

УДК 623.459:615.9-0857

Антидоты фосфорорганических отравляющих веществ

А. Н. Петров, Г. А. Софронов, С. П. Нечипоренко, И. Н. Сомин

АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ ПЕТРОВ — доктор медицинских наук, профессор, директор Института токсикологии Минздрава России. Область научных интересов: общая и экспериментальная токсикология, биохимические механизмы токсического действия веществ, медицинская защита от повреждающего действия ксенобиотиков. Тел. (812)265-06-80, факс (812)567-55-66, E-mail drugs@mail.lanck.net

ГЕНРИХ АЛЕКСАНДРОВИЧ СОФРОНОВ — доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАМН, руководитель отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины РАМН. Область научных интересов: концептуальные основы разработки средств лечения отравлений химическими веществами, медико-биологические проблемы химических катастроф. Тел. (812)234-37-47.

СЕРГЕЙ ПЕТРОВИЧ НЕЧИПОРЕНКО — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института токсикологии по научной работе. Область научных интересов: общая и экспериментальная токсикология, изыскание и разработка средств антидотной терапии. Тел. (812)567-55-00.

ИЛЬЯ НАУМОВИЧ СОМИН — доктор химических наук, руководитель химико-фармацевтической лаборатории Института токсикологии. Область научных интересов: синтез и технология биологически активных соединений и лекарственных средств. Тел. (812)567-55-36.

192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1, Институт токсикологии.

Усиливающееся негативное влияние химических факторов на здоровье людей, на состояние производственной и социальной инфраструктуры и экологических систем представляет в настоящее время реальную глобальную угрозу жизнедеятельности человека [1, 2]. В этих условиях требуется принятие активных мер со стороны государства по последовательному снижению до минимального риска воздействия опасных химических факторов [3, 4]. В нашей стране этим целям призваны служить «Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2010 года и дальнейшую перспективу», утвержденные Президентом Российской Федерации. К числу приоритетных задач государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности в «Основах» отнесены «разработка и внедрение систем комплексной индивидуальной и коллективной защиты от опасных химических и биологических факторов, разработка и производство специальных медицинских средств защиты и лечения», а также «организация обеспечения населения средствами индивидуальной защиты, приборами химического и биологического контроля, лекарственными средствами, медицинскими препаратами, вакцинами, антидотами». Тем самым определена необходимость государственной поддержки этих важных направлений обеспечения химической безопасности страны.

Позитивные шаги международного сообщества, в том числе и России, в области ликвидации и полного запрета химического оружия (ХО) не уменьшили реальной угрозы его использования в террористических и криминальных целях [5, 6]. Кроме того, не следует исключать возможность возникновения аварийных ситуаций в процессе уничтожения химического оружия, которые могут сопровождаться выбросом в окружающую среду отравляющих веществ или продуктов

их деструкции и приводить к поражению персонала объектов уничтожения химического оружия или населения прилегающих территорий [7].

Одной из важных задач токсикологической медицинской службы является оказание помощи пострадавшим при химических авариях и террористических актах с использованием отравляющих веществ. В этих условиях наряду с организационными и диагностическими мероприятиями большое значение приобретает неотложная антидотная терапия отравлений. Роль антидотной терапии особенно велика на догоспитальном этапе при массовых отравлениях высокотоксичными веществами с быстро развивающейся клиникой, когда в очаге поражения необходимо оказать помощь большому количеству пострадавших в течение ограниченного промежутка времени. Антидотная терапия является важной составной частью комплексного лечения поражений отравляющими веществами на последующих этапах медицинской помощи, в том числе в условиях специализированных токсикологических медицинских учреждений [8, 9].

В настоящей работе рассматривается современное состояние разработки и внедрения в России и за рубежом средств фармакотерапии (прежде всего антидотов) отравлений отравляющими веществами нервно-паралитического действия, запасы которых подлежат уничтожению в соответствии с международными обязательствами Российской Федерации, а применение таких ядов с террористическими целями может привести к тяжелым потерям среди мирного населения.

При лечении отравлений могут использоваться патогенетические, симптоматические и этиотропные (специфические) средства фармакотерапии. В токсикологии термину «этиотропное лекарственное средство» тождественен термин «антидот». Как составной компонент лечения отравлений, антидотная терапия относится к методам активной детоксикации организ-

ма, поскольку преследует своей целью прямое или косвенное обезвреживание яда в организме. Это подтверждается приводимыми ниже определениями понятия «антидот».

- Антидот (противоядие, «даваемое против») — это фармакологическое средство, применяемое при лечении отравлений и способствующее обезвреживанию яда или предупреждению и устранению вызываемого им токсического эффекта [10].
- Антидоты — терапевтические вещества, применяемые для противодействия токсическому эффекту конкретного ксенобиотика [11].

С точки зрения взаимодействия химических веществ обязательным свойством антидота является его антагонизм к яду. Выраженность антагонизма существенным образом зависит от ряда условий: времени экспозиции токсичного агента, дозы токсиканта и антидота, характера токсического действия и др.

Наиболее опасными в аварийном и террористическом отношениях являются фосфорорганические отравляющие вещества (ФОВ) — зарин, зоман, вещество VX, относящиеся к отравляющим веществам нервно-паралитического действия [12]. Сложность организации медицинской помощи пораженным ФОВ определяется их чрезвычайно высокой токсичностью, превосходящей во много раз все известные отравляющие вещества, быстрым развитием отравлений (симптоматика может развиваться в течение нескольких минут). Эти обстоятельства требуют оказания экстренной медицинской помощи и прежде всего правильной организации само- и взаимопомощи [13]. Отличия медицинской помощи пострадавшим при аварийных ситуациях на объектах уничтожения химического оружия заключаются в том, что вещество приведшее к отравлению, известно, а этап первой врачебной помощи максимально приближен к очагу химического поражения, что определяет возможность быстрого использования специфических антидотных средств. При террористическом применении ФОВ в отношении менее подготовленного и организованного гражданского населения промежутки времени между началом экспозиции ФОВ и введением антидотов будет значительно больше. По подсчетам специалистов Национального информационного центра отравлений Великобритании, он может достигнуть 20 мин, а по худшему сценарию — 30 мин [14].

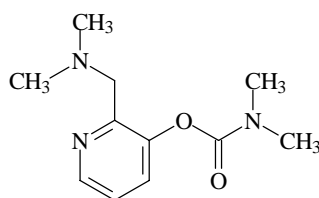
Среди медикаментозных средств защиты от ФОВ можно выделить следующие основные группы:

- 1) профилактические антидоты, применяемые при угрозе поражения ФОВ;
- 2) антидотные средства, вводимые для оказания само- и взаимопомощи, доврачебной и первой врачебной помощи;
- 3) средства патогенетической и симптоматической терапии отравлений.

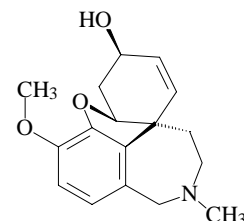
Основу традиционной антидотной профилактики и терапии ФОВ, выработанную по результатам исследований патогенеза и клинических проявлений интоксикации фосфорорганическими соединениями, составляют обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты мускариновых и никотиновых холинорецепторов (холиноблокаторы) и реактиваторы холинэстеразы [15, 16].

Обратимые ингибиторы холинэстеразы

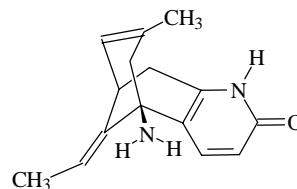
Обратимые ингибиторы холинэстеразы используются в составе профилактических антидотов ФОВ, защищая фермент от необратимого фосфорилирования. В качестве средств, предупреждающих токсическое действие фосфорорганических веществ, в России, США и других странах изучались обратимые ингибиторы карбаматной природы и соединения, не образующие ковалентную связь с ферментом.



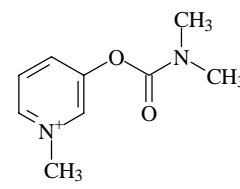
Аминостигмин



Галантамин



Гуперзин А



Пиридостигмин

Из карбаматов в качестве средства профилактики интоксикации ФОВ в зарубежных странах принят к использованию пиридостигмин, содержащий в своей структуре четвертичный азот. Он является препаратом периферического действия. Пиридостигмин превосходит другой четвертичный амин — прозерин по биодоступности и продолжительности действия. Защитный эффект пиридостигмина при пероральном приеме проявляется через 30 мин, период полужизни в плазме крови человека составляет 4 ч. В США и Швеции в качестве профилактического антидота выпускаются таблетки бромида пиридостигмина (30 мг). В некоторых случаях этот препарат рекомендуется применять совместно с таблетками диазепама (5 мг). При угрозе поражения (сигнал, распоряжение, приказ) предписано принимать 30 мг пиридостигмина каждые 8 ч. При этом режиме профилактики активность ацетилхолинэстеразы в крови составляет от 60 до 80% от контрольного уровня [17, 18].

В нашей стране токсикологами Санкт-Петербурга разработан и внедрен препарат из группы карбаматов — аминостигмин, являющийся третичным амином. Аминостигмин хорошо всасывается при любых путях его введения в организм, легко проникает через гематоэнцефалический барьер. При введении интактным животным аминостигмин оказывает умеренное воздействие на периферические М-холинореактивные системы и выраженное потенцирующее влияние на М-холинореактивные системы головного мозга. Центральные эффекты коррелируют со степенью ингибирования ацетилхолинэстеразы [19]. Испытания на собаках показали, что аминостигмин в дозе

0,015 мг/кг, равной средней разовой дозе для человека, вызывает максимальный фармакологический эффект через 1 ч, продолжительность его действия 8 ч, что соответствует клиническим наблюдениям [20]. Препарат безвреден при ежедневном введении в действующих дозах (1–2 мг) в течение 10 дней. Комплекс фармакологических эффектов аминостигмина позволяет рассматривать его в качестве потенциального средства для профилактики отравлений ФОВ. В настоящее время аминостигмин разрешен для медицинского применения для лечения отравлений М-холинблокаторами и растениями, содержащими холиноблокирующие алкалоиды [21].

Наряду с карбатами, существует большая группа обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы, содержащих в своей структуре первичную, вторичную или третичную аминогруппу, способную электростатически взаимодействовать с «анионным» центром фермента [22]. Из ингибиторов этой группы внимание отечественных токсикологов привлек алкалоид галантамин, являющийся селективным конкурентным ингибитором ацетилхолинэстеразы. Он обладает большей длительностью действия (до 1 сут.) и умеренной токсичностью. Однако отсутствие растительных источников получения галантамина на территории России стало препятствием для дальнейшей разработки его как профилактического антидота.

В ряде стран в настоящее время интенсивно изучаются фармакологические свойства гуперзина А — алкалоида, выделенного из китайского лишайника *Huperzia serrata* и полученного синтетическим путем. Гуперзин А является мощным обратимым селективным ингибитором ацетилхолинэстеразы, вызывающим продолжительное ее ингибирование и свободно проникающим через гематоэнцефалический барьер [23]. Эти качества привлекли внимание к гуперзину А как к средству профилактики токсического действия ФОВ. В эксперименте было установлено, что предварительное введение препарата мышам в два раза увеличивает DL_{50}^* зомана и этот эффект сохраняется на протяжении 6 ч, тогда как защитный эффект физостигмина** менее выражен (увеличение DL_{50} зомана в 1,4–1,5 раза) и менее продолжителен [24]. В последнее время установлено, что независимо от антихолинэстеразной активности гуперзину А присуще нейропротекторное действие, что расширяет возможности его клинического использования [25].

Холиноблокаторы

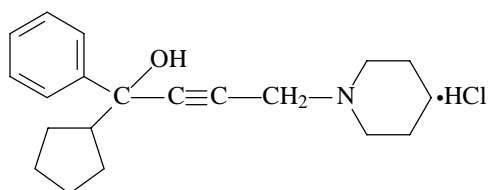
Холиноблокаторы, наряду с реактиваторами, составляют основу антидотной терапии отравлений ФОВ. Первым антидотом ФОВ был атропин и в этом качестве он до настоящего времени сохраняет свое значение как в нашей стране, так и за рубежом.

Во многих странах атропин (обычно в дозе 2 мг) служит холинолитической основой антидотов ФОВ для само- и взаимопомощи. Согласно инструкциям, максимальная доза, вводимая внутримышечно, составляет 6 мг, а повторные дозы — 2 мг. Каждый военнослужащий имеет при себе три автоинъектора, содержащих по 2 мг атропина [26]. В России атропин расценивается, главным образом, как средство, предназначенное для лечения поражений ФОВ, не купированных введением антидота само- и взаимопомощи. Разумеется, препарат может быть использован и для оказания первой медицинской помощи, особенно при отсутствии других антидотов.

В основе фармакологических эффектов атропина лежит центральное и периферическое антимускариновое действие с преимущественным влиянием на периферические М-холинорецепторы. Введение этого препарата приводит к устранению симптомов перевозбуждения М-холинреактивных систем: центрального угнетения дыхания, бронхоспазма, бронхиальной гиперсекреции, брадикардии, гипотензии (особенно в начальной стадии отравления), спазма гладкой мускулатуры кишечника. В то же время атропин не оказывает существенного воздействия на никотиновые холинорецепторы, поэтому не устраняет такие проявления интоксикации фосфорорганических соединений, как нервно-мышечный блок, фасцикуляции [27, 13].

Недостаточный защитный эффект атропина вызвал интенсивный поиск антидотов ФОВ в ряду холиноблокаторов, обладающих более выраженным центральным мускарино- и никотинолитическим действием [28]. Отметим работу в этом направлении американских исследователей. Они изучили антидотную активность и переносимость большой группы хорошо известных холиноблокаторов — скополамина, апрофена, азапрофена, бенактизина, биперидена, проциклидина, тригексифенидила [29, 30].

В конце 1990-х годов в Институте токсикологии под руководством академика РАМН С.Н. Голикова были начаты и в дальнейшем его учениками продолжены исследования, посвященные изучению роли гетерогенных мускариновых рецепторов в патогенезе интоксикации фосфорорганическими соединениями. При сопоставлении рецепторной селективности ряда М-холиноблокаторов *in vitro* с показателями избирательности их действия *in vivo* были определены фармакологические тесты, характеризующие взаимодействие лигандов с M_1 , M_2 и M_3 подтипами мускариновых рецепторов. Оценка защитного действия М-холиноблокаторов различной активности от отравления фосфорорганическими соединениями в установленных тестах показала, что блокада M_1 -холинорецепторов обеспечивает антидотный эффект антагонистов, а блокада M_2 -холинорецепторов препятствует ему [31]. В ходе выполнения этих работ был синтезирован ряд замещенных аминобутинолов, среди которых внимание исследователей привлек препарат пентифин.



* Здесь и далее применяется принятое в современной отечественной токсикологической литературе обозначение DL (лат. *Dosa letalis*) в отличие от употребляющегося в англоязычной литературе обозначения LD (англ. *Lethal dose*).

** Физостигмин (эзерин) — широко известный в фармакологии и токсикологии обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы (содержащий третичный азот), и проникающий в головной мозг. В цитируемой работе [24] авторы использовали физостигмин как препарат сравнения с гуперзином А.

Таблица

Параметры токсичности зарина (DL в мг/кг, подкожное введение, подопытные животные — крысы) при лечебном применении атропина и пентифина (10 мг/кг, внутримышечно)

| Вещество | DL ₁₀ | DL ₁₆ | DL ₅₀ | DL ₈₄ | DL ₉₉ |
|----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Контроль | 0,168 ±0,006 | 0,179 ±0,005 | 0,220 ±0,006 | 0,270 ±0,008 | 0,355 ±0,019 |
| Атропин | 0,218 ±0,007* | 0,234 ±0,006* | 0,302 ±0,007* | 0,389 ±0,008* | 0,546 ±0,027* |
| Пентифин | 0,259 ±0,007* | 0,282 ±0,006* | 0,382 ±0,005* | 0,515 ±0,012* | 0,771 ±0,032* |

* Различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Фармакологический анализ показал, что он обладает центральной М- и Н-холиноблокирующей активностью [32], проявляя большее средство к М₁ подтипу мускариновых холинорецепторов [33]. В настоящее время установлено, что пентифин является также антагонистом М₄ подтипа холинорецепторов [34]. Подобное сочетание биологических свойств пентифина побудило исследовать его защитную эффективность в отношении ФОВ. Сопоставление влияния атропина и пентифина на токсичность зарина (опытные животные — крысы) показывает более выраженный антидотный эффект пентифина в отношении данного ФОВ (см. таблицу).

Учитывая спектр фармакологической активности пентифина, можно говорить о перспективности его включения в ряд специфических средств терапии интоксикаций ФОВ в качестве холиноблокатора.

Реактиваторы холинэстеразы

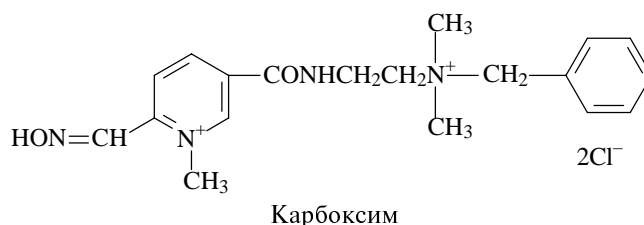
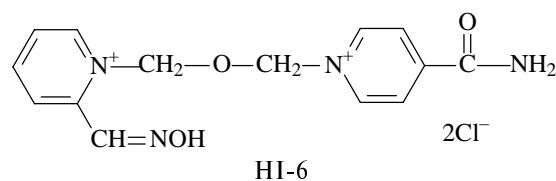
Современная терапия отравлений фосфорорганическими соединениями, в том числе фосфорорганическими отравляющими веществами, предусматривает обязательное использование реактиваторов холинэстеразы, которые при своевременном введении восстанавливают нарушения нервно-мышечной проводимости и потенцируют защитные эффекты холиноблокаторов [35]. В качестве реактиваторов фосфорилированной холинэстеразы традиционно применяются соединения, содержащие оксимную группу.

В России и в других странах поиск реактиваторов имеет многолетнюю историю. Для лечения отравлений ФОВ использовались так называемые оксими первого поколения: пиридиниевый монооксим — пралидоксим (2 ПАМ), биспиридиниевые 4,4-диоксими — дипироксим (тримедоксим, ТМБ-4), обидоксим (токсогонин). В СССР для лечения поражений ФОВ был принят на снабжение дипироксим (ТМБ-4). Поскольку субстанция препарата изготавливалась в Латвийской ССР, то по понятным причинам в настоящее время этот реактиватор в России не выпускается.

Вследствие низкой реактивирующей активности пралидоксим требуется использовать в высоких дозах для достижения антидотного эффекта. Обидоксим проявил себя эффективным реактиватором при отравлениях фосфорорганическими пестицидами, однако

оказался малоэффективным в отношении ФОВ [27]. Эти обстоятельства побудили к продолжению поисков реактиваторов холинэстеразы — потенциальных антидотов ФОВ.

Среди оксимов нового поколения, синтезированных за рубежом, следует отметить группу так называемых Н-оксимов, или оксимов Хагедорн, и, в первую очередь, биспиридиниевый монооксим Н1-6.



По сравнению с пралидоксимом и обидоксимом соединение Н1-6 проявляет более высокую способность реактивировать ацетилхолинэстеразу, ингибированную заринном, зоманом, циклозаринном и веществом VX [35]. К недостаткам Н1-6 следует отнести неустойчивость в водных растворах, поэтому его практическое применение в качестве антидота при оказании само- и взаимопомощи возможно только при использовании дорогостоящих двух- или трехкамерных шприцев-автоинъекторов.

В Институте токсикологии Минздрава России в последние десятилетия также проводились работы по поиску и скринингу новых реактиваторов холинэстеразы, более эффективных, чем их предшественники. Это направление оказалось актуальным, поскольку в России в конце 2001 года сложилась ситуация, когда в силу ряда обстоятельств медицинская практика столкнулась с отсутствием оксимов, предназначенных для лечения отравлений фосфорорганическими соединениями. В результате проведенных исследований был синтезирован реактиватор холинэстеразы карбоксим.

Карбоксим относится к ряду бисчетвертичных соединений, содержащих одну оксимную группу. Осо-

бенностью его структуры является то, что один четвертичный атом азота находится в пиридиновом цикле, а второй — в боковой алифатической цепи, в то время как в молекуле НИ-6 оба четвертичных атома азота расположены в пиридиновых циклах. Как известно, алифатические структуры, в отличие от циклических, обладают большей конформационной подвижностью, что способствует биологической активности соответствующих химических соединений.

Еще одной отличительной особенностью карбоксима от НИ-6 является отсутствие в его структуре лабильного ацетального фрагмента (кислородного мостика), который в присутствии альдоксимной группы в положении 2 пиридинового цикла может легко гидролизываться в растворах. Указанные особенности строения карбоксима обуславливают новые фармакологические свойства и более высокую стабильность его водных растворов.

Биохимические исследования тканей крыс, отравленных ФОВ, показали, что наряду с реактивацией ацетилхолинэстеразы крови, сопоставимой с эффектом оксимов первого поколения, карбоксим, введенный внутримышечно, на 15–30% (в зависимости от конкретного ФОВ) реактивирует угнетенную холинэстеразу головного мозга [36]. Механизмы проникновения данного реактиватора через гематоэнцефалический барьер подлежат изучению. Однако уже имеющиеся данные дают возможность объяснить результаты токсикологических экспериментов, где было установлено, что по собственной антидотной эффективности (способность предотвращать гибель животных от 1 DL₉₉ ФОВ) карбоксим существенно превосходит дипироксим (ТМБ-4), не проникающий в головной мозг.

В исследованиях, посвященных изучению влияния реактиваторов на защитную эффективность атропина при экспериментальной интоксикации ФОВ (зарин, зоман, VX), было выявлено, что сочетанное применение атропина и карбоксима достоверно повышает защитный индекс по сравнению с таким же показателем при использовании одного холиноблокатора. Наиболее выражено усиливается антидотное действие атропина при отравлении веществом VX. Обращает на себя внимание достоверное повышение защитной эффективности атропина при совместном его использовании с карбоксимом на фоне интоксикации зоманом, в то время как при введении дипироксима проявляется тенденция к снижению защитного индекса атропина (см. рисунок). Показано, что на втором этапе взаимодействия биспиридиновых диоксимов, содержащих альдоксимную группу в положении 4 пиридинового кольца, с ингибированной зоманом ацетилхолинэстеразой образуются фосфонилированные оксимы. Эти соединения стабильны и проявляют токсическое действие, сопоставимое с токсичностью исходного эфира метилфторфосфоновой кислоты (зоман), что может увеличить тяжесть отравления [37]. В то же время фосфонилированные 2-альдоксимы — продукты взаимодействия карбоксима и НИ-6 с угнетенной зоманом холинэстеразой малостабильны и быстро разрушаются, не оказывая токсического действия. Образование фосфонилированных (фосфорилированных) оксимов возможно и при прямом взаимодействии реактиваторов с ФОВ [38].

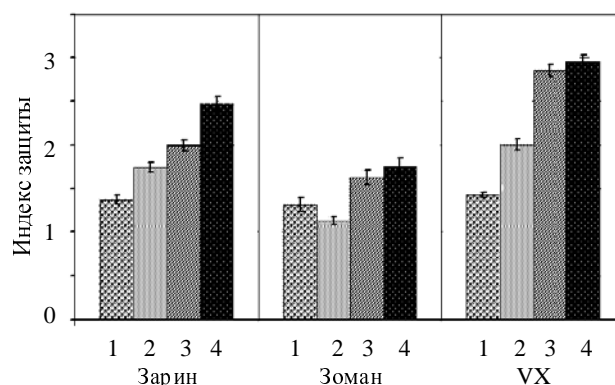


Рис. Защитное действие атропина и реактиваторов холинэстеразы при экспериментальной интоксикации крыс ФОВ:

1 — атропин 10 мг/кг; 2 — атропин 10 мг/кг + дипироксим 30 мг/кг; 3 — атропин 10 мг/кг + НИ-6 30 мг/кг; 4 — атропин 10 мг/кг + карбоксим 30 мг/кг, все препараты вводили внутримышечно. Индекс защиты = DL₅₀ опыт / DL₅₀ контроль (опыт — крысы с лечением, контроль — крысы без лечения). ФОВ вводили подкожно

Особенности химической структуры карбоксима, определяющие устойчивость его молекулы в отношении гидролитического расщепления, позволили создать лекарственную форму препарата в виде водного раствора со сроком хранения не менее трех лет при температуре до +25 °С. В настоящее время в России разрешено медицинское применение карбоксима.

Антагонисты возбуждающих аминокислот

К настоящему времени накоплен богатый экспериментальный материал, свидетельствующий об участии медиаторных возбуждающих аминокислот в развитии таких патологических состояний, как судороги различного генеза и нейродегенеративные поражения головного мозга, наблюдаемые при эпилепсии, паркинсонизме, болезни Альцгеймера, нейралагизме, боковом амиотрофическом склерозе [39]. Изучение роли возбуждающих аминокислот в возникновении судорог вследствие возбуждения центральных холинергических систем, продемонстрировало, что холинергические механизмы ответственны за возникновение и формирование судорожной активности [40]. В свою очередь, холинергическая стимуляция вызывает повышенное высвобождение возбуждающих аминокислот (прежде всего глутамата), принимающих участие в последующем процессе поддержания судорог и развитии глубоких нейротоксических повреждений вследствие увеличения внутриклеточной концентрации Ca²⁺ [41]. В развитии судорожной активности клетки решающая роль придается NMDA-рецепторному комплексу, активируемому возбуждающими аминокислотами [39]. Эти наблюдения стимулировали исследования по использованию антагонистов NMDA-рецепторов в качестве противосудорожных и нейропротекторных средств при отравлениях фосфорорганическими соединениями. В эксперименте было показано, что мемантин — низкоаффинный неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов канального типа предотвращает судороги, вызванные

зоманом [42]. Так, мемантин в дозе 18 мг/кг полностью предотвращал судороги и увеличивал количество выживших крыс при введении за 1 ч до подкожного введения зомана в дозе 0,9 DL₅₀ [43].

В комплексном исследовании [44] на морских свинках, отравленных зоманом (2DL₅₀, подкожное введение), с оценкой поведенческих, электрофизиологических и гистологических показателей изучалась защитная эффективность другого неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов — N-[1-(2-тиенил)-циклогексил]пиперидина (ТСР). Введение ТСР (2,5 мг/кг, внутримышечно) через 30 мин после возникновения судорог приводило к прекращению их в течение нескольких минут с последующим восстановлением всех частотных показателей электроэнцефалограммы. У животных, прошедших лечение препаратом ТСР, не были выявлены какие-либо нейропатологические нарушения в течение трех недель наблюдения. Отмеченные у них патогистологические изменения свидетельствовали о включении механизмов защиты нервных клеток.

Уникальные фармакологические свойства обнаружены у природного алкалоида гуперзина А. Будучи мощным обратимым ингибитором ацетилхолинэстеразы (см. выше), этот препарат проявил себя как нейропротектор — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов канального типа. Способность защищать нервные клетки от токсического действия возбуждающих аминокислот и предотвращать аккумуляцию в них Ca²⁺ в сочетании с обратимым угнетением холинэстеразы мозга позволяют рассматривать гуперзин А, наряду с другими антагонистами возбуждающих аминокислот, как перспективное средство защиты от интоксикаций ФОВ [45].

Современное состояние и перспективы в области создания антидотов ФОВ в России

Эффективные препараты из соединений традиционных классов, воздействующих на базисные механизмы токсичности ФОВ, в сочетании с соединениями, оптимизирующими действие специфических средств терапии и облегчающими их переносимость человеком, были взяты отечественными токсикологами за основу разработки комплексных рецептур антидотов, предназначенных для применения в очаге химического поражения и на первых этапах медицинской помощи. В 60-70-е годы прошлого столетия были созданы профилактический антидот ФОВ тарен и антидоты само- и взаимопомощи афин и будаксим. В последние годы завершено внедрение препаратов нового поколения — профилактического антидота П-10М и антидота само- и взаимопомощи пеликсима, которые по защитной эффективности превосходят аналогичные зарубежные противоядия и хорошо переносятся здоровыми людьми, не нарушая их физической и умственной работоспособности [13].

Таким образом, в нашей стране имеется реальная основа для создания высокоэффективной системы медикаментозной защиты населения от ФОВ, включающей профилактический антидот, антидот само- и взаимопомощи, реактиватор холинэстеразы, холиноблокатор и средства симптоматической терапии. Своевременное и правильное использование комплекса указанных средств позволяет обеспечить условия для

оказания медицинской помощи пострадавшим в очагах поражения ФОВ, которые могут возникнуть в результате аварии на объектах уничтожения химического оружия или применения их с террористической целью. В настоящее время на отечественных фармацевтических предприятиях разработаны и освоены промышленные регламенты производства субстанций и готовых лекарственных форм П-10М, пеликсима и карбоксима, выпущены опытные промышленные партии этих препаратов. Работа над этими препаратами должна быть продолжена. Необходимо проведение дополнительных исследований с целью создания безопасных и эффективных препаратов, ориентированных на различные возрастные группы населения (дети, пожилые люди).

Углубленное изучение механизмов токсического действия фосфорорганических соединений, основанное на современных достижениях молекулярной биологии, нейрохимии и нейрофизиологии, будет способствовать созданию новых, нетрадиционных медикаментозных средств, воздействующих на ключевые звенья нейротоксических процессов. Это касается избирательных лигандов определенных подтипов рецепторов различных нейромедиаторов и средств, вмешивающихся в их метаболизм; антагонистов рецепторов возбуждающих аминокислот и антагонистов кальция; соединений, обладающих антиоксидантным действием и способных предупреждать пероксидное окисление липидов. Включение наиболее эффективных препаратов из этих групп в схему лечения отравлений нервно-паралитическими ядами позволит увеличить защитный ресурс, используемых в настоящее время антидотов фосфорорганических отравляющих веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Онищенко Г.Г.* В сб.: Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России. М.: изд. Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ, 2003, с. 16—18.
2. *Преображенский В.Н.* В сб.: Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России. М.: изд. Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ, 2003, с. 402—403.
3. *Кавальканти Э.* Токсикол. вестник, 2002, № 2, с. 2—4.
4. Резолюция 2-го съезда токсикологов России. Токсикол. вестник, 2004, № 1, с. 2—7.
5. *Шульга В.Я., Петрунин В.А., Фокин Е.А. и др.* В кн.: Разработка и принятие решений по снижению последствий для здоровья населения при террористических актах с применением опасных веществ. Мат. Межд. симп. по антитерроризму. Волгоград: изд. НИИ гигиены, токсик. и профпатол. ФУ «Медбиоэкстрем», 2002, с. 6—7.
6. *Петров А.Н., Нечипоренко С.П.* В кн.: Разработка и принятие решений по снижению последствий для здоровья населения при террористических актах с применением опасных веществ. Мат. Межд. симп. по антитерроризму. Волгоград: изд. НИИ гигиены, токсик. и профпатол. ФУ «Медбиоэкстрем», 2002, с. 46—47.
7. *Евстафьев И.Б., Холстов В.И., Григорьев С.Г.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева), 1993, т. 37, № 3, с. 50—59.
8. *Петров А.Н., Нечипоренко С.П.* В сб.: Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России. М.: изд. Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ, 2003, с. 20—21.

9. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник. Под ред. Е.А. Лужникова. М.: Медицина, 2001, 304 с.
10. Внутренние болезни. Военно-полевая терапия: Уч. пособие. Под ред. А.Л. Ракова и А.Е. Сосюкина. СПб.: ООО «Изд. Фолиант», 2003, 384 с.
11. Руководство по контролю за ядами. Женева. Всемирная организация здравоохранения. (Выпущено изд-вом «Медицина» на русском языке в 1998 г.).
12. Неотложная помощь при острых отравлениях: Справочник по токсикологии. Под ред. С.Н. Голикова. М.: Медицина, 1978, 312 с.
13. *Королев С.М., Нечипоренко С.П., Петров А.Н. и др.* Методические рекомендации по применению антидотов фосфорорганических отравляющих веществ для оказания медицинской помощи персоналу объектов по уничтожению химического оружия. М.: изд. ФУ «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ, 2000, 34 с.
14. *Vale A.* In: Advanced Chemical Warfare/Terrorism Agents Workshop. North American Congress of Clinical Toxicology. Chicago, Illinois, 2003, p. 111.
15. *Куценко С.А., Нечипоренко С.П., Прозоровский В.Б. и др.* Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева), 1994, т. 38, № 2, с. 90—93.
16. *Колбасов С.Е., Нечипоренко С.П., Петров А.Н.* В кн.: Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия. Волгоград: изд. НИИ гигиены, токсик. и профпатол. ФУ «Медбиоэкстрем», 2003, с. 220—221.
17. *Dunn M.A., Sidell F.R.* JAMA, 1989, v. 262, p. 649—652.
18. FOI briefing book. Chemical weapons — threat, effects and protection. Ed. L.K. Engman, A. Lindblad, A.K. Tunemalm e. a. Stockholm, Sweden, 2002, № 2, 96 p.
19. *Софронов Г.А., Прозоровский В.Б., Павлова Л.В. и др.* Хим.-фармацевт. ж., 1991, № 1, с. 87—88.
20. *Прозоровский В.Б., Павлова Л.В., Сулова И.М. и др.* Эксперим. и клинич. фармакол., 1992, № 1, с. 13—16.
21. *Крылов С.С., Ливанов Г.А., Петров А.Н. и др.* Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинотропные препараты. СПб.: Лань, 1999, 160 с.
22. *Рамиш С.М., Петров А.Н.* Подходы к рациональному конструированию обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы в качестве средств для лечения болезни Альцгеймера. СПб.: изд. СПХФА, 1999, 98 с.
23. *McKinney M., Miller C.P., Yamada F. e. a.* Eur. J. Pharmacol., 1991, v. 203, p. 303—305.
24. *Grunwald J., Raven L., Doctor B.P. e. a.* Life Sci., 1994, v. 54, p. 991—997.
25. *Gordon R.K., Nigam S.V., Weitz J. A. e. a.* J. Appl. Toxicol., 2001, v. 21, p. 47—51.
26. *Sidell F. R.* In: Textbook of Military Medicine. Part I. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Ed. F.R. Sidell. Washington, 1997, 511 p.
27. *Eyer P.* In: 4th Chemical Medical Defence Conference by the German Ministry Defence, Munich, 1998, p. 51.
28. Военная токсикология, радиология и медицинская защита: Учебник. Под ред. Н.В. Саватеева. Л.: изд. ВМедА, 1987, 355 с.
29. *Sipor M.L., Burchnell V., Galbicka G.* J. Appl. Toxicol., 2001, v. 21, p. 95—101.
30. *Galbicka G., Ritchie V., Ferguson J. e. a.* Ibid., 2001, v. 21, p. 109—114.
31. *Космачев А.Б., Беляев В.А., Филько О.А. и др.* Эксперим. и клинич. фармакол., 1999, № 4, с. 55—58.
32. *Либман Н.М., Кузнецов С.Г., Локтионов С.И. и др.* Хим.-фармацевт. ж., 1998, № 12, с. 21—25.
33. *Космачев А.Б., Беляев В.А., Храброва А.В. и др.* Эксперим. и клинич. фармакол., 1998, № 5, с. 3—5.
34. *Дагаев С.Г., Космачев А.Б., Либман Н.М. и др.* Бюлл. эксперим. биол. и мед., 2003, № 5, с. 524—526.
35. *Platoff G.E., Baskin S.I., Madsen J.M.* In: Occupational, Industrial and Environmental Toxicology. Sec. Ed. M.I. Greenberg. Philadelphia, 2003, p. 258—273.
36. *Nechiporenko S.P., Zatsepin E.P.* J. of Toxicol. Clin. Toxicol., 2003, v. 41, p. 723.
37. *Erdman W.D.* Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. Exptl. Pathol., 1969, v. 268, p. 61—72.
38. *Jong L.P.A., Benschop H.P., van der Berg G.R. e. a.* Eur. J. Med. Chem., 1981, v. 16, p. 257—262.
39. *Петров В.И., Пиотровский Л.Б., Григорьев И.А.* Возбуждающие аминокислоты. Волгоград: изд. Волг. мед. акад., 1997, 167 с.
40. *Carpentier P., Foquin A., Dorandeu F. e. a.* Neurotoxicology, 2001, v. 22, p. 299—315.
41. *Savolainen K.* Acta pol. toxicolog., 1993, t. 1, s. 1, p. 12—13.
42. *Shih T.M., Mc Donough J.H.* J. Biomed. Sci, 1999, v. 6, p. 86—96.
43. *Desphande S.S., Smith C.D., Fiebert M.G.* Arch. Toxicol., 1995, v. 69, p. 384—390.
44. *Le Groot D.M., Bierman E.P., Bruijnzeel P.L.B. e. a.* J. Appl. Toxicol., 2001, v. 21, p. 57—65.
45. *Nigam S.V., Doctor B.P., Ved H.S. e. a.* In: XIth Int. Symp. on Cholinergic Mechanisms Function and Dysfunction. St. Moritz, Switzerland, 2002, p. 53.