

**Отравляющие и
высокотоксичные вещества
цитотоксического действия**

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

ОВТВ цитотоксического действия

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

Общим в действии цитотоксикантов 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), с которыми токсикант или продукты его метаболизма в силу особенностей токсикокинетики способны непосредственно взаимодействовать;
- - основные формы нарушений со стороны органов и систем вовлеченных в токсический процесс: воспалительно-некротические изменения, угнетение процессов клеточного деления, глубокие функциональные расстройства внутренних органов.

Общие механизмы, лежащие в основе цитотоксического действия ксенобиотиков.

- нарушение энергетического обмена;
- нарушение гомеостаза внутриклеточного кальция;
- активация свободно-радикальных процессов в клетке;
- нарушение процессов синтеза белка и клеточного деления;
- повреждение клеточных мембран
- универсальное или избирательное алкилирующее действие на ферменты

Механизмы действия ингибиторов синтеза нуклеиновых кислот и белков

Механизм действия	Примеры
Ковалентное связывание с ДНК	иприт, циклофосфан
Индукция односторонних разрывов	этиленоксид, этиленимин
Интеркаляция	профлавин, этидиумбромид
Нековалентное связывание с ДНК	актиномицин
Взаимодействие с РНК-полимеразой	α -аманитин
Взаимодействие с ревертазой	стрептоварицин
Взаимодействие с ДНК-полимеразой	эдеин, налидиксовая кислота
Влияние на синтез нуклеотидов	фаллоидин, цитозин-арабинозид
Нарушение обмена фолиевой кислоты, пиримидина, пурина	аминоптерин, аминопурин, азогуанин, азокситозин
Подавление образования аминокислот-тРНК	6-флюоротриптофан, триптазан, порвалин

Классификация ОВТВ цитотоксического действия

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

Иприты

2,2-дихлордиэтилсульфид, был впервые синтезирован в 1822 г. Депре. В чистом виде соединение было выделено и изучено в 1886 г. Виктором Мейером в Геттингене.

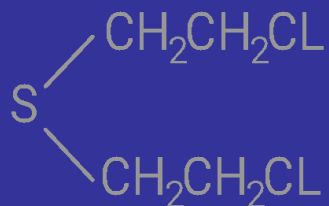
В ходе 1-й Мировой войны, в июле 1917 г. возле города Ипр английские войска были обстреляны немецкими минами, содержащими 2,2-дихлордиэтилсульфид. ОВ, названное “ипритом”, заражало местность, быстро проникало через одежду, вызывало поражение кожи. Новые тип тип отравляющих веществ получил название ОВ “кожно-нарывного действия”.

В 1936 г. ОВ использовали итальянцы в ходе итало-абиссинской войны. Во время второй мировой войны (1943) его применяла в Китае японская армия.

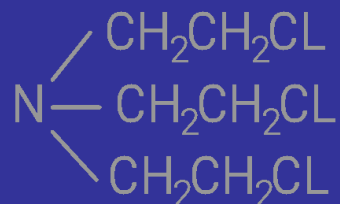
В 80-е годы 20-го века вещество вновь использовалось в качестве ОВ в ходе Ирако-Иранского военного конфликта.



Структура сернистого и азотистого ипритов



2,2-дихлордиэтилсульфид
(иприт)



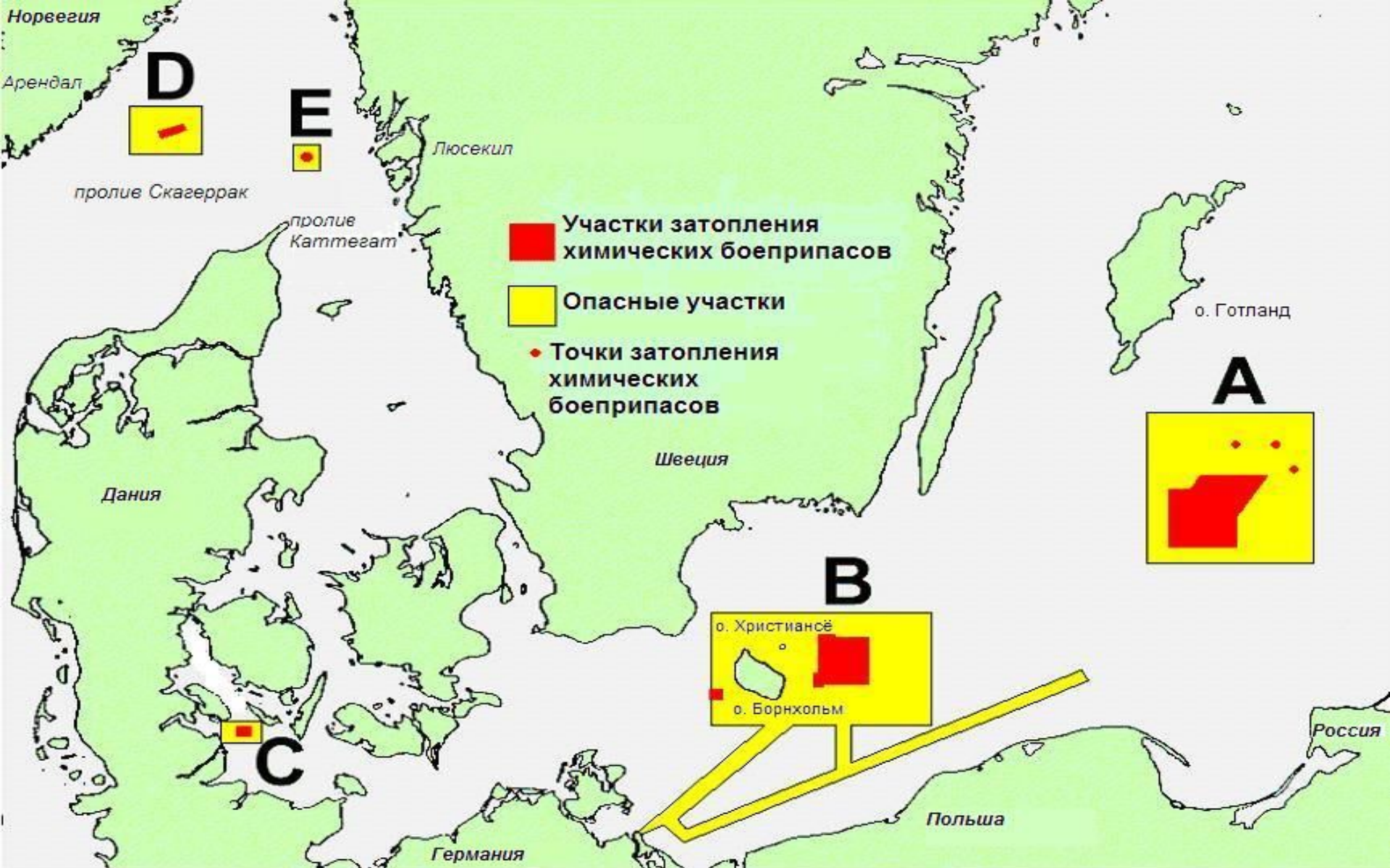
2,2,2-трихлортриэтиламин
(азотистый иприт)

Химические свойства иприта

- При обычной температуре 2,2-дихлордиэтилсульфид -устойчивое соединение.
- При нагревании выше 170°C он разлагается с образованием неприятно пахнущих ядовитых продуктов различного состава. Выше 500°C происходит полное термическое разложение.
- По отношению к металлам при обычной температуре иприт инертен. Загрязненный продукт, содержащий обычно воду и хлористый водород, вызывает коррозию стали.

Гидролиз иприта

- В водных растворах иприт гидролизуется с образованием неядовитого тиодигликоля:
- Воду, содержащую небольшие количества (1 %) иприта, можно дегазировать кипячением в течение 15 мин.
- Из-за малой растворимости иприта вода заражается на длительный срок.
- Находящийся под водой иприт сохраняет токсичность годами, гидролиз может протекать только на самой границе раздела фаз. Для быстрого гидролиза обязательно требуется энергичное перемешивание.



• А и В – районы рассредоточенного затопления боеприпасов, снаряженных сернистым ипритом, раздражающими и «удушающими» отравляющими веществами, С – район затопления боеприпасов с нейротоксичными и «удушающими» отравляющими веществами, D и E районы компактного затопления боеприпасов, начиненных сернистым ипритом, «удушающими» отравляющими веществами и рядом других боевых отравляющих веществ.

Химические авиабомбы и артиллерийские снаряды





Сгустки сернистого иприта

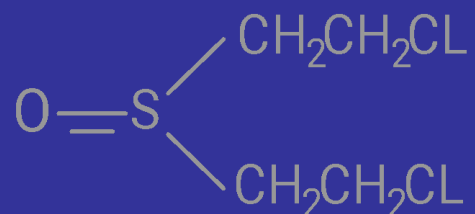
Окисление иприта

Иприт окисляется в 2,2-дихлордиэтилсульфоксид и 2,2-дихлордиэтилсульфон.

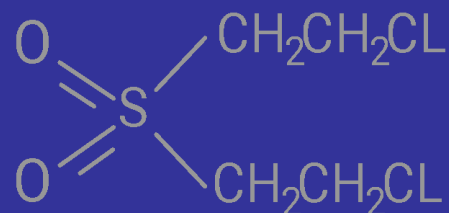
2,2-дихлордиэтилсульфоксид и 2,2-дихлордиэтилсульфон — высокотоксичные соединения.

При действии сильных окислителей или при окислении в более жестких условиях реакция завершается полным разложением иприта.

Продукты окисления сернистого иприта



(1)



(2)

1) 2,2-дихлордиэтилсульфоксид

2) 2,2-дихлордиэтилсульфон

Действие паров иприта на человека

Концентрация, мг/л	Экспозиция	Действие
0,0005 (пар)	10-25 мин	Легкое раздражение глаз и кожи
0,001	8-9 час	Возможен выход из строя
0,0065	1 час	Серьезные поражения легких
0,07	30 мин	Смертельное поражение

Капельно-жидкий иприт

0,01 мг/см² – эритема

0,1 мг/см² – язвенное поражение

Распределение ипритных поражений по локализации (в %)

Глаза	86,1
Органы дыхания	75,3
Мошонка	42,1
Лицо	26,6
Спина	12,9
Подмышечная впадина	12,5
Шея	12,0

Острый токсический ипритный кератоконъюнктивит



Поражения кожи

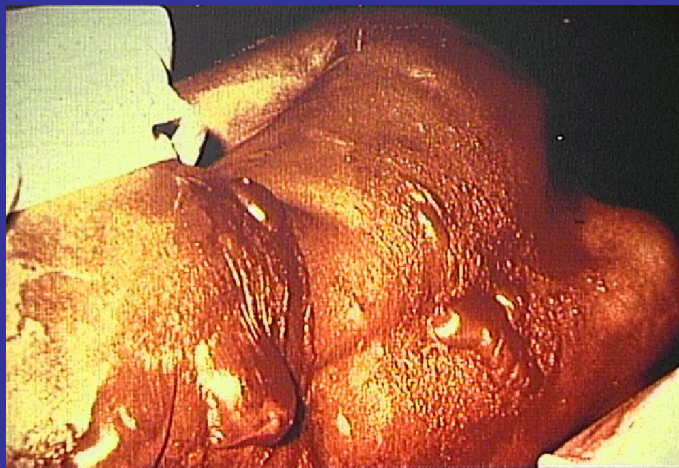




Таблица 17

Сравнительная длительность течения
кожных поражений

Вещество	Время за- живления в днях
Уксусная кислота	7
Соляная кислота	8
Едкий калий	9,5
Этилдихлорарсин	22
Люизит	26
Серная кислота	32
Иприт	63 и более

Характерные черты интоксикации ИПРИТАМИ

- Бессимптомность контакта
- Наличие скрытого периода
- Склонность поражений к инфицированию
- Вялое течение репаративных процессов и медленное заживление

В постинтоксикационном периоде -

- а) сенсibilизация к повторному действию иприта,
- б) стойкая аллергизация организма,
- в) обострения поражений под влиянием неспецифических агентов внешней среды (пыль, свет и т.д.)

Прогнозирование течения интоксикации ипритами

1. По времени появления эритемы

через 12 - 48 ч



легкое течение

ранее 2 ч



тяжелое (средней тяжести)

с развитием буллезно-язвенного процесса

2. По степени и глубине поражения внутренней поверхности бедер

Диффузный эритематозный
дерматит



присоединение в дальнейшем
мошонки и пениса

Эритематозный буллезный
дерматит



присоединение тяжелого
поражения половых органов

3. По темпу развития глубокого процесса в легких

Позднее 4-х дней

Бронхит, бронхополит

Ранее 3-х - 4-х дней

Тяжелое течение трахеобронхита с
исходом в тяжелую ипритную пневмонию

4. По динамике изменения содержания лейкоцитов в периферической крови

Лейкоцитоз в пределах 10-20 тыс.
в течение 10-12 дней



сравнительно благоприятное
течение

Быстрая смена (на 2-3 день)
первичного лейкоцитоза лейкопенией



неблагоприятное течение. Возможен
смертельный исход на 3, 4, 7, 10 день

Механизм токсического действия иприта

1. Алкилирование нуклеиновых кислот:

- нарушение целостности полинуклеотидных цепей;
 - удаление оснований;
 - образование сшивок;
- депуринизация отдельных участков ДНК и РНК (точечные мутации);
- появление модифицированных нуклеотидов (появление вероятности ошибок при репликации и транскрипции);
- нарушение последовательности нуклеотидов в молекулах ДНК и РНК.

2. Алкилирование ферментов:

→ ингибирование регуляторных ферментов (например, гексокиназа) → угнетение внутриклеточного окисления на стадиях, предшествующих циклу Кребса.

Механизм токсического действия иприта

3. Радиомиметическое действие:

Замедление гидролиза иприта связано с наличием в плазме крови альбуминов:

1 молекула альбумина способна переносить 35 молекул иприта.

Промежуточный продукт гидролиза иприта сульфониевый ион со свободной валентностью.

Его биохимическую активность связывают с продуктами радиолиза воды.

- действие на кровь;
- на регенеративную способность всех тканей;
- угнетение иммуно-реактивных систем.

Патогенетическое лечение иpritных поражений

Местная противовоспалительная терапия

Предупреждение и устранение вторичной инфекции.

Смягчение и устранение явлений резорбции яда.

Серосодержащие препараты в терапии иpritных поражений:

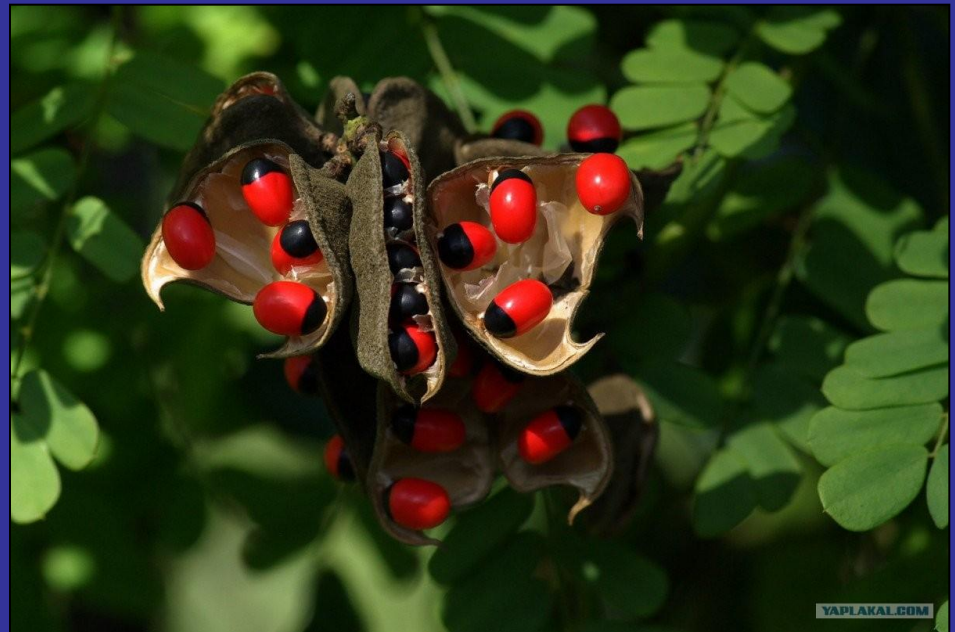
- тиосульфат Na 30% в/в 75 мл сразу (за 10 мин) по 25 мл через 1, 3, 5 ч
- смесь «тиоцит»: равные количества 30% тиосульфата (гипосульфата) Na + 5% цитрата Na
5 мл/кг, $V = 1$ мл/мин
- унитиол
5% 5-10 мл/сут в/в, в/м

•

Ингибиторы синтеза белка, не образующие аддукты ДНК и РНК

Полипептидные токсины высших растений - ингибиторы синтеза белка в клетках млекопитающих:

- абрин,
- модецин,
- кротин,
- рицин





Клещевина
(*Ricinus communis* L)

- Токсичность. Количество рицина в одном семени смертельно для ребенка. Для взрослого употребление 6 – 20 семян клещевины приводит к смерти.

Рицин. Токсичность

- Рицин - относится к классу лектинов - растительных гликопротеидов. Состоит из двух полипептидных цепей. Молекулярная масса А-цепи - 32000 дальтон. Молекулярная масса В-цепи равна 34000 дальтон.
- Рицин - белый, не имеющий запаха, легко диспергируемый в воздухе и растворимый в воде порошок, малоустойчив в водных растворах и при хранении постепенно теряет токсичность.
- Рицин токсичен для большинства видов теплокровных животных. 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 рицин не оказывает токсического действия.

Механизм действия РИЦИНА

- Основной “точкой приложения” А-цепи рицина являются рибосомы, а именно их 60-S (большие) субъединицы.
- Рибосомы связываются с рибосомами в той их области, где указанные активные молекулы взаимодействуют с факторами элонгации (ФЭ-1 и ФЭ-2). В результате удлинение формируемых на рибосомах полипептидных цепей прекращается - нарушается синтез белка в клетке и она погибает.
- Рибосомы инактивируют эндогенные ингибиторы протеолиза в клетках, тем самым активируя протеолитические процессы, что ведёт к разрушению клеточных белков и в конечном итоге к гибели клеток.
- Рибосомы, активируют Т-киллеры и другие фагоцитирующие элементы иммунной системы, что также приводит к клеточной гибели.

Поражение рицином:
скрытый период действия - несколько часов.

Признаки поражения - расстройство функций почек и печени, кровавый понос, разрушение мембран эритроцитов, поражение центральной нервной системы, проявляющееся в судорожных эффектах.

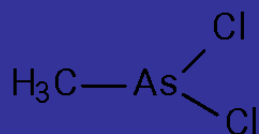
Для рицина характерно волновое развитие отравления с эпизодическими состояниями мнимого благополучия пораженных.

Для человека LD_{50} - составляет 0.3 мг/кг (перорально).

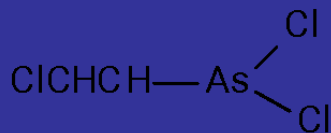
Время наступления смерти зависит от дозы ($1LD_{50}$ - 7 суток ; $40 LD_{50}$ - 1 сутки).

По ингаляционной токсичности сопоставим с зарином.

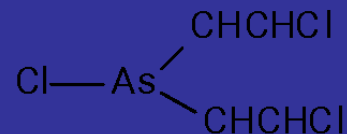
Соединения мышьяка



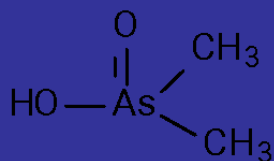
метилдихлорарсин



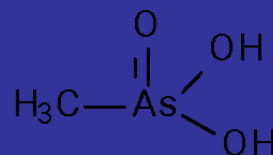
люизит



дихлорвинилхлорарсин



диметиларсиновая (какодиловая)
кислота



метиларсоновая кислота

Люизит

Люизит синтезирован в 1917 г. американским химиком Льюисом и независимо от него немецким химиком Виландом.

Свежеперегнанный 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 $+196,40^{\circ}\text{C}$, температура замерзания $-44,70^{\circ}\text{C}$. Относительная плотность паров люизита по воздуху равна 7,2.

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%).

Химические свойства люизита

1. Растворившийся в воде люизит быстро гидролизуется с образованием хлорвиниларсеноксида, уступающего по токсичности исходному агенту. Слабые щелочи ускоряют гидролиз.

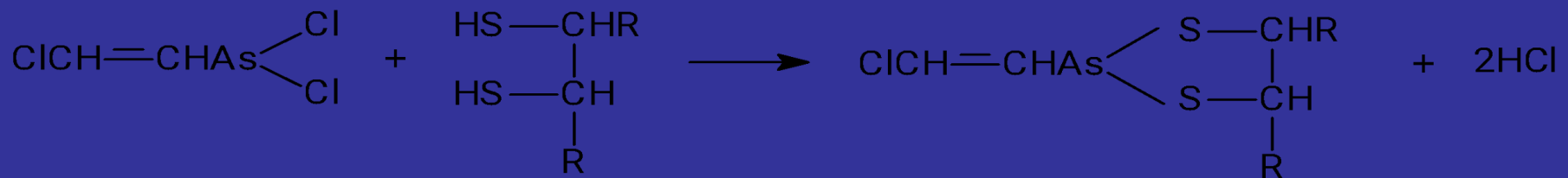
2. Люизит легко окисляется всеми окислителями (йодом, перекисью водорода, хлораминами и т.д.) с образованием малотоксичной хлорвинилмышьяковой кислоты.

3. Люизит взаимодействует с сероводородом с образованием сульфидов мышьяка:

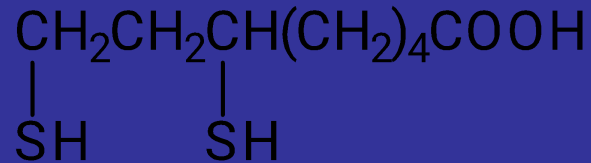


Механизм токсического действия ЛЮИЗИТА

- При взаимодействии люизита с монотиолами образуются малопрочные, легко гидролизуемые соединения.
- При взаимодействии люизита с молекулами, в которых две тиоловые группы расположены рядом (в положении 1,2, либо - 1,3) образуются прочные, не поддающиеся гидролизу циклические соединения:



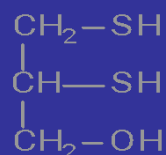
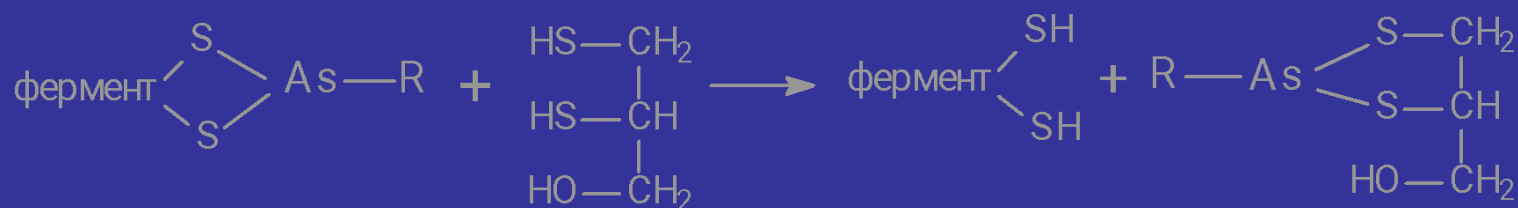
Люизит активно связывается с липоевой кислотой



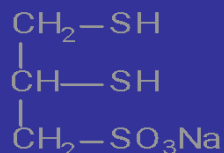
Липоевая кислота является коэнзимом пируватоксидазного ферментного комплекса, регулирующего превращение пировиноградной кислоты (конечного продукта гликолиза) в активную форму уксусной кислоты (ацетил КоА), утилизируемую циклом Кребса.

В результате в крови и тканях накапливается пировиноградная кислота (ацидоз), блокируется цикл трикарбоновых кислот - нарушаются процессы энергетического обмена в клетках различных органов.

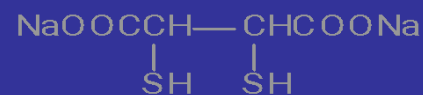
Комплексообразователи из групп ди- и монотиолов



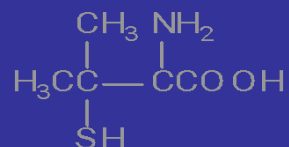
димеркаптопропанол



унитиол



димеркаптосукцина



d-пенициламин