

**ФГБОУ ВО ИвГМУ Минздрава России
Кафедра безопасности жизнедеятельности и
медицины чрезвычайных ситуаций**

**ЛЕКЦИЯ
по медицине чрезвычайных ситуаций для студентов
6 курса лечебного, педиатрического факультетов и 5 курса стоматологи-
ческого факультета**

**Тема № 1.4 «Токсичные химические вещества цитотоксического
действия»**

Утверждено на методическом заседании кафедры
БЖ и МЧС
(протокол № _____ от « ____ » _____ 2025 г.

Иваново 2025

I. УЧЕБНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Введение
2. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления
3. Тиоловые яды
4. Токсичные модификаторы пластического обмена

II. ВРЕМЯ – 45 минут

III. ЛИТЕРАТУРА

1. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под ред. С.А.Куценко.- СПб.: Фолиант, 2004.- 526 с.
2. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / Под ред. И.С.Бадюгина.- М.: Воениздат, 1992.- 336 с.
3. Военная токсикология и медицинская защита от ядерного и химического оружия: Учебник / Под ред. В.В.Жеглова.- М.: Воениздат, 1992.- 368 с.
4. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия.- Л.: Медицина, 1986.- 356 с.
5. Лужников Е.А. Клиническая токсикология.- М.: Медицина, 1994.-
6. Указания по военной токсикологии / Под ред. И.М.Чижа.- М.: Воениздат, 2000.- 298 с.

IV.ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ:

1. Ознакомить студентов с отравляющими и высокотоксичными веществами цитотоксического действия, дать их классификацию.
2. Охарактеризовать физико-химические и токсикологические свойства различных групп веществ цитотоксического действия.
3. Ознакомить студентов с методами профилактики поражений, принципами оказания неотложной помощи и вопросами медицинской защиты от поражений ОВТВ цитотоксического действия.

V.РАСЧЕТ ВРЕМЕНИ

№ п/п	Содержание занятия	Время, мин.
I	Вступительная часть	5 мин.
II	Основная часть	
	Вопросы лекции	
	Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления	15 мин.
	Тиоловые яды	15 мин.
	Токсичные модификаторы пластического обмена	5 мин.
III	Заключительная часть	5 мин.

VI. ТЕХНИЧЕСКОЕ ОСНАЩЕНИЕ

- Мультимедийный плеер
- Презентации к лекции

Введение

Практически любая тяжелая интоксикация в той или иной степени вызывает поражение клеток различных типов. При этом могут возникать функциональные или грубые структурные изменения клеточных мембран, внутриклеточных структур, нарушения генетического аппарата, процессов синтеза белка и других видов пластического обмена. Зачастую повреждения носят вторичный характер, когда изменения в клетках органов и тканей происходят за счет нарушения токсикантами или их метаболитами гемодинамики, газообмена, pH среды, ионного состава и т.д. Вместе с тем существуют вещества, цитотоксическое действие которых обусловлено прямой атакой ксенобиотика на структурные элементы клетки и является основным в форме развития токсического процесса. Такие вещества можно отнести к группе цитотоксикантов.

Наиболее токсическими представителями этой группы являются:

1.Металлы:

- мышьяк, ртуть и др.

2.Элементоорганические соединения

- сероорганические (сернистый иприт)
- азотоорганические (азотистый иприт)
- мышьякорганические (арсины)
- органические окиси и перекиси (этиленоксид и др.)

3.Галогенизированные полициклические ароматические углеводороды

- диоксины, бензофураны, бифенилы и др.

4.Сложные гетероциклические соединения

- офлатоксины, трихотеценовые микотоксины, аманицин и др.

5.Белковые токсины

- рицин и др.

Для военной токсикологии особый интерес представляют вещества, способные в экстремальных ситуациях вызывать массовые санитарные потери. Это ОВ кожно-нарывного действия (иприт, люизит), некоторые промышленные агенты (соединения мышьяка ртуты и т.д.), фитотоксиканты и пестициды и их токсичные примеси (диоксин), а также некоторые другие соединения.

Общим в действии ОВТВ этой группы на организм являются:

- медленное, постепенное развитие острой интоксикации (продолжительный скрытый период)
- изменения со стороны всех органов и тканей (как на месте аппликации, так и в результате резорбтивного действия), с которыми токсикант или продукты его метаболизма в силу особенностей токсикокинетики способны непосредственно взаимодействовать.

Основными формами нарушений со стороны органов и систем, вовлеченных в токсический процесс, являются:

- а) воспалительно-некротические изменения,
- б) угнетение процессов клеточного деления,
- в) глубокие расстройства функции внутренних органов.

Вместе с тем, поражения различными цитотоксикантами имеют и свою специфику течения токсического процесса. Эти специфические особенности

обусловлены механизмом действия токсиканта. Основные ОВТВ данного класса в соответствии с особенностями механизма действия можно отнести к одной из следующих групп:

1. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления: сернистый иприт, азотистый иприт, рицин.
2. Тиоловые яды: мышьяк, люизит.
3. Токсичные модификаторы пластического обмена: галогенизированные диоксины, бифенилы.

Вопрос 1. Ингибиторы синтеза белка и клеточного деления

В основе нарушения процессов синтеза белка, клеточного деления и передачи наследственной информации лежит повреждение токсикантами молекул ДНК, РНК и ферментов, участвующих в их синтезе и репарации.

Условно эти вещества можно подразделить на две группы. Представители первой группы – яды, образующие в клетках организма прочные ковалентные связи с азотистыми основаниями нуклеиновых кислот вызывая нарушение конформационной структуры и угнетение функции ДНК. Среди ОВТВ – это прежде всего сернистый и азотистый иприты и их аналоги. При изучении структуры ДНК пораженных ипритом выявляли характерные комплексы состоящие из фрагмента яда (алкильные радикалы) и пуриновых оснований. Они образовывались в результате замещения атома водорода в молекуле ДНК на фрагмент молекулы токсиканта его алкильной группировки – реакция алкилирования. Такие комплексы получили название аддукты, а яды – алкилирующие.

Последствия повреждения ДНК зависят от дозы токсиканта: это могут быть сшивки, перекрестные связи, односторонние и двусторонние разрывы. Высокие дозы вызывают цитостатический эффект, сопровождающийся гибелью пула делящихся клеток, дистрофические изменения в клетках, более низкие – канцерогенное и тератогенное действие.

Помимо нуклеиновых кислот алкилирующие яды способны взаимодействовать с белками (в том числе ферментами), пептидами, и молекулами другого строения. Поэтому механизм их токсического действия сложен и не ограничивается повреждением только генетического аппарата клеток.

Соединения другой группы действуют на этапах транскрипции (считывания информации с молекулы ДНК и «записи» ее на информационную РНК) и трансляции (синтеза белка на рибосомах по информационной РНК) генетической информации. Поэтому основное проявление действия таких токсикантов – нарушение синтеза белка.

1.1. Иприты

Иприт, попадая на кожные покровы, быстро всасывается через кожу (слизистые) и уже через 10 минут обнаруживается в крови, максимум концентрации в крови обнаруживается через 1 час. В водной среде иприт быстро инактивируется, но в крови гидролиза не происходит.

Дело в том, что иприт связывается с альбумином (обратимая фиксация в гидрофобных полостях альбумина) и в таком виде доставляется к тканям. В какой-то степени ускорить процесс гидролиза иприта могут слабые концентрации сульфадимезина, аспирина, мефеналиновой кислоты, очевидно за счет изменения конформационных свойств альбумина.

В тканях организма наибольшая концентрация иприта создается в легких, затем в ЦНС (примерно в 10 раз меньше) и еще меньше в печени, почках. Считают, что такое распределение обусловлено большим сродством иприта к соединительной ткани, а высокая концентрация в ЦНС объясняется липидофильностью.

Развитие общетоксических явлений при резорбтивном поражении обусловлено:

- непосредственным действием яда, либо продуктов его метаболизма на клетки;
- действием вторичных факторов, опосредованных через нервную и эндокринную систему, а также обусловленных массовым поступлением в кровоток продуктов распада тканей.

Основную роль в развитии интоксикации играет поражение тканей, клетки которых обладают высоким уровнем митотической активности (лимфоидная ткань, гемопоэтический аппарат, слизистые пищеварительного тракта). Иприт действует на процессы митоза только, в интермитетической фазе, перед профазой. Среди всех аминокислотных остатков иприт, обладает наибольшим сродством с гуанином, хотя сшивка идет и по цитозину и аденину. Там, где поражается ДНК, имеем нарушения наследственных свойств, а где РНК - нарушение структуры.

Кроме алкилирования нуклеиновых кислот иприт действует на сульфгидрильные группы, а также амино, карбоксильные группировки белков - полиэнзиматический яд.

В первую очередь угнетаются дыхательные ферменты и происходит разобщение между окислением и фосфорилированием (причина резкого: снижения физической работоспособности). Угнетение других ферментных систем приводит к полной дезорганизации метаболических процессов клетки; вот почему не удается выявить каких-либо специфических изменений, которыми можно было бы объяснить механизм действия яда.

Иприт относится к ядам политропного типа действия, способного, вмешиваясь в разнообразные процессы метаболизма на различных уровнях:

- блокируют все ступени передачи генетической информации в клетке, начиная с репликации ДНК и кончая синтезом белка;

- влияет на энергетические процессы клетки;
- взаимодействует с компонентами мембран, нарушая транспорт ионов органических веществ, разобщая окисление - фосфорилирование.

Нагромождение перечисленных элементов нарушения процессов жизнедеятельности клетки, их взаимодействующее влияние, определяют чрезвычайную сложность выявления какого-либо звена, являющегося главным в цепи регистрируемых нарушений, которое может быть положено в основу создания средств эффективной терапии резорбтивного действия иприта.

1.1.2 Клинические проявления при резорбтивном действии иприта

Для резорбтивного действия сернистого, иприта наиболее типичной следует считать форму, завершающуюся на 4-8 сутки, либо гибелью, либо выздоровлением. Течение этой формы:

- первичные нейро-рефлекторные реакции;
- латентный период интоксикации (до нескольких суток);
- стадия выраженных клинических проявлений интоксикации, развивается на 3-4 сутки, когда на фоне нарастающей слабости, адинамии, потери веса развиваются следующие клинические синдромы:

1. Специфические:

- а) миелодепрессии,
- б) иммунодепрессии,
- в) диспептический,
- г) нарушения репродуктивной функции.

2. Относительно специфические:

- а) нейротоксический,
- б) гепатоксический,
- в) панкреатоксический,
- г) кардиотоксический,
- д) поражения легких,
- е) канцерогенное, тератогенное действие и ряд других синдромов.

Рассмотрим наиболее значимые клинические синдромы - миелодепрессии и иммунодепрессии. В развитии миелодепрессивного синдрома выделяют следующие фазы патологического процесса в системе крови:

I фаза опустошение наступает после отравления и в основном завершается к концу 1-х суток. Обусловлена торможением митотической активности и гибелью молодых гемопоэтических элементов.

II фаза опустошения (1-3 сутки после отравления) определяется интенсивным выбросом в периферическую кровь зрелых форм, протекающих на фоне резкого снижения, либо полного прекращения их продукции костным мозгом.

III фаза восстановления начинается на фоне II фазы опустошения и характеризуется пролиферацией молодых кроветворных клеток.

II фаза восстановления начинается с 5-6 суток после аппликации яда и обусловлена ускорением процессов созревания (с 6 по 14 суток костный мозг обычно восстанавливается).

Такое мощное восстановление существенно отличает ипритную, интоксикацию от ОЛБ объясняется это тем, что при интоксикации ипритом в организме образуются гуморальные факторы, обладающие способностью индуцировать, выброс зрелых лейкоцитов из костного мозга, стимулировать пролиферативную активность молодых кроветворных клеток. При ОЛБ, наоборот, образуются ингибиторы лейкопоэза.

Различают 3 формы патологического процесса на высоте интоксикации:

а) компенсированная гипоплазия костного мозга (лейкоцитов $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитов 20%);

б) некомпенсированная гипоплазия (лейкоцитов $1,5 \cdot 2,5 \cdot 10^9/\text{л}$)

в) некомпенсированная атипическая форма (лейкоцитов $0,5-1,5 \cdot 10^9/\text{л}$)

Форма а), как правило, заканчивается благоприятно для пораненного; форма б) - исход во многом зависит от проводимой терапии; форма в) - заканчивается обычно летальным исходом.

Синдром иммунодепрессии клинически проявляется:

а) развитием бактериальной инфекции (обычно грамотрицательная микрофлора);

б) присоединением грибковой инфекции на фоне лечения антибиотиками;

в) возможным появлением вирусной инфекции.

«Скачок» инфекционных осложнений наблюдается при содержании гранулоцитов с 2000 до 1000.

Диагностика иммунодепрессии основывается на оценке клеточного гуморального и «неспецифического» иммунитета. С этой целью предлагаются следующие тесты:

Характеристика Т-системы

а) количество Т-лимфоцитов (реакция розеткообразования - эритроциты барана);

б) количество активных Т-Л (тоже, но без предварительной инкубации);

в) Тх/Тс - тест с теofilлином (блокирует Тс);

г) реакция БТЛ;

д) реакция ТМЛ;

е) реакция ГЗТ.

Характеристика В-системы

Количество В-лимфоцитов (роzetкообразование с эритроцитами мыши) количество В-л, имеющих « »; определение М, , А

Оценка неспецифической резистентности:

а) НСТ - тест - антимикробная активность нейтрофилов;

б) лизосомально-катионный тест;

в) исследование фагоцитарной реакции;

г) определение титра комплемента по 50% гемолизу.

1.1.3 Общие принципы терапии и оказания медицинской помощи пораженным в очагах и на войсковых этапах медицинской эвакуации

Специфическая терапия

- Тиосульфат натрия (химический антидот, но не связывается с ипритом, находящимся в альбумине);
- меркаптоэтиламинопроизводные пириимидина (К-30) – узкая терапевтическая широта, малая устойчивость;
- галоидалканы - конкурируют за место, в альбумине, но нужно создавать избыточные концентрации;
- нуклеонат натрия - через 1,5-2 часа профилактического эффекта нет.

Лечение миелодепрессии

- Глюкокортикоиды (15-25 мг/с);
- нуклеонат натрия 5% - 5,0;
- тезан;
- зимозан;
- спленин, витамины, адаптогены,
- лейкоген;
- пентоксил 0,2;
- гемалин;

При тромбоцитопении:

- батиол 0,02;
- серотонина адипинат 1% - 1,0;
- амизил 0,001;
- дицинон 0,5;

При геморрагическом синдроме:

- р-р викасола 1%-1,0;
- р-р аминокaproновой кислоты 5%;
- фибриноген 1-2 гр. в/в.,

Иммунномодуляция

- левамизол - (восстанавливает Т-лимфоциты);
- диуцифон - (то же + Л К и НК);
- тактивин - активизирует предшественников Т-киллеров;
- тимарин - усиливает хелперную активность и фагоцитов;
- тимопозтин - действует на коммутированные клетки;
- зиксорин, катерген и др.

Объем медицинской помощи на этапах медицинской эвакуации

Первая помощь

- надевание противогаза в порядке взаимопомощи после обработки глаз водой из фляги и лица ИПП-8(9);
- частичная санитарная обработка с помощью Ш111-8(9);

- «беззондовое» промывание желудка вне зоны заражения при пероральном заражении.

Первичная медико-санитарная доврачебная помощь в очаге поражения

Обработка глаз унитиолом при поражении люизитом; ЧСО с использованием ИПП и групповых средств дегазации; дача сорбента внутрь при пероральном заражении.

Первичная медико-санитарная врачебная помощь

Неотложные мероприятия: ЧСО со сменой белья (по возможности); р-р унитиола 5% 5-10 мл ц/к или в/м;

повязка с 1-2% р-ром хлорамина на пораженные участки кожи; промывание глаз 0,5% р-ром хлорамина;

промывание желудка р-ром KM11O4 и дача сорбента при пероральном заражении; при поражении глаз - применение глазных мазей (5% левомецетиновая 30% унитиоловая).

Мероприятия, которые могут быть отсрочены: полоскание рта и промывание носа 2% р-ром соды; темные очки или защитные козырьки.

Первичная специализированная медицинская помощь

Неотложные мероприятия:

- ЧСО со сменой белья;
- назначение противозудных средств;
- при поражении люизитом - применение антидота по схеме: по 5 мл 5% р-ра унитиола в/м, в 1-ые сутки до 4-6 раз, на 2-ые сутки - 2-8 раза, на 4-5 сутки - по 1 разу ежедневно;
- при поражении глаз - повторное закладывание глазных мазей.

Мероприятия, которые могут быть отсрочены:

- при ипритных эриматозных поражениях кожи - наложение влажновысыхающих повязок (3% р-р борной кислоты или фурацилина 1:5000);
- при буллезных дерматитах - асептическое вскрытие пузырей и наложение влажно - асыхающих повязок;
- при кожном зуде - обтирание кожи 1% спиртовым раствором ментола и димедрола;
- при токсических ларенготрахеитах - масляные и щелочные ингаляции; полная санитарная обработка;
- введение антибиотиков при поражении дыхательных путей;
- переливание крови при тяжелых поражениях.

1.2. Рицин

Рицин – белок растительного происхождения, относится к классу пектинов – гликопротеидов. В большом количестве содержится в бобах клещевины обыкновенной (*Ricinus communis*), откуда его извлекают методом экстракции. Состоит из двух полипептидных цепей, соединенных дисульфидной связью

(цепь А состоит из 265 аминокислот, ее молекулярная масса – 32 тыс. дальтон, цепь В состоит из 260 аминокислот, молекулярная масса – 34 тыс. дальтон).

Очищенный рицин представляет собой белый порошок, не имеющий запаха, хорошо растворимый в воде и легко диспергируемый в воздухе. Смертельная доза при приеме через рот 0,3 мг/кг массы тела. При ингаляции мелко-дисперстного аэрозоля его токсичность значительно выше. Через неповрежденную кожу рицин не проникает.

1.2.1 Токсикодинамика

Вещество легко проникает в организм через органы дыхания, слизистую ЖКТ, повреждая их клеточные структуры. Током крови распределяется в организме, фиксируясь на поверхности эритроцитов, клеток эндотелия, других органов и тканей. Время пребывания несвязанного токсина в крови не превышает нескольких минут.

1.2.2 Механизм токсического действия

Рицин, фиксируется на мембранах клеток различных органов и тканей. Проникновение в клетку осуществляется путем эндоцитоза. Внутри клетки молекула токсина разрушается с высвобождением А-цепи, которая и оказывает повреждающее действие.

Основной “точкой приложения” А-цепи рицина являются рибосомы (60-S большие субъединицы). Как известно, на рибосомах осуществляется синтез полипептидных цепей по матрице информационной РНК согласно генетическому коду. Рицин связывается с рибосомами в той области, где содержатся белковые фракции элонгации (удлинения) полипептидных цепей. В результате прекращается удлинение формируемых на рибосомах полипептидных цепей – нарушается синтез белка в клетке и она погибает.

Действие рицина не ограничивается данным механизмом. Яд так же “выводит из строя” эндогенные ингибиторы протеолиза, активирует протеолитические процессы, инициируя разрушение клеточных белков, что приводит к гибели клетки.

1.2.3 Основные проявления интоксикации

Сведения о токсическом действии рицина скудны. Это случаи отравления людей клещевинной, а так же эксперименты на лабораторных животных.

Признаки поражения наблюдаются, как правило, не раньше, чем через одни – трое суток после попадания вещества в организм. Проявления интоксикации складываются из картины местного и резорбтивного действия, в основе которого лежат цитотоксический и цитостатический эффекты, нарушение клеточного метаболизма.

При употреблении семян клещевины через 10-12 часов или позже появляются признаки сильного раздражения желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, сильные боли в животе, профузный понос (часто с кровью). Развиваются лихорадка, головная боль, цианоз кожных покровов, артериальное давление падает, пульс частый, слабого наполнения. В крайне тяжелых случаях интоксикации на вторые – третьи сутки наблюдаются судорожный синдром, признаки токсического поражения печени (желтуха), почек (альбуминурия, гематурия, анурия), лихорадка. Летальный исход наступает, как правило, на 2-7 сутки. У отравленных наблюдаются выраженные нарушения проницаемости сосудов, изменения со стороны системы крови, умеренный отек легких, мозга, асцит, плеврит, кровоизлияния во внутренние органы, деструктивные изменения в печени, почках, миокарде. В основе нарушения сосудистой проницаемости лежат повреждения эндотелиальных клеток, а также деструктивные изменения стенки сосудов.

Помощь пораженным оказывается по общим правилам с использованием этиотропных и патогенетических средств терапии состояний, развивающихся после воздействия яда (вопросы лекции “Основные принципы оказания первой, доврачебной и врачебной помощи при острых отравлениях”). Специальные средства медицинской защиты отсутствуют.

Вопрос 2. Тиоловые яды

К тиоловым ядам относятся вещества, в основе механизма токсического действия которых лежит **способность связываться с сульфгидрильными группами**, входящими в структуру биомолекул. Образование комплекса токсиканта с SH-группами биомолекул сопровождается их повреждением, нарушением функции, что и инициирует развитие токсического процесса. “Мишенями” тиоловых ядов могут быть структурные белки, ферменты, нуклеиновые кислоты, гормоны и т.д. В организме более 50 ферментов имеют в своем составе SH-группы. Рибосомы содержат около 120 сульфгидрильных групп, причем более половины из них имеют функциональное значения, участвуя в биосинтезе белка. Такие гормоны как инсулин и глюкагон также содержат сульфгидрильные группы.

Сродство различных тиоловых ядов к разным биомолекулам, содержащим SH-группы неодинаково, неодинакова и токсикокинетика ядов. Этим объясняются различия токсичности веществ и особенности течения токсического процесса.

К числу тиоловых ядов прежде всего относятся металлы: мышьяк, ртуть, цинк, хром, никель, кадмий и их соединения. Наибольший интерес для военной медицины представляют соединения мышьяка.

2.1. Соединения мышьяка

К настоящему времени синтезировано более 6 тыс. неорганических и органических соединений мышьяка. Они широко используются в медицине, в качестве инсектицидов и гербицидов, консервантов древесины, осушителей в производстве изделий из хлопка. В Японии в 1972 году более 12 тыс. детей получили отравление консервированным молоком, зараженным мышьяком, из них 130 человек погибли.

Мышьяк (As) – металлоид, в природе встречается в виде минералов, примесей к рудам различных металлов. Химически активен, способен взаимодействовать с углеродом, водородом, кислородом, хлором, серой с образованием многочисленных соединений.

По особенностям строения и биологической активности соединения мышьяка подразделяются на три основные группы:

- А) Неорганические соединения (арсенит натрия);
- Б) Органические соединения (люизит);
- В) Арсин (AsH_3).

В соединениях мышьяк может находиться в трех- и пятивалентном состоянии. В группе неорганических соединений наибольшую опасность представляют триоксид мышьяка (As_2O_5), мышьяковистая кислота (HAsO_2) и ее соли (арсенит натрия). Токсичность неорганических соединений зависит от способности растворяться в воде. Так, водорастворимый арсенит натрия в 10 раз более токсичен, чем хуже растворимый оксид.

2.1.1. Арсенит натрия (NaAsO_2)

Белый порошок, умеренно растворимый в воде. Стоек при хранении. Смертельная доза при приеме через рот 30-120 мг.

Токсикокинетика

После поступления в кровь вещество довольно быстро перераспределяется в органы и ткани. Наибольшее его количество определяется в печени, почках, коже (позднее и в ее придатках – ногтях, волосах), легких и селезенке. Металл проникает через гемато-энцефалический барьер в малых концентрациях.

В большинстве органов содержание металла быстро падает (за 48 часов – в 10-60 раз). Исключение составляет кожа и ее придатки, что объясняется большим содержанием в коже белков, имеющих сульфгидрильные группы (кератина), с которыми мышьяк образует прочный комплекс. Детоксикация мышьяка осуществляется реакцией метилирования. Из организма выводится главным образом через почки.

Основные проявления острой интоксикации

Чаще первые симптомы отравления проявляются через полчаса-час после приема яда. Вначале возникают признаки тяжелого гастрита с постепенным развитием клинической картины, напоминающей холеру. Основные симптомы поражения: чесночный или металлический привкус во рту, сухость и жжение полости рта, сильная жажда, тошнота, рвота, боли в животе. Если в течение нескольких часов рвота не прекращается, в рвотных массах появляются следы крови. Через несколько часов (до суток) присоединяется понос, гематомезис. Развивается обезвоживание организма: гиповолемия, падение артериального давления, нарушение водно-электролитного баланса. Сознание спутано, появляется делирий, возникают судороги. В основе данных проявлений лежит местное поражение слизистой ЖКТ (по типу химического ожога) а также повреждения эндотелиальных клеток и деструктивные изменения сосудистой стенки с выраженным нарушением проницаемости (AS – сосудистый яд).

В крови выявляется лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Характерна олигурия с протеинурией, а через 2-3 суток и с гематурией. Возможно развитие гемолиза, острой почечной недостаточности. Отдаленные последствия смертельной интоксикации: жировое перерождение печени, отсроченная нейропатия.

Специфические противоядия мышьяка

Защитными свойствами обладают соединения, имеющие в своем составе одну сульфгидрильную группу (монотиолы): цистин, цистеин, ацетилцистеин и др. Более эффективной антидотной терапией является назначение дитиольных соединений – веществ, образующих прочные циклические комплексы с мышьяком. Это такие соединения как БАЛ (Британский антилюизит) и унитиол.

Более подробно вопрос антидотной терапии мы рассмотрим на практическом занятии.

2.2. Люизит

2.2.1 Механизм токсического действия

Люизит ($C_1\text{SH} = \text{SH As CL}$), как производное мышьяка является чрезвычайно токсичным и обладает высокой биохимической активностью. Проникая в ткани, люизит вступает во взаимодействие с тиоловыми (SH-) группами ферментов, вызывая их инактивацию (тиоловый яд). В результате значительного повреждения обмена веществ происходит развитие воспалительно-некротических изменений в тканях.

Взаимодействием с сульфгидрильными группами объясняется и общетоксическое действие люизита. Наиболее подвержены воздействию ферменты которые содержат несколько тиоловых групп, такие как карбоксилаза и липоевая кисло-

та. Липоевая кислота является кофактором пируватоксидазы. В результате угнетения люизитом пируватоксидазной системы в организме происходит накопление пировиноградной кислоты и задержка на промежуточных стадиях процессов гликолиза, деаминации и окисления жиров. Возникающие в углеводном, белковом и жировом обмене нарушения ведут к многочисленным патологическим явлениям.

Люизит, как и другие соединения трехвалентного мышьяка, является сосудистым ядом. Он вызывает паралич сосудодвигательного центра, парез мелких сосудов (артериол и капилляров), что приводит к снижению АД, развитию коллапса, застою крови во внутренних органах. Под действием люизита повышается проницаемость сосудистых стенок, что приводит к выходу сосудистой жидкости в ткани и полости: При тяжелых поражениях может произойти развитие отека легких, гидроторакса, гидроперикарда.

2.2.2 Клиника и диагностика поражения люизитом

Поражение кожи

Люизит в капельно-жидком состоянии быстро проникает через кожу (в течение 3-5 мин). Скрытый период практически отсутствует. Сразу появляются жжение и боль.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика поражений кожи ипритом и люизитом

Характер действия ОВ	Иприт	Люизит
Время всасывания	20-30 мин	3-5 мин
Объективные симптомы	Нет	Боль, жжение
Скрытый период	4-12 часов	Нет
Эритема	Неяркая, неотечная, малоблезненная, сопровождается зудом	Яркая, отечная, выступает над здоровой кожей, болезненная
Пузыри	через 24 ч., сначала мелкие, по краю эритемы в виде ожерелья содержимое - янтарно-желтого цвета	через 12-13 ч., единичные, крупные, с толстой стенкой, содержимое мутное
Язва	Дно язвы бледное, края - неровные, «фестончатые»	Дно ярко-красное с мелкоточечными кровоизлияниями, язва глубокая
Максимум воспалительных изменений	Через 10-12 дней	Через 2 дня
Положительность течения	6-8 недель	2-3 недели
Пигментация вокруг поражения	Стойкая	Нет

В зависимости от дозы люизита, попавшей на кожу, могут возникнуть три формы поражения (эритематозная, везикулезно-буллезная и язвенно-некротическая).

Эритематозные формы характеризуются яркой воспалительной реакцией со значительной экссудацией, заживление - 2-3 дня.

Буллезные формы - пузыри резко напряжены, содержимое их мутное, окружающая кожа отечна, выражен болевой синдром. Заживление наступает в среднем через 8-15 дней.

Поражение глаз

Развивается без скрытого периода. В момент контакта появляются жжение, боль, слезотечение.

Легкая степень : характеризуется явлениями катарального конъюнктивита, воспалительные процессы незначительны. Выздоровление через 1-3 суток.

Средняя степень: быстрое развитие отека конъюнктивы и век. Диффузная гиперемия слизистой, наличие кровоизлияний. Развивается гнойный конъюнктивит. Выздоровление через 2-3 недели.

При тяжелом поражении в воспалительный процесс вовлекается и роговая оболочка (кератоконъюнктивит). Выздоровление наступает через 3-4 недели.

При попадании в глаза люизита в капельно-жидком виде быстро развиваются крайняя степень отека, помутнение роговицы, появление язв на роговице, слизистой оболочке век. Процессу некротизации, кроме роговицы, подвергаются слизистая оболочка, подслизистая, клетчатка и мышцы глаза.

Поражение органов дыхания

Люизит уже в низких концентрациях оказывает выраженное раздражающее действие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, Наблюдаются першение в горле, появляются чихание, кашель, слюнотечение.

Легкая степень: гиперемия слизистых зева, гортани, носа и их отечность. При прекращении контакта с ОВ все эти явления довольно быстро исчезают.

Средняя степень: развивается трахеобронхит с выраженным болевым синдромом. Наблюдается кровоизлияния в слизистых оболочках и значительная отечность.

Тяжелая степень: наряду с резким раздражением и воспалительно-некротическими процессами в области гортани, трахеи и бронхов происходит быстрое и интенсивное развитие токсического отека легких.

Резорбтивное действие

Клинические проявления возникают через несколько часов после отравления (общая слабость, головная боль, беспокойство, потеря аппетита, иногда рвота).

В более тяжелых случаях:

Первоначальное возбуждение сменяется резким угнетением ЦНС;

- острая сердечно-сосудистая недостаточность;
 - явление остро развивающегося отека легких (даже при попадании люизита на кожу);
 - сгущение крови, увеличение количества эритроцитов и гемоглобина, лейкоцитоз;
 - нарушение обмена веществ (особенно страдает углеводный обмен);
- в более поздние сроки – перерождение паренхиматозных органов.

Вопрос 3. Токсичные модификаторы пластического обмена

К данной группе ОВТВ принадлежат полигалогенизированные ароматические углеводороды (ПАЛ), наибольший интерес среди которых представляет диоксин и диоксиноподобные вещества. Вероятность острого поражения диоксинами в ходе военных конфликтов невелика, но их высокая токсичность, стойкость в окружающей среде, способность к длительной кумуляции, особенности токсического процесса представляют особый интерес для военных специалистов.

Синтезировано около тысячи различных соединений диоксинов. Они также могут образовываться при сжигании различных химических продуктов (горение мусорных свалок), лесных пожарах, содержаться в выбросах металлургической промышленности, при производстве некоторых видов пестицидов.

3.1. Диоксин

Представляет собой кристаллическое вещество. Температура кипения 305°C. Хорошо растворяется в органических растворителях, в воде нерастворим. Обладает необычайной стойкостью. Период полужизни из почвы составляет около десяти лет. В донных отложениях стоячих водоемов сохраняется десятки лет. Яд отнесен к числу “суперэкоотоксикантов”. Токсодоза (DL₅₀) составляет менее 70 мкг/кг массы тела.

Основные пути поступления в организм – с зараженной пищей и ингаляционно (диоксин в форме аэрозоля). Током крови вещество разносится по органам и тканям. Значительная часть кумулируется в богатых липидами тканях. Период полувыведения диоксина из организма – 5-7 лет.

Вещество медленно метаболизирует в организме при участии цитохром-Р-450-зависимых оксидаз. Диоксин существенно ускоряет метаболизм различных ксенобиотиков, являясь мощным индуктором микросомальных ферментов. С этим свойством вещества связывают механизм его токсического действия.

Известно, что в норме ксенобиотики, поступая в организм и проникая в клетки тканей вступают во взаимодействие с определенными цитозольными белками. Эти белки выполняют роль регуляторов активности генов, отвечающих за синтез ферментов. Реакция взаимодействия ксенобиотика и белка носит ти-

поспецифический характер и завершается образованием комплекса. В таком состоянии вещество мигрирует в ядро клетки, где комплекс воздействует на гены ДНК, активируя синтез того или иного фермента. Начинается ферментативная реакция – I фаза детоксикации ксенобиотика. Индукция активности определенного локуса ДНК предполагает синтез дополнительного количества соответствующего фермента в органах и тканях.