакцією блефароспазму або оборонною реакцією нючування, в знаменнику – загальна кількість тварин в групі.

Разом з реєстрацією багатьох характерних симптомів подразнення відзначалась гіперемія слизових оболонок очей, чухання області носу передніми кінцівками у тварин супроводжувалося чхальною реакцією. В залежності від концентрації аерозолі в камері симптоми зникають безслідно до кінця 1,5 – 2 годин.

Таким чином, в результаті експериментальних досліджень характеру специфічної дії ПР у вигляді твердих і рідких аерозолів у складі композицій спеціального призначення, що моделює умови реального способу застосування ПР, розраховано середньоєфективні концентрації іритантів для всіх методів впливу та різних видів тварин. Оцінюючи вказані токсикометричні показники, можна заключити, що вони відрізняються не суттєво. Більш вираженою різниця виявляється в дослідях на білих щурах, що вказує на наявність видової чутливості до рецептур, які досліджувались: подразнююча активність аерозолу виробу «Т4-М» в 2,2 рази перевищувала таку у «Т-3», при чому, як за ураженням очей, так і верхніх дихальних шляхів.

Висновки

1. Випробувані речовини і композиції (МПК у складі «Т-3» та комбінація МПК з CS у складі «Т-4М») володіють вираженими подразнюючими властивостями при впливі їх аерозолів на слизові оболонки очей та верхніх дихальних шляхів різних біологічних видів піддослідних тварин, але ступінь цієї дії відрізняється.

2. Судячи за величинами ізоєфективних концентрацій EC_{50} діючих агентів, більшим іритативним потенціалом володіє рецептура на основі комбінації МПК з CS ніж на основі МПК (як за впливом на очі так і в дослідях з впливом на верхні дихальні шляхи).

3. Застосовані в дослідях речовини відрізнялись між собою також за швидкістю та тривалістю симптомів, що вони викликали у тварин. Аерозолі обох виробів можна охарактеризувати як швидкодіючі. Більшою тривалістю подразнюючої дії на слизові оболонки відзначається «Т-4М».

Література

1. Olajos E. J. Riot control agents: issues in toxicology, safety, and health / Olajos E. J., Stopford W. – NW : CRC Press, 2004. – 368 p.

2. Поражающие факторы газового оружия / А. П. Загрядская, С. И. Лебедев, А. Л. Федоровцев [и др.] // Нижегородский медицинский журнал. – 2000. – № 2. – С. 103-106.

3. Robinson J. P. Difficulties facing the Chemical Weapons Convention / J. P. Robinson // International Affairs. – 2008. – V. 84, № 2. – P. 223-239

4. Краснов А. Использование несмертельного оружия в ограниченных конфликтах / А. Краснов. // Зарубеж. военное обозрение. – 1996. – № 7. – С. 2-5.
5. Куценко С. А. Основы токсикологии / Куценко С. А. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2004. – 720 с.
6. Исследование хронической токсичности рецептуры, содержащей морфолид пеларгоновой кислоты / Л. А. Муковский, Г. И. Сидорин, С. Е. Колбасов [и др.] // Токсикол. вестн. – 2003. – № 5. – С. 19-24.
7. Davey A. Postoperative complications after CS spray exposure / A. Davey, I. K. Moppett // Anaesthesia. – 2004. – V. 59, № 12. – P. 1219-1220.
8. Warden C. R. Respiratory agents: irritant gases, riot control agents, incapacitants and caustics / C. R. Warden // Crit. care clin. – 2005. – V. 21. № 4. – P. 719-737.
9. Указания по военной токсикологии / под ред. И. М. Чижа. – М. : Министерство обороны РФ, Главное военно-медицинское управление, 2000. – 300 с.
10. Комбинированная травма глаз при выстрелах из газового ствольного оружия самообороны / Ю. С. Астахов, Р. В. Бабаханян, Г. И. Даль [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1995. – Т. 3, № 4. – С. 9-11.
11. Левченко О. Є. Визначення оптимального співвідношення CS та морфолиду пеларгонової кислоти у комбінованій подразнюючій рецептурі / О. Є. Левченко // Військова медицина України. – 2009. – Т. 9, № 2. – С. 81-88.
12. Левченко О. Є. Порівняльна оцінка іритантного потенціалу хімічно чистих подразнюючих речовин капсаїцину і CR / О. Є. Левченко // Проблеми військової охорони здоров'я : збірник наукових праць Української військово-медичної академії / за ред. проф. В. Я. Білого. – Київ : УВМА, 2006. – Вип. 15. – С. 485-493.
13. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
14. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / Беленький М. Л. – Л. : Гос. издат. мед. лит., 1963. – 152 с.

Summary. *In the article the parameters of specific irritating efficiency of pelargonic acid morpholide (PAM) during generation in composition of solid aerosol and combination of PAM with CS at influencing as a liquid aerosol on the different species of experimental animals are presented, appraised and compared. A considerable irritative activity of wares and advantage of compound of two components is shown.*

Keywords: *irritating agents, aerosol, CS, pelargonic acid morpholide.*

Резюме. *В статье приведены, оценены и сравнены параметры специфической раздражающей эффективности морфолида пеларгоновой кислоты (МПК) при генерации в составе твердого аэрозоля и комбинации веществ МПК и CS при воздействии в виде жидкого аэрозоля на разные виды экспериментальных животных. Показана значительная раздражающая активность изделий при преимуществе двухкомпонентной рецептуры.*

Ключевые слова: *отравляющие вещества раздражающего действия, аэрозоль, CS, морфолид пеларгоновой кислоты.*

УДК 577.4:615.9:591.5:579.222

ТЕРОРИЗМ І ЕКОЛОГІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

В.І. Сагло , О.Є. Левченко

Українська військово-медична академія

Резюме. *У статті наводяться особливості сучасних проявів тероризму, вплив засобів терору на стан екології. Дається характеристика екотоксичної зброї та основних біотоксикантів, які можуть бути використані з метою біотероризму.*

Ключові слова: *тероризм, екологічна токсикологія, екотоксична зброя, біотоксиканти.*

Вступ. Перша світова війна привела до використання бойових отруйних речовин, в першу чергу, країнами з найбільш розвинутим хімічним потенціалом. Хімічні засоби боротьби потім використовувались в локальних війнах і конфліктах сучасності. Перелік отрут, який потенційно може бути використаний як бойовий засіб, весь час збільшується, не дивлячись на заборону їх застосування міжнародними організаціями.