

Obilježja i podjela bioloških i toksinskih ratnih i terorističkih agensa

bojnik Slavko Bokan, dr. med.

Zapovjedništvo za izobrazbu i obuku HKoV, Časnička škola, Laboratorij ABK zaštite, Zagreb

Svrha i cilj serije članaka o biološkom i toksinskom oružju, koju smo započeli u prošlom izdanju (Medix 2003; 9(51)), upoznati je zdravstvene djelatnike s temeljnim pojmovima i obilježjima bioloških i toksinskih agensa, njihovim učinkom, načinima primjene, medicinskom tretmanu, preventivnim mjerama, mjerama zaštite i dekontaminacije velikog broja oboljelih i otrovanih, posebno prilikom terorističkih napada.

Ove mjere poduzimaju se zbog smanjenja djelovanja, otkrivanja i umanjivanja posljedica biološkog i toksinskog napada, a svode se na sprječavanje pojavljivanja i širenja epidemije zaraznih bolesti, sprječavanje najezde štetnih insekata i glodavaca i smanjenje broja mrtvih. Nažalost, ove mjere se provode kad su posljedice već vidljive, što se svodi na izolaciju i zbrinjavanje oboljelih, te na sprječavanje širenja zarazne bolesti, što se u osnovi ne razlikuje od mjera pri suzbijanju prirodnih epidemija

Općenito je prihvaćeno da će prvi podatak o biološkom napadu biti pojava velikog broja oboljelih ljudi, masovni pomor životinja i propadanje korisnog bilja. Pred sustav protubiološke obrane prilikom biološkog napada se postavljaju mnogi problemi, a posebno u sklopu zdravstvenog zbrinjavanja. Biološko oružje, za razliku od drugih oružja za masovno uništavanje, sadržava žive organizme (osim toksina, koji se izdvajaju kao toksinsko oružje) i u svom djelovanju uključuje interakciju dva živa organizma, uzročnika bolesti i napadnuti organizam, a ako se prenosi živim vektorima uključen je i treći, što čini bioekološki složen sistem međudjelovanja (interakcije). Do danas je ispitano oko 70 mikroorganizama (oko 20 virusa, 40 bakterija, 7 gljivica i 10 protozoa), koji su potencijalni biološki ratni i teroristički agensi. Bitna obilježja bioloških i toksinskih ratnih agensa, koja su potrebna da bi mogli biti uključeni u oružja su infektivnost, virulencija, toksičnost, osjetljivost, patogenost, inkubacijsko razdoblje, prenositivost, kontagioznost, smrtnost i stabilnost ili postojanost.³

Medicinska taksonomska klasifikacija bioloških i toksinskih agensa bitna je zbog medicinskih postupaka kao što su dijagnostika, otkrivanje uzročnika bolesti, profilaksa i medicinski tretman i terapija.¹

Obilježja bioloških i toksinskih ratnih agensa

Potencijalna toksičnost. Biološki i toksinski ratni agensi imaju težinski veći učinak od kemijskih, pa se učinkovita (efektivna) doza kemijskog agensa mjeri u mikrogramima (μg), a biološkog i toksinskog u pikogramima (pg). Usporedba težinskih koncentracija nekih agensa u gramima (g):⁵

- Živčani bojni otrovi (plin) 0,0001
- Botulinum A toksin 0,0000003
- Francisella tularensis 0,00000000003

Brzina djelovanja. Brzina djelotvornosti kemijskih ratnih agensa mjeri se minutama pa i sekundama (živčani bojni otrovi) ili satima (kožni bojni otrovi), a biološki i toksinski ratni agensi djeluju postupno dok se mikroorganizmi ne razmnože (inkubacija), što rijetko traje kraće od 1 do 2 dana, a može trajati i više dana i tjedana. Toksinski ratni agensi djeluju brže od bioloških nakon određene latencije, koja se mjeri minutama i satima (od 5 minuta do 12 sati).^{3,5}

Tablica 1. Usporedba djelotvornosti konvencionalnih, kemijskih, nuklearnih i bioloških bojnih glava* (International Security 1991; 16(1):5)

Tip bojeve glave	Broj mrtvih	Broj ozlijeđenih
Konvencionalna (1 tona HE)	5	13
Kemijska (300 kg GB)	200-300	200-300
Nuklearna (20 KT)	40.000	40.000
Biološka (30 kg spora antraksa)	20.000-80.000	**

*Projektili s bojevom glavom od 1 tone protiv velikih gradova s prosječnom gustoćom stanovništva od 30 nezaštićenih civila po hektaru

**Podaci nisu bili dostupni

Specifičnost djelovanja. Biološki i toksinski ratni agensi imaju izraženiju biospecifičnost od kemijskih, koji su manje selektivni.

Rezidualno ili naknadno djelovanje. Rezidualni učinci bioloških ratnih agensa mogu biti, ovisno o postojanosti i specifičnosti, veći i trajniji nego kod kemijskih agensa. Neki biološki agensi mogu trajno kontaminirati neko područje. Također, zbog sekundarnog djelovanja manji ograničeni lokalni biološki napadi (diverzije i sabotaze) mogu prerasti u veće epidemije^{3,5} (TABLICA 1).

Nakon usvajanja Konvencije o zabrani bakteriološkog (biološkog) oružja 1972. godine (stupila na snagu 1975.) počinje vrijeme moderne biotehnologije, kada se izdvajaju geni iz DNA jednog tipa stanica i ugrađuju u DNA drugog tipa stanica. Genetskim inženjstvom u molekularnoj biologiji otvaraju se neslućene mogućnosti u raznim znanstvenim područjima, ali počinje i militarizacija biotehnologije ili ciljane izmjene strukture gena u mikroorganizmima. **Rekombinantna DNA tehnologija** danas se najviše koristi za proizvodnju velikih količina novih bioloških i toksinskih ratnih agensa. Danas je praktički moguće dizajnirati mikroorganizam s traženim obilježjima porasta virulencije, infektivnosti, postojanosti i otpornosti na lijekove te teškom dijagnostikom.²

Aktualne tehnologije za unapređenje i proizvodnju bioloških i toksinskih ratnih agensa

Genetska tehnologija daje mogućnost proizvodnje potpuno novih mikroorganizama koji uzrokuju bolesti s visokim stupnjem smrtnosti i onesposobljavanja, kao i visokotoksičnih tvari ili toksina.

Takvi agensi se teško dijagnosticiraju, a medicinski tretman, terapija i profilaksa, kao i zaštita protiv njih, nisu djelotvorni. Činjenica da se određeni gen nosilac enzimske ili toksične aktivnosti može iz stanice složenog organizma ugraditi u DNA jednostavnih prokariotskih stanica (bakterija) pruža velike mogućnosti za dobrobit čovjeka, ali i za zloporabu. Genetske tehnologije koriste se za ekonomičnu proizvodnju velikih količina toksina bez rizika. Zanimljivo je da se danas radi na ugradnji gena za acetilkolinesterazu (AChE) čovjeka u DNA bakterije *E. coli*, koja bi poslužila kao zaštita od nekih živčanih bojnih otrova.^{7,8}

Imunološka tehnologija koristi se za masovnu proizvodnju visokospecifičnih protutijela koja se koriste za razne postupke protubiološke zaštite (dijagnostike i profilakse), a posebno su zanimljiva monoklonska i poliklonska protutijela.

Kemijsko inženjerstvo. Primjenom fizikalne kemije i drugih znanosti poboljšavaju se tehnički postupci i specijalne kemijske tehnologije za proizvodnju bioloških i toksinskih agensa. Izmjenama postojećih agensa fizikalno-kemijskim postupcima moguća su poboljšanja značajki bioloških agensa kao što su povećanje stabilnosti, maskiranje osobina agensa i povećanje infektivnosti.^{3,5}

Serijska kultivacija ili sustav trajne kulture mikroorganizama u posebnim hranidbenim otopinama za kultivaciju većine bakterija i gljiva, a za kultivaciju virusa i rikecija koriste se oplodena kokošja jaja. Na primjer, u 10 ml hranidbene otopine za 10 sati razmnoži se oko 100 milijardi bakterija, što može biti dovoljno za inficiranje 100.000 ljudi (1 mg odgovara 1 milijunu infektivnih doza).^{3,5}

Proizvodnja cjepiva je napredovala i koriste se razne tehnologije i postupci za masovnu proizvodnju.

Liofilizacija je postupak za skladištenje bioloških agensa osjetljivih na toplinu, sušenjem i zamrzavanjem na temperaturi od -70 do -170 °C, dok se voda u visokom vakuumu ukloni sublimacijom (isparavanjem leda). Ovo je najbolji postupak konzerviranja i čuvanja bioloških i toksinskih ratnih agensa na dulje vrijeme.^{3,5}

Mikroinkapsulacija je postupak koji omogućava zaštitu sitnih čestica posebnim farmakološkim metodama. Koristi se za povećanje stabilnosti i otpornost mikroorganizama na vanjske utjecaje, a za zaštitu bioloških i toksinskih ratnih agensa. Tehnika mikroinkapsulacije s ostacima tkivnih kultura omogućava preživljavanje virusnih čestica i u najtežim uvjetima. Neki šećeri, mješavina glicerol-tioureje i određeni alkoholi izrazito povećavaju stabilnost virusa u biološkom aerosolu. Zaštitna ovojnica sadržava stabilizatore i hranjive tvari. Suhu aerosol je stabilniji od tekućeg. Inkapsulacija s dvostrukom ovojnicom, pri čemu vanjska ovojnica štiti agens u vanjskoj sredini, a unutrašnja ovojnica se otopi na temperaturi pluća, što omogućava agensu ulazak u respiratorni trakt. Ovim postupkom se može blokirati tzv. biološki alarm jer su blokirani površinski antigeni, čime se otežava otkrivanje i identifikacija u vanjskoj sredini.^{3,5,7}

Biološki insekticidi danas se proizvode kao alternativa kemijskim insekticidima, a to su patogeni za insekte, koji se mogu koristiti i kao biološki ratni agensi.

Aerosolne tehnologije koriste se za diseminaciju ili širenje bioloških i toksinskih agensa. Širenje ovih agensa zrakom u obliku bioaerosola je daleko najbolja metoda za pokrivanje i kontaminaciju velikih površina i inhalacijsku ekspoziciju, naročito za širenje uzročnika plućnih oblika kuge i antraksa, kao i za većinu hemoragijskih groznica, te za neke toksine.^{3,5}

“Nove bolesti”, kao što je AIDS, znatno su ubrzale istraživanja i unaprijedile biološke inženjerske tehnologije. Bilo je za pretpostaviti da će HIV biti interesantan kao ratni agens, ali, u stvari, ne ispunjava uvjete biološkog ratnog agensa i stvaranje takvog organizma je izvan postojeće tehnologije.^{3,5}

Vrste i podjela bioloških i toksinskih ratnih agensa

Prema dostupnim literaturnim podacima, ispitivani su praktično svi pojedinačni predstavnici svih skupina mikroorganizama (bakterije, rikecije, klamidije, virusi, gljivice i protozoe), a kao potencijalno biološko oružje uzeto je u obzir i istraživano oko 60 uzročnika zaraznih bolesti u ljudi, životinja i korisnog bilja.⁶

Tablica 2. Najvjerojatniji i najviše istraživani biološki ratni agensi protiv ljudi

Uzročnici bolesti	WHO	A&K	BDP	GER	AU	RUS
Argentinska hemoragijska groznica-virus		+	+	+	+	+
Bacillus anthracis	+	+	+	+	+	+
Bolivijaska hemoragijska groznica-virus		+	+	+	+	+
Brucela abortus, melitensis, suis				+	+	+
Chikungunya virus	+	+	+	+	+	+
Chlamydia psittaci				+	+	+
Clostridium botulinum					+	+
Coxiella burnetti	+	+	+	+	+	+
Denga hemoragijska groznica-virus	+	+		+	+	+
Ebola hemoragijska groznica-virus		+	+	+	+	+
Francisella tularensis	+	+	+	+	+	+
Groznica doline Rift-virus	+	+	+	+	+	+
Infuenza-virus	+			+		
Istočni konjski encefalitis-virus (EEE)		+	+	+	+	+
Japanski encefalitis-virus	+				+	+
Korejska hemoragijska groznica-virus		+	+		+	+
Krim-Kongo hemoragijska groznica-virus		+	+		+	+
Krpeljni encefalitis-virus	+	+	+		+	+
Lasinska hemoragijska groznica-virus		+	+	+	+	+
Legionella pneumophila				+		+
Limfocitni meningitis-virus		+			+	+
Marburška hemoragijska groznica-virus		+		+	+	+
Pseudomonas mallei				+	+	+
Pseudomonas pseudomallei				+	+	
Rickettsia prowazekii	+			+	+	
Rickettsia rickettsii	+			+	+	
Salmonella typhi	+			+	+	+
Shigella dysenteriae					+	+
Variola major virus	+	+	+	+	+	+
Variola majmuna-virus				+	+	+
Venezuelski konjski encefalitis-virus (VEE)	+	+	+	+	+	+
Vibrio cholerae				+	+	+
Variola (white)-virus					+	+
Yersinia pestis	+			+	+	+
Zapadni konjski encefalitis-virus (WEE)		+	+		+	+
Žuta groznica-virus	+	+	+	+	+	+

WHO – popis bioloških agensa grupe WHO, Ženeva 1970.

A&K – potencijalni biološki agensi po Andersonu, W. C. i King, J. M. “Cjepiva i antidoti za obranu od bioloških agensa”, američka vojska, 1983.

BDP – biološki agensi u US BDRP “Biological Defense Research Program”, američka vojska, 1989.

GER – biološki agensi kao potencijalno biološko oružje (njemačka vojska, 1990.)

AU – potencijalni biološki agensi grupe Australija GAO – (US General Accounting Office Washington), 1992.

RUS – potencijalni biološki ratni agensi po ruskim autorima iz 1992.

Biološko oružje može se razvrstati u pojedine skupine prema određenim učincima:

1. **Prema očekivanom učinku na ljude** razlikuju se smrtonosni i onesposobljavajući agensi (engl. *incapacitating agents*). Ova podjela temelji se na smrtnosti neliječenih, pa su smrtonosni oni koji imaju letalitet veći od 25%, a onesposobljavajući oni koji nemaju letalitet veći od 1 do 2%.

2. **Prema kontagioznosti ili sposobnosti širenja zaraze od izvora zaraze ili primarno zaraženih ili bolesnih**, biološki se agensi dijele na visoko kontagiozne (velike boginje, hemoragijske groznice, plućni oblici kuge i antraksa, influenca); srednje kontagiozne (kolera, ornitotoza, salmoneloze i šigeloze) i nisko ili nekontagiozne (većina zoonoza, arbovirusne infekcije i toksini). Indeks kontagioznosti je broj oboljelih na 100 izloženih.

Tablica 3. Potencijalni biološki ratni agensi i njihovi učinci, profilaksa i terapija

Patogeni mikroorganizmi i bolesti koje uzrokuju	Metode primjene ¹	Inkubacija u danima ²	Smrtnost u % ³	Profilaksa (cjepivo) ⁴	Terapija ⁵
Bakterije					
Bacillus anthracis (bedrenica)	A	1-5	visoka	++	T-1
Francisella tularensis (tularemija)	A	1-10	niska	++	T
Yersinia pestis (kuga)	A, P	2-5	visoka	+++	T-1
Vibrio cholerae (kolera)	U, A	1-5	visoka	+++	T
Salmonella typhi (trbušni tifus)	U, A	7-21	umjerena	+++	T
Rikecije					
Rickettsia tsutsugamushi (skupina pjegavih groznica)	A, P	6-15	niska	+++	T
Rickettsia rickettsii (pjegavac stjenovitih planina)	A, P	3-10	niska	-	T
Rickettsia prowazekii (endemski ili buhom prenošen)	A, P	4-15	niska	-	T
Coxiella burnetii (Q-groznica)	A, P	7-21	niska	+	NT
Virusi					
Virus (istočni konjski encefalitis – EEE)	A, P	5-15	visoka	-	NT
Virus (venezuelski konjski encefalitis – VEE)	A, P	2-5	visoka	+	T
Virus (japanski B-encefalitis)	A, P	5-15	niska	++	NT
Virus (ruski proljetno-ljetni encefalitis – RSSE)	A, P (krpelj)	7-14	niska	+	NT
Virus (žuta groznica)	A, P (komarac)	4-5	niska	+++	NT
Virus (denga groznica)	A, P (komarac)	5-6	niska	-	NT
Virus (velike boginje)	A, K	11-13	visoka	+++	NT
Hantaan virus (hemoragijska groznica s bubrežnim sindromom)	A, P	-	niska	-	NT
Filovirus (groznica doline Rift)	A, P (komarac)	4-6	niska	+	NT
Nairovirus (Krim-Kongo hemoragijska groznica)	A, P (krpelj)	3-7	umjerena	-	E
Flebovirusi (groznica pješćane mušice)	A, P (komarac)	3-6	niska	-	NT
Alfavirus (Chikungunya groznica)	A, P	2-6	niska	+	NT
Arenavirus (Lasinska groznica)	A	-	visoka	-	E
Filovirus (Ebola groznica)	A	-	visoka	-	NT

Pojmovnik tablice:

¹Metode primjene: A-aerosol, K-neposredni dodir, P-prijenosnik (vektor), U-uonošenje u organizam.

²Inkubacijsko razdoblje mjeri se u danima.

³Smrtnost: visoka (50% i više), umjerena (15-50%) i niska (1-15%).

⁴Profilaksa – cijepjenje: - nema cjepiva, + cjepivo s upitnim učinkom, ++ cjepivo učinkovito, ali s pojedinačnim rizicima, +++ visokoučinkovito cjepivo.

⁵Terapija: NT – nema specifične terapije, T-1 – učinkovita terapija u ranom razdoblju bolesti, T – učinkovita terapija, E – učinci ispitani na eksperimentalnim životinjama



Danas se dosta istražuju infektivne bolesti, za koje se zna da su u povijesti izazivale epidemije, a koje se već dulje vrijeme ne pojavljuju osim sporadično, i bolesti koje se praktički prvi put pojavljuju, a to su tzv. pojavljujuće i ponovo pojavljujuće bolesti (engl. *emerging and reemerging diseases*).

Zaključak

Bitna obilježja bioloških i toksinskih ratnih agenasa koja su potrebna da bi mogli biti uključeni u oružja su infektivnost, virulencija, toksičnost, osjetljivost, patogenost, inkubacijsko razdoblje, prenosivost, kontagioznost, smrtnost i stabilnost ili postojanost. Poznavanje temeljnih obilježja bioloških i toksinskih ratnih agenasa te njihova podjela od presudne su važnosti za organizaciju zbrinjavanja velikog broja oboljelih i otrovanih te za umanjivanje posljedica biološkog i toksinskog napada. **M**

3. Prema trajanju inkubacije razlikuju se tri skupine bioloških agenasa:

- Biološki i toksinski ratni agensi s brzim djelovanjem, od kojih se očekuje maksimalni pobol u prvih 24 sata (bakterijski toksini i mikotoksini),
- Biološki i toksinski ratni agensi s usporenim djelovanjem, uz maksimalni pobol u vremenu 2-7 dana (kuga, antraks, maleus, kolera, tularemija),
- Biološki i toksinski ratni agensi s odloženim djelovanjem, uz maksimalni pobol nakon 8 i više dana (bruceloza, Q-groznica, variola, tifus pjegavac).

4. Prema postojanosti u prirodi biološki i toksinski ratni agensi dijele se u tri skupine:

- Nepostojani agensi, koji preživljavaju 1-3 sata uz istu virulenciju (influenca),
- Srednje postojani koji prežive više dana i tjedana i
- Oni koji preživljavaju više mjeseci i godina, ili postojani (*C. burnetii*, *B. anthracis*, *Clostridium*).

LITERATURA

- Bres P. Public Health Action in Emergencies. Genova: WHO, 1986.
- Brett J, Cassens MD. Preventive Medicine and Public Health. The National Medical Series for Independent Study, 1992.
- Geissler E. Biological and Toxin Weapons Today. SIPRI, Oxford University Press, 1986.
- Geissler E, Woodall JP. Control of Dual-Threat Agents: The Vaccines for Peace
- Gripstad B. Biological Warfare Agents. FOA ORIENTAR, Stockholm, 1986.
- Health Aspects of Chemical and Biological Weapons, Report of a WHO Group of Consultants, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1970.
- Hughes JM, La Montagne JR. The Challenges Posed by Emerging Infectious Diseases. ASM News 1994; 60(5):248-50.
- Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious diseases. 1990.