

KBB/TOX – Toxikologie

(pro navazující studium)

**Přednáška č.6 – Toxické působení látek
využívaných pro válečné účely (vojenská
toxikologie 1)**

Radim Vrzal

Katedra buněčné biologie a genetiky

Historické perspektivy



Nejranější využití chemických zbraní -
oheň/kouř !

4 st.př.n.l – kouř se sírou – válka mezi Athény
a Spartou



Obléhání Konstantinopole – Leo
III – „řecký oheň“

Historické perspektivy

Smlouva o zákazu užívání jedů ve válečnictví – Francie a Německo – 17. st.n.l.

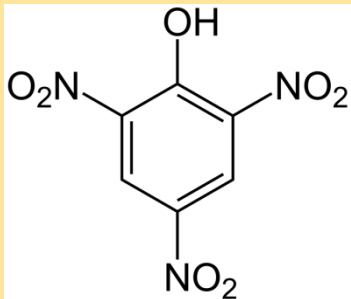
- Obléhání Groningenu – zápalná zařízení uvolňující belladonu (rulík zlomocný)/síru a jiné sloučeniny → Štrasburská smlouva (1675)

Krymská válka – Britové odmítli použít kyanidové granáty na Rusy – „špatný způsob válčení“

1874 – Bruselská konvence zakázala používání jedů a zbraní s jedy

- nepodepsaly USA
- **proti** – morální zásady
- **pro** – smrt bez utrpení; technologická výhoda poskytující taktickou, strategickou a operační výhodu na bitevním poli

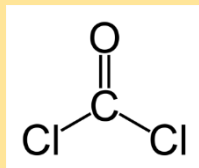
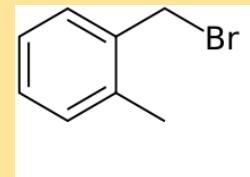
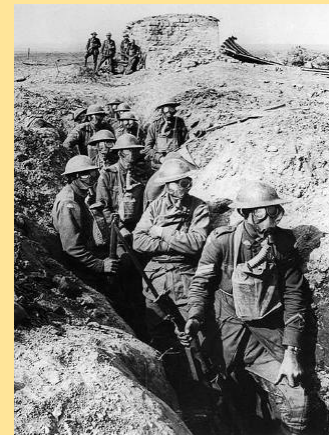
Druhá mírová konference v Haagu – zakázala použití jedů a zbraní s jedy (**Búrská válka** – použití zbraní s **pikrovou kyselinou**; Japonci – pochodně zabalené do hadru s arsenem – Rusko-Japonská válka)



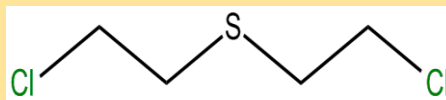
Historické perspektivy

I. Světová válka

- prvně Francouzi použili granáty s plynem
- následně Němci se slzným plynem – dále s dianizidine chlorosulfátem, **xylyl bromidem** – minimální účinky
- duben 1915 – Němci vypustili **chlor** !!!
- podzim 1915 – modifikovaný projektil vystřelující náboje s chlorem a **fosgenem**



- Překonání pomocí masek → **dichlorethyl sulfid** (**hořčičný plyn**) u Ypry (Belgie) – perzistuje na oděvu → nedotýkat !!
- Milion obětí účinkem chemikálií

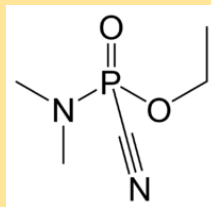


1919 – zákaz produkce chemických zbraní
pro Německo – Versaillská smlouva

Historické perspektivy

II. Světová válka

- Němci vyvinuli organofosfátové nervové plyny – inhibice AChE
- **Tabun** – nervový plyn – vhodněji „nervová činidla“ – jsou kapaliny dispergované jako aerosol
 - Bez zápachu, neviditelná, absorpce skrz inhalaci a kůži



50.Léta 20.st – syntéza **V** činidel, VX

- zavedení atropinu a oximových sloučenin

70.Léta 20.st – Vietnamská válka – použití slzných plynů a defoliantů (Agent Orange; směs 2,4-D a 2,4,5-T)

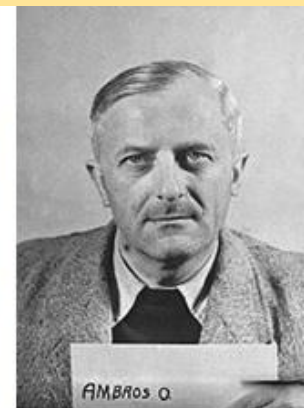
50-60.léta 20.st – „K-činidla“ – THC, lysergic acid.

Snaha zapojení přírodních látek – ricin, botulin

- **80.léta** – Irák – tabun, hořčičný plyn v Íránu
- **90.léta** – Kuvajt – Syndrom války v Kuvajtu – neznámá etiologie



Gerhard Schrader



Otto Ambros

Objev **SARINu** – **S**chrader, **A**mbros, **R**udriger, van der **L**inde

Terorismus – snaha šířit strach bez odvety

- 1994 - Japonsko – **Aum Shinrikyo** – použití sarinu;
- 2006 - Al Kajdá – použití chloru v Iráku



Chemical Warfare / Weapon Agents (CWA) /

= chemická látka, jejíž toxický potenciál má schopnost zabít, poranit či zneschopnit lidskou bytost.



Seřazeny do několika kategorií:

a) Obtěžující (harasing agents)

- slzné plyny (tear agents) – kapsaicin, bromoacetone, MACE, CS
- vyvolávající zvracení (vomiting agents) – adamsite, difenylchlorarsine (DA), xylyl bromid
- páchnoucí (malodorant agents) –

b) Zneschopňující (incapacitating agents)

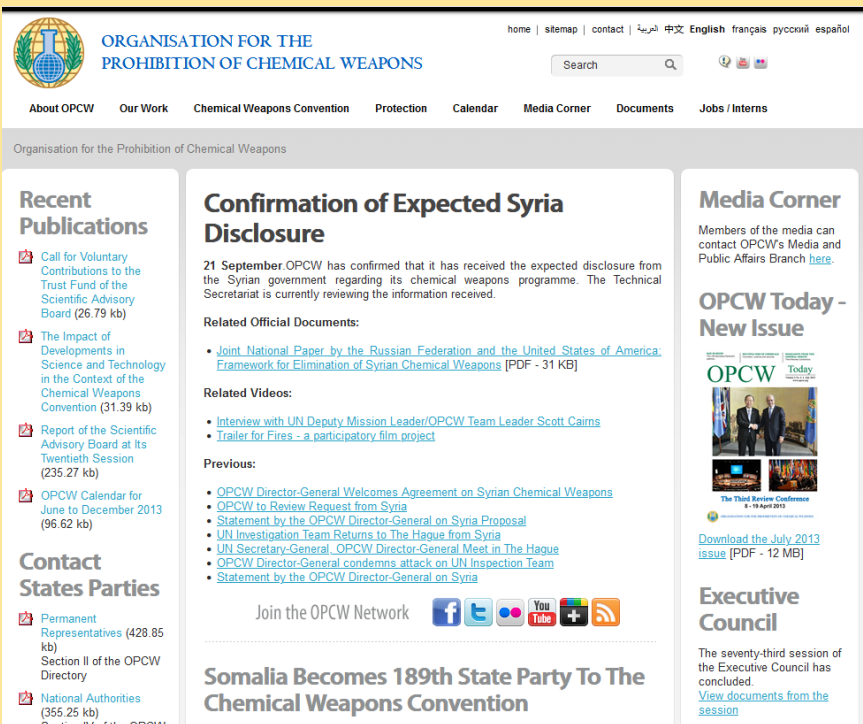
- psychologické – 3-quinuclidinyl benzilate (BZ), LSD, fencyklidin (andělský prach)
- ostatní zneschopňující

c) Smrtelné (lethal agents)

- zpuchýřující (blister agents) – hořčičný plyn, HN1-3, Lewisite,
- krevní (blood agents) – chlorkyan (CK), arsan, HCN
- dávivé (choking agents) – Cl_2 , fosgen
- nervové (nerve agents) – Tabun, Soman, Sarin, Novitchok, VE, Saxitoxin

Chemical Warfare / Weapon Agents (CWA)

Úmluva o chemických zbraních (Chemical weapons convention; CWC) – spravuje „Organizace pro zákaz chemických zbraní“ (OPCW)



The screenshot shows the official website of the Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW). The header includes the OPCW logo and navigation links in multiple languages. The main content area is divided into three columns. The left column, titled 'Recent Publications', lists several reports and documents. The middle column, titled 'Confirmation of Expected Syria Disclosure', contains a news item dated 21 September 2013, stating that the OPCW has received an expected disclosure from the Syrian government. The right column, titled 'Media Corner', provides information for media members and features a 'Media Corner' section. The bottom of the page includes a 'Contact States Parties' section and a 'Somalia Becomes 189th State Party To The Chemical Weapons Convention' announcement.

ORGANISATION FOR THE PROHIBITION OF CHEMICAL WEAPONS

home | sitemap | contact | العربية | 中文 | English | français | русский | español

Search

About OPCW | Our Work | Chemical Weapons Convention | Protection | Calendar | Media Corner | Documents | Jobs / Interns

Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons

Recent Publications

- Call for Voluntary Contributions to the Trust Fund of the Scientific Advisory Board (26.79 kb)
- The Impact of Developments in Science and Technology in the Context of the Chemical Weapons Convention (31.39 kb)
- Report of the Scientific Advisory Board at Its Twentieth Session (235.27 kb)
- OPCW Calendar for June to December 2013 (96.62 kb)

Contact States Parties

- Permanent Representatives (428.85 kb)
Section II of the OPCW Directory
- National Authorities (355.25 kb)
Section IV of the OPCW

Confirmation of Expected Syria Disclosure

21 September. OPCW has confirmed that it has received the expected disclosure from the Syrian government regarding its chemical weapons programme. The Technical Secretariat is currently reviewing the information received.

Related Official Documents:

- Joint National Paper by the Russian Federation and the United States of America: Framework for Elimination of Syrian Chemical Weapons [PDF - 31 KB]

Related Videos:

- Interview with UN Deputy Mission Leader/OPCW Team Leader Scott Cairns
- Trailer for Fires - a participatory film project

Previous:

- OPCW Director-General Welcomes Agreement on Syrian Chemical Weapons
- OPCW to Review Request from Syria
- Statement by the OPCW Director-General on Syria Proposal
- UN Investigation Team Returns to The Hague from Syria
- UN Secretary-General, OPCW Director-General Meet in The Hague
- OPCW Director-General condemns attack on UN Inspection Team
- Statement by the OPCW Director-General on Syria

Media Corner

Members of the media can contact OPCW's Media and Public Affairs Branch [here](#).

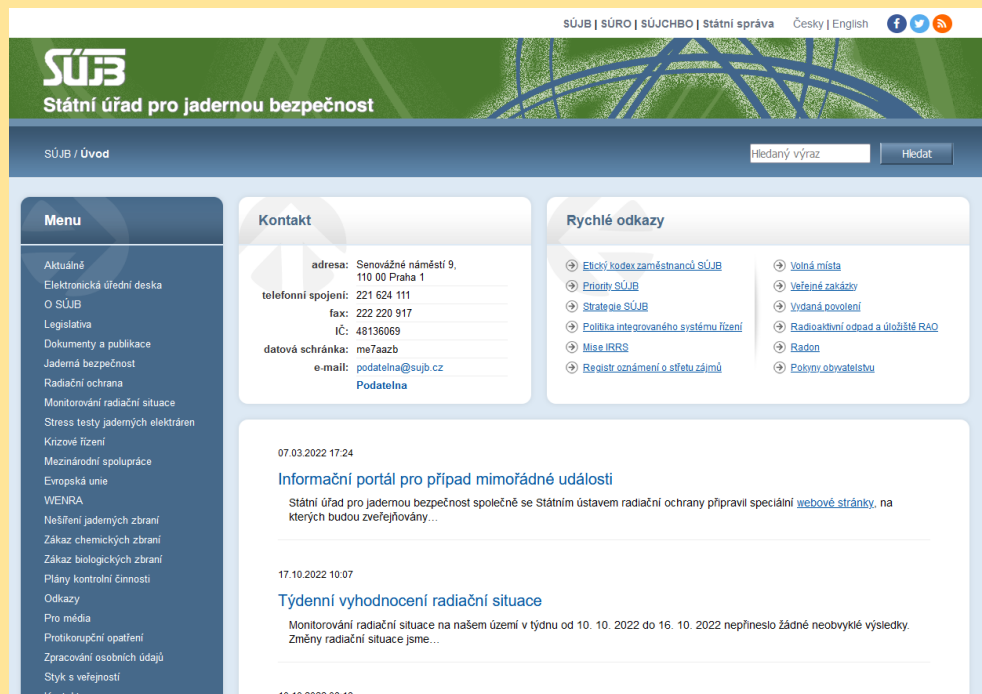
OPCW Today - New Issue

Download the July 2013 issue [PDF - 12 MB]

Executive Council

The seventy-third session of the Executive Council has concluded. [View documents from the session](#)

<http://www.opcw.org/>



The screenshot shows the website of the State Office for Nuclear Safety (SÚJB) in the Czech Republic. The header includes the SÚJB logo and navigation links. The main content area is divided into three columns. The left column, titled 'Menu', lists various topics related to nuclear safety. The middle column, titled 'Kontakt', provides contact information for the office. The right column, titled 'Rychlé odkazy', lists quick links to various documents and reports. The bottom of the page includes a 'Týdenní vyhodnocení radiační situace' (Weekly assessment of radiation situation) section.

SÚJB | SÚRO | SÚJCHBO | Státní správa | Český | English

Státní úřad pro jadernou bezpečnost

SÚJB / Úvod

Hledaný výraz

Menu

- Aktuální
- Elektronická úřední deska
- O SÚJB
- Legislativa
- Dokumenty a publikace
- Jaderná bezpečnost
- Radiační ochrana
- Monitorování radiační situace
- Stress testy jaderných elektráren
- Krizové řízení
- Mezinárodní spolupráce
- Evropská unie
- WENRA
- Neřízení jaderných zbraní
- Zákaz chemických zbraní
- Zákaz biologických zbraní
- Plány kontrolní činnosti
- Odkazy
- Pro média
- Protikorupční opatření
- Zpracování osobních údajů
- Styk s veřejností
- Kontakt

Kontakt

adresa: Senovážné náměstí 9,
110 00 Praha 1

telefonní spojení: 221 624 111

fax: 222 220 917

IČ: 48136069

datová schránka: me7aazb

e-mail: podatelna@sujb.cz

Podatelna

Rychlé odkazy

- Elektronický kódex zaměstnanců SÚJB
- Průvodce SÚJB
- Strategie SÚJB
- Politika integrovaného systému řízení
- Mise IRRS
- Registrační oznámení o střetu zájmů
- Volná místa
- Veřejné zadávky
- Vydaná povolení
- Radioaktivní odevad a úložiště ROO
- Radon
- Právní občanství

07.03.2022 17:24

Informační portál pro případ mimořádné události

Státní úřad pro jadernou bezpečnost společně se Státním úřadem radiační ochrany připravil speciální [webové stránky](#), na kterých budou zveřejňovány...

17.10.2022 10:07

Týdenní vyhodnocení radiační situace

Monitorování radiační situace na našem území v týdnu od 10. 10. 2022 do 16. 10. 2022 nepřineslo žádné neobvyklé výsledky. Změny radiační situace jsme...

10.10.2022 08:18

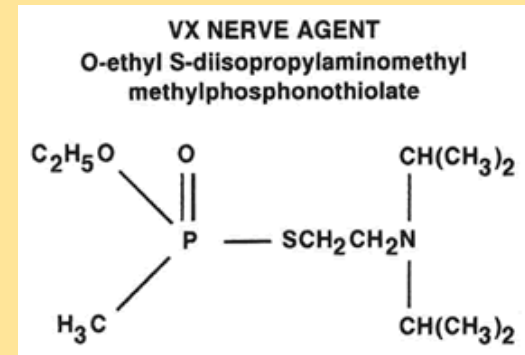
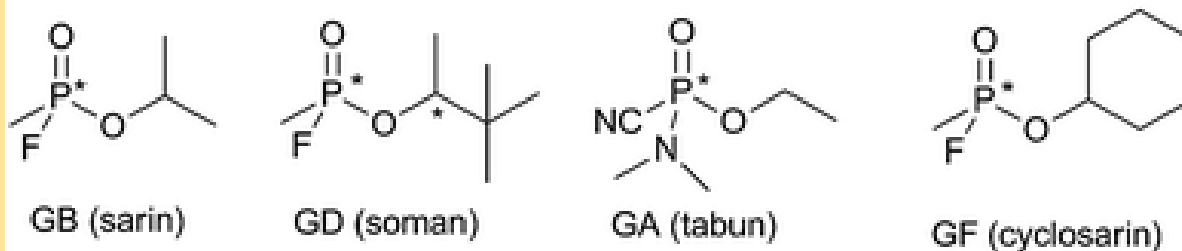
ČR: Státní úřad pro jadernou bezpečnost
<https://www.sujb.cz/>

Látky využívané k hromadné destrukci

Organofosfátové plyny / činidla

- Nervové látky „G“ - **Tabun** (GA), **sarin** (GB), **soman** (GD), **cyclosarin** (GF), VX
- Anticholinesterasové sloučeniny syntetizované k oslabujícímu účinku či smrti v době války
- **G-série** – esterové deriváty kyseliny fosforité (fosfonové) obsahující buď kyanid (GA) nebo fluorid (GD, GE, GF) – G = German, dále dle pořadí identifikace – viskózní kapaliny rozdílné těkavosti

Selected G-series nerve agents



- Sloučenina **VX** – V= venom(jed) – jantarově zbarvená, bez zápachu ➔ žádné smyslové varování !!!

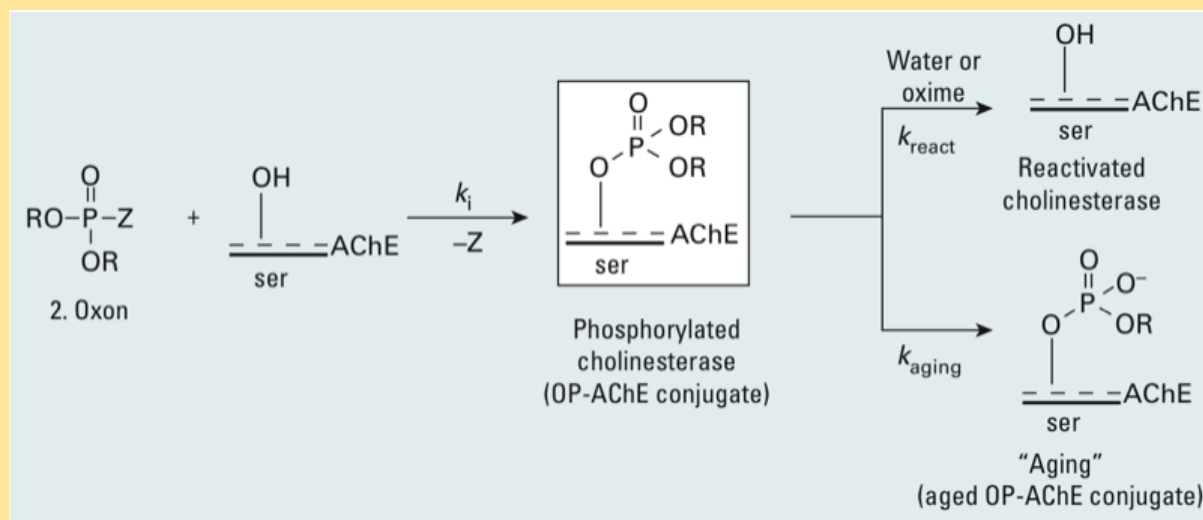
Těkavost: **GB**>> GD>> GF>GA>>**VX**

	GA	GB	GD	GF	VX
Volatility (mg/m ³ at 25°C) ^{a,c}	610	22,000	3,900	548 at 20°C; 817 at 25°C	10.5

Látky využívané k hromadné destrukci

Organofosfátové plyny / činidla

- Kvůli těkavosti je nejpravděpodobnější **přímá expozice očí, horních dýchacích cest** skrz inhalaci par
- **Postižení:** dle expozice PNS či CNS - v CNS – **stimulují** glutamátové, nikotinové a muskarinové **receptory** skrz fosforylaci AChE s následnou akumulací acetylcholinu na synapsích
- **Symptomy:** slinění, slzení, pomočování, defekace, GIT potíže, zvracení = **SLUDGE**, smrt
- Minimální koncentrace = mióza (kontrakce zorniček), úzkost na hrudi
- Reaktivace není možná (2-PAM), jakmile komplex organofosfát-AChE projde „stárnutím“ – **ztráta alkylové skupiny**
- **GD (soman)** – stárne nejrychleji s poločasem resistance k reaktivaci cca 1.3 minuty



Látky využívané k hromadné destrukci

Organofosfátové plyny / čínidla

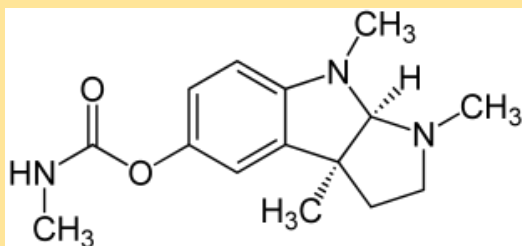
- Monitoring expozice a zotavení jak z nervových jedů, tak pesticidů – stanovení aktivit erytrocytární cholinesterasy (**RBC-ChE**), či plazmatické cholinesterasy (butyrylcholinesterasy – **BuChE**)
- **Opožděná neuropatie** (OP pesticidy) – paralýza, ataxie, distální neuropatie (OPIDN) – degenerace myelinového pouzdra a axonu – 1-3 týdny po akutní intoxikaci či neurčitá doba po chronické expozici – postižena je NTE (Neuropathy target esterase)
- Nevykazují teratogenní účinky !
- GB, VX – nejsou genotoxické, GA slabě mutagenní , žádný karcinogenní potenciál !!!

Látky využívané k hromadné destrukci

Organofosfátové plyny / čínidla

Předléčba v případech očekávané expozice – **pyridostigmin**

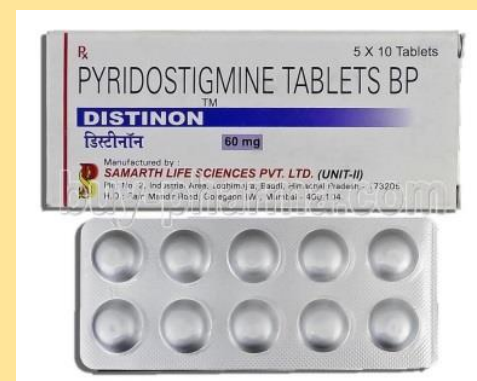
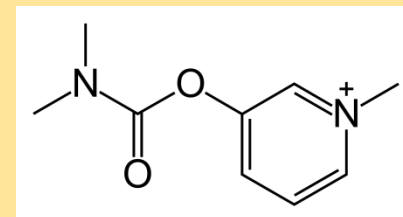
bromid reversibilně odstaví AChE od vazby s cirkulujícími organofosfáty – karbamátová skupina hydrolyzuje během hodin a uvolní AChE do oběhu → zvýšení účinnosti atropinu a oximových sloučenin



Calabar Bean (*Physostigma venenosum*)
– **Puchýřnatec jedovatý**

Využití **fyso**stigminu –
ochrana proti smrtícím
účinkům a paralýze
způsobené GD !!!

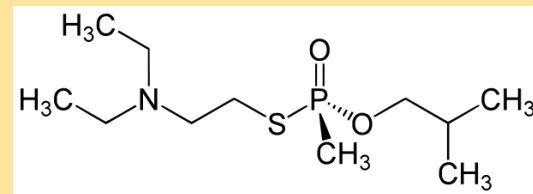
Možná léčba administrací vysokých dávek cirkulujících
ChE, BuChE, aby vyvázaly nervové jedy !!!



Látky využívané k hromadné destrukci

Russian VX (VR; RVX)

- Značně účinný při expozici kůží (170-krát toxičtější než GB)
- N,N-diethyl-2-(methyl-(2-methylpropoxy)phosphoryl)sulfanylethanamine (isomer VX)
- Bezbarvá, průhledná kapalina podobající se glycerolu, bod varu 300°C, bod tání 35°C
- **3 typy poškození – akutní otrava** – inaktivace AChE, suprese imunitního systému (T_H1 -ztráta funkce); hypoxie s následkem centrální deregulace dýchání
 - **středně-pokročilý syndrom** – poruchy CNS, polyneuropatie vegetativního nervstva, poruchy vizuální a GIT
 - **organofosfáty indukovaná opožděná neuropatie (OPIDN)** – Neuropathy target esterase (NTE)

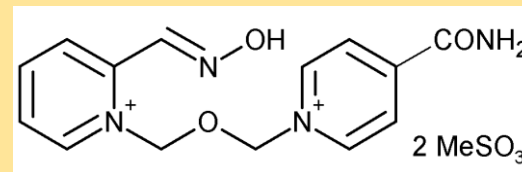


RVX – indukuje embryotoxicitu u potkanů, nikoliv u ovcí či králíků

LD50 = 0.1-0.01 mg/kg – skrz kůži

LCt50 = 0.04 mg/min/L – inhalací (způsobí paralýzu spíš než smrt)

- Léčba**
- Atropin (víc jak u VX); oximové sloučeniny (**HI-6; Asoxime chloride**) – pro akutní otravu
 - paraoxonáza 1 (PON1) – indukce resveratrolem

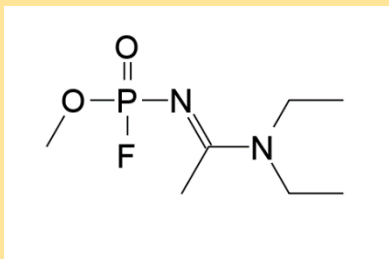


Látky využívané k hromadné destrukci

Novičok

– „česky = Nováček“, skupina více jak 50 nervových látek (fluoroorganofosfáty) – některé kapalné, jiné pevné - vyvíjeny v Sovětském svazu a Rusku – 1971-1993

-



A-230

Důvod vzniku:

- a) Nezjistitelnost
- b) Překonat ochranné pomůcky NATO
- c) Bezpečnější manipulace
- d) Obejít seznam zakázaných prekurzorů Úmluvy..

- Zařazeny do **Úmluvy o chemických zbraních** - 2020

Mechanismus účinku – není znám, primárně „asi“ necílí na AChE, vyvolává neuropatii

Otravy: 2020 – Alexei Navalnyj

Otrava – slinění, křeče, zvracení, pěna u úst



- Pocit „opouštění života“

<https://www.newyorker.com/culture/the-new-yorker-interview/alexey-navalny-has-the-proof-of-his-poisoning>

Látky využívané k hromadné destrukci

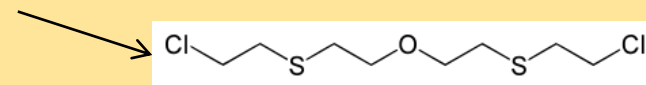
Hořčičný plyn (**Yperit**) a zpuchýřující látky (vesicants)

- toxicita není omezena jen na kůži
- alkylující činidla



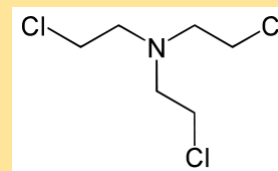
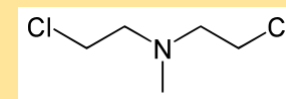
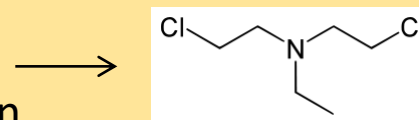
Hořčičné plyny založené na síře – **HD** – bis(2-chloroethyl)sulfid

- Levensteinova hořčice (H) – směs HD a nečistot síry (70:30)
- agent HT = směs HD a **bis(2-chloroethylthioethyl)etheru** – 60% : 40%



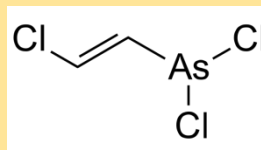
Hořčice založené na dusíku

- HN1 – bis(2-chloroethyl)ethylamin
- HN2 – bis(2-chloroethyl)methylamin
- HN3 – tris(2-chloroethylamin)



Lewisite - 2-

chloroethenylarsonous
dichloride – cis- trans isomer
s přítomnými nečistotami



Látky využívané k hromadné destrukci

Hořčičné plyny založené na síře - Yperit

- Expozice vede k těžkému poškození očí a kůže při nízkých koncentracích
 - Yperit – za pokojové teploty je kapalina olejové konzistence s nízkou rozpustností ve vodě → **přetrvává v prostředí**
 - nečistoty dávají česneku podobný zápach (práh = 0.15-0.6 mg/m³)
 - ve zředěných roztocích **hydrolyzuje** na thiodiglykol a HCl (HD při 25°C = 4-15min poločas)
 - Postřik půdy – přetrvává až 2 týdny
- $$\begin{array}{c} \text{ClH}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{S} \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{ClH}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \end{array} + 2 \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{HOH}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \\ \quad \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{S} \\ \quad \quad \quad \diagup \\ \text{HOH}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C} \end{array} + 2 \text{HCl}$$

Sulfur mustard Thiodiglycol
- Vyvinuty v Německu a použity za WWI – „Levensteinova hořčice“
- **Dermální absorpce** zvyšovaná vlhkostí, vyšší u vlasových kořínků
 - 20% vstřebáno rychle kůží – z toho 12% zůstává na místě kontaktu a 88% postupuje do systémové cirkulace
- **Metabolismus:**
 - Po IV aplikaci u potkanů – glutathionový (45%) a sulfonový (7%) konjugát s thioglykolem a jeho konjugáty

Látky využívané k hromadné destrukci

Hořčičné plyny založené na síře - Yperit

- **Narušuje rozhraní mezi epidermis a bazální membránou**, vyvolává vznik ROS – deplece thiolu s nerovnováhou Ca^{2+} iontů, alkylace DNA, lipidová peroxidace, indukce zánětu
- Dochází k tvorbě sulfoniového iontu a následná reakce se SH-obsahujícími molekulami
 - poškození Ca^{2+} translokáz → nárůst Ca^{2+} a indukce apoptózy
 - **alkylace DNA** vede k DNA zlomům → aktivace PARP a pokles NAD^+ → inhibice glykolýzy

Akutní toxicita – kůže, dýchací systém, oči – edém, tvorba vředů a nekróza epitelu;

Systémová toxicita – nauzea, zvracení, horečka

- V teplém a vlhkém prostředí - nižší koncentrace vyvolávají účinky
- Dlouhodobé neuropsychiatrické účinky – deprese, úzkost, nespavost
- Indukce imunosuprese a citlivost k infekcím

Ochrana – celotělová (v důsledku persistence v prostředí), respirátory

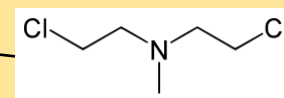
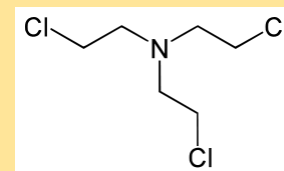
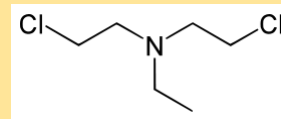
– omytí očí – neexistuje protijed !!!!

– prevence, dekontaminace (chloramin-T), paliativní léčba

Látky využívané k hromadné destrukci

Hořčičné plyny založené na dusíku

- Alkylující terciální aminy
- HN1, HN3 – vyvinuty jako válečné látky
- HN2 – v léčbě rakoviny → deriváty: mefalan, chlorambucil, cyklofosfamid
- Podobné vlastnosti jako u Yperitu



- Mechanismus působení:

- Immoniový ion reaguje s dusíkem u nukleových kyselin a s SH skupinami u proteinů
- DNA/RNA alkylace, prokřížení proteinů, uvolnění lysosomálních enzymů

Symptomy:

- poškození kůže, očí, dýchacího traktu
- dermální účinky stimulovány vlhkostí (i v podobě potu)
- u lidí produkce skvamózních karcinomů kůže po terapeutické aplikaci na léčbu mykóz, psoriázy
- teratogenní pro myši

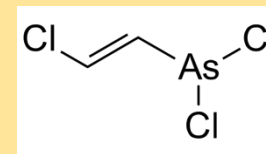
Léčba:

- podobná jako u Yperitu – použití antioxidantů je ve vývoji

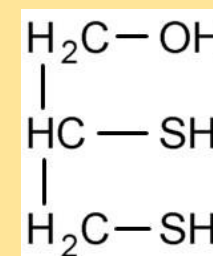
Látky využívané k hromadné destrukci

Zpuchýřující látky založené na arsenu

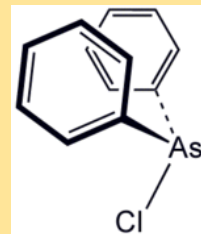
Lewisite



- **Vlastnosti:** kapalina bez barvy a zápachu (v čisté formě), většinou dohněda zbarvená olejovitá kapalina s muškátům podobnému zápachu
 - rychle hydrolyzuje na oxid a HCl
- **Poškození:** lokální edém kůže v důsledku zvýšení propustnosti kapilár
 - bolestivé zpuchýřovatění kůže a očí, pokud není dekontaminován do 1 min – těžké poškození rohovky může vést k slepotě
- Interakce s SH skupinami enzymů
- Iritant od koncentrace 6-8 mg/m³
- Letální po aplikaci dermální, inhalační, orální
- **Protiopatření** – rychlá dekontaminace, British Anti-Lewisite (**BAL**)

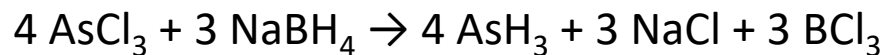
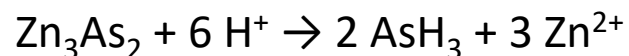


Látky využívané k hromadné destrukci



Sloučeniny arsenu

- Polokov nacházející se v ox.stupni 3 a 5, kdy 3+ je obvykle toxičtější
- Organické deriváty zajímavé z hlediska vojenského – **difenylchlorarsen** – procházel kanystry a způsoboval kýchání
- **Arsan (AsH₃)** – bez barvy, zápachu, nedráždivý, 2.5-krát hustší než vzduch, při 0.5 ppm má česneku podobný zápach
 - Rychlá otrava vede k hemolýze s následnou hypoxií – neexistuje protijed !!
 - Vysoce hořlavý a obtížný na přípravu
 - Silné redukční činidlo, vře při 62°C
- **Zdroje** – polovodičový průmysl, galvanizování, pájení, leptání
- **Mechanismus**
 - narušení iontových gradientů
 - interakce s SH skupinami membrány
 - interakce s Hb
- Příprava – redukce chloridů arsenitých



Expozice náhodná v metalurgii - např. tvorba baterií, světlo emitující diody, barvy do skel, tavení mědi



Látky využívané k hromadné destrukci

Sloučeniny arsenu

- **Arsan** – po rychlém rozpuštění v krvi je metabolizován na As^{3+} a dále na As^{5+} , který lze detekovat v moči
- Klinický příznak obvykle od několika až 24h - moč může být **temně červená, žloutenka** se objeví za 24-48h
 - Masivní hemoglobinurie vede k anurii s následkem smrti

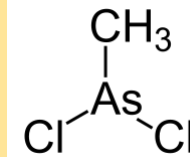
Krátká expozice (Akutní otrava):

- Slabost
- Únava
- Bolesti hlavy
- Zkrácení dechu, nauzea, zvracení, žloutenka

Dlouhodobá expozice (Chronická otrava):

- Poškození ledvin
- Ztráta paměti
- Ochromení
- Respirační selhání
- Smrt

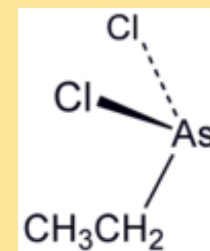
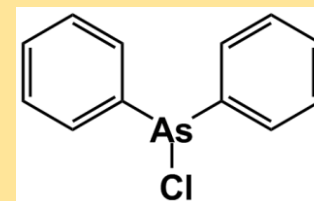
Látky využívané k hromadné destrukci



MD -
methyldichloroarsin

Organické sloučeniny arsenu

- Založeny na chloridu arsenitém a nahrazení atomů chloru alkylem
- Mechanismus předpokládá **DNA alkylaci** či inhibici GSH-využívajících cest
- Vysoká těkavost , **nástup symptomů do několika sekund**
- **Symptomy**
 - poškození očí – ztráta epiteliálních buněk rohovky a bobtnání s edémem
 - poškození mukózy dýchacího a GI traktu – zvracení do 2 minut po expozici
- **MD** – zpuchýřující, snadno proniká kůží, dlouhodobě vytěsňuje vápník z kostí a vyvolává destrukci kostní dřeně – snadná hydrolýza ve vlhkém prostředí
- **Difenylchloroarsan** – iritant očí a osu, zpuchýřující látka na kůži
- **Ethyldichloroarsan** – rychle působící bezbarvá kapalina páchnoucí po hnilém ovoci, penetruje do kůže, kde poškozuje podkožní tkáň



Látky využívané k hromadné destrukci

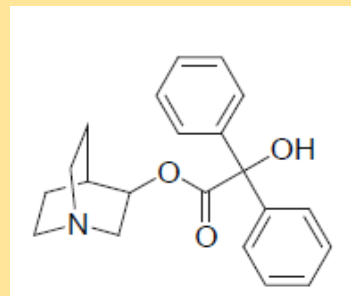
Anorganický Arsen

- pesticid, ochrana dřeva a vysoušeč bavlny, při výrobě polovodičů, vedlejší produkt tavení
 - Expozice inhalací, skrz kůži, GIT – pitná voda
 - Přes 90% absorbováno z GIT – 3+ a 5+ prochází placentární bariérou
 - U člověka dochází k akumulaci v játrech, ledvinách a plicích – clearance rychlá, retence ve vlasech a kostře – 2-4 týdny po expozici – většina As v nehtech, vlasech, kůži
 - As^{5+} - redukce na As^{3+} , methylace As^{3+} pomocí SAM na mono-, di- a tri-methylované produkty
 - **Mechanismus** – deplece GSH → hemolýza, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie
 - pokles ferochelatasy a nárůst aktivity ALA synthetasy
 - Inhibice pyruvátdehydrogenasového komplexu → pokles produkce ATP, oxidační stres
- Symptomy** (akutní): Hyperpigmentace, melanóza, hyperkeratóza, bradavice, rakovina kůže, žloutenka, zvětšená játra
- **Chronická otrava** skrz GIT- arsenikóza – nauzea, zvracení, průjem
 - Produkce malforací, smrti *in utero*, retardace růstu = **teratogen**
 - Přestupuje BBB – způsobuje periferní a senzorickou neuropatii

Léčba – neexistuje specifický protijed, podává se kyslík, chelatační činidla - dimercaprol

Látky využívané k hromadné destrukci

Psychomimetická sloučenina BZ (3-quinuclidinyl Benzilate)

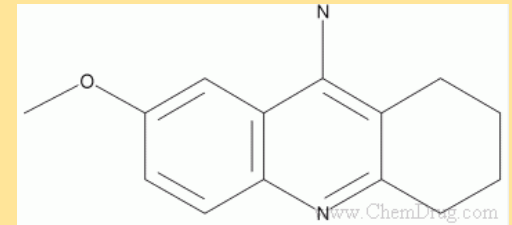
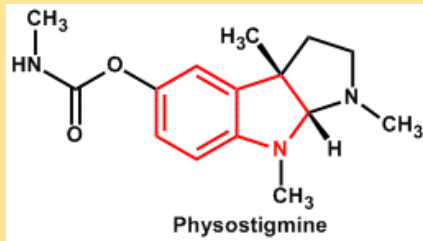


- Vyřazení vojáků bez následků smrti
- Estery glykolové kyseliny, tj. atropinu podobné anticholinergní sloučeniny
- BZ = depresant CNS (stimulant = LSD, canabinol)
 - Původně k terapii GIT nemocí, stažena → US army
- BZ = bílý prášek s hořkou chutí, dobrá rozpustnost ve vodě a organice, **stabilní**
1-2 dny v bojových podmínkách
- **Absorpce** všemi cestami, inhalací výraznější než skrz GIT
 - V krvi se váže převážně na albumin
 - Přechází přes BBB
- **Mechanismus:** - Interferuje s cholinergními účinky muscarinových receptorů (kompetitor Acetylcholinu)
- **Adsorpce na mitochondrie** → pokles konzumace kyslíku nervovými buňkami
- **Akutní toxicita** – myši – per os – LD 50 = 460 mg/kg; IV – LD50 = 22 mg/kg
- Dávka vedoucí k paralýze – ED50 pro člověka = 0.01-0.006 mg/kg (IM)

Látky využívané k hromadné destrukci

Psychomimetická sloučenina BZ (3-quinuclidinyl Benzilate)

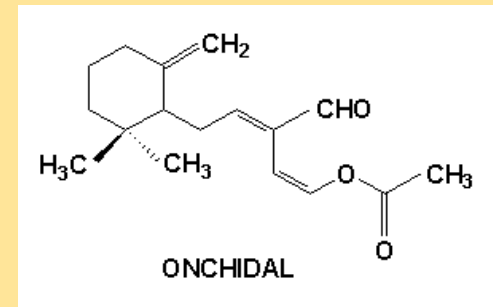
- **Symptomy**
 - **nízké dávky** – sucho v ústech, pokles GIT mobility, inhibice pocení, tachykardie, mentální zpomalení, papilární dilatace
 - **vysoké dávky** – narušeny funkce CNS – koordinace pohybů, pozornosti, neklid
- **Léčba:**
 - principem snaha zvýšit množství acetylcholinu pomocí inhibitorů AChE
 - **fysostigmin**
 - **7-MEOTA** - 7-methoxy derivát takrinu - potencován diazepamem či opioidními peptidy



Látky využívané k hromadné destrukci

Onchidal

- Přírodní toxiny inhibující AChE
- Onchidal – z měkkýše *Onchidella binneyi*, obývá oblast blízko Baja California (Mexiko)
- Sekret s obsahem lze získat zmáčknutím měkkýše a sběrem výtoku do tub
- Inhibitor G+ bakterií (S. aureus)



Látky využívané k hromadné destrukci

Fasciculiny

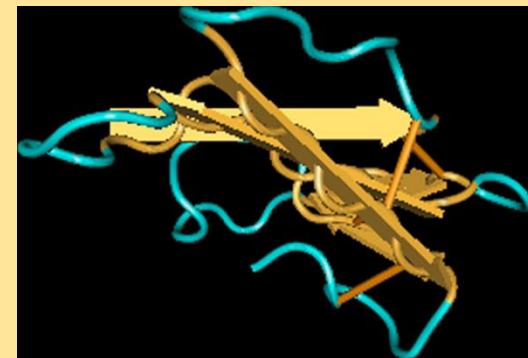
- Součást jedů hadů mamba
- Synergistické působení s ostatními složkami
- **Nekompetitivní a ireversibilní AChE inhibitory**
- = Rodina příbuzných cca 6.75kDa peptidů (61 AA; fasciculin 1-4)
- Pojmenovány dle dlouhotrvajících svalových záškubů u myší
- Tvoří 3-6% proteinů jedu
- Fas1/2 myším IP – 1-3 a 0.05-2 mg/kg → 5-7h **těžké záškuby**
- IV - Fasciculinu 2 myším (1 mg/kg) → **zástava dýchání** do 15minut
- **Po kousnutí** – symptomy do několika minut až hodin (ptosis, oftalmoflegie, únava) – smrt v důsledku respirační paralýzy
- **Léčba:** atropin – 1-2 mg IV u dospělých, u dětí 0.05 mg/kg (IV) , zvyšující dávku každých 5 minut
 - 2-PAM – 1-2g IV přes 15-30 minut, u dětí 25 mg/kg po dobu 15-30min s následnou kontinuální infusí



Dendroaspis polylepis
(black mamba)



Dendroaspis angusticeps
(green mamba)



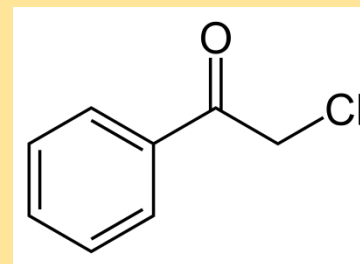
3D proteinová struktura fasciculinu 1 ze zelené mamby

Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů (Riot control agents,

RCA)

- Neletální látky vedoucí k dočasné paralýze
- Krátký nástup a omezená doba trvání (několik minut po ukončení expozice)
- Obvykle aplikovány jako sprej či jako roztok



Chloroacetofenon (CN)

- Krystalicky pevná látka s pronikavým zápachem (**Chemical Mace**)
- Slzný plyn v armádě
- Nahrazen méně toxickým CS či kapsaicinem
- Iritace kůže, vyšší pravděpodobnost vzniku alergické dermatitidy

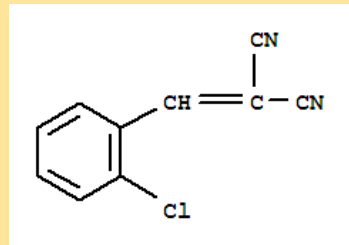


Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů

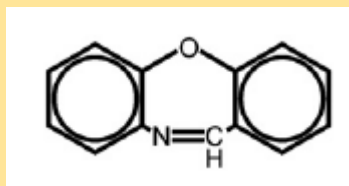
Ortho-chlorobenzyliden malononitril (CS)

- Krystalický bílý prášek s **odérem podobným pepři**
- Rychle hydrolyzuje po kontaktu s vodou



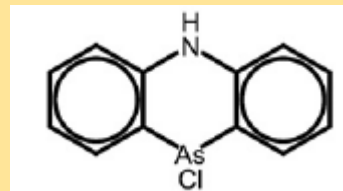
DIBENZ(B,F)-1:4-OXAZEPINE (CR)

- Méně toxický než CS a CN
- **Okamžitá iritace očí, kůže, nosu**
- 5-10-krát účinnější než CS
- Perzistentní v prostředí



DIPHENYLAMINECHLORARSINE (DM)

- „Adamsit“ – proemetikum
- Toxicita do několika minut
- zakázán

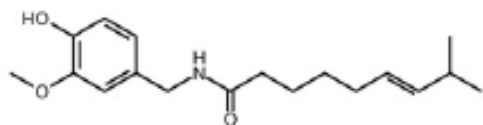


Látky využívané k hromadné destrukci

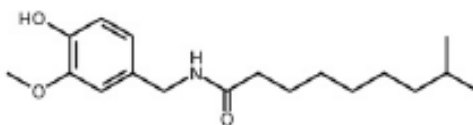
Látky na kontrolu nepokojů

OLEORESIN CAPSICUM (OC) (pepřový sprej)

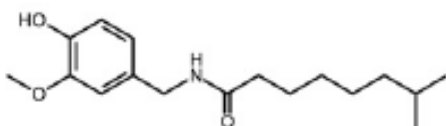
- Derivát Olejovité pryskyřice z paprik
- Aktivní jsou Kapsaicinoidy
- Izolace extrakcí z uvrálých, usušených plodů **Chilli** (čili) **papriček**
- Dominantní složkou je **Kapsaicin** (70%), dihydrokapsaicin (20%)
- Kapsaicinoidy způsobují dermatitidu stejně jako ovlivňují oči, nos, dýchací cesty
- Produkují okamžitou a avšak dočasnou **imobilizaci** a **paralýzu** když se stříknou přímo do obličeje



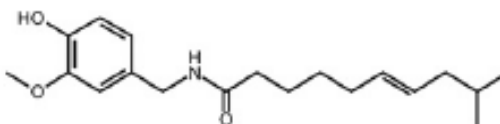
Capsaicin
Trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide



Dihydrocapsaicin
8-Methyl-N-vanillyl-nonamide



Nordihydrocapsaicin
7-Methyl-N-vanillyl-octamide



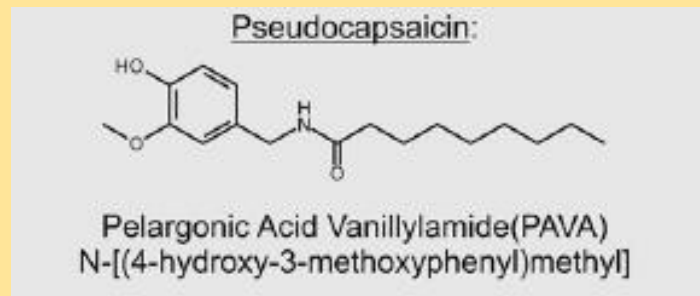
Homocapsaicin
Trans-9-methyl-N-vanillyl-7-decenamide

Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů

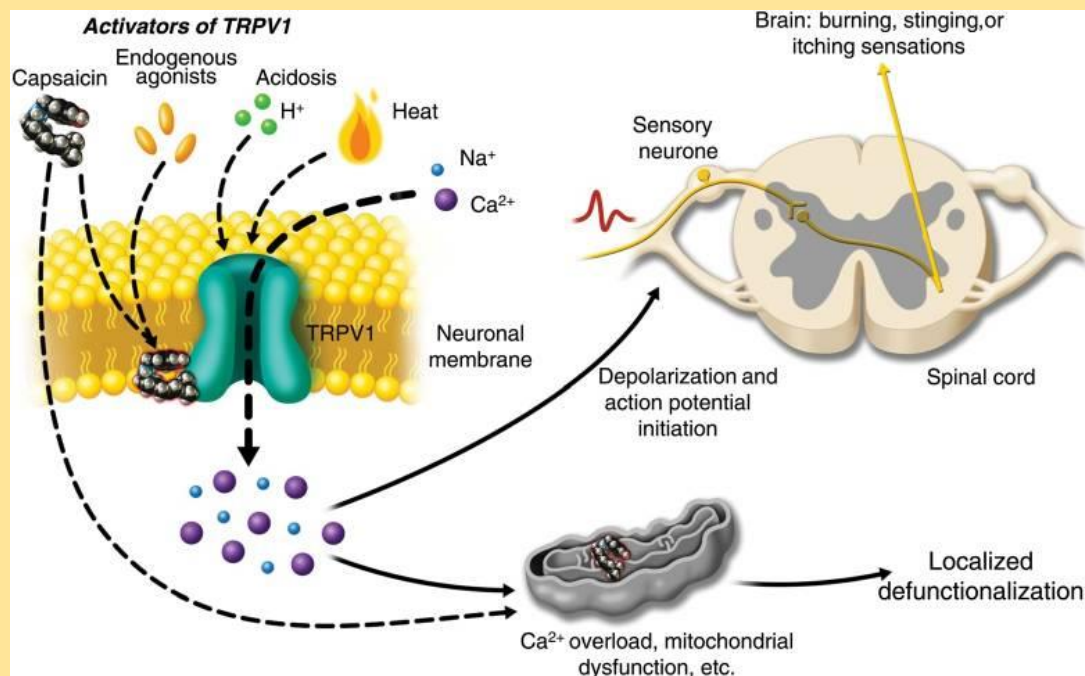
Vanillylamide kyseliny pelargonové (PAVA, nonivamid)

- Syntetická forma kapsaicinu
- Minoritní komponenta papriky seté (*Capsicum annum*)
- Aplikace do očí, bolest vyšší jak pro slzný plyn s CS
- Okamžité účinky odezní 15-20min po aplikaci
- Neúčinná na opilé lidi !!!
- Komerčně jako **Captor I** (0.3% PAVA ve vodě a alkoholu) a **Captor II** (0.3% PAVA v roztoku s propylen glykolem, vodou a ethanolem)



Mechnismus RCA

- Není zcela pochopen, jedno vysvětlení se přiklání k tvorbě **HCl** skrz redukci chloridových iontů na mukózních membránách (vysvětluje popálení CS)
- CS, CN jsou SN2 alkylační činidla - přímá reakce s nukleofily – reagují s SH skupinami enzymů
- Kapsaicin vyvolává bronchokonstrikci, vasodilataci



Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů -ADME

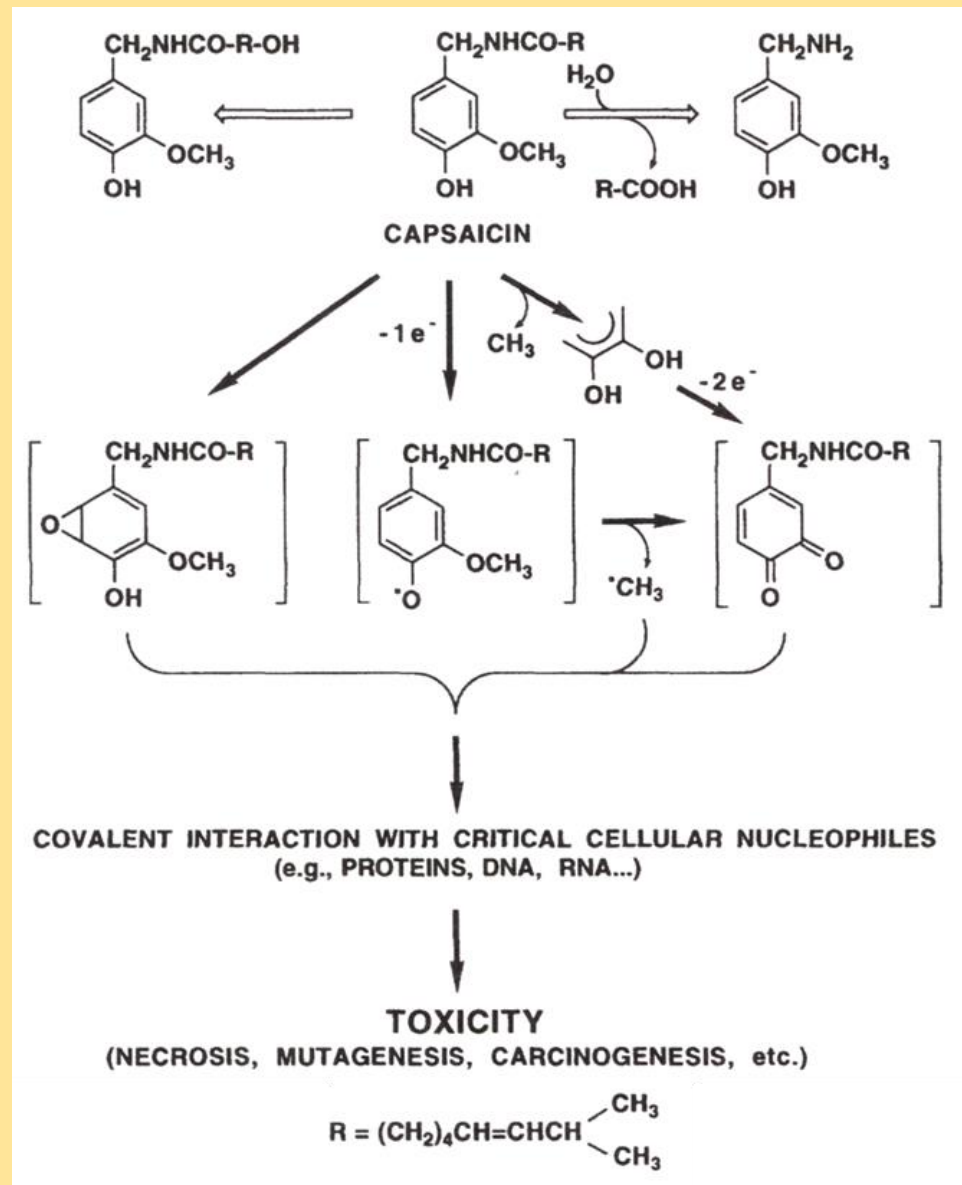
CS – rychle absorbován po inhalaci do celého těla, odstranění dle kinetiky

1.řádu, poločas eliminace 30 s

CR – rychlá absorpce s poločasem eliminace 5min

CN – chabá charakterizace ADME

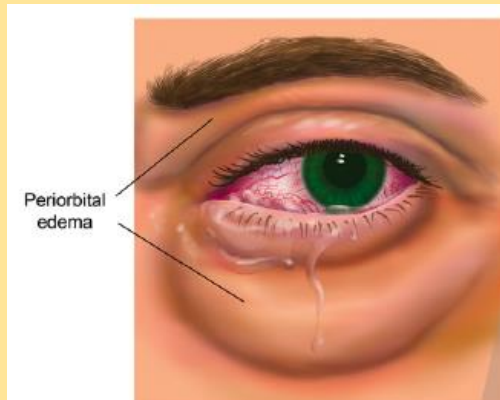
Kapsaiciny – konverze jaterními enzymy na reaktivní metabolity: elektrofilní epoxid, fenolový radikál, chinin s tvorbou methylového radikálu



Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů

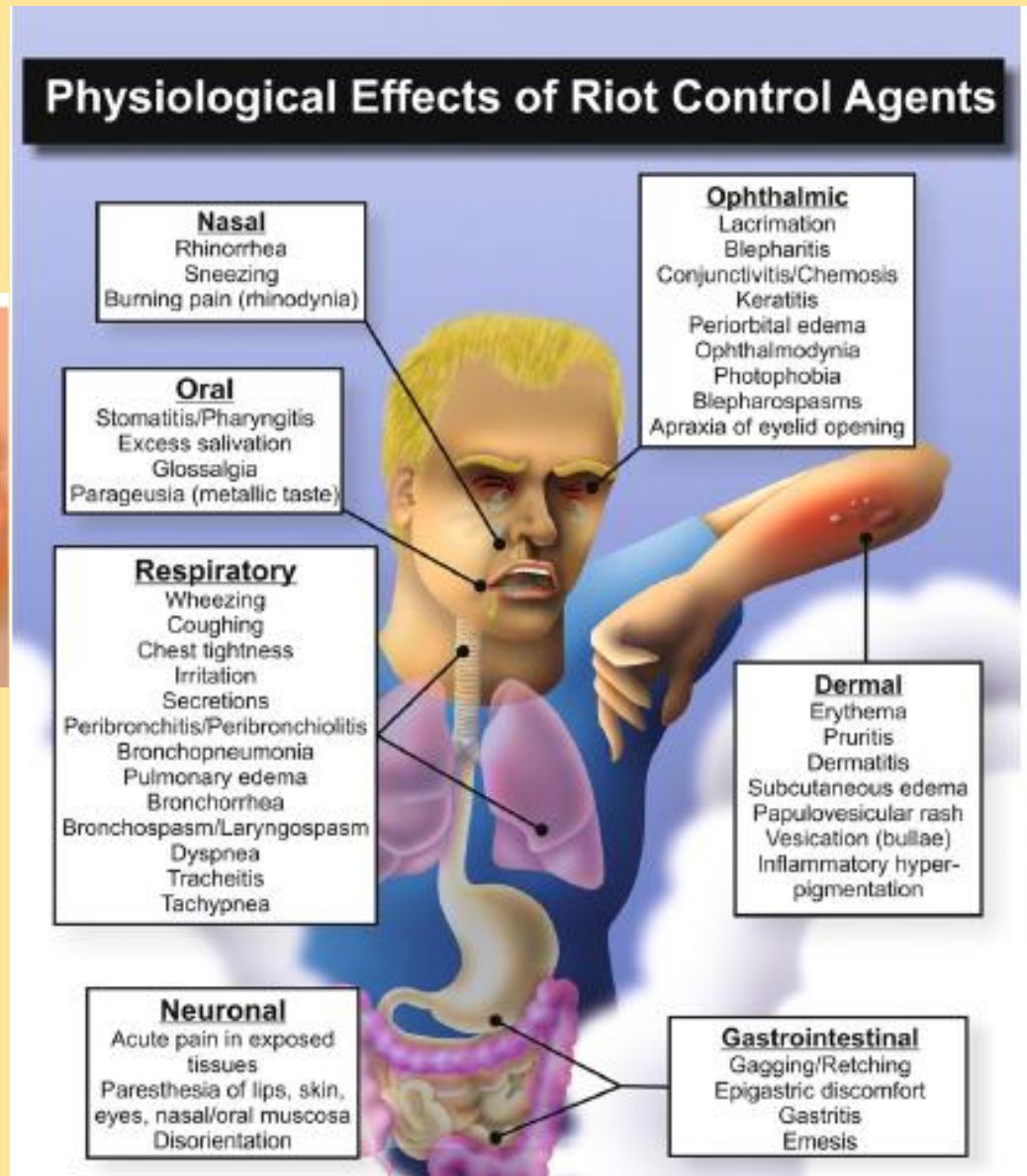
Erytém a edém očních víček
ustoupí po 30min.



Kapsaiciny - bolest, rozostření vidění, slzení do 10 min po expozici pepřovému spreji, po 1 h se stav zlepšuje

Kardiovaskulární účinky –
tachykardie, mírná hypertenze

Smrt po vystavení extrémním koncentracím v důsledku **poškození plic !!**



Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů

Léčba: obvykle není nutná, symptomy odezní za méně než hodinu, odvedení obětí z místa aplikace – pomoc kvůli dezorientaci

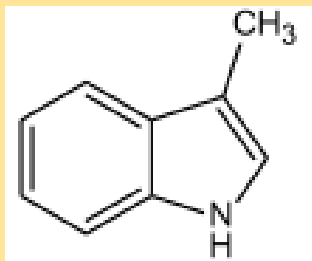
- **Lokální anestetika do očí**, odstranění kontaktních čoček, omytí očí kvůli zbavení se pevných částic, omývání slanou vodou po dobu minimálně 15min
- **Použití vody na kůži zhoršuje příznaky !!!** Vhodný roztok 6% hydrogenuhličitanu sodného, 3% uhličitanu sodného a 1% benzalkonium chloridu, dále použití lokálních steroidů, orálních antihistaminik či topická aplikace antibiotik



Látky využívané k hromadné destrukci

Látky na kontrolu nepokojů

Skatole (3-methylindol)



- molekula měsíce pro duben 2006 časopisu Science
- přirozený výskyt u rostlin ale i ve výkalech savců a ptáků
- v nízkých koncentracích květinová vůně – součást esenciálních olejů/voňavek
- vzniká degradací Trp v trávicím traktu
- v USA patentován jako **neletální munice** – nevztahuje se na něj **Úmluva o zákazu chemických zbraní**

Slovo závěrem....

Ve válce není vítězů...

....jen obětí !!!!



Použitá literatura

Gupta Ramesh C.: Handbook of toxicology of Chemical Warfare agents, 1st ed, 2009