



**Токсичные химические
вещества
цитотоксического действия**

к.м.н. Петров Иван Михайлович

Виды СДЯВ по клинической картине поражения:

1. Вещества с преимущественно удушающими свойствами.
 - с выраженным прижигающим действием (хлор, трихлористый фосфор);
 - со слабым прижигающим действием (фосген, хлорпикрин, хлорид серы)
 2. Вещества преимущественно общеядовитого действия: оксид углерода, синильная кислота, этиленхлорид и др.
 3. Вещества, обладающие удушающим и общеядовитым действием.
 - с выраженным прижигающим действием (акрилонитрил);
 - со слабым прижигающим действием (оксиды азота, сернистый ангидрид)
 4. Нейротропные яды (вещества, действующие на проведение и передачу нервного импульса, нарушающие действия центральной и периферической нервных систем): фосфорорганические соединения, сероуглерод
 5. Вещества, обладающие удушающим и нейротропным действием (аммиак)
 6. **Метаболические яды - Токсичные химические вещества цитотоксического действия**
-



Актуальность

необходимость знания клиники, диагностики, терапии поражений химическими соединениями этой группы

- Токсиканты, относящиеся к группе отравляющих и высокотоксичных веществ цитотоксического действия, не только имеются на **вооружении ряда армий** в качестве **боевых отравляющих веществ**, но также широко используются в **химическом производстве, фармацевтической промышленности, сельском хозяйстве**

Отравления возможны не только в военный период, но также при техногенных и экологических катастрофах, диверсиях, террористических актах, в быту



Аварийно химически опасное вещество (АХОВ)

- это **опасное химическое вещество**, применяемое в промышленности и сельском хозяйстве, при **аварийном выбросе (разливе)** которого может произойти заражение окружающей среды в поражающих живой организм концентрациях (токсодозах) (ГОСТ Р 22.9.05-95)
- это сравнительно новое понятие, присвоенное группе опасных химических веществ, которые на протяжении свыше трех десятилетий в гражданской обороне назывались сильнодействующими ядовитыми веществами (СДЯВ)
Пути воздействия СДЯВ на организм человека:
 - ✓ с пищей и водой (пероральный);
 - ✓ через кожу и слизистые оболочки (кожно-резорбтивный);
 - ✓ при вдыхании (ингаляционный).



-
- **Цитотоксическим** называется повреждающее действие веществ на организм путем формирования глубоких структурных и функциональных изменений в клетках, приводящих к их **гибели**

В основе лежит прямое, или опосредованное поражение внутриклеточных структур:

- генетического аппарата клеток
 - клеточных мембран
 - процессов синтеза белка
 - других видов пластического обмена
-



Наиболее токсичные цитотоксиканты

1. Металлы:

- - мышьяк
- - ртуть и др.

2. Элементарноорганические соединения:

- - сероорганические соединения (галогенированные тиоэфиры: сернистый иприт)
- - азотоорганические соединения (галогенированные алифатические амины и некоторые аминосоединения жирного ряда: азотистый иприт, этиленимин)
- - мышьякорганические соединения (галогенированные алифатические арсины: люизит)
- - органические окиси и перекиси (этиленоксид) и др.

3. Галогенированные полициклические ароматические углеводороды:

- - галогенированные диоксины
- - галогенированные бензофураны
- - галогенированные бифенилы и др.

4. Сложные гетероциклические соединения:

- - афлатоксины
- - трихотеценовые микотоксины
- - аманитин и др.

5. Белковые токсины

- - рицин и др.
-



Аварийно химически опасные вещества из группы цитотоксикантов

- боевые отравляющие вещества кожно-нарывного действия (*иприт, азотистый иприт, люизит*)
- некоторые промышленные агенты (*соединения мышьяка, ртути и т.д.*)
- фитотоксиканты и пестициды, и их токсичные примеси (*диоксин и диоксиноподобные соединения*)



Токсичные химические вещества цитотоксического действия

- 1. Токсичные модификаторы пластического обмена**
- галогенированные диоксины, бифенилы
- 2. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления**
 - образующие аддукты нуклеиновых кислот - сернистый иприт, азотистый иприт
 - не образующие аддукты нуклеиновых кислот – рицин
- 3. Тиоловые яды - мышьяк, люизит**



Общим в действии веществ этой группы на организм является:

- - медленное, постепенное развития острой интоксикации(продолжительный скрытый период, постепенное развитие токсического процесса);
 - - изменения со стороны всех органов и тканей (как на месте аппликации, так и после резорбции),
 - - основные формы нарушений со стороны органов и систем, вовлеченных в токсический процесс:
 1. *воспалительно-некротические изменения,*
 2. *угнетение процессов клеточного деления,*
 3. *глубокие функциональные расстройства внутренних органов*
-



Токсичные химические вещества цитотоксического действия

- 1. Токсичные модификаторы пластического обмена**
- галогенированные диоксины, бифенилы
- 2. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления**
 - образующие аддукты нуклеиновых кислот - сернистый иприт, азотистый иприт
 - не образующие аддукты нуклеиновых кислот – рицин
- 3. Тиоловые яды - мышьяк, люизит**



Токсичные модификаторы пластического обмена

Наиболее опасными, с позиций военной токсикологии веществами из группы полигалогенированных ароматических углеводородов, являются:

- галогенированные диоксины
- дибензофураны
- бифенилы

Характеристика:

- высокая токсичность,
 - стойкость в окружающей среде,
 - способность к длительной материальной кумуляции,
 - особенности развивающегося токсического процесса
-



Диоксины

- Разнообразие химической структуры диоксинов определяется типом галогена (хлор или бром), числом его атомов в молекуле и возможностью изомерии (положение галогенов в молекуле). В настоящее время насчитывается несколько десятков семейств этих ядов, а общее число соединений **превышает 1 тысячу**
- 2,3,7,8-тетрахлордибензо-пара-диоксин (ТХДД - **“диоксин”**) самый токсичный представитель группы



Физико-химические свойства.

Токсичность

- 2,3,7,8-ТХДД - кристаллическое вещество с молекулярной массой около 320 дальтон, температура кипения - 305° С.
 - Хорошо растворяется в органических растворителях, особенно в о-хлорбензоле. В воде не растворим. Отличается высокой липофильностью. Способность к испарению крайне низка
 - Вещество отличается **необычайной стойкостью, накапливается в объектах внешней среды, организмах животных, передается по пищевым цепям**
 - Во внешней среде диоксины абсорбируются на органических, пылевых и аэрозольных частицах, разносятся воздушными потоками, поступают в водные экосистемы
 - В донных отложениях стоячих водоемов яд может сохраняться десятки лет. В почве возможна медленная микробная деградация диоксина.
 - **Период полуэлиминации** из почвы составляет **1 - 1,5 года (до 10 лет)**, что определяется конкретными климато-географическими условиями и характером почвы.
 - Яд отнесен к числу “суперэкоотоксикантов”.
-



Токсикокинетика

Основные пути поступления диоксинов

- с зараженной пищей
- ингаляционно в форме аэрозоля

После поступления в кровь вещества **распределяются в органах и тканях**. Значительная часть токсикантов **кумулируется в тканях богатых липидами и прежде всего в жировой**. Даже через 15 лет после окончания химической войны содержание ТХДД в жировой ткани жителей ряда районов Вьетнама было в 3-4 раза выше, чем у жителей Европы и США

Вещество **медленно метаболизирует** в организме, в основном в **печени и почках**, при участии цитохром-Р450-зависимых оксидаз.



Полихлорированные бифенилы (ПХБ)

- это класс синтетических хлорсодержащих полициклических соединений
- ПХБ при остром воздействии обладают сравнительно низкой токсичностью
- ПХБ широко использовались при производстве электрооборудования, в частности трансформаторов и усилителей, а также в качестве наполнителей при производстве красителей и пестицидов, смазочных материалов для турбин, для производства гидравлических систем, текстиля, бумаги, флуоресцентных ламп, телевизионных приемников и др.
- В 1979 году производство веществ в США было запрещено.



Токсикокинетика

В организм полихлорированные бифенилы могут проникать

- через кожу
- легкие
- желудочно-кишечный тракт
- **быстро накапливаются в печени и мышцах**, затем, перераспределяются в **жировую ткань**. Коэффициент распределения веществ в мозге : печени : жире составляет в среднем - 1 : 3,5 : 81.
- ПХБ метаболизируются в печени
- основные пути выведения: с желчью в содержимое кишечника и через почки с мочой
- как и диоксины ПХБ являются индукторами Р-450-зависимых оксидаз смешанной функции в печени, легких и тонком кишечнике



Основные проявления острой интоксикации

- Характерна большая **отсроченность** в развитии токсических эффектов диоксина
 - смертельное поражение
 - 1. **симптомы общей интоксикации** (истощение, анорексия, общее угнетение, адинамия, эозинопения, лимфопения, лейкоцитоз с нейтрофилезом).
 - 2. **симптомы органоспецифической патологии**: поражение печени, тканей иммунокомпетентных систем, проявления панцитопенического синдрома и др.
 - 3. **отеки** (сначала вокруг глаз, затем лицо, шея, туловище. Характерны тяжелейшие терминальные отеки, в основном подкожной локализации, однако жидкость обнаруживается также в грудной, брюшной полостях, полости перикарда)
-



Основные проявления острой интоксикации

(несмертельные поражения)

- трансформация клеток сальных желез с формированием “хлоракне”
- чешуйчатая метаплазия кератиноцитов (гиперкератоз кожи стоп и ладоней, гипоплазия и деформация ногтей, выпадают волосы и ресницы, развивается стойкий блефарит)
- поражение печени: жировое перерождение, очаговый центрлобулярный некроз, пролиферация эпителия желчных путей и желчного пузыря
- иммунотоксическое действие диоксина («химический СПИД»)
- нарушения со стороны центральной нервной системы - депрессия, сонливость, головная боль, пробелы в памяти, возможны суицидальные попытки
- эмбриотоксическое, тератогенное и канцерогенное действие

- Взрыв 11 июля 1976 года в итальянском городе Севезо - резкое увеличение врожденных аномалий у новорожденных
- вьетнам и потомство американских ветеранов войны во Вьетнаме из-за воздействия дефолианта **Agent Orange**, который распылялся над тропическими лесами для уничтожения растительности



Особую известность слово «диоксины» приобрело после осенней истории 2004 года с выборами на Украине*

????

* <http://www.podrobnosti.ua/themes/yuschenko/>

Механизм токсического действия

- чрезвычайно высокая активность, как **индукторов ферментов гладкого эндоплазматического ретикула** печени, почек, легких, кожи и других органов (микросомальных ферментов), участвующих в метаболизме чужеродных соединений и некоторых эндогенных веществ
- индукция активности предполагает **синтез дополнительного количества того или иного энзима (белка) в органах и тканях de novo** (феномен индукции реализуется на уровне транскрипции генетической информации клетки)
- стойкая активация диоксином биопревращения некоторых ксенобиотиков, поступающих в организм с водой, продовольствием, вдыхаемым воздухом, может приводит к **усиленному образованию реактивных промежуточных метаболитов и вторичному поражению ими различных органов и тканей**
- **модификация обмена стероидов** (андрогенов, эстрогенов, анаболических стероидов, кортикостероидов, желчных кислот), **порфиринов** (простетические группы гемопротейнов, цитохромы, витамин B₁₂ и т.д.), **каротиноидов** (витамины группы "А"), сопровождается выраженным **нарушением обмена веществ**



Мероприятия медицинской защиты

Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- - использование индивидуальных технических средств защиты (средства защиты кожи; средства защиты органов дыхания) в зоне химического заражения;
- - участие медицинской службы в проведении химической разведки в районе расположения войск, экспертиза воды и продовольствия на зараженность АОВВ;
- - 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;
 - - подготовка и проведение эвакуации
-



Медицинские средства защиты

- организация тщательного наблюдения за состоянием здоровья всего личного состава подразделения
- выявление пораженных с признаками заболевания
- Специфические антагонисты (**антидоты**) токсического действия полигалогенированных ароматических углеводородов **отсутствуют**

Токсичные химические вещества цитотоксического действия

- 1. Токсичные модификаторы пластического обмена**
- галогенированные диоксины, бифенилы
 - 2. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления**
 - образующие аддукты нуклеиновых кислот - сернистый иприт, азотистый иприт
 - не образующие аддукты нуклеиновых кислот – рицин
 - 3. Тиоловые яды - мышьяк, люизит**
-



Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления

две группы

- первой группа - взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами ядра клетки (образуют аддукты), повреждая ее генетический код и нарушая механизмы репликации, поражение сопровождается повреждением преимущественно делящихся клеток, нарушением пролиферации клеточных элементов
 - вторая группа - действуют на этапах транскрипции и трансляции генетической информации, основным видом нарушения является угнетение синтеза белка - наиболее чувствительны органы с высокой интенсивностью пластического обмена
-



ингибиторы синтеза белка и клеточного деления, образующие аддукты ДНК и РНК

- К числу веществ рассматриваемой группы относятся яды, образующие при интоксикациях прочные ковалентные связи с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот, другое название - алкилирующие агенты (фрагменты молекулы яда, представляющие собой алкильную группу):
 -
 - **сернистый иприт**
 - **азотистый иприт и их аналоги**
- Помимо нуклеиновых кислот способны взаимодействовать с белками, пептидами и молекулами иного строения (механизм их токсического действия **не ограничиваются повреждением только генетического аппарата клеток**)

Иприты

- Впервые синтезирован в 1822 г. Дебре
- В соответствии с Конвенцией о запрещении химического оружия (1993) запасы сернистого и азотистого иприта, странами, имеющими вещества на снабжении армий, **должны быть уничтожены**
- Опасность поражения людей этими соединениями или их аналогами сохраняется - на основе хлорэтиламинов созданы **высокоэффективные цитостатики** - лекарственные препараты, применяемые для лечения опухолей (циклофосфамид, мехлорэтамин, хлорамбуцил, мелфалан) и других форм патологии. **Многочисленные серу-, азот- и кислородсодержащие органические соединения с близким механизмом токсического действия** широко используют в промышленности (этиленимин, этиленоксид и т.д. Широкое применение алкилирующих агентов в хозяйственной деятельности, их доступность, делают возможным применение веществ с террористическими целями



История применения иприта

- Впервые иприт был применён Германией 12 июля 1917 года против англо-французских войск, которые были обстреляны минами, содержащими маслянистую жидкость, у бельгийского города Ипр (откуда и произошло название этого вещества).
- Синьцзянское восстание в 1934
- Итало-эфиопская война 1935—1936 годов.
- Во время Второй мировой войны иприт применялся только один раз Польшей, при этом погибли **два** немецких солдата, а **двенадцать** получили поражения разной степени тяжести.



Физико-химические свойства.

Токсичность

- ▣ **Сернистый иприт** – **тяжелая маслянистая жидкость**. В чистом виде бесцветная, почти без запаха. В неочищенном виде – темного цвета (в качестве примесей содержит 17-18% сульфидов). При низких концентрациях обладает запахом, напоминающим **запах горчицы или чеснока (отсюда еще одно название ОВ - “горчичный газ”)**. В воде плохо растворим. Хорошо растворяется в органических растворителях. Растворяется в других ОВ и сам растворяет их. Легко впитывается в пористые материалы, резину, не теряя при этом токсичности.
 - ▣ **Азотистый иприт** - **маслянистая, слегка темная, или бесцветная жидкость** легко растворимая в органических растворителях, но практически не растворяющаяся в воде.
 - ▣ Давление насыщенного пара ипритов – незначительное; возрастает с увеличением температуры. Поэтому в обычных условиях иприты испаряются медленно, создавая при заражении местности стойкий очаг. Основное боевое состояние сернистого иприта – пары и капли.
 - ▣ **Растворимость токсикантов крайне низка**, находящиеся в воде ОВ, долго сохраняет свою токсичность.
-



Токсикокинетика

- ▣ *ингаляционно* (в форме паров и аэрозоля)
 - ▣ *через неповрежденную кожу, раневую и ожоговую поверхности* (в капельно-жидкой форме)
 - ▣ *через рот с зараженной водой и продовольствием*
 - ▣ Контакт с веществами не сопровождается неприятными ощущениями (**немой контакт**)
 - ▣ После поступления в кровь вещества быстро распределяются в организме, легко преодолевая гистогематические барьеры, проникают в клетки. Метаболизм веществ проходит с большой скоростью, при участии тканевых микросомальных ферментов, **в процессе метаболизма ипритов образуются токсичные промежуточные продукты** (сульфоний, иммоний катионы и др.)
-



Основные проявления интоксикации

- **местное действие** - развитие симптомов воспаления покровных тканей (гиперемия, отек, боль и нарушение функции)
- **резорбтивное действие** - угнетение кроветворения, центральной нервной системы, нарушение кровообращения, пищеварения, всех видов обмена веществ, терморегуляции и т.д.
- **токсический процесс развивается медленно**, после скрытого периода, продолжительность которого – от часа до нескольких суток.
- **выражено кумулятивное действие** (возможна сенсibilизация)
- наиболее опасное - **ингаляционное поражение** парами или аэрозолем иприта



Поражение органов дыхания

1. Скрытый период (от 2-6 ч до 12 ч)
 2. Признаки воспаления дыхательных путей:
 - легкая - токсический ринит, фарингит , ларингит - 10-12 дней
 - средней степени + трахеобронхит, t до 39°C - 30-40 дней
 - тяжелое – бронхопневмония + гангрена легких
 3. Последствия:
 - хронические воспалительные процессы в дыхательных путях (преимущественно гипертрофического типа), рецидивирующие бронхопневмонии, бронхоэктатическая болезнь, эмфизема легких
 - предрасположенность к туберкулезу.
-
- ▶ □ увеличивает вероятность заболеть раком легких

Поражение глаз

Глаза наиболее чувствительны к действию иприта и могут рассматриваться как **биологический индикатор ипритного поражения**

- Симптомы поражения глаз появляются через 0,5 - 3 часа
 - Легкая степень: гиперемия конъюнктивы, отечность конъюнктивы (неосложнённый конъюнктивит);
 - Средняя степень: гиперемия конъюнктивы, кожи век, отечность конъюнктивы, кожи век (осложненный конъюнктивит);
 - Тяжелая степень: кератоконъюнктивит, изъязвление и помутнение роговицы, ирит, иридоциклит, панофтальмит
-



Поражение кожи

- возникают при действии иприта в парообразном или капельножидком состоянии
- появляются после скрытого периода, продолжительность которого меняется от 5 до 15 часов в случае действия парообразного иприта, до 2 - 4 часов при попадании жидкого
- ряд сменяющих друг друга стадий:
 1. **эритематозная** (появление разлитой эритемы, не исчезающей при надавливании)
 2. **буллезная** (появление мелких пузырей, сливающихся затем в один)
 3. **язвенно-некротическая** (появление изъязвлений на месте пузыря)



Поражение желудочно-кишечного тракта

- при попадании иприта внутрь с зараженной водой и пищей, при заглатывании зараженного ипритом содержимого ротовой полости,
 - при тяжелых формах интоксикации, возникающих при любом способе поступления ОВ в организм (ингаляционно, через кожу и т.д.)
 - Скрытый период действия яда составляет 1 - 3 часа.
 - К концу периода **появляется саливация, тошнота, рвота, боль в животе**
 - Пораженный становится вялым, аппетит отсутствует, отмечается расстройство стула
 - **Легкая форма** - выздоровление наступает в течение недели
 - **Тяжелая форма** + признаки, обусловленные некротическим изменением слизистой оболочки рта, глотки, кишечника (**болезненность по всему животу, частые поносы жидкими дегтеобразными массами**)
-
- ▶ Последствия - рубцовые изменения стенки пищевода и желудка, стенозирование пищевода

Резорбтивное действие

- **система крови** – угнетение ростков кроветворения с 4-5 дня (агранулоцитоз)
- **нервная система** – общая вялость пораженных, жалобы на головную боль, головокружение, сонливость, апатия, парезы, параличи, невриты, стойкое нарушение памяти, затруднение мышления, расстройство сна и т.д. При летальных поражениях психомоторное возбуждение, судорожное действие ядов.
- **сердечно-сосудистая система** – снижение АД (вазодилатация). При тяжелых интоксикациях брадикардия, аритмия, сменяющаяся тахикардией
- **обмен веществ** - постипритная кахексия - синтетические процессы замедляются, увеличивается выделение продуктов распада белка, в моче повышается содержание азота, креатинина, фосфатов



Канцерогенез

Мутагенность

Канцерогенность

ИПРИТ

Тератогенность

Токсичность



Особенности клинического течения поражений азотистым ипритом

- Оказывает раздражающее действие на органы дыхания, глаза и меньше - на кожу
 - Обладает резко выраженным общетоксическим действием, характеризующимся бурным судорожным синдромом с расстройством дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, кахексией, резкими гематологическими сдвигами (лейкопения с лимфоцитопенией)
 - Пары азотистого иприта на кожу не действуют. При попадании капельно-жидкого вещества изменения сходны с таковыми при действии сернистого иприта, но выражены слабее, для дерматитов характерны фолликулит и появление папулезной эритемы, небольших пузырей, течение язв более гладкое (2-4 недели)
 - Для поражения органов дыхания и глаз характерно более легкое течение и более быстрое заживление
 - Развиваются выраженные трофические нарушения до степени кахексии
-



Механизм токсического действия

- нарушают механизмы проведения нервных импульсов в синапсах (главным образом холинэргических)
- вызывают индукцию и повышают активность NO-синтетазы
- **цитотоксическое действие ипритов** - взаимодействуют с нуклеофильными группами молекул клеточных мембран и внутриклеточных структур, вызывая их алкилирование
- мишени - **белки и нуклеиновые кислоты**, повреждающее действие на дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) – генотоксиканты
- инициация ряда патохимических процессов - нарушается **обмен цитокинов** (“медиаторов”
▶ воспалительной реакции)-

Мероприятия медицинской защиты

Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

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

Специальные профилактические медицинские мероприятия:

- - проведение частичной санитарной обработки (использование ИПП);
- - проведение санитарной обработки пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации

Специальные лечебные мероприятия:

- - своевременное выявление пораженных
- - оказания первой, доврачебной и первой врачебной (элементы) помощи пострадавшим
- - подготовка и проведение эвакуации

**НЕСПЕЦИФИЧЕСКИ
Е !!!!**



Медицинские средства защиты и порядок их использования

- Для дегазации иприта на коже человека рекомендуется применение 2 - 5% водных растворов хлораминов (моноклорамин Б и дихлорамин Б) или 5 - 15% спиртовых растворов этих веществ
- Для обработки слизистых глаз применяют 1 - 2% растворы двууглекислой соды или борной кислоты, 0,25 - 0,5% водные растворы монохлорамина, 0,02% раствор марганцевокислого калия
- Для обработки верхних дыхательных путей делают промывание носа и полоскание рта и глотки 0,5% раствором хлорамина, 2% раствором соды или 0,1 - 0,05% раствором марганцевокислого калия.
- В случае попадания иприта в желудок необходимо вызвать рвоту и промыть желудок
- Для уменьшения явлений общерезорбтивного действия ядов рекомендуют внутривенное введение 30% раствора гипосульфита натрия в количестве 10 - 15 мл

Заключение вопросу

- антидотной терапии **не разработано**
- на всех этапах медицинской эвакуации поражённым проводится **санитарная обработка**, от частичной, до полной

Объём медицинской помощи можно условно разделить на:

- а) купирование местных поражений;
 - б) борьба с токсическим (ипритным шоком);
 - в) предупреждение и лечение радиомиметического синдрома
-



Ингибиторы синтеза белка, не образующие аддукты ДНК и РНК

- группа полипептидных токсинов высших растений - изучается с целью создания эффективных противоопухолевых препаратов

Рицин

- рицин в большом количестве содержится в бобах клещевины обыкновенной (*Ricinus communis* L) (до 3%)
- ранее рассматривался как БОВ



Физико-химические свойства.

Токсичность

- белый, не имеющий запаха, легко диспергируемый в воздухе и растворимый в воде порошок
 - **малоустойчив** в водных растворах и при хранении постепенно теряет токсичность
 - токсичен для большинства видов теплокровных животных
 - через **неповрежденную кожу** ризин не оказывает токсического действия
-



Токсикокинетика

- через гематоэнцефалический барьер проникает плохо
- **быстро фиксируется** на поверхности эритроцитов, клеток эндотелия, различных органов и тканей
- время пребывания несвязанной формы токсина в крови не превышает нескольких минут



Основные проявления интоксикации

- через 10-12 признаки сильного **раздражение желудочно-кишечного тракта**: тошнота, рвота, сильные боли в животе, приступы кишечной колики, профузный понос (часто с кровью)
- позже развивается лихорадка, головная боль, цианоз кожных покровов, появляется чувство жажды, артериальное давление падает, пульс частый слабого наполнения, выступает холодный пот
- в крайне тяжелых случаях - судорожный синдром, признаки поражения печени (желтуха) и почек (альбуминурия, гематурия, уменьшение количества отделяемой мочи, вплоть до анурии)
- при смертельных интоксикациях летальный исход наступает на 2 - 7 сутки
- для несмертельного отравления клещевиной характерно затяжное течение, проявляющееся гипертермией, гиподинамией, заторможенностью, прогрессирующей слабостью, анорексией, поносом, истощением

Резорбтивное действие только в эксперименте



Механизм токсического действия

три периода:

- фиксации токсина на мембране клеток,
- проникновения в клетку – эндоцитоз, внутри клетки молекула токсина разрушается с высвобождением **A-цепи**
- повреждения клетки - **A-цепь** повреждает рибосомы, нарушается синтез белка в клетке и она погибает



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 АОХВ;
- - 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;
- - оказания первой и доврачебной и первой врачебной (элементы) помощи пострадавшим
- - подготовка и проведение эвакуации

**НЕСПЕЦИФИЧЕСКИ
Е !!!!**



Медицинские средства защиты

- Помощь пораженным оказывается по общим правилам с использованием **этиотропных и патогенетических** средств терапии состояний, развивающихся после воздействия яда
 - Для ослабления местного действия рицина на догоспитальном этапе пораженным необходимо тщательно **промыть глаза, обработать слизистые оболочки носоглотки и полости рта водой, раствором соды или физиологическим раствором**
 - При пероральном отравлении с целью оказания помощи показано **промывание желудка**
 - При болях в глазах, по ходу желудочно-кишечного тракта показано назначение **местных анестетиков**
 - Имеется резерв времени для **эвакуации** пораженных в специализированные лечебные учреждения
 - Специальные табельные средства медицинской защиты **отсутствуют**
-



Токсичные химические вещества цитотоксического действия

- 1. Токсичные модификаторы пластического обмена**
- галогенированные диоксины, бифенилы
- 2. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления**
 - образующие аддукты нуклеиновых кислот - сернистый иприт, азотистый иприт
 - не образующие аддукты нуклеиновых кислот – рицин
- 3. Тиоловые яды - мышьяк, люизит**



Тиоловые яды

- К тиоловым ядам относятся вещества, в основе механизма токсического действия которых лежит способность связываться с сульфгидрильными группами, входящими в структуру большого количества биологических молекул, среди которых структурные белки, энзимы, нуклеиновые кислоты, регуляторы биологической активности и т.д.
 - Мышьяк
 - Ртуть
 - Цинк
 - Хром
 - Никель
 - кадмий и их многочисленные соединения



Соединения мышьяка

- Мышьяксодержащие вещества широко используются в **медицине**, а также в качестве **пестицидов** (инсектицидов и гербицидов), осушителей в производстве изделий из хлопка, консервантов древесины, пищевых добавок в рацион некоторых животных и т.д.
 - в Японии (1972 г) более 12 тысяч детей получили отравление консервированным молоком, зараженным мышьяком (130 умерли)
 - На основе мышьяка в начале XX века были созданы **высокотоксичные боевые отравляющие вещества**, запасы которых в настоящее время подлежат уничтожению
-



Общая характеристика

- По особенностям строения и биологической активности соединения мышьяка подразделяют на 3 основные группы:
 - а) неорганические соединения;
 - б) органические соединения;
 - в) арсин (AsH_3).

□



Люизит

- — смесь изомеров β -хлорвинилдихлорарсина (α -люизита), бис-(β -хлорвинил)хлорарсина (β -люизита) и тихлорида мышьяка
- темно-коричневая жидкость с **резким раздражающим запахом, напоминающим запах герани**, отравляющее вещество кожно-нарывного действия, названа по имени американского химика Уинфорда Ли Льюиса (Winford Lee Lewis)

| Страна | Тонн Люизита |
|--------------------------------------|---------------|
| США | 20,150 |
| Советского Союза | 22,700-47,000 |
| Япония | 1,400 |
| Англия, Ирак, Северная Корея, Италия | 2,000 |

Физико-химические свойства.

Токсичность

- Свежеперегнаный люизит – **бесцветная, умеренно летучая жидкость**; при хранении через некоторое время приобретает темную окраску с фиолетовым оттенком. Запах люизита напоминает **запах растертых листьев герани**. Температура кипения $+196,4^{\circ}\text{C}$, температура заморозки $-44,7^{\circ}\text{C}$
 - Люизит **хорошо растворяется** в органических растворителях, в жирах, смазках, впитывается в резину, лакокрасочные покрытия, пористые материалы
 - Вещество примерно в 2 раза тяжелее воды, в которой оно растворяется плохо (не более 0,05%). Растворившийся в воде люизит довольно **быстро гидролизуется** с образованием хлорвиниларсеноксида, уступающего по токсичности исходному агенту
 - Попавший в окружающую среду люизит формирует зоны **стойкого химического заражения**. В зависимости от погодных условий вещество сохраняется на местности от суток (дождливая, теплая погода) **до месяца** (холодное время года)
-

Токсикокинетика

- **быстро всасывается** через кожу и слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта в кровь и ею разносится по органам и тканям организма
- **легко преодолевает** гисто-гематические барьеры, и проникает внутрь клеток через клеточные мембраны.
- подвергается гидролизу, окислению, дегалогенированию, деалкилированию - образуются **многочисленные мышьяк-содержащие метаболиты**, выделяющиеся из организма со скоростью выделения неорганических соединений металла

Основные проявления интоксикации

Местное действие:


- воспалительно-некротические изменения и явления раздражения тканей на месте аппликации

Резорбтивное действие:

- нарушение пластического и энергетического обмена в органах и тканях, структурными изменениями и гибелью клеток, с которыми взаимодействует токсикант (сосудистая система, нервная система, паренхиматозные органы)



Поражение органов дыхания

- 
- першение и царапанье в горле, появляются чихание, насморк, кашель, слюноотечение, осиплость голоса
 - гиперемия слизистых оболочек зева, гортани и носа и их отечность.
 - прогрессирующие воспалительно-некротические изменения слизистой оболочки трахеи и бронхов
 - развитие токсического отека легких с характерной симптоматикой
 - выздоровление при благоприятном течении наступает только через полтора - два месяца
-



Поражение глаз

- Аналогичны поражению ипритом

Поражение глаз

Глаза наиболее чувствительны к действию иприта и могут рассматриваться как биологический индикатор ипритного поражения

- ▶ Симптомы поражения глаз появляются через 0,5 - 3 часа
 - ▶ Легкая степень: гиперемия конъюнктивы, отечность конъюнктивы (неосложнённый конъюнктивит);
 - ▶ Средняя степень: гиперемия конъюнктивы, кожи век, отечность конъюнктивы, кожи век (осложненный конъюнктивит);
 - ▶ Тяжелая степень: кератоконъюнктивит, изъязвление и помутнение роговицы, ирит, иридоциклит, панофтальмит

Поражение кожи

1. скрытый период практически отсутствует
2. ощущаются боль, жжение на месте воздействия
3. проявляются воспалительные изменения кожи
 - легкое - болезненная эритема
 - средней тяжести - поверхностный пузырь, эрозивная поверхность эпителизируется в течение 1 - 2 недель
 - тяжелое - длительно незаживающая язва



Сравнительно характеристика поражения кожи ипритом и люизитом (в жидком состоянии)

| Характер действия ОВ | Люизит | Иприт |
|--|--|--|
| Растекание капель | Значительное | Более слабое |
| Время всасывания | 5 мин | 20-30 мин |
| Скрытый период | Отсутствует | 4-6 ч |
| Эритема | Яркая, имеет четкие границы со здоровой кожей (появляется через 30 мин) | Неяркая (цвет семги), не имеет четких границ со здоровой кожей |
| Отек кожи | Резко выражен | Не выражен |
| Пузыри | Через 12-13 ч единичные, большие | Через 24 ч, сначала мелкие в виде ожерелья |
| Язва | Дно ярко-красное с мелкоточечными кровоизлияниями, может захватывать кожу и подлежащие ткани | Дно язвы бледное, глубина язвы меньшая |
| Максимум воспалительных изменений на месте поражения | Через 48 ч | Через 10-12 дней |
| Продолжительность течения | 2-3 недели | 6-8 недель |
| Пигментация вокруг поражения | Отсутствует (шелушение) | Стойкая |

Поражение желудочно-кишечного тракта

- тяжелый геморрагический гастроэнтерит
 - слюнотечение,
 - тошнота,
 - обильная и упорная рвота (рвотные массы с запахом люизита и примесью крови),
 - боли в животе,
 - Понос

 - Функциональные нарушения деятельности ЖКТ наблюдаются также и при иных способах аппликации вещества (ингаляционном, накожном) и являются проявлениями резорбтивного действия яда
-



Резорбтивное действие

Для резорбтивного действия люизита характерными являются сосудистые расстройства, а также дегенеративные изменения со стороны клеток нервной системы и паренхиматозных органов

- состояние угнетения
- прогрессирующее падение АД,
- выход жидкой части крови в серозные полости и межклеточное пространство тканей - отек легких, гидроторакс, гидроперикард
- развитие выраженной лейкопении, лимфо- и эозинопении
- снижение массы тела, потеря аппетита и адинамия



Мероприятия медицинской защиты

Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- - использование **индивидуальных технических средств защиты** (средства защиты кожи; 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 АОХВ;
- - **запрет** на использование **воды и продовольствия** из непроверенных источников;
- - **обучение личного состава** правилам поведения на зараженной местности.

Специальные профилактические медицинские мероприятия:

- - проведение **частичной санитарной обработки** (использование ИПП) в зоне химического заражения;
- - проведение **санитарной обработки** пораженных на передовых этапах медицинской эвакуации.

Специальные лечебные мероприятия:

- - **применение антидотов** и средств патогенетической и симптоматической терапии состояний, угрожающих жизни, здоровью, дееспособности пораженного, в ходе оказания первой (само-взаимопомощь), доврачебной и первой врачебной (элементы) помощи пострадавшим.
 - - подготовка и проведение **эвакуации**
-



Медицинские средства защиты

Препараты для обезвреживания мышьяка, не всосавшегося во внутренние среды организма, на поверхности кожи, слизистой глаз, в просвете желудочно-кишечного тракта мочевины

Лечебные антитоды (донаторы SH – унитиол)

Средства симптоматической и патогенетической помощи пострадавшим



Препараты для обезвреживания мышьяка, не всосавшегося во внутренние среды организма, на поверхности кожи, слизистой глаз, в просвете желудочно-кишечного тракта мочевины

- частичная санитарная обработка ИПП
- 30% мазь унитиола
- промыть глаз водой либо 0,25% раствором хлорамина и ввести в конъюнктивальный мешок на 1 - 2 минуты
30% мазь унитиола
- обмывание слизистой дыхательных путей растворами 0,05% KMnO_4 , 0,25 - 1% хлорамина
- промыть желудок и пищевод раствором марганцовокислого калия (0,05% раствор) + внутрь 5 мл 5% раствора унитиола



Специфические противоядия соединений мышьяка

Донаторы сульфгидрильных групп

- унитиол в ампулах по 5 мл 5% водного раствора
- димеркаптосукцинат (ДМС)
- Д-пенициламин (группа монотиолов)

применение специфических противоядий не всегда устраняет симптомы интоксикации - важнейшим направлением оказания помощи является борьба с развивающейся острой сердечно-сосудистой недостаточностью



Число летальных исходов связанных с ОВ во время первой мировой войны

| Страна | Количество (тонн) | Смертей | % Смертей |
|--------------------------------|----------------------|---------------|-------------|
| Россия (недостовверных) | 475,340 | 56,000 | 11.7 |
| Франция | 190,000 | 8,000 | 4.2 |
| Италия (недостовверных) | 13,300 | 4,627 | 34.7 |
| США | 70,752 | 1,421 | 2.0 |
| Британия | 180,983 | 6,062 | 3.3 |
| Германия | 78,663 | 2,280 | 2.9 |
| Итоги | 1,009,038 | 78,390 | 7.7 |

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ !

