

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

**Для студентов 6 курса лечебного
факультета по «Медицине
чрезвычайных ситуаций»**

Вопросы

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

Введение

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, аманитин и др.

5. **Белковые токсины:** рицин и др.

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.



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.

**Вопрос 1. Ингибиторы синтеза
белка и клеточного деления**

Условно ингибиторы синтеза белка и клеточного деления 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.

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.



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.

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 липофильностью.

Иприт относится к ядам политропного типа действия, способного, вмешиваться 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.



Иприт

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:

Миелодепрессии, иммунодепрессии, диспептический, нарушения репродуктивной функции.

2. Относительно специфические:

Нейротоксический, гепатоксический, панкреатоксический, кардиотоксический, поражения легких, канцерогенное, тератогенное действие и ряд других синдромов.

В развитии *миелодепрессивного синдрома* выделяют следующие фазы:

I фаза опустошения 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.

IV 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 $3,5 \times 10^9$ /л, лимфоцитов 20%);
- б) некомпенсированная гипоплазия (лейкоцитов $1,5 - 2,5 \cdot 10^9$ /л)
- в) некомпенсированная атипическая форма (лейкоцитов $0,5 - 1,5 \cdot 10^9$ /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.

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

Специфическая терапия

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

Лечение миелодепрессии

глюкокортикоиды (15-25 мг/с); нуклеонат натрия 5% - 5,0; тезан; 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.;

Иммуномодуляция

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



Объем медицинской помощи на этапах медицинской эвакуации

Первая помощь

1. Надевание противогаза в порядке взаимопомощи после обработки глаз водой из фляги и лица ИПП-8(9)
2. Частичная санитарная обработка с помощью ИПП-8(9)
3. «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 п/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 КМ11О4 и дача сорбента при пероральном заражении; при поражении глаз - применение глазных мазей (5% левомицетиновая 30% унитиоловая).

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



Рицин

Белок растительного происхождения, относится к классу пектинов – гликопротеидов. В большом количестве содержится в бобах клещевины обыкновенной (*Ricinus communis*), откуда его извлекают методом экстракции.

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 мелкодисперсного аэрозоля его токсичность значительно выше. Через неповрежденную кожу рицин не проникает.

Токсикодинамика

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.

Механизм токсического действия

Рицин, фиксируется на мембранах клеток различных органов и тканей.

Основной “точкой приложения” 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.

Основные проявления интоксикации

Сведения о токсическом действии рицина скудны. Это случаи отравления людей клещевиной, 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 (альбинурия, 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. Специальные средства медицинской защиты отсутствуют.

Вопрос 2. Тиоловые яды

Соединения мышьяка

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).

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 гематоэнцефалический 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. Развивается обезвоживание организма: падение АД, нарушение водно-электролитного баланса. Сознание спутано, напоминает делирий, возникают судороги. В основе данных проявлений лежит местное поражение слизистой ЖКТ (по типу химического ожога) и деструктивные изменения сосудистой стенки с выраженным нарушением проницаемости (AS – сосудистый яд).

Характерна олигурия с протеинурией, а через 2-3 суток и с гематурией. Возможно развитие гемолиза, острой почечной недостаточности. Отдаленные последствия несмертельной интоксикации: жировое перерождение печени.

Специфические противоядия мышьяка

Защитными свойствами обладают соединения, имеющие в своем составе одну сульфгидрильную группу (монотиолы): цистин, цистеин 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.



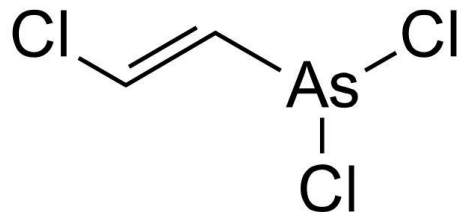
Люизит

Механизм токсического действия

Люизит как производное мышьяка является чрезвычайно токсичным и обладает высокой биохимической активностью. Проникая в ткани, люизит вступает во взаимодействие с тиоловыми группами ферментов, вызывая их инактивацию (тиоловый яд). В результате 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 кислота. В результате угнетения люизитом пироватоксидазной системы в организме происходит накопление пировиноградной кислоты и задержка на промежуточных стадиях процессов гликолиза, дезаминирования и окисления жиров. Возникающие в углеводном, белковом и жировом обмене нарушения ведут к многочисленным патологическим явлениям.

Люизит 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.



Люизит

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.

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, зуд	Яркая, отечная, выступает над здоровой кожей, болезненная
Пузыри	через 24 ч., сначала мелкие, по краю эритемы в виде ожерелья содержимое - янтарно-желтое	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, визикулезно-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**

Диоксин

Представляет собой кристаллическое вещество. Температура кипения 305°C. Хорошо растворяется в органических растворителях, в воде нерастворим. Обладает необычайной стойкостью. Период полуэлиминации 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 энзимов. Реакция взаимодействия ксенобиотика и белка носит типоспецифический характер и завершается образованием комплекса. В таком состоянии вещество мигрирует в ядро клетки, где комплекс воздействует на гены ДНК, активируя синтез того или иного энзима. Начинается ферментативная реакция – I фаза детоксикации ксенобиотика. Индукция активности определенного локуса ДНК предполагает синтез дополнительного количества соответствующего энзима в органах и тканях .

Благодарю за внимание

После изучения материала лекции ответить на вопросы тестов по ссылке

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdPSb9ld9xTuE2Ivoi8v4QUfyC2H5J3LhII5g3TX_4wvqwcvg/viewform