

ОВТВ
ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ



Затопленные бочки с ипритом и люизитом в Черном море



Балтийское море

организм путём формирования глубоких структурных и функциональных изменений в клетках, приводящих к их гибели.

Цитотоксиканты- вещества, цитотоксическое действие которых обусловлено прямой атакой ксенобиотика на структурные элементы клетки и являются основным в профиле вызываемого ими токсического процесса.

Классификация цитотоксикантов по химической структуре:

1. **Металлы**
2. **Элементарорганические соединения** (серо-, азото-, мышьякорганические).
3. **Галогенированные полициклические ароматические углеводороды** (диоксины, бензофураны, бифенилы).
4. **Сложные гетероциклические соединения** (афлатоксины, микотоксины, аманитин).
5. **Белковые токсины** (рицин).

Классификация цитотоксикантов по механизму действия:

1. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления:

1.1 Образующие аддукты НК:

- сернистый иприт, азотистый иприт.

1.2 Не образующие аддукты НК:

- рицин

2. Тиоловые яды:

- мышьяк, люизит.

3. Токсические модификаторы пластического обмена:

- галогенированные диоксины, бифенилы.

Общим в действии ОВТВ этой группы на организм являются:

- высокая токсичность , универсальная проникающая способность;
- медленное, постепенное развитие острой интоксикации;
- изменения со стороны всех органов и тканей;
- основные формы нарушений со стороны органов и систем - воспалительно-некротические изменения, угнетение процессов клеточного деления, глубокие функциональные расстройства внутренних органов.

Дерматотоксичность

- ◎ Это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать повреждение кожных покровов.
- ◎ Воздействие осуществляется 2 путями:
 - прямой контакт;
 - резорбтивное действие.

Клинические формы острых токсических дерматитов

◎ В зависимости от выраженности поражения острые химические дерматиты проявляются в трех клинических формах:

- 1) эритематозной
- 2) буллезной или везикулезной
- 3) некротической

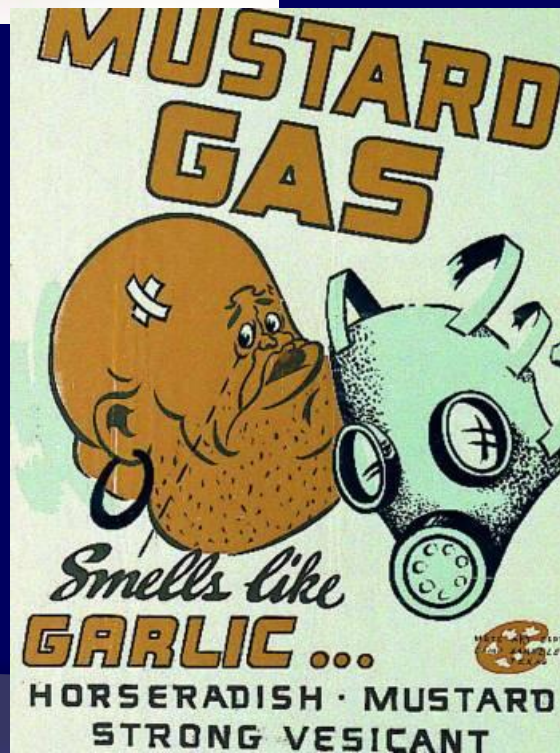
- ◎ **Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления, образующие аддукты ДНК и РНК**

К их числу относятся яды, образующие при интоксикациях прочные ковалентные связи с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот.

Такие комплексы получили название аддуктов.

Представители: **сернистый** и **азотистый иприты** и их аналоги.

Физико-химические свойства



- Тяжелые маслянистые жидкости.
- Обладают высокой температурой кипения
- Запах - чесночный (горчичный).
Ректифицированные продукты практически лишены запаха
- Вступают в реакции алкилирования, окисления, гидролиза
- Скорость детоксикации – низкая
- Образуют стойкие зоны химического заражения

Пути поступления ипритов

- ◎ Проникают в организм любым путем, вызывая поражение:
 1. **Ингаляционно** – в виде паров и аэрозоля.
 2. **Через неповрежденную кожу**, раневую и ожоговую поверхности (в капельно-жидкой форме).
 3. **Через рот** с зараженной водой и продовольствием.

Особенности действия иприта

- ◎ «Немой контакт»
- ◎ Наличие **скрытого периода**
- ◎ Возникновение **воспаления, некрозов**
- ◎ **Вялость процессов регенерации** тканей и выздоровления, развитие **кахексии**, депрессии
- ◎ Резкое **ослабление защитных иммунологических реакций** организма, присоединение **вторичной инфекции**
- ◎ «**Радиомиметическое**» действие
- ◎ **Мутагенное и тератогенное** действие в **отдаленный период**
- ◎ **Сенсибилизация организма** к повторному контакту с ядом

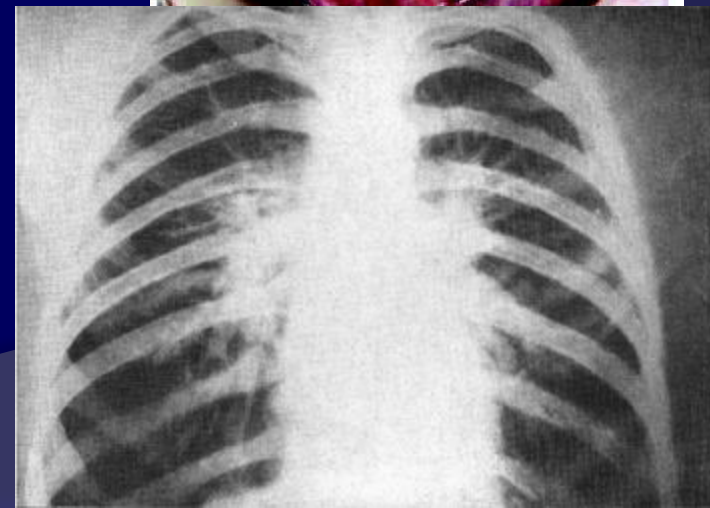
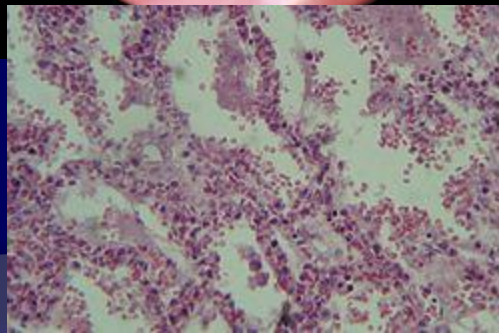
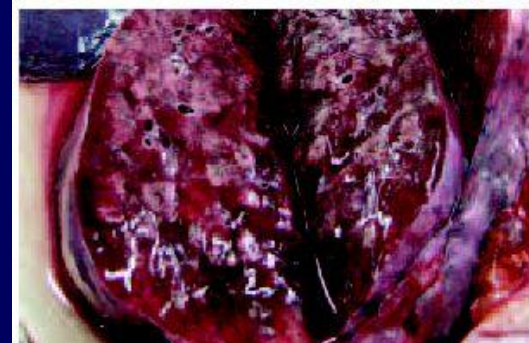
Поражения кожи



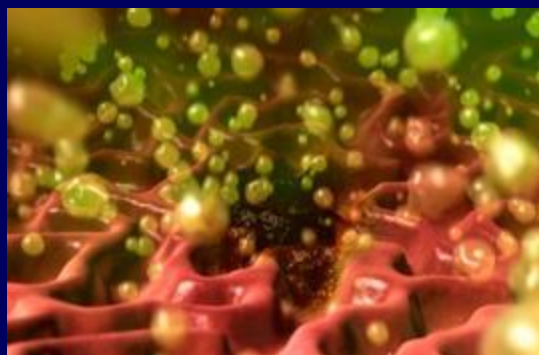
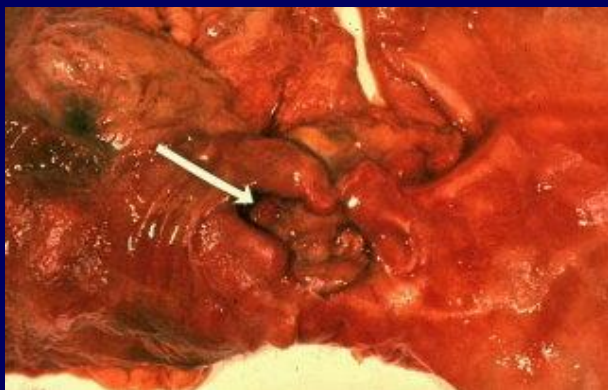
Поражения глаз



Поражения органов дыхания



Поражения желудочно-кишечного тракта



Клиника резорбтивного действия характеризуется развитием следующих периодов:

- ◎ **Скрытый** - от нескольких часов до суток.
- ◎ **Токсический шок** - 1 – я неделя.
- ◎ **Радиомиметический** - 2- 3-я неделя.
- ◎ **Ипритная кахексия** с инфекционными (гнойнными) осложнениями.
- ◎ **Последствия интоксикации** - до года и более.

Симптомы резорбтивного действия ипритов

◎ 1. Изменения в крови

В первые часы интоксикации (2—4 ч):

- увеличение числа эритроцитов;
- гиперлейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево;
- снижение моноцитов и лимфоцитов.

Вторые сутки:

- снижение эритроцитов;
- лейкопения до алейкии (на 4-5-е сутки);
- тромбоцитопения.
- Нарушаются процессы размножения и созревания клеток костного мозга. Развивается атрофия лимфоидной ткани.

Поражение центральной нервной системы



Поражение **сердечно-сосудистой системы**

Расстройства сердечно-сосудистой системы проявляются рано наступающим **снижением артериального давления**, вследствие расширения периферических сосудов.

Поражение сердечно-сосудистой системы



Особенностью действия иприта является глубокое **нарушение обмена веществ**, в результате которого у лиц, перенесших интоксикацию, развивается **истощение – постипритная кахексия**.

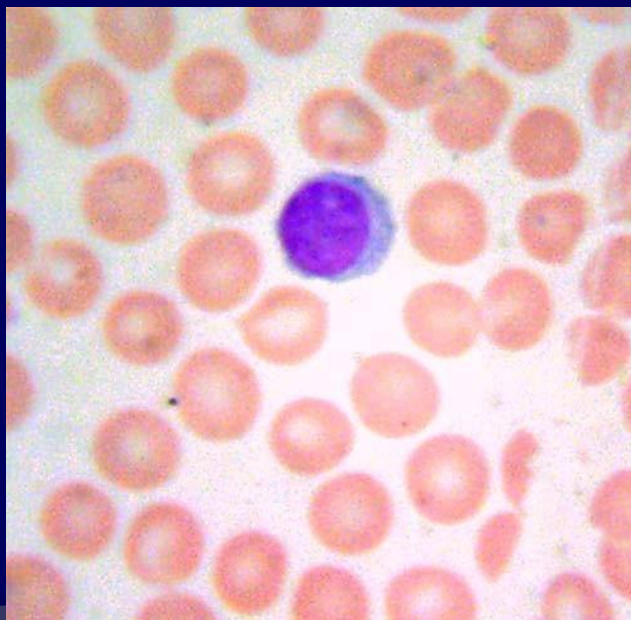
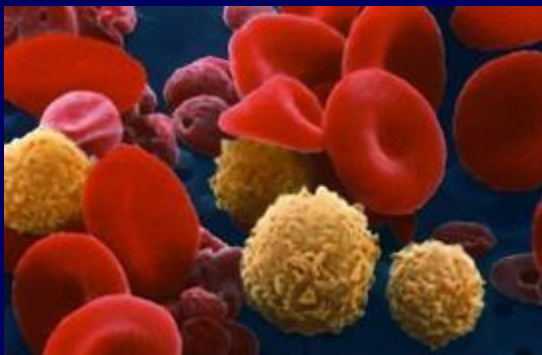
Нарушаются все виды обмена, но особенно – белковый обмен.

Нарушения обмена веществ плохо поддаются лечению и могут явиться причиной смерти.

Клинические формы резорбтивного действия



- Шокоподобная
- Лейкопеническая
- Кахектическая

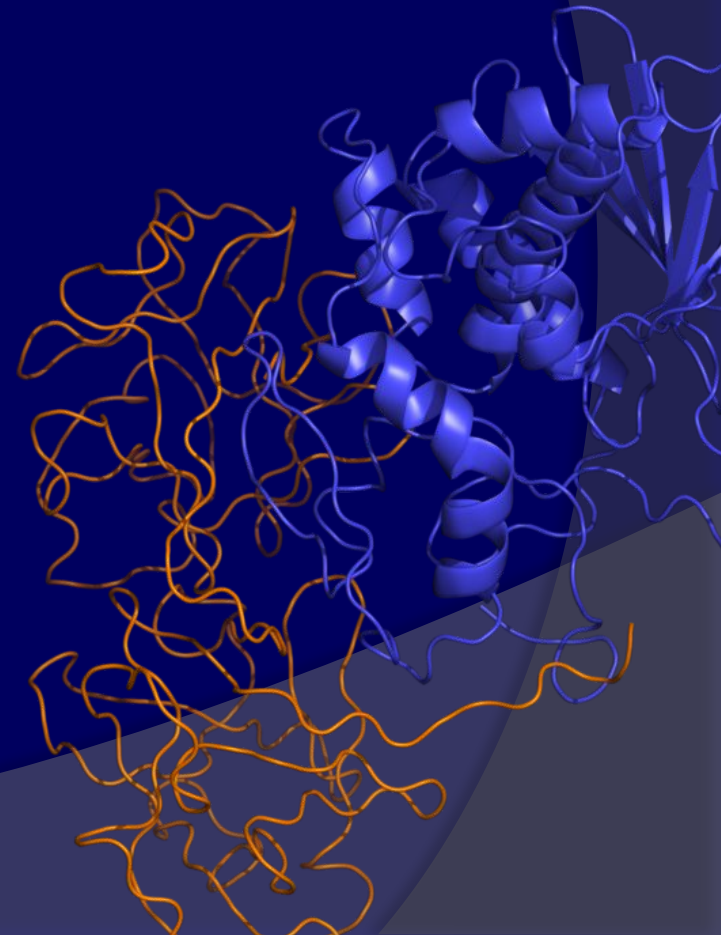


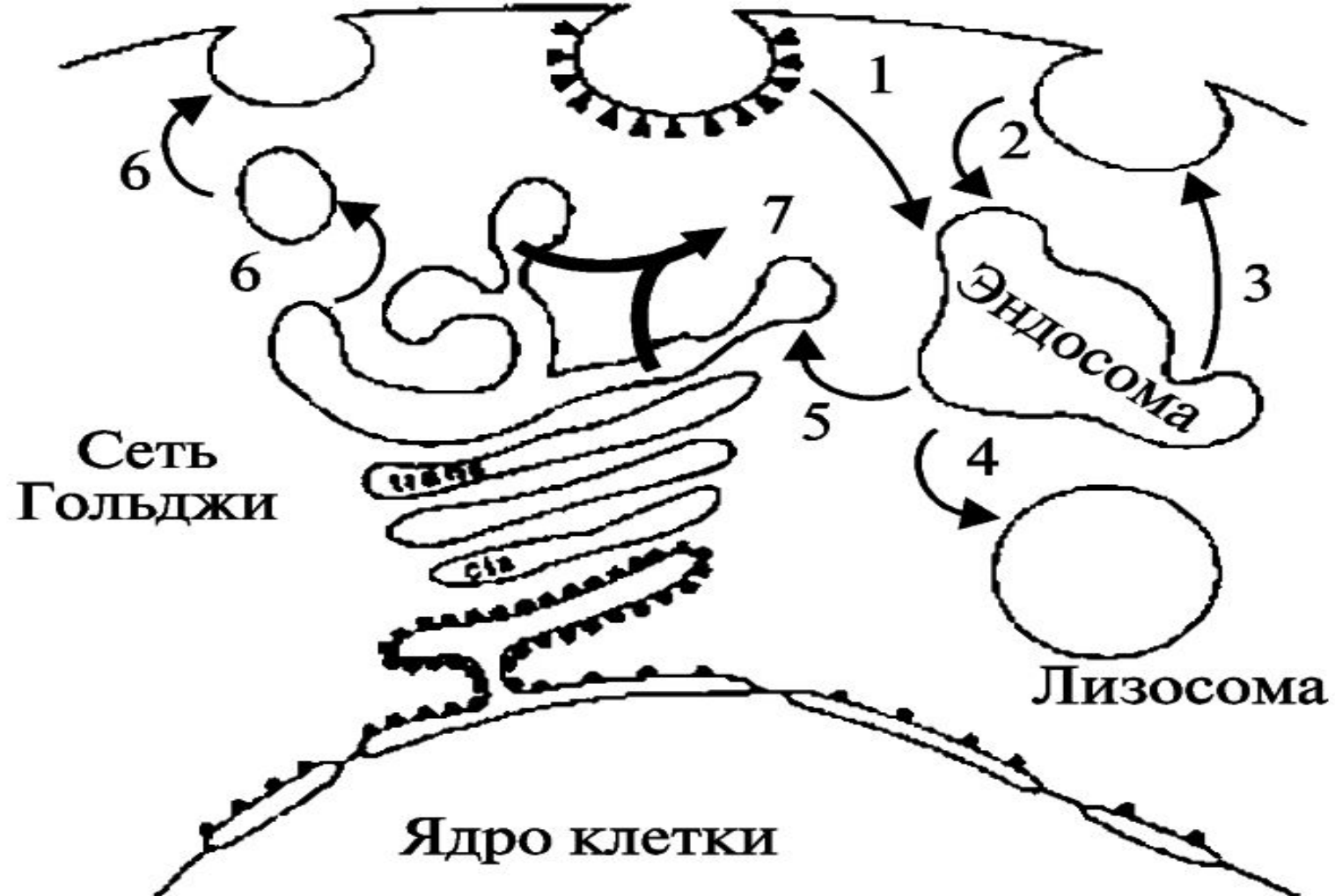
◎ 2. *Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления, не образующие аддукты ДНК и РНК*

Растительный белок – гликопротеид, состоит из 2-х цепей.



Белый, не имеющий запаха, легко диспергируемый в воздухе и растворимый в воде порошок. Вещество малоустойчиво в водных растворах и при хранении постепенно теряет токсичность. При низких температурах водные растворы сохраняются достаточно долго. Расчетная смертельная доза вещества для человека при приеме через рот составляет около 0,3 мг/кг. При ингаляции мелкодисперсного аэрозоля его токсичность значительно выше. Через неповрежденную кожу





После взаимодействия В-субъединицы рицина с галактозой или N-ацетилгалактозамином на поверхности клетки, молекула токсина подвергается эндоцитозу (1, 2). Большинство молекул рицина выводится обратно на поверхность клетки благодаря механизму экзоцитоза (3). Если везикулы сливаются с лизосомами, то рицин разрушается благодаря механизму протеолиза (4). Часть рицин-содержащих везикул сливается с транспортной сетью Гольджи (5), оттуда они также могут быть выведены на поверхность клетки (6). Токсическое действие рицин оказывает тогда, когда его молекула распадается на субъединицы и А-субъединица пенетрирует мембрану сети Гольджи и проникает в цитозоль (7) где катализирует депуринизацию (depurination) рибосом, останавливая синтез белка.

Клиника энтерального поражения

- ◎ **Смертность до 6 %. Летальная доза 10 - 20 штук бобов.**
- ◎ **Скрытый период 10-12 часов.**
- ◎ **Острый гастроэнтероколит с геморрагическим компонентом.**
- ◎ **Резорбтивное действие: анурия, судороги, расширение зрачков, повышается температура тела.**
- ◎ **В тяжелых случаях: сосудистый коллапс и шок.**
- ◎ **Несмертельное отравление: гипертермия, заторможенность, прогрессирующая слабость, анорексия, диарея, истощение.**

Ингаляционное поражение

- ◎ Пыль клещевины вызывает **конъюнктивит, острый ринит, фарингит, хронический бронхит**. Характерно **аллергизирующее действие рицина**.
- ◎ Тяжелое отравление вызывает **диффузную некротизирующую пневмонию с отеком легких, но не ранее 8 ч после ингаляции**.



◎ **Резорбтивное действие:**

Увеличение проницаемости сосудов, отек легких, кровоизлияния, деструктивные процессы в печени, почках, миокарде.

◎ **Клиника парентерального поражения** гриппозные симптомы, тошнота, рвота, боли в мышцах и слабость.

◎ 3. Тиоловые яды:
неорганические и
органические
соединения мышьяка

Тиоловые яды

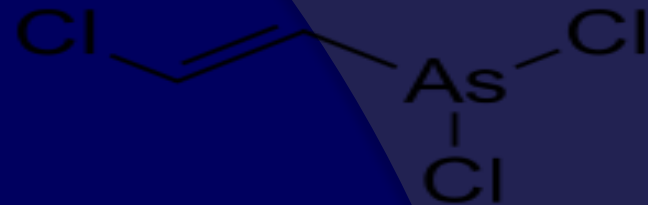
- ◎ **Тиоловые яды** - вещества, которые способны связываться с сульфгидрильными группами биологических молекул.
- ◎ Наибольший интерес представляют соединения мышьяка - «РОСА СМЕРТИ» или люизит.

Люизит - боевое отравляющее вещество (БОВ),
получаемое из ацетилена и треххлористого мышьяка.



- Это тяжелая, почти в два раза тяжелее воды, маслянистая, темно-бурая жидкость с характерным резким запахом (некоторое сходство с запахом герани). Люизит плохо растворим в воде, хорошо растворим в жирах, маслах, нефтепродуктах, легко проникает в различные природные и синтетические материалы

Люизит



Стойкое ОВ

- ⊙ Жирорастворим, токсичен для человека при любых формах воздействия, способен проникать через материалы защитных костюмов и противогаза, кожу, древесину и ткани.
- ⊙ *Гидролиз* - хлорвиниларсиноксид - малорастворимое в воде твердое вещество, которое по токсичности не уступает люизиту.
- ⊙ Люизит легко дегазируется всеми окислителями (йодная настойка, перекись водорода, хлорамины и т. д.).

Патогенез поражения люизитом



Фермент \downarrow Люизит



Деактивированный фермент

Попадает в организм любыми путями

- Взаимодействует с ферментами, содержащими **SH-группы**.
- **Кожно-нарывное действие** - воспалительная реакция, которая сопровождается **некрозом** клеточных элементов.
- Особенно нарушается функция ферментов, ответственных за **углеводный обмен**, в результате чего расстраивается функционирование систем и органов.
- Поражает **центры продолговатого мозга**, что сопровождается нарушением функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем.
- Нарушает **проницаемость сосудистой стенки** (**сосудистый яд !**). В результате этого возникает отек тканей, накопление жидкости в полостях организма и кровоизлияния.

Особенности поражения люизитом

- ◎ К основным проявлениям интоксикации относятся:
- ◎ выраженные болевые ощущения при контакте с ОВ;
- ◎ бурное развитие воспалительной реакции с обильной экссудацией и геморрагиями;
- ◎ скрытый период практически отсутствует (2-5 мин);
- ◎ короткий срок излечения;
- ◎ более выражен синдром общей интоксикации.

Ингаляция люизита

Легкие отравления - проявляются после короткого скрытого периода в виде кашля, чихания, выделений из носа. Эти явления исчезают через несколько суток.

Тяжелые отравления сопровождаются ТОШНОТОЙ, головными болями, потерей голоса, отеком гортани и голосовых связок, РВОТОЙ, общим недомоганием, наблюдается трахеобронхит с развитием бронхопневмонии.

Одышка, спазмы в груди — признаки очень тяжелого отравления. Часто уже в первые часы после воздействия яда развивается массивный отек легких.



- Очень чувствительны к действию люизита органы зрения.
- Легкая степень - покраснению слизистых глаз и отёку век.
- Средняя степень - жжение в глазах, слезотечение, спазмы век.
- Тяжелая степень (попадание в глаза капель) - потеря зрения через 7-10 суток.

Действие люизита на кожные покровы



- ⦿ При попадании люизита в желудок:
 - резкая боль, обильное слюноотечение
 - кровавая рвота
 - выраженные резорбтивные проявления - падение кровяного давления, поражение внутренних органов.
- ⦿ Смертельная доза люизита при попадании его внутрь организма составляет 5-10 мг на 1 кг веса.

Резорбтивное действие

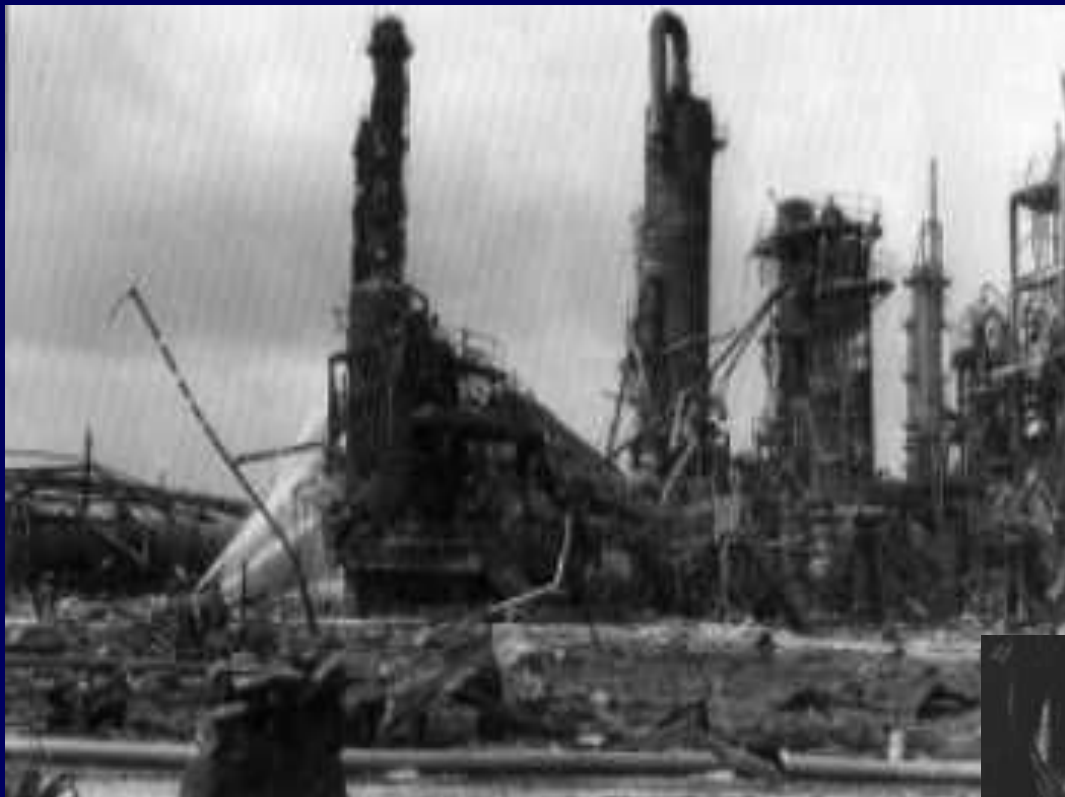
- ⊙ **1. Сосудистые расстройства** - расширение мелких артерий, вен, капилляров с резким возрастанием проницаемости сосудистой стенки и развитием периваскулярного отека.
- ⊙ 2. Тяжелые нарушения функций различных органов и систем, обусловленные дегенеративными изменениями их клеток:
- ⊙ - **ЦНС** - после кратковременного возбуждения, обусловленного болевой импульсацией, развитие глубокой апатии, адинамии, депрессии.
- ⊙ - **ВНС** - тошнота, рвота, общая гипер- или гипотермия, глубокая прогрессирующая гипотония, гипотрофия.
- ⊙ - **Кровообращение** - коллапс, экзотоксический шок, токсический миокардит, острая сердечная недостаточность.
- ⊙ - **Дыхательная система** – токсический отек легких.
- ⊙ - **Множественные кровоизлияния** во всех внутренних органах (кровоизлияния под эндокардом в виде полос или пятен - достоверный патологоанатомический признак люизитной интоксикации).
- ⊙ - **Токсическая нефро-и гепатопатия.**
- ⊙ - **Нарастающий декомпенсированный ацидоз.**

Дифференциальная диагностика поражений кожи при попадании иприта и люизита

| Признаки поражения | Иприт | Люизит |
|---|---|---|
| Субъективные ощущения в момент контакта | Отсутствуют | Жжение, боль |
| Срок появления эритемы | Через 2—3 ч | Через 20—30 мин |
| Окраска эритемы | Неяркая | Интенсивно красная |
| Граница эритемы | Участок поражения резко ограничен | Участок поражения сливается с окружающей тканью |
| Отечность тканей | Не выражена | Резко выражена |
| Срок появления пузырей | Через 18—24 ч | Через 12—13 ч |
| Характер пузырей | По краю поражения мелкие, в виде «жемчужного ожерелья», сливающиеся в один пузырь | Одиночные пузыри |
| Максимальное развитие поражения | Через 10—12 дней | К концу 2-х суток |
| Характер язвенных поражений | Язвы бледные | Язвы ярко-красного цвета с кровоизлияниями |
| Присоединение вторичной инфекции | Обычно наблюдается | Встречается редко |
| Длительность заживления | 1—1,5 мес | 2—3 нед |
| Наличие пигментации | Выражена вокруг места поражения | Отсутствует |

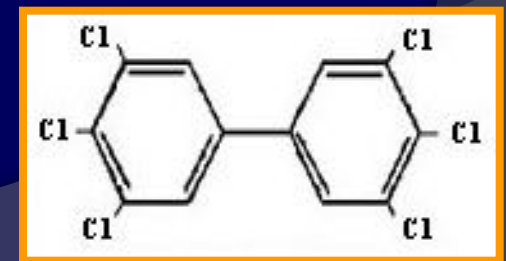
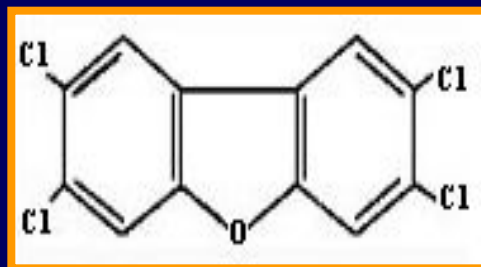
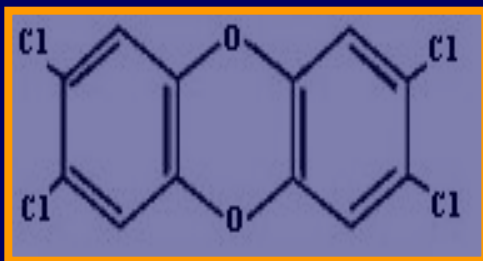
© Модификаторы
пластического обмена

Катастрофа в Севезо



Диоксины -

Под общим условным названием “диоксины” рассматривается большая группа полигалогенированных ароматических соединений (ПГАС), имеющих сходные физико-химические свойства и механизмы биологического действия. Эта группа объединяет 2,3,7,8-тетрахлордибензо-п-диоксин (ТХДД, диоксин), обладающий наибольшей биологической активностью, и целый ряд “диоксиноподобных соединений” с относительно меньшей биологической активностью: диоксины, дибензофураны и бифенилы

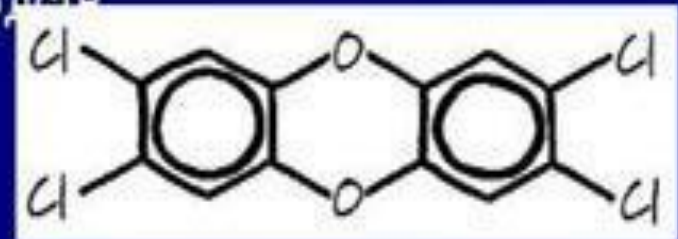


Диоксины — это глобальные экотоксиканты

- Обладают: мощным мутагенным, иммунодепрессантным, канцерогенным, тератогенным, эмбриотоксическим действием.
- Являются кумулятивными ядами и относятся к группе опасных ксенобиотиков

е) ДИОКСИНЫ

- Диоксины – это вещества чуждые живой природе, ксенобиотики, супертоксиканты, поступающие в экосистемы с продуктами или отходами многочисленных производств.



- Диоксины относятся к ядам беспорогового действия, т.е. ничтожно малое количество этих веществ представляет опасность для живых организмов.
- Диоксины являются синергистами, т.е. усиливают вредное влияние всех токсических веществ.

Диоксины токсичны в любых количествах, меняется только форма проявления этой токсичности.

- ◎ **Эффект синергизма** - диоксин усиливает действие токсичных веществ, таких токсикантов как:
- ◎ Соли свинца
- ◎ Кадмия
- ◎ Ртуту
- ◎ Нитратов
- ◎ Сульфидов
- ◎ Хлорфенолов
- ◎ Радиации

Источники диоксинов



Промышленные предприятия



Мусоросжигательные заводы



Сжигание деревьев и опавшей листвы

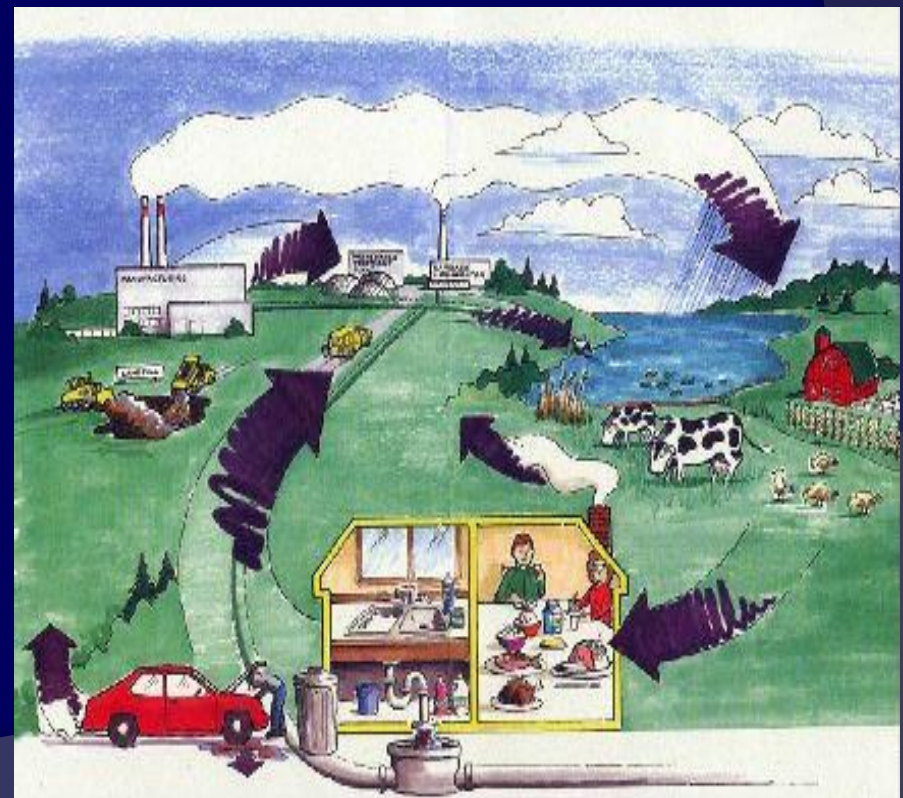
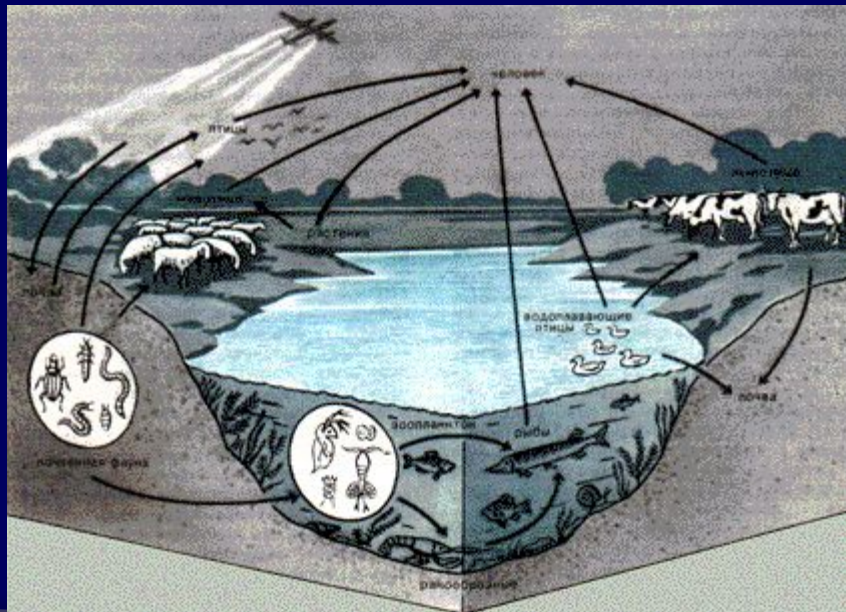


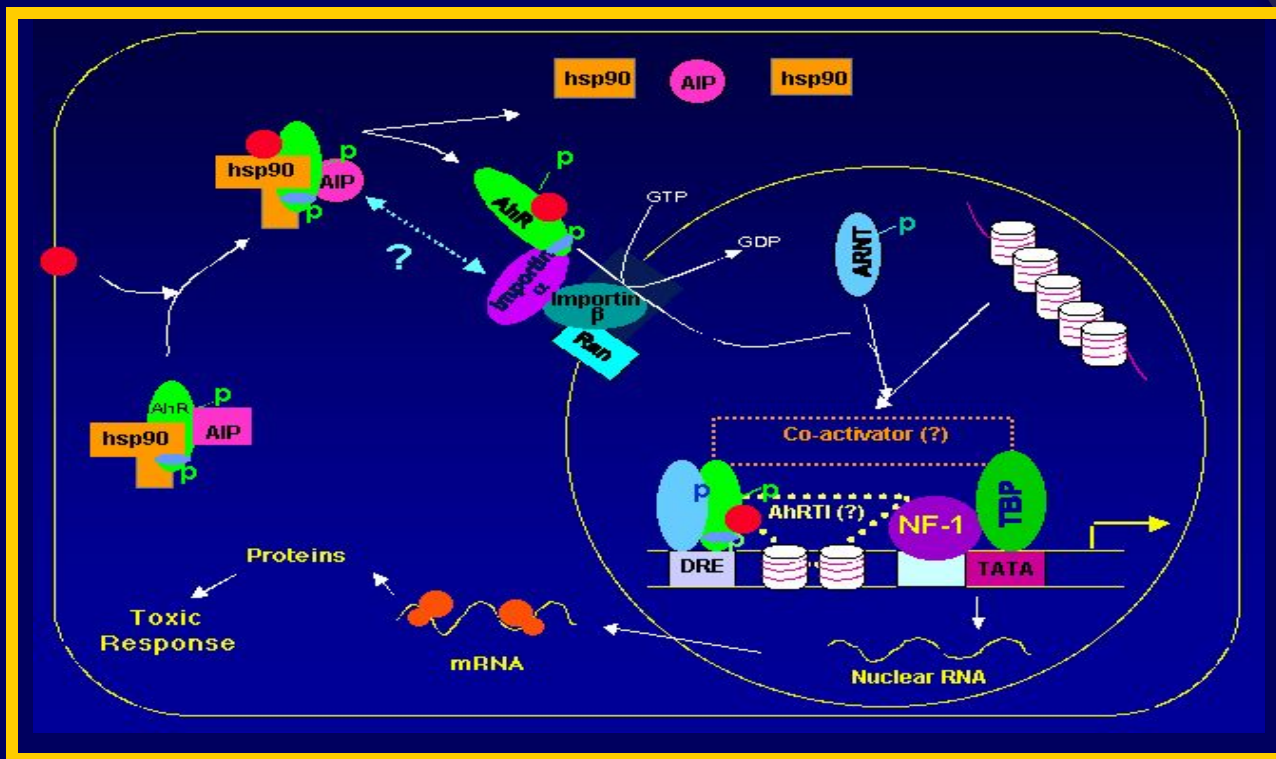
Использование дефолиантов

Хлорирование воды

Пути поступления

- Пероральный (90-95%).
- Ингаляционный (5-10%).
- Перкутанный.
- Трансплацентарно и с грудным молоком.





Пусковым биохимическим механизмом интоксикации является высокоспецифическое связывание диоксина с Ah-рецептором и активация микросомальных оксидаз.

Общая теория патогенеза интоксикации человека диоксинами – теория биологического усиления первичного действия диоксинов

При интоксикации диоксинами происходит подчинение всех функций организма функции детоксикации липофильных ксенобиотиков. Микроколичества инертных ДПС запускают каскад разнообразных цепных реакций, который закономерно определяет возникновение серьезных нарушений жизнедеятельности организма и даже его гибель. Такой ход событий назван "биологическим усилением" первичного действия диоксинов.

Нет такого органа или системы, которые не были бы подвержены пагубному влиянию этого суперэкоотоксиканта



Рис.8. Пантропное действие диоксинов на организм человека

Диоксиновая болезнь характеризуется:

- Сокращением продолжительности жизни.

- Феноменом "ускоренного старения».

- Чрезвычайно широким спектром органических, функциональных и обменных нарушений во всех органах и системах организма.

Признаками отравления диоксинами являются:

- ◎ **Снижение веса**
- ◎ **Потеря аппетита**
- ◎ **Развитие кожных заболеваний**
- ◎ **Острая депрессия**
- ◎ **Сонливость**
- ◎ **Нарушения функций нервной системы**
- ◎ **Нарушения функций обмена веществ**
- ◎ **Изменения состава крови**

“Хлоракне”



Person 1



Person 2



Гипркератоз кожи стоп



dermatolog.zp.ua

Ветераны химической войны США во Вьетнаме



- ◎ Диоксины вмешиваются в **репродуктивную функцию**, резко замедляя половое созревание, повышая вероятность бесплодия, самопроизвольного прерывания беременности, врожденных пороков и прочих аномалий.
- ◎ Диоксины подавляют работу иммунной системы, вызывая иммунодефицит, приводя к состоянию так называемого **«химического СПИДа»**.

Диоксиновый тератогенез и мутагенез



Мероприятия медицинской защиты

◎ Специальные санитарно-гигиенические мероприятия:

- использование СИЗ в зоне химического заражения;
- ▣ проведение химической разведки, экспертиза воды и продовольствия на зараженность ОВТВ;
- ▣ обучение населения и л/с правилам поведения на зараженной местности.

◎ Специальные профилактические медицинские мероприятия

- проведение санитарной обработки

◎ Специальные лечебные мероприятия:

- своевременное выявление пораженных;
- подготовка и проведение эвакуации

◎ Антидоты токсического действия ипритов, диоксинов, рицина отсутствуют.

Средства для обезвреживания мышьяка на покровных тканях

- - кожа, одежда – ЧСО с помощью ИПП в первые 5-10 мин; окислители (растворы 5% монохлорамина, 5% марганцовокислого калия в 5% уксусной кислоте, 5-10% раствор йода, 40% гидропирита (перекис мочевины)).
- - для ослабления поражений кожи – мази, содержащие дитиолы (3,5% или 5% мазь “дикаптол” или 30% мазь унитиола).
- - при поражении глаз – промыть глаз водой либо 0,25% раствором хлорамина и ввести в конъюнктивальный мешок на 1 - 2 минуты 30% мазь унитиола (затем глаз опять промыть).
- - при поражении слизистых оболочек дыхательных путей – обмывание слизистой растворами 0,05% KMnO_4 , 0,25 - 1% хлорамина.
- - при попадании в желудок – обильно промыть желудок и пищевод раствором марганцовокислого калия (0,05% раствор). После этого следует назначить внутрь 5 мл 5% раствора унитиола.

Лечебные антидоты

- ◎ - **БАЛ** - «**Британский АнтиЛюизит**» - 2,3-Димеркаптопропанол - бесцветная маслянистая жидкость с запахом меркаптана - в/м в виде 5 - 10% раствора в масле из расчета 2 - 3 мг/кг.
- ◎ - **Унитиол**- ампулы по 5 мл 5% водного раствора. Схема: в 1-е сутки – по 1 ампуле 4-6 раз с интервалом 4-6 ч; во 2-3-и сутки – по 1 ампуле 2-3 раза с интервалом 8-12 ч; в последующие 4-5-е сутки – по 1 ампуле в сутки.
- ◎ - **Димеркаптосукцинат (ДМС)**. В эксперименте вещество оказалось весьма эффективным при острых интоксикациях As. Препарат является менее токсичными чем БАЛ.
- ◎ - **Д-пенициламин** (группа монотиолов) образует менее прочные комплексы с металлом, чем дитиолы, но в отличии от последних хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте и потому может быть назначен через рот.
- ◎ 3. Средства **симптоматической и патогенетической** помощи пострадавшим.