

Kožni bojni otrovi

Vlahović, Ema

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:413837>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-19**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

ODJEL ZA KEMIJU

SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJE

Ema Vlahović

KOŽNI BOJNI OTROVI

BLISTERING WARFARE AGENTS

ZAVRŠNI RAD

Mentor: izv. prof. dr. sc. Mirela Samardžić

Osijek, 2023.

SAŽETAK

Kožni bojni otrovi, kao skupina smrtonosnih kemijskih bojnih otrova, korišteni su tijekom povijesti prouzročivši oko 2 milijuna žrtava samo za vrijeme Prvoga svjetskog rata. Stoga je razumijevanje ovih sredstava i njihovog načina djelovanja ključno za razvoj učinkovite dekontaminacije i terapijskih strategija.

Kategorizirani su na temelju njihovih kemijskih i bioloških interakcija. Poznato je da ti spojevi uvelike uzrokuju iritaciju i stvaranje mjehurića na koži i sluznicama (uglavnom pluća) zajedno s alkilacijom kontaminirane DNK. Zbog visoke toksičnosti i ograničene uporabe, provedeno je vrlo malo istraživanja.

U ovom radu opisuju se kožni bojni otrovi te informacije o njihovim fizičkim, kemijskim i biološkim aspektima. Također se opisuju sinteze otrova te njihovi toksikološki učinci na čovjeka i okoliš.

KLJUČNE RIJEČI: kemijsko oružje, kožni bojni otrovi, plikavci, iperit, dušični iperit, luizit

ABSTRACT

Warfare blister agents, as a group of lethal chemical warfare agents, have been used throughout history and caused approximately 2 million casualties just during the First World War. Therefore, understanding of these agents and their mode of action is essential for the development of effective decontamination and therapeutic strategies.

They are categorized based on their chemical and biological interactions. These compounds are known to greatly cause irritation and blisters on the skin and mucous membranes (mainly lungs) followed by alkylation of contaminated DNA. Research has been limited due to their high toxicity and limited use.

In this paper, blistering warfare agents and information on their chemical, biological and physical aspects are described. Syntheses and their toxicological effects on humans and the environment are also described.

KEYWORDS: chemical weapons, warfare blister agents, vesicants, mustard gas, nitrogen mustard, Lewisite

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
2.	SMRTONOSNI BOJNI OTROVI.....	2
3.	KOŽNI BOJNI OTROVI	3
4.	KLASIFIKACIJA KOŽNIH BOJNIH OTROVA	6
4.1.	Destilirani sumporni iperit (HD)	6
4.2.	Etildikloroarsin (ED).....	8
4.3.	Luizit (L-1).....	8
4.4.	Luizit (L-2).....	10
4.5.	Luizit (L-3).....	10
4.6.	Metildikloroarsin (MD).....	11
4.7.	Iperit (T).....	12
4.8.	Mješavina iperita i luizita (HL).....	12
4.9.	Dušični iperit (HN-1)	13
4.10.	Dušični iperit (HN-2)	14
4.11.	Dušični iperit (HN-3)	14
4.12.	Fenildikloroarsin (PD).....	16
4.13.	Fosgen oksim (CX)	17
4.14.	Seskviiperit (Q)	17
4.15.	Smjesa sumpornog iperita (HT)	18
5.	SINTEZE KOŽNIH BOJNIH OTROVA.....	20
6.	UTJECAJ KOŽNIH BOJNIH OTROVA NA ČOVJEKA	24
6.1.	Izloženost kožnom bojnom otrovu u Prvom svjetskom ratu.....	24
6.2.	Kožni bojni otrov u liječenju tumora	26
6.3.	Melatonin kao terapijsko sredstvo za upalu, oksidacijski stres i oštećenje DNK prouzrokovano kožnim bojnim otrovima iperitima.....	26
7.	EKOLOŠKI UČINCI I OPASNOST KOŽNIH BOJNIH OTROVA ZA OKOLIŠ	28
7.1.	Ekološki učinci i opasnost.....	28
7.2.	Visoke koncentracije luizita u vodama diljem svijeta u poslijeratnom razdoblju	29
8.	ZAKLJUČAK	30
9.	LITERATURA.....	31

1. UVOD

Toksični materijali rabili su se tijekom cijele ljudske povijesti. Posebice u ratne svrhe. U novijoj povijesti kemijske otrovne tvari počele su se koristiti kao oružje jer otrovi do kraja 19. stoljeća nisu imali presudan utjecaj na ishod borbe. Prema Websterovom rječniku kemijsko ratovanje definirano je kao ratovanje pomoću kemikalija i kemijskih sredstava koje koristi zapaljive smjese dima, nadražujuće, otrovne, eksplozivne ili zagušljive plinove. U oružja za masovno uništenje ubrajaju se bojni otrovi. Razlika u odnosu na ostalo oružje je u tome što zahvaćaju velike prostore i duže djeluju. Djeluju na psihu i moral čovjeka te smanjuju borbenu sposobnost pa se nazivaju i psihološkim oružjem [1].

Kemijski bojni otrovi (engl. *chemical warfare agents*, CWA) su vrsta kemijskog oružja sastavljenog od spojeva, najčešće organskih, koji otrovnim djelovanjem uništavaju i onesposobljavaju ljude, životinje i biljke te kontaminiraju zemljište i razne objekte [2]. Kroz povijest a i danas, razvijene zemlje svijeta, posjeduju bojne otrove proizvedene i korištene pri patentiranju novog oružja. Proizvedeno i upotrijebljeno je oko 70 bojnih otrova [1].

2. SMRTONOSNI BOJNI OTROVI

Smrtonosni bojni otrovi su otrovi kojima je odnos onesposobljavajuće i smrtonosne koncentracije mali. Upotrebjavaju se isključivo za ubijanje. Posljedice mogu biti smrtonosne i nesmrtonosne, što ovisi o primijenjenoj koncentraciji i zaštiti. U smrtonosne bojne otrove ubrajaju se zagušljivci, kožni, živčani i krvni bojni otrovi. Podjela smrtonosnih bojnih otrova prikazana je u Tablici 1.

Tablica 1. Podjela smrtonosnih bojnih otrova

Živčani	Zagušljivci	Kožni	Krvni (opći)
<ul style="list-style-type: none">• tabun• sarin• soman• ciklosarin• VX	<ul style="list-style-type: none">• klor• fosgen• difosgen• klorpikrin	<ul style="list-style-type: none">• luizit• iperit• dušični iperit• ostali	<ul style="list-style-type: none">• cijanidna kiselina• arsin• klorcijanid

Prema vremenu zadržavanja na tlu, smrtonosni bojni otrovi se dijele na dugotrajne (soman, VX otrovi i iperit) i kratkotrajne (fosgen, difosgen, sarin i tabun) [1].

3. KOŽNI BOJNI OTROVI

Bojni otrovi su otrovne tvari rabljene u ratu za onesposobljivanje ili uništavanje ljudi, životinja i biljaka, također i za zagađivanje objekata i zemljišta. Kao glavne komponente kemijskog oružja, mogu biti primijenjeni iz raznih vrsta kemijskoga streljiva i lansirnih sredstava, od ručne bombe, mina i granata do kemijskih i kasetnih bombi, bojnih glava rakete, zrakoplovnih i drugih uređaja za raspršivanje. Uglavnom su u obliku kapljevina ili čvrstih tvari, a rjeđe plinova [3].

Kožni bojni otrovi ili vezikanti ili plikavci postojani su i svi se mogu koristiti u obliku bezbojnih plinova i tekućina [4]. Kemikalije su koje je stvorio čovjek i mogu uzrokovati mjehuriće ili vezikule na koži i sluznici nakon kontaminacije [5]. Oni oštećuju dišne putove kada se udišu i uzrokuju povraćanje i proljev kada se apsorbiraju. Plikavci truju hranu i vodu te ih čine opasnim za konzumaciju. Oni mogu uzrokovati smrtonosne posljedice, ali je oštećenje kože žrtve njihov glavni učinak. Ozbiljnost opekline uzrokovanih plikavcima izravno je povezana s koncentracijom primijenjenog sredstva i trajanjem kontakta s kožom. Osim za stvaranje ozljeda, plikavci se također mogu koristiti za ograničavanje korištenja terena, usporavanje kretanja i ometanje korištenja materijala [4]. Do izlaganja ovim kemikalijama može doći namjernim ispuštanjem CWA ili nenamjerno na radnom mjestu [5].

Kožni bojni otrovi su razvijeni 1822. godine kao industrijska kemikalija. Upotreba ovih sredstava protiv ljudi viđena je tijekom Prvog svjetskog rata kada su bili važan kemijski bojni otrov. No, izloženost ovim plinovima može se smanjiti korištenjem plinskih maski. Istraživanje kožnih bojnih otrova počelo je nakon napada Nijemaca klorom 1915. godine. Sjedinjene Američke Države (SAD) i Europa počele su ozbiljno provoditi istraživanja o masovnoj proizvodnji sumpornog iperita i testirale su njegove učinke na bojnopolju 1917. To su bili prvi agensi koji su imali toksikološke učinke na maskirane vojnike izazivajući mjehure na koži. Nakon Prvog svjetskog rata razvijeni su različiti analozi sumpornog iperita, uključujući dušični iperit. Dušični iperiti u početku su razvijeni za uklanjanje bradavica i liječenje raka, ali su se ubrzo počeli koristiti kao bojna sredstva. Masovnu proizvodnju dušičnog iperita započele su SAD i Njemačka. Tijekom tog razdoblja Nijemci su proveli daljnja istraživanja organskog arsena. Čak su koristili sredstva poput etildikloroarsina, metildikloroarsina i etildibromoarsina na bojnopolju. Međutim, učinci su bili manje ozbiljni [5].

Među svim plikavcima, iperit i luizit su istaknuti kao potencijalni CWA. Ove kemikalije nisu posebno smrtonosne kao živčani otrovi, ali mogu uzrokovati teške ozljede. Uočeno je tijekom Prvog svjetskog rata kako su ovi agensi prouzročili veći broj žrtava u usporedbi s bilo kojim drugim CWA koji su se koristili u to vrijeme [5]. Iperit (H) je bio jedino sredstvo u velikoj upotrebi i usmratio je 2,5 % vojnika. [6]. Imao je prepoznatljiv, karakterističan miris i prilično dugo učinkovito trajanje pri normalnim vremenskim uvjetima. Od tada su razvijeni kožni bojni otrovi bez mirisa koji se razlikuju po trajanju i učinkovitosti. Većina plikavaca djeluje podmuklo, pri čemu postoji mala ili nikakva bol u vrijeme izlaganja [4].

Zbog jezivih situacija izazvanih korištenjem CWA-a, 1925. godine potpisan je Ženevski protokol kojim se zabranjuje korištenje CWA na bojnom polju. Međutim, postojalo je nekoliko pravnih propusta u Protokolu jer nije bilo zabrane razvoja, proizvodnje ili skladištenja CWA. Štoviše, države koje su podržale Protokol imale su pravo koristiti ovo kemijsko oružje protiv država koje nisu bile za Protokol, kao što je navedeno od strane Ureda za poslove razoružanja (engl. *United Nations Office for Disarmament Affairs*, UNODA), 1925. Stoga su tijekom Drugoga svjetskoga rata nacisti koristili otrovne plinove u koncentracijskim logorima. U tom je razdoblju također razvijen analog sumpornog iperita, bis-(2-kloretiltioetil) eter. Pokazalo se da je ovaj analog postojaniji i tri puta toksičniji od sumpornog iperita. U istraživanju provedenom u SAD-u, toksičnost luizita je drastično porasla, ali je i dalje ostala manja od toksičnosti sumpornih iperita. Sumporni iperit doveo je do eksponencijalnog porasta morbiditeta, zbog čega je dobio nadimak „kralj bojnih plinova“. Kemijski spoj nastavio se koristiti u japanskoj invaziji na Kinu (1937. – 1945.) te Iransko-iračkom ratu (1980. – 1988.) od strane iračkih snaga [5].

U razdoblju Hladnoga rata došlo je do značajnog razvoja, proizvodnje i skladištenja kemijskog oružja. Do 1980. godine otprilike 25 država imalo je aktivne programe proizvodnje kemijskog oružja. Međutim, nakon Drugog svjetskog rata samo je nekoliko izvješća o korištenju kemijskog oružja, kao što je Irak 1980-ih protiv Islamske Republike Iran i Halabja (1988) [5]. Također, za vrijeme Drugoga svjetskog rata dogodila se tajna katastrofa koja je nazvana Mali Pearl Harbor. U noći 2. prosinca 1943. godine izveden je napad na Bari (Italija). Luka je mjesecima bila neupotrebljiva jer su ispuštene znatne količine smrtonosnog plikavca. Upotrijebljeni plikavac je iperit. Neposredno nakon incidenta mjerodavnim institucijama je trebalo vremena kako bi shvatili što se dogodilo, a

za to su vrijeme otrovnom kemijskom oružju bile izložene stotine mornara i lučkih radnika, ali i liječnici koji su im pružali pomoć. Među liječnicima koji su liječili mnogobrojne stradale bio je i američki liječnik Cornelius Packard Rhoads. Njegovo istraživanje s bojnim otrovima opisano je dalje u radu pod naslovom 6.2. Kožni bojni otrovi u liječenju tumora [7].

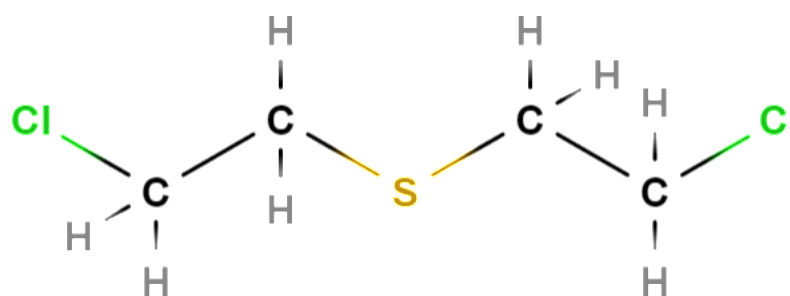
4. KLASIFIKACIJA KOŽNIH BOJNIH OTROVA

Kožni bojni otrovi mogu se klasificirati kao iperiti, arsenici ili urtikanti (kemijska sredstva koja uzrokuju svrbež ili peckanje). Iperit (H, HD, HN-1, HN-2, HN-3, Q i T) sadrži ili sumpor ili dušik. Arsenski etildikloroarsin (ED), metildikloroarsin (MD) i fenildikloroarsin (PD) su skupina srodnih spojeva u kojima je arsen središnji atom. Arsenik se brzo hidrolizira i manje je otrovan od drugih otrova od vojnog interesa. Iperit i arsen ponekad se miješaju kako bi se promijenila njihova svojstva za bolju vojnu učinkovitost; također se mogu koristiti sa zgušnjivačima [4].

4.1. Destilirani sumporni iperit (HD)

Destilirani sumporni iperit (2,2'-diklorodietilsulfid ili bis-(2-kloretil) sulfid) može se pisati kraticama H, HD ili HS. Otrov je molekulske formule $C_4H_8Cl_2S$. Engleski nazivi ovog otrova su *Yellow Cross Liquid*, *sulphur mustard*, *Senfgas* i *S-lost*. Jedinostveni identifikacijski CAS registarski broj (engl. *Chemical Abstract Service Registry Number*, CAS) je 505-60-2.

Iperit čija je struktura prikazana na Slici 1., uljasta je tekućina ugodna mirisa ricinusovog ulja. Lako se otopi u mastima, uljima, organskim spojevima i lipidima. Svojstvo otapanja i miješanja sa svim bojnim otrovima čini ga idealnim otrovom za proizvodnju jačih i novih bojnih otrova. Sprema se u aluminijskim i željeznim posudama. Središnja smrtonosna doza (LD_{50}) mu je 2-9 mg/kg tjelesne mase. Ima vrelište pri 227,9 °C a talište na 14,45 °C. Isparljivost mu je 610 mg/m³ [1].



Slika 1. Struktura iperita

HD bezbojna je tekućina kada je čist, ali obično je žuta do smeđa uljasta tvar. Pare ovog iperita su bezbojne s blagim mirisom poput češnjaka ili gorušice, po čemu je i dobio ime. Vrlo je slabo topljiv u vodi (manje od 1 %); slobodno topljiv u uljima i mastima,

benzinu, kerozinu, acetonu, ugljikovom tetrakloridu i alkoholu. Može se miješati s luizitima (L-1, L-2 i L-3), ED, PD i organofosforim živčanim otrovima [1].

Iz Levinsteinovog postupka prema kojem se proizvodio tijekom Prvog svjetskog rata dobivena je literaturna oznaka "H" [1]. Sredstvo HD je destilirani H, pročišćen vakuumskom destilacijom kako bi se smanjile nečistoće sumpora. Sredstvo H je mješavina 70 % bis-(2-kloretil) sulfida i 30 % nečistoća sumpora proizvedenih nestabilnim Levinsteinovim postupkom opisanim kasnije u tekstu [4]. Specifičan miris češnjaka postoji zbog 30 % nečistoća, a ostala svojstva bila su ista kao kod "HD" (destiliranog iperita) [1].

Njemački znanstvenici Lommel i Steinkopf (dobio ime Lost po njima), dobili su čišći uzorak iperita industrijskim postupkom. Ispitavši njegova svojstva, predložili su ga njemačkoj vojsci za uporabu kao bojni otrov. Nakon tog prijedloga njemačka vojska ga upotrebljava u bitci kod Ypresa 12. srpnja 1917. protiv Alijanse. Masovno je korišten i poslije u bitci kod Nieuporta, a zabilježeni broj poginulih britanskih vojnika je 14 000 [1].

Osim Nijemaca ostale zemlje počinju koristiti ovaj otrov te je tako iperit dobio ime „kralj bojnih otrova“ nakon što ga je koristila i Alijansa. Naziv proizlazi iz njegovog trideset šest puta većeg ratnog učinka od klasičnog oružja. Iperit je promijenio statičko stanje rata i označio kvalitativan skok u ratovanju [1].

H i HD su plikavci i alkilirajuća sredstva koja imaju citotoksično djelovanje na hematopoetska (krvotvorna) tkiva. Brzina detoksikacije H i HD u tijelu je vrlo spora, a ponovljena izlaganja proizvode kumulativni učinak. Njihova toksičnost je velika pri udisanju i gutanju, ali najčešća akutna opasnost je pri kontaktu tekućine s očima ili kožom [4].

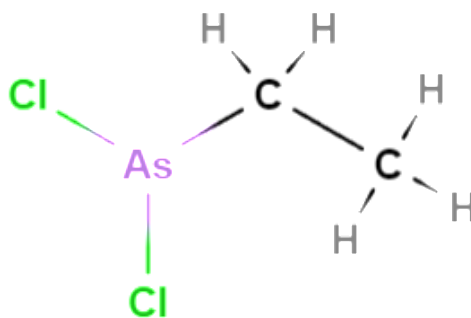
Iperit je kancerogena tvar te ne postoji terapija i antidot. Pare su 5,4 puta teže od zraka te brzo prodiru u kožu. Tek nakon 6 sati se pojavljuju simptomi zbog odgođenog toksičnog učinka na organizam. Dobrim otapanjem u lipidima brzo se resorbira u sve organe te djeluje kao univerzalni opći otrov. Uništava sve vrste stanica i tkiva s kojima dolazi u kontakt. Praćenjem zdravlja radnika u industriji za punjenje i proizvodnju strjeljiva iperitom dokazana je vrlo mala brzina detoksikacije. Većim izlaganjem nastaje kronični kašalj i bol u plućima, a blaži simptomi su crvene oči [1].

Mehanizam djelovanja su procesi u stanici koja dolazi u dodir s iperitom, pri čemu on djeluje na enzim heksokinazu (enzim koji regulira metabolizam ugljikohidrata u

organizmu). Uzrokuje poremećaje prijenosa živčanih impulsa uslijed inhibicije acetilkolinesteraze [1].

4.2. Etildikloroarsin (ED)

ED je otrov molekulske formule $C_2H_5AsCl_2$. CAS registarski broj je 598-14-1. ED je bezbojna rijetka tekućina, voćnog mirisa koja izaziva iritacije. Topljiv je u etil kloridu, alkoholu, eteru, benzenu, acetonu i cikloheksanu. Odmah hidrolizira u prisutnosti vode te daje klorovodičnu kiselinu i etilarsin oksid. Stabilan je u čeličnim bocama u kojima se i skladišti jer gumu i plastiku uništava. Za LD_{50} nema dostupnih podataka. Vrelište je $156\text{ }^{\circ}\text{C}$ a talište na manje od $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Isparljivost je $20\ 000\ \text{mg}/\text{m}^3$. Pare su iritantne, ali nisu štetne za oči i kožu osim pri produljenom izlaganju. Tekući ED ima otprilike jednu dvadesetinu djelovanja stvaranja mjehurića od tekućine L-1 [4]. Struktura ovog otrova prikazana je na Slici 2.



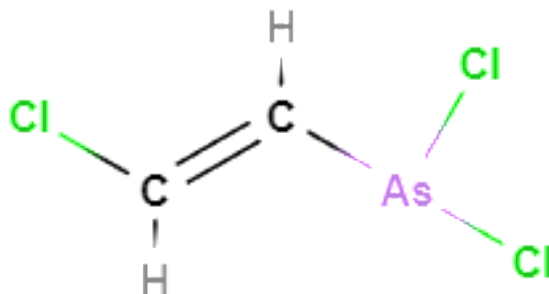
Slika 2. Struktura ED

Nijemci su uveli ED 1918. u nastojanju da proizvedu hlapljivo sredstvo s kratkotrajnom učinkovitošću koje bi djelovalo brže od difosgena ili HD i koje bi trajalo dulje u svojim učincima od PD. Kao i drugi kemijski agensi koji sadrže arsen, ED je iritantan za dišne putove i uzrokovat će ozljede pluća nakon dovoljnog izlaganja. Para je iritantna za oči, a tekućina može uzrokovati teške ozljede oka. Apsorpcija pare ili tekućine kroz kožu u dovoljnim količinama može dovesti do sustavnog trovanja ili smrti. Produljeni kontakt s tekućinom ili parom stvara mjehuriće na koži [4].

4.3. Luizit (L-1)

L-1 (2-klorovinildikloroarsin) je otrov molekulske formule $C_2H_2AsCl_3$. CAS registarski broj je 541-25-3. L-1, čija struktura je prikazana na Slici 3., smjesa je tri luizita od kojih jedan sadrži arsentriklorid: β -klorovinildiklorarsin (snažni plikavac i glavni nositelj

otrovnosti te čini 70 % tehničkog Luizita), $\beta\beta'$ diklorvinilklorarsin (poznat po nadražujućem djelovanju) i $\beta\beta' \beta''$ -triklortrivinilarsin (nije otrovan i nema nadražujuća djelovanja te se tako razlikuje od ostalih) [8].



Slika 3. Struktura L-1

L-1 pripada u skupinu trovalentnih alifatskih arsina. On je uljasta tekućina sa slabim mirisom na biljku zdravac ili geranij (ulje geranija je prirodno eterično ulje koje dobro djeluje na živčani sustav). U slučaju da se nalazi na svjetlosti poprima plavo-crnu boju. Raspada se pri temperaturama višim od 100 °C te nije zapaljiv. U organskim otapalima i uljima je topljiv, no u vodi nije topljiv. Brzo hidrolizira s vodom kada se nalazi u plinovitom i tekućem stanju, stvarajući klorvinilarsinoksid (bijelu kristaličnu tvar koja izaziva plikove) i klorovodičnu kiselinu [8].

S drugim bojnim otrovima se dobro miješa, što znači da je pogodan za pripremu taktičkih smjesa. Čuva se u željeznim, čeličnim i staklenim (zatamnjenim) posudama. LD₅₀ mu je 30 (5-10) mg/kg. Ima temperaturu vrelišta oko 197 °C a tališta pri 2,3 °C. Svojstvo isparljivosti je 4,5 mg/m³. Tri do šest puta je manje stabilan od iperita zbog velike isparljivosti [8].

Stavlja se u mine, artiljerijska zrna, rakete, bombe, sredstva za zalijevanje zemlje te u smjesu s drugim bojnim otrovima poput klorpikrina, iperita i fozgen oksima zbog svog kratkog postojanja u otvorenom prostoru [8].

Zbog njegovih utjecaja na čovjeka, koji se očituju u nadraživanju organa za disanje i očiju, ubraja se u skupinu plikavaca. Udisanjem izaziva uznemirenost, poremećaje u trbuhu, plućni edem i smanjivanje krvnog tlaka. U slučaju dodira s kožom nastaju crvenilo na koži i plikovi, nakon čega slijedi smrt [8].

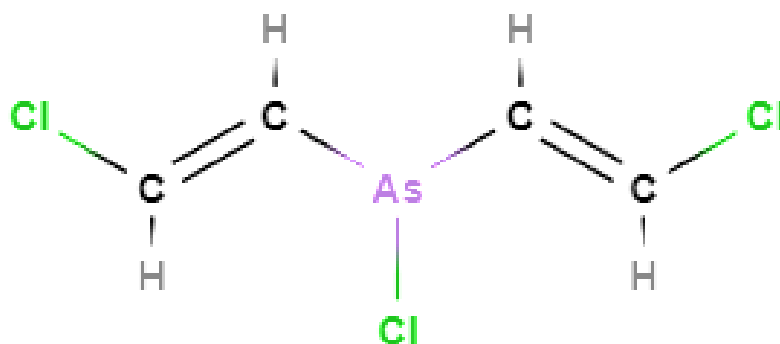
U tioeterima ili aminima koji su fiziološki aktivni, arsen je toksičniji od ostalih atoma. Spojevi kožnih bojnih otrova sa skupinom AsCl₂ izazivaju stvaranje mjehurića na

koži. Ovo svojstvo smanjuje se povećanjem alkilnog lanca dok se uvođenjem arilne skupine umjesto klorvinila povećava nadražljivo svojstvo, a smanjuje se svojstvo stvaranja mjehurića [9].

Slabije je postojan od HD i ima kraće odgođeno djelovanje. Otrovanje se može prepoznati po brzom nadražaju kože i očiju te ako se nalazi u tekućem stanju onda izaziva izravno žarenje u očima i stalni gubitak vida [9].

4.4. Luizit (L-2)

L-2 (bis-(2-klorovinil) kloroarsin) je otrov molekulske formule $C_4H_4AsCl_3$. CAS registarski broj je 40334-69-8. L-2 (Slika 4.) je bezbojan do smečkast vezikant (sredstvo za stvaranje mjehurića) s voćnim ili cvjetnim mirisom. Vrelište mu je na $230\text{ }^\circ\text{C}$, teško je topiv u vodi, no brzo reagira s vlagom i brzo hidrolizira gubeći svojstva vezikanata. LD_{50} mu je 8 mg/kg .



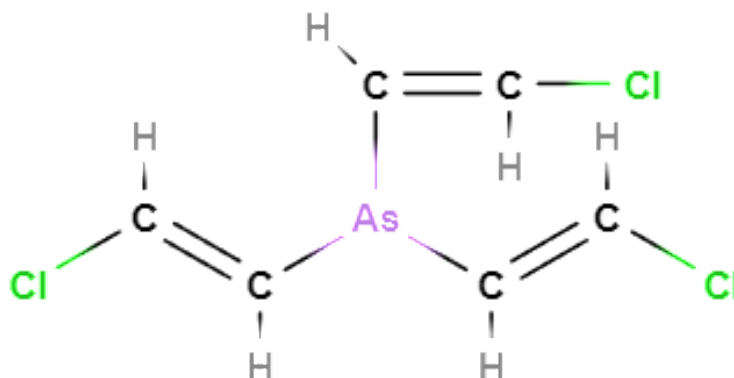
Slika 4. Struktura L-2

Također, djeluje kao sistemski otrov, uzrokujući plućni edem, proljev, nemir, slabost, povišenu temperaturu i nizak krvni tlak. Prema težini i pojavi simptoma, to je plikavac, otrovni nadraživač pluća, apsorbiran u tkivima i sistemski otrov. Kada se udiše u visokim koncentracijama, može biti smrtonosan za samo 10 minuta. L-2 se ne detoksicira u tijelu. Uobičajeni putovi ulaska u tijelo uključuju očni, perkutani i inhalacijski [4].

4.5. Luizit (L-3)

L-3 (tris (2-kloroetenil) arsin) je plikavac molekulske formule $C_6H_6AsCl_3$. CAS registarski broj je 40334-70-1. L-3 (Slika 5.) je bezbojan do smečkast, voćnog ili cvjetnog mirisa s vrelištem do $260\text{ }^\circ\text{C}$ i talištem od 18 do $23\text{ }^\circ\text{C}$. Čuva se u čeličnim ili staklenim posudama. Ovaj vezikant kojeg tijelo apsorbira brže nego dušične iperite također djeluje kao sistemski otrov, uzrokujući plućni edem, proljev, nemir, slabost, povišenu temperaturu i nizak krvni

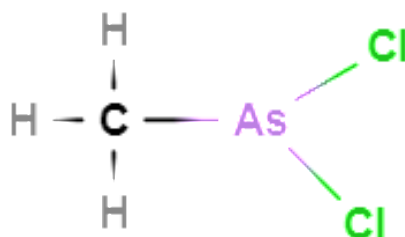
tlak. Prema težini i izgledu simptoma, to je: uzročnik mjehurića, otrovni nadraživač pluća, apsorbiran u tkivima i sistemski otrov. Kada se udiše u visokim koncentracijama, može biti smrtonosan za samo 10 minuta. L-3 se ne detoksicira u tijelu. Uobičajeni putovi ulaska u tijelo uključuju očni, perkutani i inhalacijski [4].



Slika 5. Struktura L-3

4.6. Metildikloroarsin (MD)

MD je otrov molekulske formule CH_3AsCl_2 . CAS registarski broj je 593-89-5. MD (Slika 6.) je bezbojna tekućina bez mirisa i sličan je ED. Topljiv je u etil kloridu, alkoholu, eteru, benzenu, acetonu i cikloheksanu, vrelište mu je $133\text{ }^\circ\text{C}$ a talište oko $-55\text{ }^\circ\text{C}$. Isparljivost je $74,900\text{ mg-min/m}^3$ [4].



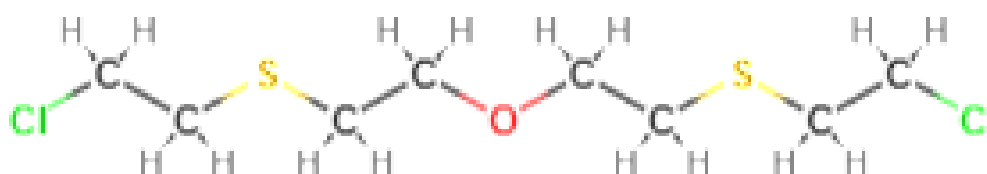
Slika 6. Struktura MD

Kao i L-3, MD uzrokuje trenutačnu iritaciju očiju i nosa s učinkom mjehurića odgođenim satima. MD je iritantan za dišne putove i uzrokuje ozljedu pluća nakon dovoljnog izlaganja. Para nadražuje oči, a tekućina može teško ozlijediti oči. Apsorpcija pare ili tekućine kroz kožu u dovoljnim količinama može dovesti do sustavnog trovanja ili

smrti. Produljeni kontakt s tekućinom ili parom uzrokuje stvaranje mjehurića na koži. Koncentracije pare potrebne za stvaranje mjehurića vrlo je teško postići na terenu [4].

4.7. Iperit (T)

T, molekulske formule $C_8H_{16}Cl_2OS_2$, na engleskom se naziva *Mustard*. CAS registarski broj je 63918-89-8. T (Slika 7.) je bis-(2-kloretiltio)etil eter. Bistra je i žućkasta tekućina s blagim mirisom na češnjak ili senf. To je nusproizvod određenih metoda proizvodnje iperita i namjerno je uključen u određeno streljivo kako bi se smanjila točka smrzavanja iperita. T je također vezikant; toksikologija i kemija T prilično su slične odgovarajućim svojstvima HD i čini 40 % smjese sumpornog iperita (HT) [4].

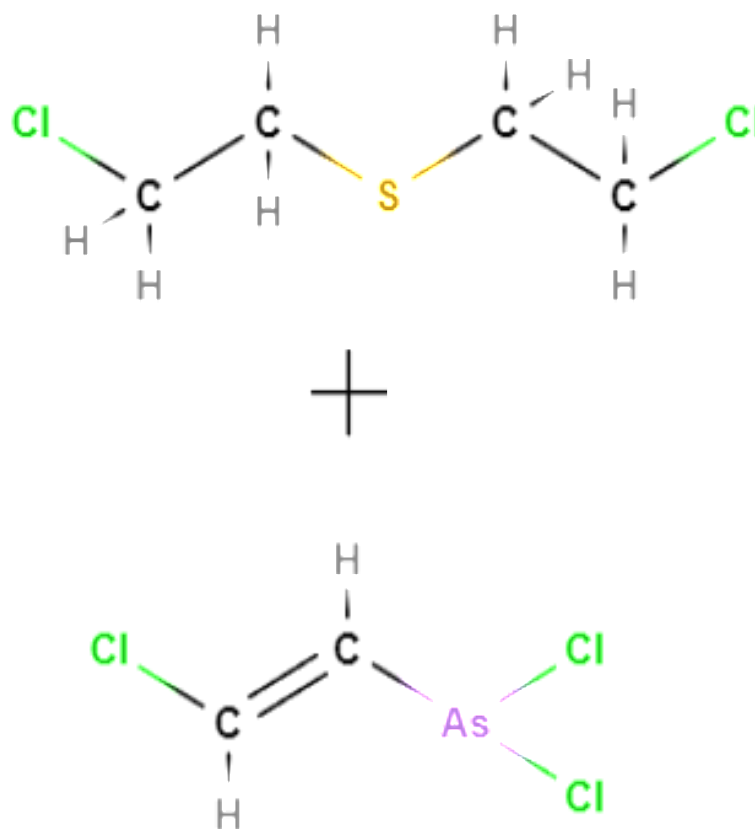


Slika 7. Struktura T

4.8. Mješavina iperita i luizita (HL)

HD je bis-(2-kloretil) sulfid, molekulske formule $C_4H_8Cl_2S$. L-1 je 2-klorovinildikloroarsin, kemijske formule $C_2H_2AsCl_3$.

HL (Slika 8.) je žuta do smeđa uljasta tekućina, mirisa sličnog češnjaku. Netopiv je u vodi, vrelište je iznad $190\text{ }^{\circ}\text{C}$ i raspada se prije vrenja, a talište je na $-25,4\text{ }^{\circ}\text{C}$. HL je postojano sredstvo ovisno o pH i vlazi i poznato je da ostaje aktivan do 3 godine u tlu. Čuva se u lakiranim čeličnim spremnicima. Smrtonosni je vezikant i alkilirajući agens koji ima citotoksično djelovanje na hematopoetska tkiva i ne detoksicira se u tijelu [4].

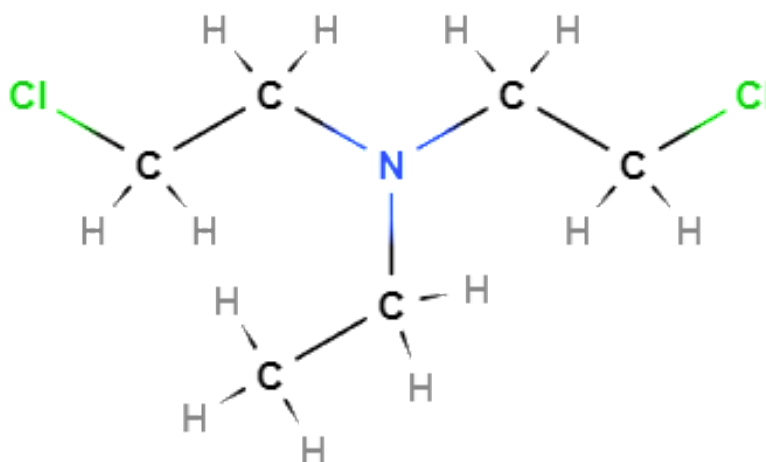


Slika 8. Struktura HL

Lokalno, HL utječe i na kožu i na oči. HL je tekuća mješavina HD i L-1 dizajnirana da osigura nisku točku smrzavanja za korištenje po hladnom vremenu i velikim nadmorskim visinama. Eutektička smjesa (najniža točka leđišta) sastoji se od 63 % luizita i 37 % iperita. Miris poput češnjaka potječe iz HD sadržaja [4].

4.9. Dušični iperit (HN-1)

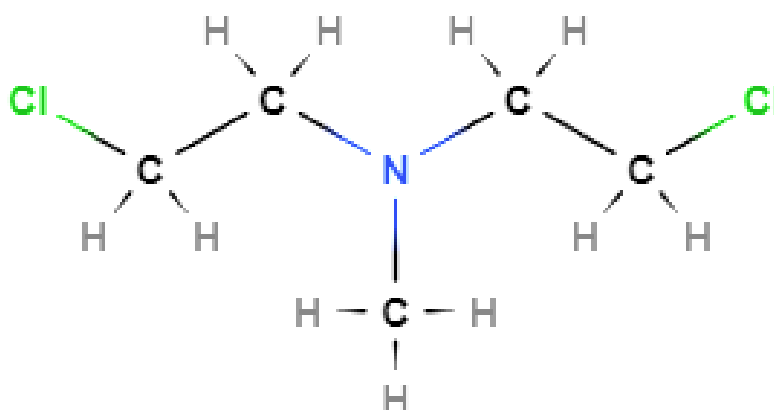
HN-1 (bis-(2-kloretil)etilamin) je plikavac molekulske formule C₆H₁₃Cl₂N. CAS registarski broj je 538-07-8. HN-1 (Slika 9.) je uljast, bezbojan do blijedo žut, slabog mirisa na ribu ili pljesan. Teško je topiv u vodi, a dobro topiv u acetonu i drugim organskim otapalima. Vrelište je 194 °C, talište na -34 °C, a isparljivost mu je 1,520 mg/m³. Vezikant je i alkilirajući agens, koji ima citotoksično djelovanje na hematopoetska tkiva. HN-1 je bio prvi spoj iz serije HN razvijen kasnih 1920-ih i ranih 1930-ih. HN-1 je dizajniran kao lijek za uklanjanje bradavica, a postao je vojni agens. Agensi HN-1, HN-2 i HN-3 su neposrednije otrovni od sumpornih iperita [4].



Slika 9. Struktura HN-1

4.10. Dušični iperit (HN-2)

HN-2 (bis-(2-kloretil)metilamin) je plikavac kemijske formule $C_5H_{11}Cl_2N$. CAS registarski broj je 51-75-2. HN-2 (Slika 10.) je blijedožuta do žuta uljasta tekućina, voćnog mirisa u visokim koncentracijama. Miriše na meki sapun s mirisom ribe u niskim koncentracijama. Topiv je u acetonu, organskim otapalima i ulju, a slabo topiv u vodi. Vrelište mu je na $75\text{ }^{\circ}\text{C}$, a talište od $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. HN-2, drugi u nizu spojeva dušičnog iperita razvijenih kasnih 1920-ih i ranih 1930-ih, osmišljen je kao vojni agens koji je postao farmaceutska tvar pod nazivom Mustine. Kemijski intermedijer koji proizvodi koristi se kao antineoplastični lijek. Ocjenjuje se kao nešto toksičniji od HN-1 [4].



Slika 10. Struktura HN-2

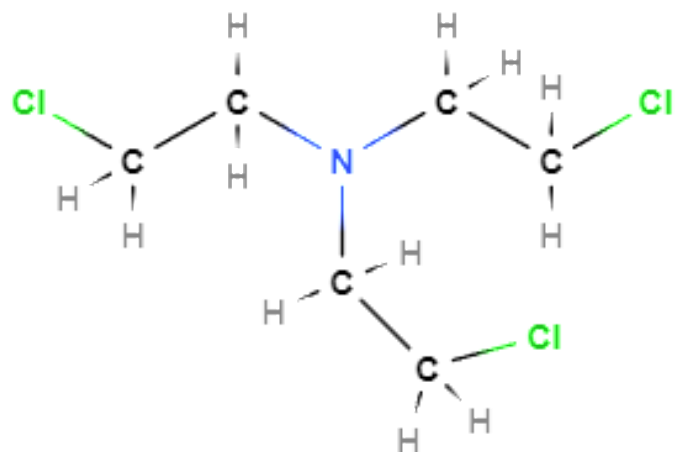
4.11. Dušični iperit (HN-3)

HN-3 (2-klor-N,N-bis(kloretil)etanamin) je plikavac molekulske formule $C_6H_{12}NCl_3$. CAS registarski broj je 555-77-1.

Znanstvenik Predtentschinski predložio je da HN-3 i njegov hidroklorid postanu bojni otrovi te je prvi opisao patološke promjene koje HN-3 izaziva. Znanstvenik Vlassopulos provodio je daljnja istraživanja na ovom spoju. Njemačka je započela proizvodnju diljem zemlje i upotrebu za kontaminaciju tla, no HN-3 nikada nije iskorišten u ratu i nije uvršten u formacijske bojne otrove zbog lošije otrovnosti u odnosu na sumporni iperit [1].

To je tekućina bez boje, a s vremenom mijenja boju do žute te na kraju prelazi u tamnu. Ubraja se u halogenirane tercijarne amine. Najstabilniji je predstavnik skupine dušikovih iperita (engl. *N-mustards*). Počinje se raspadati na visokim temperaturama od 200 °C, ali nije zapaljiv. Zbog visoke stabilnosti i slabe korozivnosti na sve metale stavlja se u različite vrste oružja. Također se slabije otapa u vodi i ima slabiju difuzijsku sposobnost od ostalih iperita. Brzo se otapa u organskim otapalima. LD₅₀ mu je 2-5 mg/kg. Temperatura vrelišta je na 256 °C a tališta na -3,7 °C. Isparljivost mu je 13 mg/m³ [6].

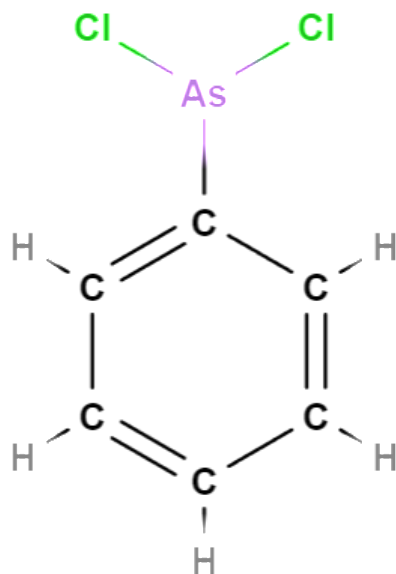
Ne detoksicira se u organizmu pa postoji opasnost od akumulacije i odgođenog djelovanja. Osjetljivost na svjetlo (fotofobija), suzenje i nadražaj očiju su neki od simptoma. HN-3 reagira s proteinima iz stanica te narušava njihovu funkciju. Djeluje alkilirajuće s nukleinskim kiselinama tako što mijenja strukture ili spaja adenzin i gvanin. Takvom promjenom u RNA se narušava struktura stanica i citoplazme te sinteza proteina. Posljedica je citostatsko djelovanje HN-3 koje se očituje usporavanjem razmnožavanja stanica. Mutageno djelovanje nastaje kao posljedica alkiliranja DNK čime se štetno djeluje na kromosomski sustav i mijenjaju se nasljedne osobine. HN-3 se još naziva i „radiomimetskim otrovom“ s obzirom da ima djelovanje slično djelovanju ionizirajućeg zračenja [1]. Struktura ovog spoja prikazana je na Slici 11.



Slika 11. Struktura HN-3

4.12. Fenildikloroarsin (PD)

PD je plikavac molekulske formule $C_6H_5AsCl_2$, a CAS registarski broj je 696-28-6. PD je tekućina bez boje i mirisa, s vrelištem između $252\text{ }^\circ\text{C}$ i $255\text{ }^\circ\text{C}$ i talištem oko $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Slabo je topiv u vodi no miješa se s alkoholom, benzenom, kerozinom, naftom i maslinovim uljem. Iako je PD klasificiran kao kožni bojni otrov, također djeluje i kao spoj koji izaziva povraćanje [4]. Struktura ovog spoja prikazana je na Slici 12.



Slika 12. Struktura PD

Ograničena uporaba PD-a tijekom Prvog svjetskog rata nije pokazala nikakvu značajnu superiornost u odnosu na druge korištene spojeve za izazivanje povraćanja. PD ima trenutačni učinak na oči i odgođeni učinak od 30 min do 1 h na kožu. PD stvara

mjehuriće na goloj koži, ali mokra ga odjeća odmah razgrađuje. Zaštitna maska i zaštitna odjeća pružaju odgovarajuću zaštitu, ali zaštita od velikih kapljica, prskanja i mrlja zahtijeva nepropusnu odjeću [4].

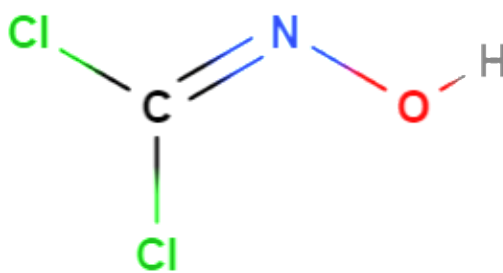
4.13. Fosgen oksim (CX)

CX (dikloroformoksim) je plikavac molekulske formule CHCl_2NO . CAS registarski broj je 1794-86-1.

CX može izgledati kao bezbojna krutina niske točke taljenja (ispod $39\text{ }^\circ\text{C}$) ili kao tekućina iznad $39\text{ }^\circ\text{C}$. Ima visok tlak pare i sporo se raspada pri normalnim temperaturama. Vrelište mu je na $129\text{ }^\circ\text{C}$ uz raspad, a isparljivost je $1,8 \times 10^3\text{ mg/m}^3$. Polagano ali potpuno se otapa u vodi i topljiv je u organskim otapalima. Izuzetno je nestabilan u prisutnosti tragova metala ili drugih nečistoća. Tragovi željeznog klorida mogu izazvati eksplozivno raspadanje. Čisti materijal je stabilan samo 1 ili 2 mjeseca [4].

CX je prvi put dobiven 1929. godine. Za vrijeme Drugog svjetskog rata u Njemačkoj, a vjerojatno i u drugim zemljama, ovaj otrov je bio pripremljen za upotrebu i to u mješavinama s iperitom i luizitom [6].

CX (Slika 13.) je urtikant koji uzrokuje trenutnu, gotovo nepodnošljivu bol i lokalnu destrukciju tkiva odmah u dodiru s kožom i sluznicom. Otrovan je pri udisanju, izlaganju kože i očiju te gutanju. Njegova stopa detoksikacije u tijelu nije poznata [4]. Iako pripada nadražljivcima, pokazuje štetno djelovanje na pluća i kožu [6].

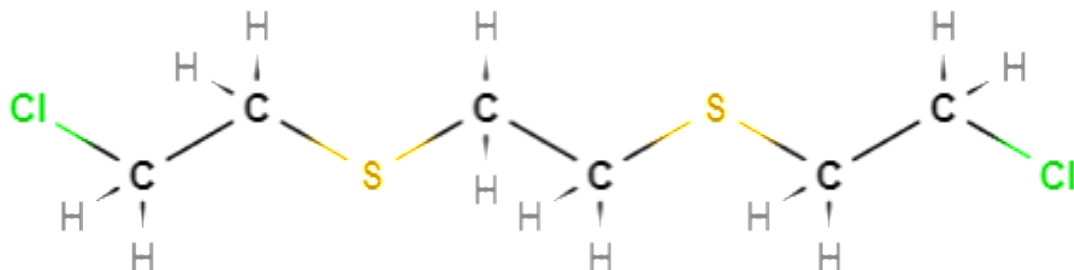


Slika 13. Struktura CX

4.14. Seskviiperit (Q)

Q (1,2-bis-(2-kloretiltio)etan) je plikavac molekulske formule $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{S}_2$. CAS registarski broj je 3563-36-8.

Q je tekućina ili krutina s mirisom na češnjak. Vrelište mu je oko 328,7 °C, a talište na 56 °C. To je jedan od najjačih trenutno poznatih vezikanata i vrlo je otrovan ako se udiše [4]. Struktura spoja Q prikazana je na Slici 14.

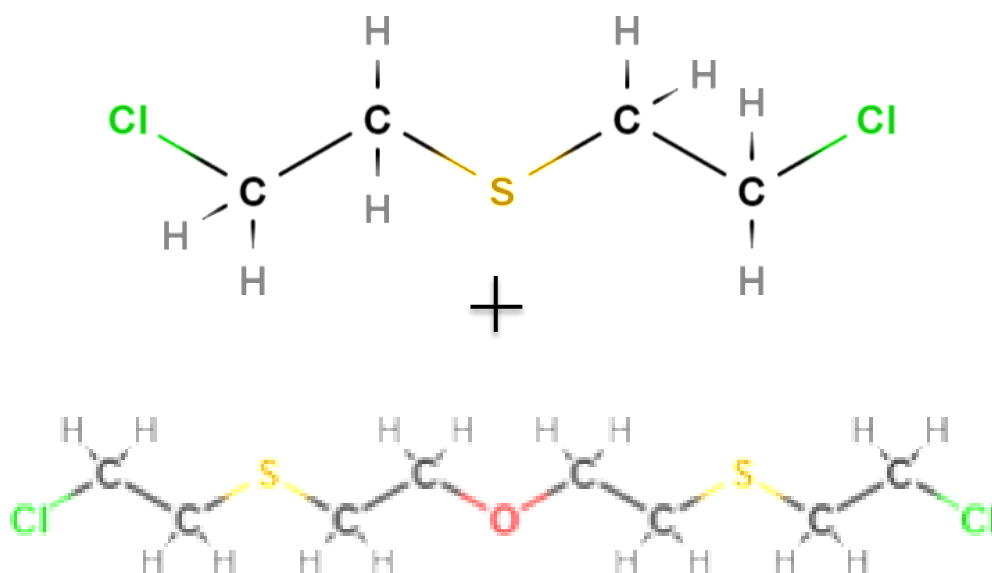


Slika 14. Struktura Q

4.15. Smjesa sumpornog iperita (HT)

HD i T čine smjesu sumpornog iperita čiji je CAS registarski broj 172672-28-5.

HT je bistra žućkasta tekućina, blagog mirisa na češnjak ili senf. Vrelište je veće od 228 °C, a talište je između 0 °C i 1,3 °C. Hlapljivost je 831 mg/m³. Praktički je netopljiva u vodi. Topljiva je u većini organskih otapala [4]. Strukture spojeva koji čine smjesu prikazane su na Slici 15.



Slika 15. Struktura HT

HT je mješavina 60 % HD i 40 % agensa T. Očekuje se da će učinci HT obuhvatiti i HD i T koji su oba alkilirajući agensi. T je spoj sumpora i klora po strukturi sličan HD-u. HT ima snažan učinak stvaranja mjehurića, ima dulje trajanje učinkovitosti, stabilniji je i ima nižu točku leđišta od HD-a. Njegova niska isparljivost otežava postizanje učinkovite koncentracije pare pri primjeni. Svojstva su u biti ista kao kod HD-a [4].

5. SINTEZE KOŽNIH BOJNIH OTROVA

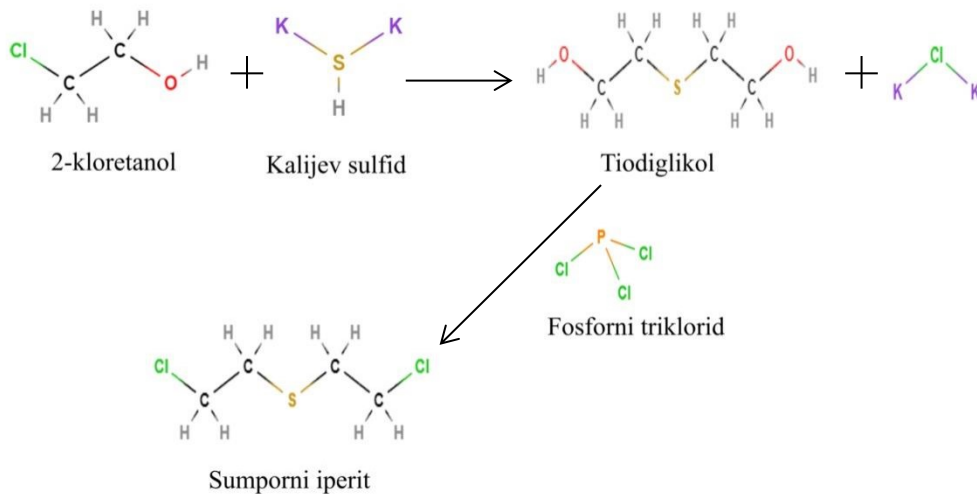
5.1. Sumporni iperiti

Ovi kemijski spojevi bili su prvi razvijeni plikavci. Iako je spoj razvijen u kasnom 19. stoljeću, korišten je kao kemijsko bojno sredstvo tek u Prvom svjetskom ratu.

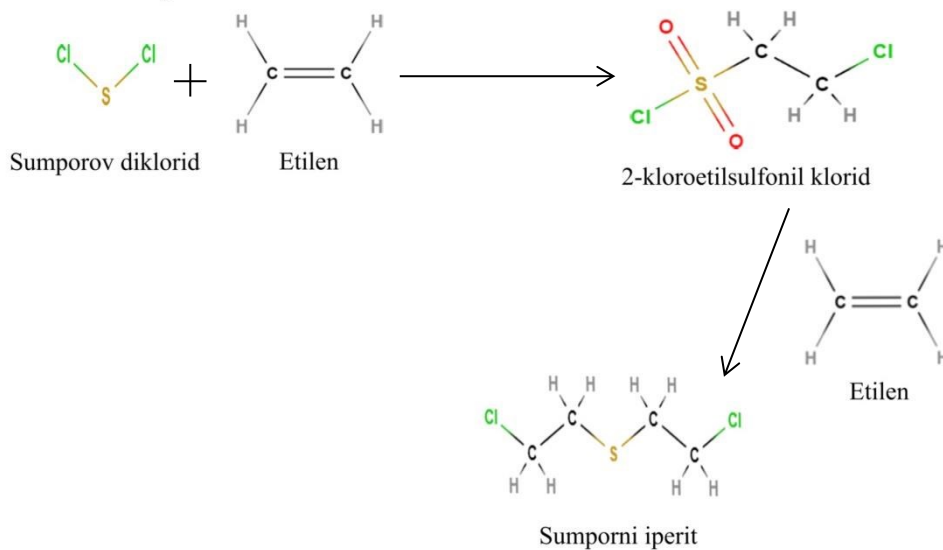
Opisano je kako je (nečisti) sumporni iperit prvi razvio Despretz, 1822. godine, reakcijom sumpornog diklorida i etilena, no nije ga identificirao. Riche (1854.), Nieman (1860.) u Njemačkoj i Guthrie (1859.) u Engleskoj ponovili su pokus te zapazili da produkt uzrokuje mjehuriće na koži i miriše na senf [1]. Nakon toga, korištene su mnoge metode za razvoj otrova. Zanimljivo je da je godine 1886. Meyer miješao 2-kloroetanol s vodenom otopinom kalijevog sulfida kako bi formirao tiodiglikol, koji je dalje miješao s fosfornim trikloridom, što je rezultiralo visoko pročišćenim prinosom sumpornog iperita [5]. No kasnije je odustao od rada na njemu zbog potencijalne opasnosti [1]. Međutim, 1913. Clarke je modificirao proces koji je spomenuo Meyer i zamijenio fosforov triklorid klorovodičnom kiselinom, stvarajući visoko pročišćeni proizvod s višim prinosom. Meyerova metoda, prikazana na Slici 16, od tada se koristi kao zlatni standard za proizvodnju sumpornog iperita [11, 12].

Levinstein je također razvio metodu za proizvodnju sumpornog iperita. U ovoj metodi, sumporni diklorid je reagirao s etilenom pri čemu nastaje 2-kloroetansulfonil klorid. Ovaj spoj ponovno reagira s etilenom da nastane sumporni iperit. Levinsteinova metoda za razvoj sumpornog iperita prikazana je na Slici 16. [12]. Iako sumporni iperiti imaju idealna fizikalno-kemijska svojstva za kemijsko bojno sredstvo, oni nemaju visoku temperaturu smrzavanja (talište 14 °C, čisto). Njihova postojanost tijekom duljeg vremenskog razdoblja ovisi o koncentraciji i stanju spoja. Velike kapljice tekućine imaju tendenciju postojati dugo vremena. To je zbog stvaranja oligomera na granici zrak-tekućina. Dva elektrofilna ugljika u iperitu reagiraju s vodom. Nakon toga, nukleofilni atom sumpora reagira s kisikom. Sumporni iperit brzo reagira s vodom kada je prisutan kao otopina. Međutim, zbog niskog afiniteta prema vodi (topivost 0,092 g/100 g pri 22 °C) njegova je razgradnja u okolišu prilično ograničena [5].

Meyerova metoda



Levinsteinov proces



Slika 16. Putovi sinteze sumpornog iperita

5.2. Dušični iperiti

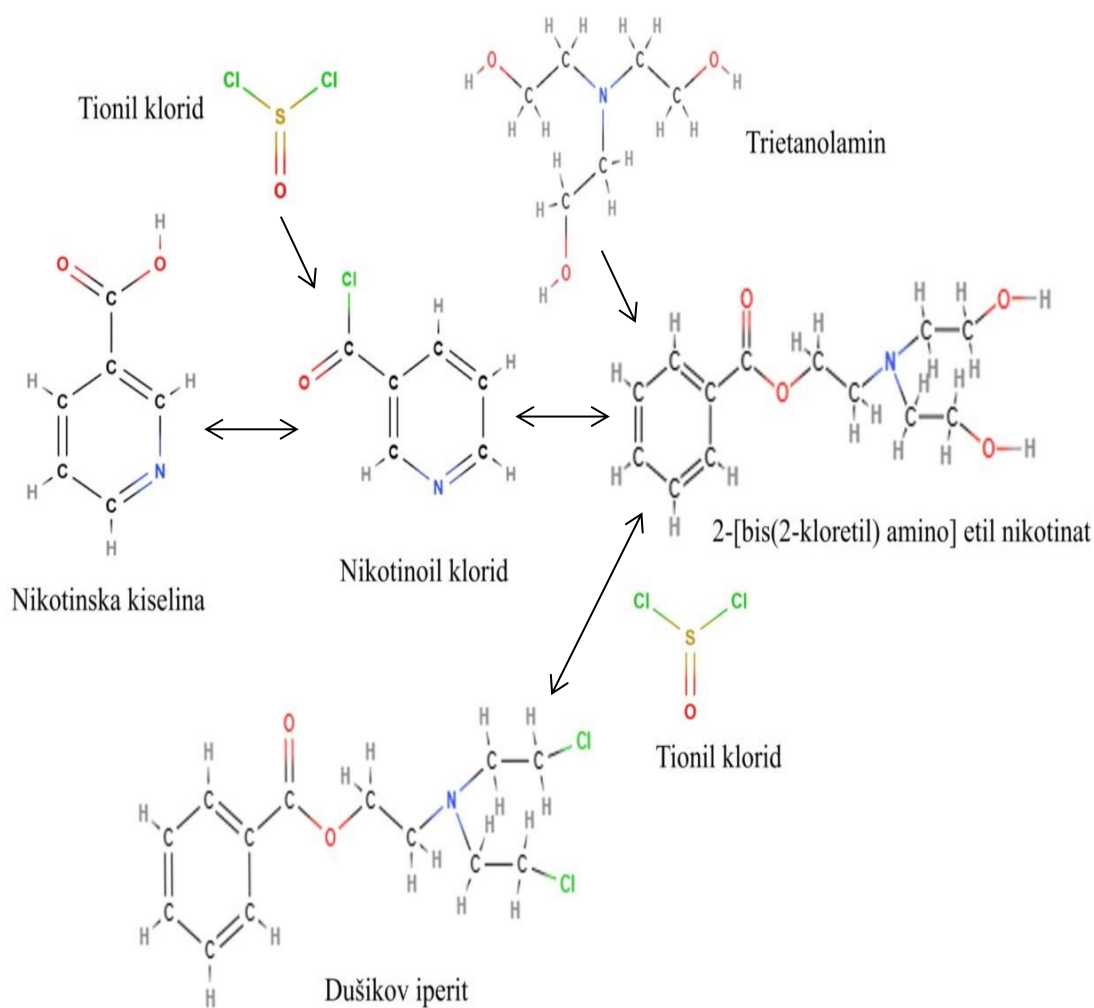
Ward, Mc Cimbie i Purdie sintezom skupine spojeva halogenalkilamina 1935. godine, sintetizirali su dušični iperit [1].

Dušični iperit je sličan sumpornom iperitu osim što tercijarni amini zamjenjuju 2-kloretilne skupine. Iako su tekućine niske hlapljivosti i slabe stabilnosti, ovi spojevi teže stvaranju stabilnijih hidrokloridnih soli topljivih u vodi. Dušični iperiti se industrijski proizvode kloriranjem trietanolamina s tionil kloridom [5].

Dušični iperit ima tri glavna podtipa: HN-1, HN-2 i HN-3. S vrelištem od 143 °C, HN-3 je najvažniji, zbog svoje veće vezikalne aktivnosti. Međutim, spoj je manje hlapiv od sumpornog iperita, ali može biti opasniji u vlažnim uvjetima. Dušični iperiti također su

propisani u liječenju Hodgkinove bolesti, non-Hodgkinovog limfoma i protiv mycosis fungoides limfoma [5].

Za sintezu dušikovog iperita, karboksilna skupina nikotinske kiseline najprije reagira s tionil kloridom da nastane nikotinoil klorid. Ovaj spoj sadrži aktivirani karbonil, koji reagira s trietanolaminom u 2-[bis (2-kloretil) amino] etil nikotinat. Nadalje, reakcija refluksa se provodi dodavanjem tionil klorida pri čemu se dobije spoj dušikovog iperita (Slika 17.) [5].



Slika 17. Putovi sinteze dušičnog iperita [5]

5.3. Luiziti

Amerikanac W. Lee Louis, po kojem je i dobio ime, prvi je pripremio i ispitao luizit 1918. godine. U SAD-u se proizvodio industrijski 1918. na način da su uvodili acetilen u arsen triklorid i dodavali aluminij triklorida koji služi kao katalizator, pri temperaturi od 40 °C [8]. U Velikoj Britaniji za vrijeme Drugog svjetskog rata počeo se primjenjivati te su

pronađena dva dodatna katalizatora kojima se dobiva čišći luizit: živin klorid uvođen u 20 % klorovodičnu kiselinu i bakrov klorid uvođen u klorovodičnu kiselinu ili u dietanolaminklorhidrat [8].

Različite eksperimentalne i računalne studije pokazale su da luizit uglavnom postoji kao trans-2-klorovinilarsenov diklorid zbog svoje visoke stabilnosti, u usporedbi s cis stereoizomerom i konstitucijskim izomerom 1-klorovinilarsenovim dikloridom. Studije su također pokazale da veza ugljik-arsen ima konformaciju na način da je slobodni par na arsenu približno poravnat s vinilnim skupinama. Luizit ostaje tekućina pri niskim temperaturama i postojan je u hladnijim uvjetima. Utvrđeno je da luiziti povećavaju postojanost sumpornog iperita u okolišu, uzrokujući depresiju pri točki smrzavanja. Međutim, toksični učinci luizita manji su od učinaka iperita [5].

5.4. Halogenirani oksimi

CX je razvijen 1929. godine i zabilježeno je da je bio skladišten tijekom Drugog svjetskog rata. Ovi se spojevi mogu koristiti sami ili miješanjem s drugim CWA kao što su iperit ili živčani otrovi. CX se obično priprema reakcijom redukcije kloropikrina pomoću kombinacije metalnog kositra i klorovodične kiseline koja se koristi kao redukcijsko sredstvo. Ljubičasta boja, koja nastaje, ukazuje na stvaranje trikloronitrozometana (intermedijarni spoj). Spoj je osjetljiv na nukleofile jer je elektrofilan. Ima papren/oštar miris pri izlaganju. CX je vrlo topiv u vodi i sklon je korodirati metale. Postoji u kristalnom krutom ili tekućem stanju. Spoj se može miješati s luizitima, iperitom itd., kako bi se povećala njegova toksičnost. Pare su teže od zraka, pa se talože u niskim područjima [5].

6. UTJECAJ KOŽNIH BOJNIH OTROVA NA ČOVJEKA

Kožni bojni otrovi nazvani su tako jer mogu izazvati ozbiljne kemijske opekline, što rezultira stvaranjem bula ili mjehurića [5]. Iznimke su luiziti i CX, koji uzrokuju neposrednu bol pri dodiru. CX proizvodi mjehur (sličan ubodu pčele) umjesto vodenog mjehurića, koji proizvode drugi vezikanti [4]. Ovi otrovi mogu biti prisutni u obliku pare, tekućine i polukrutog oblika, djelujući prvenstveno na kožu i druga epitelna tkiva. Međutim, ovisno o načinu izlaganja, otrovi također mogu ozbiljno oštetiti oči, dišne putove i unutarnje organe interakcijom s različitim staničnim organelama. Najčešći načini izlaganja ovim otrovima su udisanjem, gutanjem, dermalno i kontaktom s očima. U dodiru s kožom te kemikalije uzrokuju lokaliziranu degeneraciju kože i sluznice te izazivaju upalne promjene. To dovodi stanice do apoptoze, uzrokujući tako degradaciju bazalne membrane što dovodi do stvaranja mjehurića ili bula. Vezikanti su visoko reaktivne kemikalije koje stupaju u interakciju s proteinima, DNK-om i drugim staničnim komponentama, što dovodi do drastičnih staničnih promjena odmah nakon kontaminacije [5].

Klinički učinci nakon izlaganja mogu se pojaviti unutar nekoliko sekundi ili se manifestirati unutar 2-24 sata, ovisno o vezikantu. Ovisno o načinu izlaganja, klinički učinci mogu se očitovati kao dermalni (mjehurići, eritem kože), respiratorni (faringitis, kašalj, dispneja), očni (zamagljen vid, konjunktivitis, sljepoća), gastrointestinalni (mučnina, povraćanje, proljev), itd. Izloženost višim dozama također može uzrokovati srčani zastoj i utjecati na središnji živčani sustav (CNS) uzrokujući da pacijent doživi konvulzije, tremor ili komu [5].

6.1. Izloženost kožnom bojnom otrovu u Prvom svjetskom ratu

Sumporni iperiti korišteni su za kemijsko ratovanje od 1917. godine tijekom Prvog svjetskog rata. Slike 18-21. predstavljaju napredovanje ozljede kod primarno izloženog pacijenta iz Prvog svjetskog rata, dokumentiran brzi vremenski tijek i progresiju simptoma. Ovaj slučaj izvješćuje o prvom izlaganju američkih vojnika plikavcima u doba globalnog terorizma [13].



Slika 18. Lijeve ruke nakon prvog dana izlaganja otrovu koji stvara eritem i mjehuriće



Slika 19. Lijeve ruke dva dana nakon izlaganja otrovu koji stvara eritem i mjehuriće



Slika 20. Lijeve noge nakon prvog dana (lijevo) i dva dana nakon (desno) izlaganja otrovu koji stvara eritem i mjehuriće



Slika 21. Lijeve ruke (lijevo) i noge (desno) sedmi dan nakon izlaganja otrovu koji stvara eritem i mjehuriće

6.2. Kožni bojni otrov u liječenju tumora

Znanstvenik Rhoads je liječio 600 žrtava katastrofe izazvane kemijskim oružjem u Bariju. Primijetio je da broj njihovih bijelih krvnih stanica slijedi intrigirajući uzorak. Nakon početnog porasta broja stanica kao odgovor na toksični napad na ljudski organizam limfociti, kao i druge bijele stanice, počele su nestajati sve dok nisu potpuno nestale, a ostala su tkiva bolesnika bila bez ikakvih posljedica. Potom su se počele u krvi bolesnika ponovno pojavljivati nezrele mlade bijele stanice pokazujući da se njihov imunosni sustav regenerira. Rhoads je počeo nagađati o mogućoj upotrebi plikavaca za liječenje leukemije, tumora u kojem bijele krvne stanice proliferiraju do opasnih razina. Možda bi plikavci ili neki njima srodni spojevi mogli biti „magični metak“ koji bi, ubijajući kancerozne bijele krvne stanice, u isto vrijeme poštedujući druga tkiva, omogućio novim i zdravim stanicama zamijeniti bolesne. Agens o kojem je bilo riječi bio je N-plikavac ili N-iperit te su ga mnogi znanstvenici pokušali koristiti u liječenju raka. Godine 1945. liječnik Leon Jacobson iz Chicaga izvijestio je da se bolesnik s Hodgkingovom bolesti nalazi u trajnoj remisiji zahvaljujući terapiji N-iperitom [7].

6.3. Melatonin kao terapijsko sredstvo za upalu, oksidacijski stres i oštećenje DNK prouzrokovano kožnim bojnim otrovima iperitima

O blagotvornom djelovanju melatonina i njegovoj primjeni u brojnim bolestima postoji obilje literature. Melatonin pokazuje značajno visok antioksidativni kapacitet, protuupalno djelovanje, a nedavne studije su pokazale njegovu sposobnost obećavajućeg epigenetskog modulatora. Vjeruje se da terapijska vrijednost melatonina predstavlja izvrsnu priliku za liječenje nakon izloženosti vezikantnim CWA [14].

Sumporni i dušični iperit, bis(2-kloroetil)sulfid i tercijarni bis(2-kloretil) amini su vezikantni CWA s alkilirajućim djelovanjem. Štoviše, oksidativni/nitrozativni stres, indukcija upalnog odgovora, aktivacija metaloproteinaza, oštećenje DNK ili poremećaj kalcija neki su od toksikoloških mehanizama ozljeda izazvanih sumporom i dušikovim iperitom koji utječu na integritet i funkciju stanice [15].

Melatonin, kao terapijska opcija u cilju suzbijanja i modulacije nekoliko putova uključenih u fiziopatološke mehanizme aktivirane nakon izlaganja iperitu, ima sposobnost čišćenja i neutralizacije toksičnog oštećenja izazvanog ovim otrovima. Multiproteinski kompleks NLRP3 inflamatom se aktivira kao odgovor na široku paletu infektivnih podražaja ili staničnih stresora, međutim, iako točni mehanizmi koji dovode do aktivacije

nisu poznati, iperiti se smatraju aktivatorima. U tom smislu, melatonin bi svojim protuupalnim djelovanjem i modulacijom upale NLRP3 mogao imati zaštitni učinak u patofiziologiji i liječenju ozljeda izazvanih sumporom i dušikovim iperitom. Sposobnost melatonina da ublaži toksičnost izazvanu sumporom i dušikom iperitom i njegov visoki sigurnosni profil čine melatonin prikladnom molekulom koja će u bliskoj budućnosti biti dio medicinskih mjera protiv trovanja plikavcima [15].

7. EKOLOŠKI UČINCI I OPASNOST KOŽNIH BOJNIH OTROVA ZA OKOLIŠ

7.1. Ekološki učinci i opasnost

Poznato je da se sumporni iperiti zadržavaju u okolišu danima, do nekoliko tjedana. Zbog svoje postojanosti mogu izazvati mnoge potencijalne opasnosti u okolišu zagađujući vodu ili tlo. Iperit se razgrađuje u tlu kemijskom hidrolizom, ali iperit i derivati klora ne razgrađuju se u potpunosti i utvrđeno je kako su prisutni čak i nakon nekoliko godina nakon kontaminacije. Također imaju tendenciju mijenjanja specifičnog sastava mikroba u tlu (smanjuju aktivnosti ureaze, dehidrogenaze i invertaze u tlu). Kada se nalaze u vodi, kako su teži od vode, talože se i zagađuju vodu. Ako su visoke temperature, kemikalija može ispariti uzrokujući opasnost od udisanja [5].

Luiziti mogu biti podvrgnuti fotodegradaciji ako su prisutni u atmosferi. Spoj se može podvrgnuti hidrolizi i u vodenoj i u parnoj fazi. Hidroliza rezultira stvaranjem 2-klorovinil arsenove kiseline. U tlu, prolaze kroz brzo isparavanje kako bi nastali oksidi. Oni se zatim polako hidroliziraju u tlu. Mikrobna razgradnja nastaje kao rezultat epoksidacije C=C veze i reduktivne dehalogenacije, što na kraju rezultira toksičnim metabolitima. Postoje slučajevi bioakumulacije ovih spojeva u hrani [5].

Halogenirani oksimi (fozgen oksim) općenito nisu postojani u atmosferi. CX se obično oslobađaju u zraku u obliku pare. Međutim, lako se mogu razgraditi u atmosferi raznim tvarima, ne sadrže niti jednu funkcionalnu skupinu, a fotokemijski ih razgrađuju hidroksilni radikali i ozon u atmosferi. Čak i vlaga prisutna u oblacima može dovesti do pucanja spoja. Zanimljivo je da ima vrlo kratak životni vijek u vodi i nije postojan u tlu. To su razlozi visoke nestabilnosti CX u okolišu. Razne bakterije mogu razgraditi spoj na ugljikov dioksid, klorovodičnu kiselinu i hidroksilamin hidroklorid, kao rezultat hidrolize. Mali tragovi CX mogu prodrijeti kroz tlo i kontaminirati podzemnu vodu ili čak ispariti u zrak, zbog djelomičnog postojanja u obliku aniona. Utvrđeno je da poluživot agensa iznosi 83 dana pri određenom pH i temperaturi [5].

CX mogu se kombinirati s drugim otrovima kao što su iperit ili luiziti kako bi se povećala njihova toksičnost i postojanost u okolišu.

7.2. Visoke koncentracije luizita u vodama diljem svijeta u poslijeratnom razdoblju

U SAD-u od 1922. do 1945. godine, proizvedeno je 21000 tona L-1. Velika Britanija, Japan i Italija u spremištima su čuvale nešto manje količine ovog otrova. Stoga se javio problem sigurnog odlaganja ovog spoja kao kemijskog otpada te njegovog uništavanja. Prema procjenama, diljem svijeta 60 zemalja posjeduje kemijsko oružje i od toga njih 40 odlučilo je ovaj otrov, zajedno s ostalima, baciti u rijeke, jezera, oceane i mora. Prvo nepravilno odlaganje zabilježeno je u SAD-u 1918. kad je u ocean između SAD-a i Velike Britanije bačena neznatna količina L-1. Do danas je zabilježeno 127 nepravilnih odlagališta u svijetu, no procjenjuje se da ih ima više od 300 [16].

Njemačka, Velika Britanija, Rusija i SAD poslije Drugog svjetskog rata, ispustile su 3761 tonu L-1 u Baltičko more. Nakon toga SAD, godine 1946., 1948. i 1955., u Meksičkom zaljevu stvara nepoznati broj nepravilnih odlagališta L-1 te je na otprilike 11 mjesta 9900 metričkih tona bačeno u Atlantski ocean. U Tihom ocean, najviše oko Aljaske i Hawai-ja, bačeno je oko 3000 metričkih tona luizita. Pretpostavlja se da je i Japan između 1945. i 1948. godine, na nepoznate lokacije u Tihom oceanu, bacio bombe punjene luizitom i iperitom [16]. Njemačka, Francuska i Japan negiraju bacanje svojih rezerva bojnih otrova po nalazištima u Sredozemnom moru, uzduž obale Azije i u Indijskom oceanu [17].

Clean Waters Act, zakon donesen nakon zabrinjavajućih otkrića, potiče znanstvenike na proučavanje utjecaja kemijskih otrova na ljude koji žive blizu nepravilnih odlagališta kemijskih otrova i iznenadno uništenje podvodnog sustava. L-1 je i akutno toksičan, čime može uzrokovati smrtnost podvodnih organizama, i kronično toksičan, čime uzrokuje promjenu životnih parametara u kojima se organizmi nalaze. Također, dokazano utječe na reproduktivni i živčani sustav svih podvodnih organizama [16].

Nema podatka o korištenju L-1 tijekom Prvog svjetskog rata s obzirom da su ga pomorske vojne službe odbile nakon što je predložen za upotrebu te je poslan u Europu. Za vrijeme prijevoza, brod sa spremnicima koji sadrže L-1 je uništen [17].

Pretpostavlja se da SAD, Rusija, Njemačka, Japan, Italija i još par manjih zemalja skladište oko 6745 tona L-1 i 344 tona HN-3. S obzirom na zabranu upotrebe i proizvodnje bojnih otrova, većina informacija o trenutnim zalihama i mjestima proizvodnje bojnih otrova nije dostupna [17].

8. ZAKLJUČAK

Kožni bojni otrovi su skupina smrtonosnih bojnih otrova i dizajnirani su da uzrokuju žrtve, a ne nužno ubijaju. Pri visokim koncentracijama ili ako se udahnu, mogu izazvati smrt. Kožni bojni otrovi sadrže jake iritanse koji uzrokuju velike mjehuriće ispunjene tekućinom na izloženoj koži. Ovi mjehurići pucaju, čineći izloženu osobu osjetljivom na infekcije, uzrokujući žrtve. Ako se udahnu, ovi otrovi uzrokuju stvaranje mjehurića na alveolama u plućima. Nekoliko dobro poznatih kemijskih tvari koje se klasificiraju kao sredstva za stvaranje mjehurića su sumporni iperit (bis-2-kloretilsulfid) i dušični iperiti (HN-1, HN-2 i HN-3), fosgen oksim (CX), luizit (L-1, L-2 i L-3), fenildikloroarzin (PD) i etildikloroarzin (ED). Otrovnii spojevi, poput prethodno nabrojanih, imaju različita svojstva i različite upotrebe. Neki su se koristili u medicini za liječenje tumora, a odigrali su važnu ulogu u ljudskoj povijesti tijekom 20. stoljeća kada su naširoko korišteni u mnogim ratovima gdje su ubili veliki broj ljudi. Njihova uporaba u vojnim sukobima zabranjena je prema nekim međunarodnim konvencijama, a njihov loš utjecaj na okoliš vidljiv je iz činjenice da su nepravilnim odlaganjem (bacanjem i zagađivanjem voda) oštetili vodeni živi svijet, a pritom i ljudski.

9. LITERATURA

- [1] S. Bokan, Oružja za masovno uništavanje: nuklearno-kemijsko-biološko i toksinsko, Pučko otvoreno učilište, Zagreb, 2004.
- [2] Abadan-Brčko, Vojna enciklopedija, Redakcija Vojne enciklopedije, Beograd, 1973.
- [3] Bojni otrovi, *Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje*, Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021., <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=8481> (1.7.2023.).
- [4] S. L. Hoenig, Compendium of Chemical Warfare Agents, Springer Science & Business Media, New York, 2006.
- [5] A. Nair, P. Yadav, A. Behl, R. K. Sharma, S. Kulshrestha, B. S. Butola, N. Sharma, Toxic blister agents: Chemistry, mode of their action and effective treatment strategies, *Chem. Biol. Interact.* 350 (2021) 109654.
- [6] V. Vojvodić, Toksikologija bojnih otrova, Vojnoizdavački zavod, Institut za vojnomedicinske naučne informacije i dokumentaciju, Beograd, 1981.
- [7] J. Levy, Otrovi - Ilustrirana povijest, Školska knjiga, Zagreb, 2020.
- [8] Lafos-Naukrat, Vojna enciklopedija, Redakcija Vojne enciklopedije, Beograd, 1973.
- [9] N. B. Munro, S. S. Talmage, G. D. Griffin, L. C. Waters, A. P. Watson, J. F. King, V. Hauschild, The sources, Fate, and Toxicity od Chemical Warfare Agent Degradation Products, *Environmental Health Perspectives* 107 (1999) 933-974.
- [10] A. Vučemilović, Toksikološke posljedice oružja za masovno uništavanje i noksa u suvremenom ratovanju i terorizmu, *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju* 61 (2010) 247-255.
- [11] T. M. Chu, Sulfur Mustard, August 15, 2020, , <https://bio.libretexts.org/@go/page/345> (1. 7. 2023.).
- [12] D. Steinritz, H. Thiermann, Sulfur mustard, *Critical Care Toxicology*, 2016., 1–30, https://doi.org/10.1007/978-3-319-20790-2_149-1. (1.7.2023.)
- [13] H. Q. Le, S. J. Knudsen, Exposure to a First World War blistering agent, *Emergency Medicine Journal* 23 (2006) 296-299.

- [14] A. Romero, E. Ramos, F. López-Muñoz, C. De Los Ríos, J. Egea, E. Gil-Martín, R. Pita, J. J. Torrado, D. R. Serrano, A. Juberias, Toxicology of Blister Agents: Is Melatonin a Potential Therapeutic Option?, *Diseases* 9 (2021) 27.
- [15] E. Ramos, E. Gil-Martín, C. De Los Ríos, J. Egea, F. López-Muñoz, R. Pita, A. Juberias, J. J. Torrado, D. R. Serrano, R. J. Reiter, A. Romero, Melatonin as modulator for sulfur and nitrogen mustard-induced inflammation, oxidative stress and DNA damage: Molecular therapeutics, *Antioxidants* 12 (2023) 397.
- [16] M. Czub, J. Nawąła, S. Popiel, T. Brzeziński, P. Maszczyk, H. Sanderson, E. Maser, D. Gordon, D. Dziedzic, B. Dawidziuk, J. Pijanowska, J. Fabisiak, M. Szubska, T. Lang, P. Vanninen, H. Niemikoski, T. Missiaen, K. K. Lehtonen, J. Beldowski, L. Kotwicki, Acute aquatic toxicity of arsenic-based chemical warfare agents to *Daphnia magna*, *Aquatic Toxicology* 230 (2021) 105693.
- [17] C. Li, R. K. Srivastava, M. Athar, Biological and environmental hazards associated with exposure to chemical warfare agents: arsenicals, *Annals of the new york academy of sciences*, 1378 (2016) 143-157.