

**М.Л. Зінов'єва, Н.В. Курділь, П.Г. Жмінко, М.Г. Проданчук, О.П. Кравчук, М.В. Величко**

Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

## ДОПОМІЖНІ ЗАСОБИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРИХ ОТРУЄННЯХ ФОСФОРОРГАНІЧИМИ СПОЛУКАМИ АНТИХОЛІНЕСТЕРАЗНОЇ ДІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**РЕЗЮМЕ.** Існуючі наразі стандарти терапії гострих отруєнь ФОС антихолінеразної дії залишаються недостатніми, незважаючи на значний обсяг досліджень у цьому напрямку, проведених у світі. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми є застосування більш широкого спектру патогенетично обумовлених фармакологічних засобів.

**Мета.** Огляд та узагальнення опублікованих результатів дослідження допоміжних фармакологічних засобів, що застосовувалися при гострих отруєннях ФОС на етапах доклінічної та ранньої клінічної оцінки.

**Методи.** Системний контент-аналіз даних літератури з використанням баз даних PubMed та Google Scholar.

**Результати та висновки.** Дослідження ефективності допоміжних засобів фармакологічної допомоги при гострих отруєннях антихолінеразними ФОС залишається актуальним, зважаючи на складність патогенезу інтоксикації. Основні напрямки пошуку фармакологічних засобів корекції гострих отруєнь антихолінеразними ФОС включають дослідження антагоністів *n*-холінорецепторів, агоністів бензодіазепінових рецепторів, антагоністів NMDA-рецепторів, антагоністів H1-гістамінових рецепторів, агоністів альфа-адренергічних рецепторів, ензимних антидотів, антиоксидантів, агоністів бета-адренергічних блокаторів, а також магнею сульфату, натрію бікарбонату, ліпідних емульсій. Дослідження клінічно доступних допоміжних засобів тривають як в експерименті на тваринах, так і на етапі клінічного застосування. Такі дослідження є важливими також з огляду на необхідність надання ургентної допомоги при отруєннях в умовах, коли засоби специфічної терапії відсутні або обмежені.

**Ключові слова:** фосфорорганічні сполуки, гостре отруєння, засоби терапії.

**M. Zinovieva, N. Kurdil, P. Zhminko, M. Prodanchuk, O. Kravchuk, M. Velychko**

LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

## PHARMACOLOGICAL THERAPEUTIC APPLIANCE FOR ACUTE POISONING BY ORGANOPHOSPHOROUS COMPOUNDS OF ANTICHOLINESTERASE ACTION (review of literature)

**ABSTRACT.** The current standards of treatment the acute OPC poisoning with anticholinesterase action remain insufficient, despite the significant number of researches in this area conducted in the world. One of the ways to solve this problem is to use a wider range of pathogenetically determined pharmacologic agents.

**The Aim of the Research.** To observe and summarize the published results of investigation the pharmacological therapeutic appliance for acute OPC poisoning at the stages of preclinical and early clinical evaluation.

**Methods.** System content analysis of literature data using the PubMed and Google Scholar databases.

**Results and Conclusions.** The investigation of pharmacological therapeutic appliance effectiveness for acute anticholinesterase OPC poisoning remains relevant when taking into account the complexity of the intoxication pathogenesis. The main lines of pharmacological agents' research for the acute anticholinesterase OPC poisoning include the study of *n*-cholinoreceptor antagonists, benzodiazepine receptor agonists, NMDA-receptor antagonists, H1-histamine receptor antagonists, alpha-adrenergic receptor agonists, enzymatic antidote, antioxidants, agonists of beta-adrenergic blockers, and also magnesium sulfate, sodium bicarbonate, lipid emulsions. The investigations of clinically available therapeutic appliance continue both in animal experiments and at the clinical application stage. Such investigations are also important given the need for poisoning emergency care under conditions when specific therapies are missing or limited.

**Keywords:** organophosphorus compounds, acute poisoning, therapeutic appliance.

**Вступ.** Ризики для здоров'я, пов'язані із загрозою застосування фосфорорганічних інсектицидів нейротоксичної дії та бойових отруйних речовин із цієї групи хімічних сполук залишаються високими на глобальному рівні. Швидкий перебіг інтоксикації та висока летальність за таких отруєнь вимагають забезпечення негайних життєзберігаючих заходів як на догоспітальному етапі, так і в ранні строки надання допомоги в клінічних умовах. Надання такої допомоги стикається з рядом проблем. Так, гострі отруєння пестицидами мають місце переважно в аграрних країнах, що розвиваються [1, 2, 3], де загальна медична допомога знаходиться на відносно невисокому рівні, особливо коли йдеться про забезпечення специфічними засобами антидотної терапії. Крім того, оснащення районів, де потенційно можуть виникати отруєння, потребує створення та підтримання певних запасів та засобів базової терапії (реактиватори холінестерази, м-холінолітики, антиконвульсанти) або системи їхньої термінової доставки. Це, у свою чергу, призводить до збільшення витрат на забезпечення медичної допомоги. Аналогічна ситуація може бути прогнозована і для загрози використання бойових отруйних ФОС з терористичними або іншими цілями. Для реального протистояння такій загрозі необхідні створення і підтримка глобальної мережі запасів засобів базової фармакотерапії гострих отруєнь ФОС. До цього додається недосконалість комплексу базової терапії, яка впродовж майже півстоліття не прогресувала, але щодо основних напрямків удосконалення якої вже йшлося в нашій попередній публікації [4].

Розробка та застосування засобів фармакологічної терапії гострих отруєнь ФОС базується на знаннях про патогенез інтоксикації. Ключовим механізмом гострого отруєння такими ФОС є інгібування карбоксилестераз, у тому числі ацетилхолінестерази (АХЕ) [5, 6]. Це призводить до розвитку загальної холінергічної кризи. Паралельно розвивається ексайтотоксичний ефект. При цьому викид глутамату викликає надмірне надходження кальцію до нейронних клітин та активацію їх апоптозу [7]. Утворення стійкого комплексу з токсикантом – «старіння» АХЕ унеможливає відновлення активності ферменту та від-

**Introduction.** The health risks associated with the threat of use the organophosphorus insecticides of neurotoxic action and chemical warfare agents from this chemical compound group remain high globally. The rapid course of intoxication and high mortality from such poisonings require immediate life-saving measures both at the preclinical stage and at the first aid in a clinical setting. Providing such care faces a number of challenges. Thus, acute pesticide poisonings occur mainly in developing agricultural countries [1, 2, 3], where general health care is relatively low, especially when it comes to specific antidote therapy providing. In addition, equipping the areas where potential poisoning may occur requires the establishment and maintenance of certain stockpiles and basic therapies (cholinesterase reactivators, m-cholinolytics, anticonvulsants) or their emergency delivery systems. This, in its turn, leads to increased costs for medical care. A similar situation could be predicted for the threat of use the chemical warfare agents OPC for terrorist or other purposes. In order to substantially counter such a threat, it is necessary to create and maintain a global network of stockpiles of basic pharmacotherapy for acute OPC poisoning. It is also added the imperfection of a basic therapy complex, which has not progressed for almost half a century, but the main improvement areas of which had already been discussed in our previous publication [4].

Development and application of pharmacological therapy for acute OPC poisoning is based on knowledge about the pathogenesis of intoxication. The key mechanism of acute poisoning by such OPC is the inhibition of carboxylesterases, including acetylcholinesterase (ACE) [5, 6]. It leads to the development of a general cholinergic crisis. The excitotoxic effect develops in parallel. At this time the glutamate ejection causes the excessive calcium intake to neuronal cells and activation of their apoptosis [7]. The formation of a stable complex with a toxicant – “aging” ACE makes it impossible to restore the enzyme activity and the corresponding functions of the body [8]. Poisoning by highly toxic OPC of anticholinesterase action is

повідних функцій організму [8]. Отруєння високотоксичними ФОС антихолінестеразної дії супроводжується порушеннями функцій значної кількості біологічних макромолекул внаслідок високої реакційної здатності токсиканта [9]. Клінічна релевантність усього спектра цих реакцій залишається недостатньо дослідженою. Складність патогенезу гострого отруєння вимагає розширення патогенетично зумовлених засобів фармакологічної допомоги. Такий підхід може сприяти полегшенню перебігу гострого отруєння та удосконаленню стандартів базової терапії інтоксикацій ФОС.

**Мета.** Огляд та узагальнення опублікованих результатів досліджень допоміжних фармакологічних засобів, що застосовувалися при гострих отруєннях ФОС на етапах доклінічної та ранньої клінічної оцінки.

**Методи.** Системний контент-аналіз даних літератури з використанням баз даних PubMed та Google Scholar.

**Результати та їх обговорення.** Сучасні принципи фармакотерапії гострих отруєнь антихолінестеразними ФОС розроблені з урахуванням специфічних механізмів дії цих сполук, а також симптоматики та патогенезу інтоксикації. Це багатоступеневий процес, що включає порушення функцій багатьох біологічно активних молекул в організмі. Відновлення їхньої функції, попередження або компенсація токсичного ушкодження може сприяти збереженню здоров'я постраждалих від отруєння. Для цього випробовується широкий спектр як вже відомих, так і нових фармакологічних засобів, основні з яких зазначені нижче.

**Антагоністи n-холінорецепторів.** За умов гострого отруєння антихолінестеразними ФОС розвивається гостра холінергічна криза внаслідок гіперстимуляції як m-, так і n-холінорецепторів. У цій ситуації логічним є застосування конкурентних блокаторів n-холінорецепторів з метою захисту функції нервово-м'язового синапсу та попередження респіраторного колапсу. Їхня протекторна дія була показана на моделі гострого отруєння ФОС свиней [10]. Очікувалося, що клінічне застосування конкурентного блокатора постсинаптичних n-холінорецепторів нервово-м'язового синапсу, лікарського засобу

accompanied by dysfunction of a significant number of biological macromolecules due to the high toxicant reactivity [9]. The clinical relevance of the full these reactions spectrum remains poorly researched. The complexity of the acute poisoning pathogenesis requires the expansion of pathogenetically determined means of pharmacological therapy. This approach can help to alleviate the acute poisoning course and improve the standards of basic therapy for OPC intoxication.

**The Aim of the Research.** To observe and summarize the published results of investigation the pharmacological therapeutic appliance for acute OPC poisoning at the stages of preclinical and early clinical evaluation.

**Methods.** System content analysis of literature data using the PubMed and Google Scholar databases.

**Results and Discussion.** Modern principles of pharmacotherapy for acute anticholinesterase OPC poisoning have been developed taking into account the specific mechanisms of these compounds action, as well as the symptoms and pathogenesis of intoxication. This is a multi-stage process that involves the dysfunction of many biologically active molecules in the body. Restoration of their function, prevention or compensation for the toxic damage could help to preserve the health of poisoning victims. In this regard, a wide range of both known and new pharmacological agents are tested, the main of which are listed below.

Under conditions of acute anticholinesterase OPC poisoning, an acute cholinergic crisis develops as a result of hyperstimulation of both m- and n-cholinoreceptors. In this situation, it makes sense to use competing n-cholinoreceptor blockers to protect neuromuscular synapse function and prevent respiratory collapse. Their protective effect was shown in the model of pigs' acute OPC poisoning [10]. Clinical usage of the competitive blocker of postsynaptic n-cholinoreceptors of the neuromuscular synapse and the medicine rocuronium, had been expected to reduce the length of patients with acute OPC poisoning stay on mechanical ventilation. However, no significant effect was achieved [11].

рокуронія дозволить скоротити час перебування пацієнтів з гострим отруєнням ФОС на штучній вентиляції легень. Проте істотно-го ефекту досягнуто не було [11].

Н-холіноблокуючі властивості виявлені в біс-піридинових безоксимних сполук. Показано терапевтичну ефективність окремих представників цього класу при застосуванні разом з атропіном та HI-6 в експерименті на тваринах [12]. В Україні також було синтезовано та досліджено ряд як оксимних, так і безоксимних четвертинних піридинових сполук. Було показано меншу токсичність та аналогічну антидотну властивість окремих представників з ряду досліджених сполук у порівнянні з референтною сполукою – дипіроксимом (ТМБ-4) [13]. Антидотна активність безоксимних сполук була зумовлена їхніми н-холінолітичними властивостями.

*Агоністи бензодіазепінових рецепторів.* Оскільки гостра інтоксикація ФОС супроводжується епілептоморфними конвульсіями, існуюча терапевтична схема включає застосування сполук бензодіазепінового ряду, зокрема діазепаму. Також було показано, що ці засоби зменшують синаптичне вивільнення ацетилхоліну і комбіноване застосування діазепаму з атропіном є більш ефективним, порівняно зі застосуванням тільки атропіну або оксиму [14]. На сьогодні розробка нових засобів та схем антиконвульсантної терапії при отруєннях ФОС потребує як більш детального вивчення механізмів формування цього симптомокомплексу, так і експериментальної парадигми, що відображає особливості окремих частин популяції, які можуть зазнавати впливу, або бути більш вразливими (наприклад, за віком) до дії цих нейротоксикантів [15].

*Антагоністи NMDA-рецепторів.* У розвитку судомної активності різного генезу провідну роль відіграє NMDA-комплекс. Він регулюється збуджуючими амінокислотами [16], що дозволяє розглядати антагоністів NMDA-рецепторів, як потенційні протисудомні та нейропротекторні засоби при отруєнні антихолінестеразними ФОС. Так, в експерименті на тваринах було показано ефективність низькоафінного неконкурентного антагоніста NMDA-рецепторів – мемантину. Його застосування попереджало розвиток

N-cholinoblocking properties had been found in bis-pyridine oxime-free compounds. The therapeutic efficacy of some this class representatives when used with atropine and HI-6 in animal experiments had been shown [12]. A number of both oxime and non-oxime quaternary pyridine compounds had also been synthesized and studied in Ukraine. The less toxicity and similar antidote properties of some representatives of a studied compounds number had been shown in comparison with the reference compound – dipyroxime (TMB-4) [13]. The antidote activity of oxime-free compounds had been stipulated by their n-cholinolytic properties.

*Benzodiazepine receptor agonists.* Whereas the acute OPC intoxication is accompanied by epileptomorphic convulsions, the existing treatment regimen includes the usage of benzodiazepine compounds, in particular diazepam. It has also been shown these agents reduce the synaptic release of acetylcholine and the combined usage of diazepam with atropine is more effective than atropine or oxime alone [14]. Nowadays, the development of new medicines and regimens of anticonvulsant therapy for OPC poisoning requires both a more detailed study of this symptom complex formation mechanisms and an experimental paradigm that reflects the peculiarities of the population certain parts that might be affected or be more vulnerable (e. g.: age-adjusted) to these neurotoxicants action [15].

*NMDA receptor antagonists.* The NMDA complex plays a leading role in the development of convulsive activity of various genesis. It is regulated by excitatory amino acids [16], which allows us to consider NMDA receptor antagonists as potential anticonvulsants and neuroprotective agents for anticholinesterase OPC poisoning. Thus, an animal experiment showed the effectiveness of a low-affinity non-competitive antagonist of NMDA receptors – memantine. Its usage had prevented the development of convulsions in rats under the influence of soman agent and increased the animals' survival [17, 18]. The usage of another NMDA receptor antagonist – N-[1- (2-thienyl)-cyclohexyl]piperidine,

судом у шурів при впливі зоману та підвищувало виживання тварин [17, 18]. Застосування іншого антагоніста NMDA-рецепторів – N-[1-(2-тієніл)-циклогексил] піперидину, припиняло судоми в мурчаків при отруєнні зоманом, нормалізувало показники електричної активності головного мозку тварин, попереджало функціональні та морфологічні розлади нервової системи [19]. Властивості неконкурентного антагоніста NMDA-рецепторів каналного типу виявлені в гуперзину А. Його здатність захищати нервові клітини від токсичної дії збуджуючих амінокислот і попереджати накопичення в них іонів кальцію в комбінації з оборотним пригніченням холінестерази мозку дозволяє розглядати його як перспективний засіб захисту від інтоксикацій ФОС [20]. Наприкінці 90-х років минулого століття було розроблено новий нейропротектор, що впливає на NMDA-рецептори – гациклідин [21]. Було показано його ефективність на ранніх етапах розвитку гострої інтоксикації ФОС. Також отримані дані в експерименті на приматах свідчать про ефективність гациклідину навіть через 45 хвилин після інтоксикації за умов профілактичного введення піридостигміну за 1 годину до впливу ФОС. При цьому захисний ефект гациклідину спостерігався при впливі 8LD<sub>50</sub> зоману [22]. На жаль, публікації результатів досліджень ефективності гациклідину при гострих отруєннях ФОС за останні 10 років практично відсутні.

*Антагоністи H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів.* Ці засоби блокують холінергічні рецептори головного мозку, завдяки чому розглядаються як такі, що можуть потенційно застосовуватися замість атропіну або доповнювати його застосування при отруєннях ФОС [23]. У ході експериментальних досліджень на мишах [24] показано дозозалежний терапевтичний ефект дифенілгідраміну в діапазоні доз 3–30 мг/кг за виживанням тварин після одноразового введення летальних доз ДДВФ. Експериментально показано, що застосування модуляторів гістамінергічної системи при гострому отруєнні ФОС справляє виражений кардіопротекторний ефект [25].

*Агоністи альфа<sub>2</sub>-адренергічних рецепторів.* Центральний альфа<sub>2</sub>-адренергічний агоніст клонідин також викликає зменшення вивільнення синаптичного ацетилхоліну, що

stopped convulsions in cavies under soman agent poisoning, normalized the electrical activity of the animals' brain, prevented functional and morphological disorders of the nervous system [19]. Properties of non-competitive antagonist of the channel type NMDA-receptors were found in huperzine A. Its ability to protect ganglion cells from the toxic effects of excitatory amino acids and prevent the accumulation of calcium ions in combination with reversible inhibition of brain cholinesterase allows to consider it as a perspective means for OPC intoxications protection [20]. In the late 90's of last century, a new neuroprotector that affects NMDA receptors – gacyclidine, had been developed [21]. Its effectiveness was shown in the early stages of acute OPC intoxication. Also, the data obtained in the experiment on primates indicated the effectiveness of gacyclidine even 45 minutes after intoxication under the conditions of prophylactic pyridostigmine administration 1 hour before the OPC exposure. The protective effect of gacyclidine was observed under the influence of 8LD<sub>50</sub> soman [22]. Unfortunately, the results of investigation the gacyclidine effectiveness for acute OPC poisoning over the past 10 years have been nearly non-existent.

*H<sub>1</sub>-histamine receptor antagonists.* These medicines block cholinergic receptors in the brain, and are therefore considered to be potentially used in place of atropine or to supplement its usage for OPC poisoning [23]. The experimental studies in mice [24] have shown a dose-dependent therapeutic effect of diphenylhydramine in the dose range of 3–30 mg/kg in animal survival after a single lethal dose of DDVP. It was experimentally shown that the usage of the histaminergic system modulators for acute OPC poisoning had had a significant cardioprotective effect [25].

*Alpha<sub>2</sub>-adrenergic receptor agonists.* The central alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonist clonidine also causes a decrease in the release of synaptic acetylcholine, which allows to consider it as a potential means of correction in OPC poisoning. Experiments on mice have shown that the clonidine usage significantly reduces the clinical manifestation of sarin

дозволило розглядати його як потенційний засіб корекції при отруєнні ФОС. У досліджах на мишах було показано, що застосування клонідину значно зменшує клінічну маніфестацію отруєння зарином [26]. Проте в ході клінічного дослідження ефективності клонідину при гострих отруєннях ФОП експериментальні дані остаточно не підтверджені [27].

*Ензимні антидоти.* Сьогодні активно розглядаються перспективи застосування фармакологічних засобів протеїнової природи [28] за гострих отруєнь ФОС. Такі біологічні реагенти діють як біоскавенджери, дезактивуючи нервові агенти перш ніж відбудеться інгібування ацетилхолінстерази. Так, бутирилхолінстераза може бути природним буферним захистом організму від ксенобіотиків, у тому числі і ФОС. Виходячи з цього, було досліджено вплив захисних властивостей рекомбінантної бутирилхолінстерази людини на моделі отруєння мишей ФОС параоксоном. Профілактичне введення ензиму мишам, нокаутним за геном його синтезу, збільшувало виживання тварин та прискорювало нормалізацію їхнього клінічного стану [29]. Також показано високу ефективність рекомбінантної бактеріальної ФОС-гідролази, введеної внутрішньовенно, при впливі широкого спектра токсикантів [30, 31]. Було розглянуто можливість створення засобу для попередження гострих і віддалених токсичних ефектів високотоксичних ФОС на основі карбоксилестерази 1. Ензим належить до класу серинових гідролаз, так само як і ацетил- та бутирилхолінстерази. Карбоксилестераза 1 в організмі є модулятором кінетики гідролізу фармакологічних субстанцій із складноєфірними групами. Висока активність цього ензиму, властива окремим видам тварин (гризуни, комахи), може зумовлювати їхню та меншу чутливість до впливу нервових агентів [32]. Карбоксилестераза 1 може бути потенційним засобом терапії отруєнь ФОС завдяки її структурній та функціональній подібності до холінстеразних мішеней нервових агентів. Також розглядається можливість застосування параоксонази 1, що проявляє антиоксидантну та детоксикуючу активність та здатна знешкоджувати ФОС в організмі шляхом гідролізу [33, 34]. Зважаючи на білкову природу цих сполук,

poisoning [26]. However, in a clinical study of the clonidine effectiveness for acute OPP poisoning, experimental data have not been conclusively confirmed [27].

*Enzymatic antidotes.* Nowadays, the prospects for usage the pharmacological agents of protein nature [28] for acute OPC poisoning are being actively considered. Such biological reagents act as bioscavengers, inactivating nerve agents before acetylcholinesterase inhibition occurs. Thus, butyrylcholinesterase might be the body's natural buffer protection against xenobiotics, including OPC. Based on this, the effect of the protective properties of recombinant human butyrylcholinesterase on the model of mice OPC paraoxon poisoning was studied. Prophylactic administration to mice the enzyme, knockout by its synthesis gene, increased the animals' survival and accelerated the normalization of their clinical condition [29]. The high efficiency of recombinant bacterial OPC hydrolase administered intravenously under the influence of a wide range of toxicants has also been shown [30, 31]. The possibility of means creation to prevent acute and long-term toxic effects of highly toxic OPC based on carboxylesterase 1 has been considered. The enzyme belongs to the class of serine hydrolases, as well as acetyl and butyrylcholinesterase. Carboxylesterase 1 in the body is a kinetics modulator of the pharmacological substances' hydrolysis with ester groups. The high activity of this enzyme, inherent in certain species of animals (rodents, insects), might cause them to be less sensitive to the influence of nerve agents [32]. Carboxylesterase 1 might be a potential agent for the OPC poisoning treatment due to its structural and functional similarity to cholinesterase targets of nerve agents. It has been also considered the possibility of usage the paraoxonase 1, which exhibits antioxidant and detoxifying activity and is able to neutralize OPC in the body by hydrolysis [33, 34]. Due to the protein nature of these compounds, it is necessary to take into account the negative immunogenic effects that may develop with their repeated usage.

*Magnesium sulfate.* The compound blocks calcium channels, which reduces the synaptic acetylcholine ejection. Experiments on

потрібно враховувати негативні імуногенні ефекти, що можуть розвинути за їхнього багаторазового застосування.

*Магнію сульфат.* Сполука блокує кальцієві канали, що призводить до зменшення викиду синаптичного ацетилхоліну. У дослідах на мінісвинях було показано, що застосування магнію сульфату з метою усунення кардіо-ефектів після отруєння параоксоном призвело до зменшення холінергічної стимуляції [35]. Магnezія може також зменшувати ризик шлуночкової тахікардії, що розвивається внаслідок стимуляції нікотинових рецепторів у пацієнтів. За результатами двох клінічних досліджень було з'ясовано, що введення магnezії може сприяти відновленню нервово-м'язової функції та знижувати летальність [36, 37]. Пізніше плацебо-контрольоване дослідження довело, що сульфат магнію при клінічному застосуванні в дозах 4–16 г добре переноситься пацієнтами, а також має тенденцію щодо зменшення летальності, залежно від дози даної речовини [38, 39].

*Антиоксиданти.* Оксидативний стрес, який супроводжує гостре отруєння ФОС, є наслідком гіперзбудження різних ланок нервової системи. Завдяки цьому запускаються  $Ca^{2+}$ -залежні каскади, що призводять до дисфункції мітохондрій та порушення окислювального фосфорилування. Це, у свою чергу, супроводжується генерацією активних форм кисню та нітрогену. Стандартна терапія отруєнь, що включає застосування атропіну, реактиваторів АХЕ та бензодіазепінів певною мірою дозволяє послабити цей процес. Проте важливим і малодослідженим питанням є прооксидантний потенціал компонентів базової терапії, зокрема реактиваторів АХЕ. Крім того, антиоксиданти активно застосовуються в якості допоміжних засобів терапії як ефективні та малотоксичні препарати. Але їхнє застосування потребує більш детальної уваги на етапах як доклінічного, так і клінічного випробування [40]. Дослідження Р. Yadav та співавторів [41] показало протекторну дію власне куркуміну, який, як відомо, містить комплекс природних антиоксидантів, а також його комбінації з 2-РАМ та атропіном при отруєнні щурів дихлорфосом. Позитивні зміни біохімічних показників тварин були підтверджені результатами гістоло-

mini-pigs showed that the magnesium sulfate usage to eliminate cardio effects after paraoxon poisoning had led to a decrease in cholinergic stimulation [35]. Magnesium might also reduce the risk of developmental ventricular tachycardia due to stimulation of nicotinic receptors in patients. Subsequent to the results of two clinical studies it has been detected that magnesium administration could help to restore neuromuscular function and reduce mortality [36, 37]. Later, a placebo-controlled study proved that magnesium sulfate was well tolerated by patients in clinical doses of 4–16 g and tended to reduce mortality depending on the dose of this substance [38, 39].

*Antioxidants.* Oxidative stress, which accompanies the acute OPC poisoning, is the consequence of hyperexcitation of various parts of the nervous system. This process triggers  $Ca^{2+}$ -dependent cascades, which lead to mitochondrial dysfunction and oxidative phosphorylation disorders. This, in its turn, is accompanied by the generation of reactive oxygen and nitrogen species. Standard treatment of poisoning, including the usage of atropine, ACE reactivators and benzodiazepines to some extent allows to weaken this process. However, an important and insufficiently studied issue is the prooxidant potential of the basic therapy components, in particular ACE reactivators. In addition, antioxidants are actively used as therapeutic appliance of the effective and low-toxic medicines. However, their usage requires more detailed attention at the stages of both preclinical and clinical trials [40]. The investigation done by P. Yadav and his co-authors [41] showed the protective effect of curcumin itself, which, as was commonly known, contained a complex of natural antioxidants, as well as its combination with 2-PAM and atropine for dichlorophos poisoning of rats. Positive changes in the biochemical parameters of the animals were confirmed by histological examination, which had shown a decrease in hepatocellular degeneration, vacuolation, inflammation and pyknosis. Histological examination of the brain had also revealed the neuroprotective effect of curcumin.

гічного дослідження, яке показало зменшення гепатоцелюлярної дегенерації, вакуолізації, запалення та пікнозу. Гістологічне дослідження головного мозку дозволило встановити також і нейропротективну дію куркуміну.

*Агоністи бета-адренергічних блокаторів.* Зважаючи на провідну роль порушень дихання за гострого отруєння ФОС було досліджено агоніст  $\beta$ -2 адренергічних рецепторів салбутамол, як допоміжний засіб, що може застосовуватися з атропіном для зняття бронхоспазму. Хоча застосування салбутамолу може підвищувати бронхіальну секрецію, що небажано в ситуації холінергічної кризи. Але за рахунок нормалізації натрієвого транспорту в клітинах альвеолярного епітелію та зменшення набряку легень відбувається посилення евакуації рідини з бронхів, як це було показано в експерименті на тваринах [10]. Проте пілотні дослідження другої фази клінічних досліджень продемонстрували відсутність ефективності салбутамолу при реанімаційних заходах за отруєння ФОС [42].

*Натрію бікарбонат.* Уведення бікарбонату натрію в якості супутнього засобу фармакологічної корекції отруєнь ФОС позитивно впливало на результати комплексної терапії [43, 44]. Застосування бікарбонату покращує антидотний ефект оксимів та атропіну [45]. Отже, чітка кореляція захисної дії бікарбонату та біохімічних параметрів, що характеризують стан організму, відбулася лише при застосуванні бікарбонату натрію на фоні атропінізації. Застосування бікарбонату натрію дозволяє компенсувати ацидоз, що є однією з патогномонічних ознак тяжкого гострого отруєння ФОС. Крім того, алкалінізація крові може прискорювати гідроліз естеразної частини молекули ФОС. Проте останнім часом ці дані було переглянуто [46]. Сьогодні вважається, що сполука може чинити різноспрямований вплив на різних етапах інтоксикації, ефективне застосування цього засобу можливе лише на ранніх етапах розвитку інтоксикації, до настання стадії повної сатурації активних центрів АХЕ ФОС. Уведення бікарбонату після інгібування основного пулу ферменту може спричинити уповільнення спонтанної реактивації фосфорильованого ензиму і більш важкий перебіг інтоксикації.

*Ліпідні емульсії.* Зважаючи на переважно ліпофільний характер ФОС, застосування

*Beta-adrenergic blocker agonists.* Due to the leading role of respiratory disorders in acute OPC poisoning, the agonist  $\beta$ -2 adrenergic receptor salbutamol had been studied as an adjunct that could be used with atropine to relieve the bronchospasm. Although the salbutamol usage might increase the bronchial secretion, which was undesirable in a situation of cholinergic crisis. However, due to the normalization of sodium transport in the cells of the alveolar epithelium and the reduction of pulmonary edema, there was an increase in the fluid evacuation from the bronchi, as it had been shown in animal experiments [10]. However, pilot studies of the second phase of clinical trials had shown the lack of salbutamol efficacy in resuscitation measures for OPC poisoning [42].

*Sodium bicarbonate.* The introduction of sodium bicarbonate as a concomitant means of pharmacological correction of OPC poisoning had a positive effect on the complex therapy results [43, 44]. The bicarbonate usage improved the antidote effect of oximes and atropine [45]. Thus, a clear correlation between the protective effect of bicarbonate and biochemical parameters that characterize the organism condition occurred only with the use of sodium bicarbonate against the background of atropinization. The sodium bicarbonate usage could compensate for acidosis, which was one of the pathognomonic peculiarities of severe acute OPC poisoning. In addition, the blood alkalization could accelerate the hydrolysis of the OPC molecule esterase part. However, these data have recently been revised [46]. Today it is believed that the compound might have multidirectional effects at different stages of intoxication, effective usage of this means is possible only in the early stages of intoxication, until the stage of complete saturation of ACE OPC active centers. Administration of bicarbonate after inhibition of the main enzyme pool might lead to a delay in spontaneous reactivation of the phosphorylated enzyme and more severe intoxication process.

*Lipid emulsions.* Taking into account the predominantly lipophilic nature of OPC, the



ліпідних емульсій розглядається як перспективний терапевтичний підхід. Такі емульсії широко застосовуються в клінічній практиці для парентерального живлення. Накопичено досвід їхнього використання при передозуванні місцевими анальгетиками, яким властива висока ліофільність [47], а також при інтоксикаціях бета-блокаторами, психотропними сполуками та міорелаксантами. Це дало можливість розглядати їх в якості засобу детоксикації при отруєннях ФОС [48]. Хоча при отруєнні гризунів паратіоном емульсії не дали істотного ефекту [49], проте описаний випадок їхнього успішного клінічного застосування у хворих при отруєнні цим пестицидом [50]. Також дослідження останніх років показали, що ліпідні емульсії полегшують перебіг інтоксикації малатіоном в експерименті на тваринах [51, 52], хоча механізм цього процесу залишається недослідженим.

### Висновки

Дослідження ефективності допоміжних засобів при гострих отруєннях антихолінестеразними ФОС залишаються актуальними зважаючи на складність патогенезу інтоксикації. Основні напрямки пошуку фармакологічних засобів корекції гострих отруєнь антихолінестеразними ФОС включають дослідження антагоністів н-холінорецепторів, агоністів бензодіазепінових рецепторів, антагоністів NMDA-рецепторів, антагоністів H1-гістамінових рецепторів, агоністів альфа-адренергічних рецепторів, ензимних антидотів, антиоксидантів, агоністів бета-адренергічних блокаторів, а також магнію сульфату, натрію бікарбонату, ліпідних емульсій. Дослідження допоміжних, клінічно доступних засобів (таких як магнію сульфат, натрію бікарбонат та ліпідні емульсії) тривають як в експерименті на тваринах, так і на етапі клінічного застосування. Такі дослідження є актуальними також з огляду на необхідність надання ургентної допомоги при отруєннях в умовах, коли засоби специфічної терапії відсутні або обмежені.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

lipid emulsions usage is considered as a promising therapeutic approach. Such emulsions are widely used in clinical practice for parenteral nutrition. It has been gained the experience of their usage for overdose of local analgesics, which are characterized by high liophilicity [47], as well as for intoxications with beta-blockers, psychotropic compounds and muscle relaxants. This made it possible to consider them as a means of detoxification for OPC poisoning [48]. Although the emulsions did not have a significant effect on rodent poisoning with parathion [49], a case of their successful clinical usage in patients with poisoning by this pesticide had been described [50]. Recent studies have also shown that lipid emulsions facilitate the malathion intoxication in animal experiments [51, 52], although the mechanism of this process remains unexplored.

### Conclusions

Investigation of the therapeutic appliance effectiveness in acute poisoning by anticholinesterase OPC remain relevant due to the complexity of the intoxication pathogenesis. The main areas of search for pharmacological agents for the correction of acute anticholinesterase OPC poisoning include studies of n-cholinoreceptor antagonists, benzodiazepine receptor agonists, NMDA receptor antagonists, H1-histamine receptor antagonists, alpha-adrenergic receptor agonists, enzymatic antidote, antioxidants, agonists of beta-adrenergic blockers, and also magnesium sulfate, sodium bicarbonate, lipid emulsions. The investigations of clinically available therapeutic appliance (such as magnesium sulfate, sodium bicarbonate and lipid emulsions) continue both in animal experiments and at the clinical application stage. Such investigations are also important given the need for poisoning emergency care under conditions when specific therapies are missing or limited.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ/REFERENCES

1. Балан ГМ, Проданчук НГ, Бубало НН, Бабич ВА, Харченко ОА. Состояние и перспективы антидотной терапии острых отравлений пестицидами. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015;(1–2):67–76.
2. Marcus H, De Souza RJ. Risk Factors for Acute Pesticide Poisoning in Developing Countries: A Systematic Review. *Global Health: Annual Review*. 2020;1(5):4.
3. Харченко ОА, Балан ГМ, Бубало НМ. Гострі отруєння фосфорорганічними сполуками: основні клінічні синдроми та механізми їх формування (огляд літератури та дані власних досліджень). Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2014;5(68):14–28.
4. Зінов'єва МЛ, Курділь НВ, Проданчук МГ, Кравчук ОП, Жмійко ПГ. Сучасні аспекти розробки засобів базової терапії та профілактики гострих отруєнь фосфорорганічними сполуками(огляд літератури). Український журнал сучасних проблем токсикології. 2021;2(91):91–103.
5. Dvir H, Silman I, Harel M, Rosenberry TL, Sussman JL. Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. *Chemico-biological interactions*. 2010;187(1–3):10–22.
6. Петров КА, Харламова АД, Никольский ЕЕ. Холинэстеразы: взгляд нейробиолога. Гены и клетки. 2014;9(3):160–7.
7. McDonough JH Jr, Shih TM. Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 1997;21(5):559–79.
8. Zhuang Q, Young A, Callam CS, McElroy CA, Ekici ÖD, Yoder RJ, Hadad CM. Efforts towards treatments against aging of organophosphorus-inhibited acetylcholinesterase. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1374(1):94–104.
9. Costa LG. Current issues in organophosphate toxicology. *Clinica chimica acta*. 2006;366(1–2):1–3.
10. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):462–70.
11. Dhanarisi J, Shihana F, Harju K, Mohamed F, Verma V, Shahmy S, et al. A pilot clinical study of the neuromuscular blocker rocuronium to reduce the duration of ventilation after organophosphorus insecticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(4):254–61. doi: 10.1080/15563650.2019.1643467.
12. Kassa J, Timperley CM, Bird M, Williams RL, Green AC, Tattersall JEH. Evaluation of the Influence of Three Newly Developed Bispyridinium Anti-nicotinic Compounds (MB408, MB442, MB444) on the Efficacy of Antidotal Treatment of Nerve Agent Poisoning in Mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(4):429–35.
13. Мохорт МА, Бобкова ЛС, Киричок ЛМ, Прытула ТП, Серединська НМ. Прогнозування лікувально-захисних властивостей та токсичності оксимних і безоксимних четвертинних піридинових сполук. Сучасні проблеми токсикології. 2002;2:79–83.
14. Bajgar J, Fusek J, Kuca K, Bartosova L, Jun D. Treatment of organophosphate intoxication using cholinesterase reactivators: facts and fiction. *Mini Rev Med Chem*. 2007;7(5):461–6.
15. McCarren HS, McDonough JH Jr. Anticonvulsant discovery through animal models of status epilepticus induced by
1. Balan GM. Prodanchuk NG. Bubalo NN. Babich VA. Kharchenko OA. Sostoyaniye i perspektivy antidotnoy terapii ostrykh otravleniy pestitsidami. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2015;(1–2):67–76.
2. Marcus H, De Souza RJ. Risk Factors for Acute Pesticide Poisoning in Developing Countries: A Systematic Review. *Global Health: Annual Review*. 2020;1(5):4.
3. Kharchenko OA, Balan HM, Bubalo NM. Hostri otruiennia fosfororhanichnymy spolukamy: osnovni klinichni syndromy ta mekhanizmy yikh formuvannia (ohliad literatury ta dani vlasnykh doslidzhen). Suchasni problemy toksykologii, kharchovoi ta khimichnoi bezpeky. 2014;5(68): 14–28.
4. Zinovieva ML, Kurdil NV, Prodanchuk MH, Kravchuk OP, Zhminko PH. Suchasni aspekty rozrobky zasobiv bazovoi terapii ta profilaktyky hostrykh otruien fosfororhanichnymy spolukamy(ohliad literatury). Ukrainskyi zhurnal suchasnykh problem toksykologii. 2021;2(91):91–103.
5. Dvir H, Silman I, Harel M, Rosenberry TL, Sussman JL. Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. *Chemico-biological interactions*. 2010;187(1–3):10–22.
6. Petrov KA. Kharlamova AD. Nikolskiy EE. Kholinesterazy: vzglyad neyrofiziologa. Geny i kletki. 2014;9(3):160–7.
7. McDonough JH Jr, Shih TM. Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 1997;21(5): 559–79.
8. Zhuang Q, Young A, Callam CS, McElroy CA, Ekici ÖD, Yoder RJ, Hadad CM. Efforts towards treatments against aging of organophosphorus-inhibited acetylcholinesterase. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016; 1374(1):94–104.
9. Costa LG. Current issues in organophosphate toxicology. *Clinica chimica acta*. 2006;366(1–2):1–3.
10. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):462–70.
11. Dhanarisi J, Shihana F, Harju K, Mohamed F, Verma V, Shahmy S, et al. A pilot clinical study of the neuromuscular blocker rocuronium to reduce the duration of ventilation after organophosphorus insecticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(4):254–61. doi: 10.1080/15563650.2019. 1643467.
12. Kassa J, Timperley CM, Bird M, Williams RL, Green AC, Tattersall JEH. Evaluation of the Influence of Three Newly Developed Bispyridinium Anti-nicotinic Compounds (MB408, MB442, MB444) on the Efficacy of Antidotal Treatment of Nerve Agent Poisoning in Mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(4):429–35.
13. Mokhort MA, Bobkova LS, Kyrychok LM, Prytula TP, Seredynska NM. Prohnozuvannia likuvalno-zakhysnykh vlastyvostei ta toksychnosti oksymnykh i bezoksymnykh chetvertynnykh pirydynovykh spoluk. Suchasni problemy toksykologii. 2002;2:79–83.
14. Bajgar J, Fusek J, Kuca K, Bartosova L, Jun D. Treatment of organophosphate intoxication using cholinesterase reactivators: facts and fiction. *Mini Rev Med Chem*. 2007;7(5):461–6.
15. McCarren HS, McDonough JH Jr. Anticonvulsant discovery through animal models of status epilepticus induced by

- organophosphorus nerve agents and pesticides. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1374(1):144–50.
16. Петров ВИ, Пиотровский ЛБ, Григорьев ИА. Возбуждающие аминокислоты. Волгоград: изд. Волг. мед. акад.; 1997. 1–176.
  17. Deshpande SS, Smith CD, Filbert MG. Assessment of primary neuronal culture as a model for soman-induced neurotoxicity and effectiveness of memantine as a neuroprotective drug. *Arch Toxicol.* 1995;69(6):384–90.
  18. Shih T, McDonough JH Jr, Koplovitz I. Anticonvulsants for soman-induced seizure activity. *J Biomed Sci.* 1999;6(2):86–96.
  19. de Groot DM, Bierman EP, Bruijnzeel PL, Carpentier P, Kulig BM, Lallement G, et al. Beneficial effects of TCP on soman intoxication in guinea pigs: seizures, brain damage and learning behaviour. *J Appl Toxicol.* 2001;21(1):57–65.
  20. Gordon RK, Nigam SV, Weitz JA, Dave JR, Doctor BP, Ved HS. The NMDA receptor ion channel: a site for binding of Huperzine A. *J Appl Toxicol.* 2001;21(1):47–51.
  21. Hirbec H, Gaviria M, Vignon J. Gacyclidine: a new neuroprotective agent acting at the N-methyl-D-aspartate receptor. *CNS Drug Rev.* 2001;7(2):172–98.
  22. Lallement G, Baubichon D, Clarencon D, Galonnier M, Peoc'h M, Carpentier P. Review of the value of gacyclidine (GK-11) as adjuvant medication to conventional treatments of organophosphate poisoning: Primate experiments mimicking various scenarios of military or terrorist attack by soman. *Neurotoxicology* 1999;20:675–84.
  23. Orzechowski RF, Currie DS, Valancius CA. Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *Eur J Pharmacol.* 2005;506(3):257–64.
  24. Bird SB, Gaspari RJ, Lee WJ, Dickson EW. Diphenhydramine as a protective agent in a rat model of acute, lethal organophosphate poisoning. *Acad Emerg Med.* 2002;9(12):1369–72.
  25. Серединська НМ. Антидогна терапія та шляхи нетрадиційної фармакологічної корекції кардіотоксичних ефектів за дії фосфорорганічних сполук. Медицина неотложных состояний. 2014;2:36–39.
  26. Liu WF. A symptomatological assessment of organophosphate-induced lethality in mice: comparison of atropine and clonidine protection. *Toxicol Lett.* 1991;56(1–2):19–32.
  27. Perera PM, Jayamanna SF, Hettiarachchi R, Abeyasinghe C, Karunatilake H, Dawson AH, et al. A phase II clinical trial to assess the safety of clonidine in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Trials.* 2009;10:73.
  28. Lenz DE, Yeung D, Smith JR, Sweeney RE, Lumley LA, Cerasoli DM. Stoichiometric and catalytic scavengers as protection against nerve agent toxicity: a mini review. *Toxicology.* 2007;33(1–3):31–9.
  29. Palikov VA, Palikova YA, Dyachenko IA. Study of protective properties of butyrylcholinesterase in acute anticholinesterase poisoning on BChE-KO and BALB/c mice. *Research Results in Pharmacology.* 2020;6:41.
  30. Raushel FM. Bacterial detoxification of organophosphate nerve agents. *Curr Opin Microbiol.* 2002;5(3):288–95.
  31. Sogorb MA, Vilanova E, Carrera V. Future applications of phosphotriesterases in the prophylaxis and treatment of organophosphorus insecticide and nerve agent poisonings. *Toxicol Lett.* 2004;151(1):219–33.
  32. Maxwell DM, Brecht KM. Carboxylesterase: specificity and spontaneous reactivation of an endogenous scavenger organophosphorus nerve agents and pesticides. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1374(1):144–50.
  16. Petrov VI. Piotrovskiy LB. Grigorev IA. Vozbuzhdayushchiye aminokisloty. Volgograd: izd. Volg. med. akad.; 1997. 1–176.
  17. Deshpande SS, Smith CD, Filbert MG. Assessment of primary neuronal culture as a model for soman-induced neurotoxicity and effectiveness of memantine as a neuroprotective drug. *Arch Toxicol.* 1995;69(6):384–90.
  18. Shih T, McDonough JH Jr, Koplovitz I. Anticonvulsants for soman-induced seizure activity. *J Biomed Sci.* 1999;6(2):86–96.
  19. de Groot DM, Bierman EP, Bruijnzeel PL, Carpentier P, Kulig BM, Lallement G, et al. Beneficial effects of TCP on soman intoxication in guinea pigs: seizures, brain damage and learning behaviour. *J Appl Toxicol.* 2001;21(1):57–65.
  20. Gordon RK, Nigam SV, Weitz JA, Dave JR, Doctor BP, Ved HS. The NMDA receptor ion channel: a site for binding of Huperzine A. *J Appl Toxicol.* 2001;21(1):47–51.
  21. Hirbec H, Gaviria M, Vignon J. Gacyclidine: a new neuroprotective agent acting at the N-methyl-D-aspartate receptor. *CNS Drug Rev.* 2001;7(2):172–98.
  22. Lallement G, Baubichon D, Clarencon D, Galonnier M, Peoc'h M, Carpentier P. Review of the value of gacyclidine (GK-11) as adjuvant medication to conventional treatments of organophosphate poisoning: Primate experiments mimicking various scenarios of military or terrorist attack by soman. *Neurotoxicology* 1999;20:675–84.
  23. Orzechowski RF, Currie DS, Valancius CA. Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *Eur J Pharmacol.* 2005;506(3):257–64.
  24. Bird SB, Gaspari RJ, Lee WJ, Dickson EW. Diphenhydramine as a protective agent in a rat model of acute, lethal organophosphate poisoning. *Acad Emerg Med.* 2002;9(12):1369–72.
  25. Seredyńska NM. Antydota terapii ta shliakhy netradytsiynoi farmakolohichnoi korektsii kardiotsychnykh efektyv za dii fosfororhanichnykh spolk. Medytsyna neotlozhnykh sostoianyi. 2014;2:36–39.
  26. Liu WF. A symptomatological assessment of organophosphate-induced lethality in mice: comparison of atropine and clonidine protection. *Toxicol Lett.* 1991;56(1–2):19–32.
  27. Perera PM, Jayamanna SF, Hettiarachchi R, Abeyasinghe C, Karunatilake H, Dawson AH, et al. A phase II clinical trial to assess the safety of clonidine in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Trials.* 2009;10:73.
  28. Lenz DE, Yeung D, Smith JR, Sweeney RE, Lumley LA, Cerasoli DM. Stoichiometric and catalytic scavengers as protection against nerve agent toxicity: a mini review. *Toxicology.* 2007;33(1–3):31–9.
  29. Palikov VA, Palikova YA, Dyachenko IA. Study of protective properties of butyrylcholinesterase in acute anticholinesterase poisoning on BChE-KO and BALB/c mice. *Research Results in Pharmacology.* 2020;6:41.
  30. Raushel FM. Bacterial detoxification of organophosphate nerve agents. *Curr Opin Microbiol.* 2002;5(3):288–95.
  31. Sogorb MA, Vilanova E, Carrera V. Future applications of phosphotriesterases in the prophylaxis and treatment of organophosphorus insecticide and nerve agent poisonings. *Toxicol Lett.* 2004;151(1):219–33.
  32. Maxwell DM, Brecht KM. Carboxylesterase: specificity and spontaneous reactivation of an endogenous scavenger

- for organophosphorus compounds. *J Appl Toxicol.* 2001;21(1):103–7.
33. Lockridge O. Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic, and potential therapeutic uses. *Pharmacol Ther.* 2015;148:34–46.
  34. Richard SA, Frank EA, D'Souza CJ. Correlation between Cholinesterase and Paraoxonase 1 Activities: Case Series of Pesticide Poisoning Subjects. *Bioimpacts.* 2013;3(3):119–22.
  35. Petroianu G, Toomes LM, Petroianu A, Bergler W, Rüfer R. Control of blood pressure, heart rate and haematocrit during high-dose intravenous paraoxon exposure in mini pigs. *J Appl Toxicol.* 1998;18(4):293–8.
  36. Singh G, Avasthi G, Khurana D, Whig J, Mahajan R. Neurophysiological monitoring of pharmacological manipulation in acute organophosphate (OP) poisoning. The effects of pralidoxime, magnesium sulphate and pancuronium. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;107(2):140–8.
  37. Pajoumand A, Shadnia S, Rezaie A, Abdi M, Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum Exp Toxicol.* 2004;23(12):565–9.
  38. Basher A, Rahman SH, Ghose A, Arif SM, Faiz MA, Dawson AH. Phase II study of magnesium sulfate in acute organophosphate pesticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2013;51(1):35–40.
  39. Jamshidi F, Yazdanbakhsh A, Jamalian M, Khademhosseini P, Ahmadi K, Sistani A, et al. Therapeutic Effect of Adding Magnesium Sulfate in Treatment of Organophosphorus Poisoning. *Open Access Maced J Med Sci.* 2018;6(11):2051–6.
  40. Vanova N, Pejchal J, Herman D, Dlabkova A, Jun D. Oxidative stress in organophosphate poisoning: role of standard antidotal therapy. *J Appl Toxicol.* 2018;38(8):1058–70.
  41. Yadav P, Jadhav SE, Kumar V, Kaul KK, Pant SC, Flora SJ. Protective efficacy of 2-PAMCl, atropine and curcumin against dichlorvos induced toxicity in rats. *Interdiscip Toxicol.* 2012;5(1):1–8.
  42. Chowdhury FR, Rahman MM, Ullah P, Ruhan AM, Bari MS, Alam MMJ, et al. Salbutamol in acute organophosphorus insecticide poisoning - a pilot-dose-response phase II study. *Clin Toxicol (Phila).* 2018;56(9):820–7.
  43. Balali-Mood M, Salimifar H, & Shariate M. Effects of sodium bicarbonate in human organophosphate poisoning. In *Proceedings of the third international Chemical and Biological Medical treatment symposium, Spiez, Switzerland, May(2000);7–12.*
  44. Balali-Mood M, Ayati MH, Ali-Akbarian H. Effect of high doses of sodium bicarbonate in acute organophosphorus pesticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2005;43(6):571–4.
  45. Stefanovic D, Antonijevic B, Bokonjic D, Stojiljkovic MP, Milovanovic ZA, Nedeljkovic M. Effect of sodium bicarbonate in rats acutely poisoned with dichlorvos. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98(2):173–80.
  46. Shetab-Boushehri SV. Dual opposite actions of sodium bicarbonate in treatment of acute organophosphate poisoning. *EXCLI J.* 2019;18:677–8.
  47. Cave G, Harvey M, Willers J, Uncles D, Meek T, Picard J, et al. LIPAEMIC report: results of clinical use of intravenous lipid emulsion in drug toxicity reported to an online

- lipid registry. *J Med Toxicol.* 2014;10(2):133–42.
48. Chhabria BA, Bhalla A, Shafiq N, Kumar S, Dhibar DP, Sharma N. Lipid emulsion for acute organophosphate insecticide poisoning - a pilot observational safety study. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(5):318–24.
  49. Dunn C, Bird SB, Gaspari R. Intralipid fat emulsion decreases respiratory failure in a rat model of parathion exposure. *Acad Emerg Med.* 2012;19(5):504–9.
  50. Mir SA, Rasool R. Reversal of cardiovascular toxicity in severe organophosphate poisoning with 20% Intralipid emulsion therapy: case report and review of literature. *AsiaPac J Med Toxicol.* 2014;3:169–72.
  51. Ozsoy AZ, Nursal AF, Karsli MF, Uysal M, Alici O, Butun I, et al. Protective effect of intravenous lipid emulsion treatment on malathion-induced ovarian toxicity in female rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(11):2425–34.
  52. Esen M, Uysal M. Protective effects of intravenous lipid emulsion on malathion-induced hepatotoxicity. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(6):373–8.
- lipid registry. *J Med Toxicol.* 2014;10(2):133–42.
  48. Chhabria BA, Bhalla A, Shafiq N, Kumar S, Dhibar DP, Sharma N. Lipid emulsion for acute organophosphate insecticide poisoning - a pilot observational safety study. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(5):318–24.
  49. Dunn C, Bird SB, Gaspari R. Intralipid fat emulsion decreases respiratory failure in a rat model of parathion exposure. *Acad Emerg Med.* 2012;19(5):504–9.
  50. Mir SA, Rasool R. Reversal of cardiovascular toxicity in severe organophosphate poisoning with 20% Intralipid emulsion therapy: case report and review of literature. *AsiaPac J Med Toxicol.* 2014;3:169–72.
  51. Ozsoy AZ, Nursal AF, Karsli MF, Uysal M, Alici O, Butun I, et al. Protective effect of intravenous lipid emulsion treatment on malathion-induced ovarian toxicity in female rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(11):2425–34.
  52. Esen M, Uysal M. Protective effects of intravenous lipid emulsion on malathion-induced hepatotoxicity. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(6):373–8.

#### **ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ**

**Зінов'єва Марина Людомірівна** – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу «Інститут експериментальної токсикології і медико-біологічних досліджень» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна, ORCID

**Курділ Наталія Віталіївна** – кандидат медичних наук, заступник директора з наукових і клінічних питань Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна; експерт-токсиколог Комунального закладу Київської обласної ради «Київське обласне бюро судово-медичної експертизи».

Адреса: вул. Оранжерейна, 7, 04112, м. Київ, Україна. Email: Kurdil\_nv@ukr.net. ORCID: 0000-0001-7726-503X

**Жмійко Петро Григорович** – доктор біологічних наук, завідувач відділу «Інститут експериментальної токсикології і медико-біологічних досліджень» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0001-7314-9947.

**Проданчук Микола Георгійович** – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-9229-9761.

**Кравчук Олександр Павлович** – кандидат медичних наук, перший заступник директора Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна.

**Величко Микола Васильович** – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії гігієни пестицидів Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна.

*Стаття надійшла до редакції 09. 12. 2022*

#### **INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Zinovieva Maryna** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Institute of Experimental Toxicology and Medical and Biological Research of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine.

**Kurdil Natalia** – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific and Clinical Affairs of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine.

**Zhminko Petro** – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of the Institute of Experimental Toxicology and Medical and Biological Research of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine.

**Prodanchuk Mykola** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine, ORCID 0000-0002-9229-9761.

**Kravchuk Oleksandr** – Candidate of Medical Sciences, First Deputy Director of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine.

**Velychko Mykola** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Pesticide Hygiene of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony str., 03127, Kyiv, Ukraine.

*The article was received by the editors 12. 09. 2022*