

# О НЕОБХОДИМОСТИ СОЗДАНИЯ ПРОИЗВОДСТВА РЕАКТИВАТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В УКРАИНЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

*Н.Г. Проданчук<sup>1</sup>, член.-кор. АМН Украины, Г.М. Балан<sup>1</sup>, доктор мед. наук, проф., В.Е. Кривенчук<sup>1</sup>, доктор хим. наук, Г.Н. Проданчук<sup>1</sup>, кандидат мед. наук, Н.В. Курдиль<sup>2</sup>, кандидат мед. наук, В.А. Бабич<sup>1</sup>, кандидат мед. наук, О.А. Харченко<sup>1</sup>, Н.Н. Бубало<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГП "Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины", г. Киев

<sup>2</sup> Украинская военно-медицинская академия, кафедра военной токсикологии, радиологии и медицинской защиты, г. Киев

**РЕЗЮМЕ.** В связи с продолжающейся регистрацией острых профессиональных и бытовых отравлений ФОС, с возросшей угрозой террористических актов и диверсий обоснована необходимость создания резерва антидотов для лечения отравлений ФОС в лечебных учреждениях и организации их производства в Украине.

**Ключевые слова:** отравления ФОС, антидоты, резерв, производство реактиваторов холинэстеразы.

До настоящего времени риск развития острых отравлений фосфорорганическими соединениями (ФОС) остается достаточно высоким как в мире [1, 2, 3, 4], так и в нашей стране [5, 6]. Отравления ФОС обусловлены их использованием при военных действиях, что недавно наблюдалось в Сирии (несмотря на запрет химического оружия), а также их применением в террористических актах [7, 8, 9], диверсиях [9, 13] при уничтожении химического оружия [10, 11, 12], при применении в сельском хозяйстве и проведении дератизационных работ [3, 4, 5], при использовании ФОС в быту в качестве инсектицидов, при случайном или преднамеренном их употреблении внутрь [1, 2, 3, 4].

**Целью** данной работы было обобщить частоту и структуру профессиональных и бытовых отравлений фосфорорганическими пестицидами в Украине за последние два десятилетия и обосновать необходимость как создания резервов антидотов для лечения отравлений ФОС, так и организации производства реактиваторов холинэстеразы (ХЭ), а также обосновать комплекс организационных мероприятий для профилактики и ликвидации последствий отравлений данными высокотоксичными соединениями.

**Материалы и методы.** Изучена частота и структура острых отравлений ФОС у сельскохозяйственных рабочих различных профессий

и дезинфекторов, а также частота бытовых отравлений ФОС по г. Киеву. В расследовании этиологии отравлений, обследовании и лечении больных принимали участие сотрудники ЭКОГИНТОКСа и другие авторы статьи. Обоснована необходимость организации производства реактиваторов ХЭ на основе собственных исследований [17, 18, 19, 20].

**Отравления фосфорорганическими пестицидами в Украине.** В Украине зарегистрированы десятки фосфорорганических пестицидов (ФОП) для применения в сельском хозяйстве на основе таких ФОС, как диазинон, диметоат, хлорпирифос, глифосат, фенитроцион и др., а также десятки комплексных препаратов, в состав которых входят ФОС (Нурел, Офтанол, Биммер и др.). Только за последние 15-20 лет сотрудники ЭКОГИНТОКСа участвовали в расследовании этиологии и лечении 60 больных с острым профессиональным отравлением ФОП в связи с использованием их в сельском хозяйстве с грубым нарушением гигиенических требований или, нередко, после использования запрещенных к применению пестицидов. Профессиональный состав пострадавших, структура и частота основных клинических синдромов острых отравлений ФОП представлены в табл. 1.

Острое отравление ФОП перенесли 8 садоводов, работавших на участке, граничащем с садом, который в это время обрабатывался

Состав больных с острым отравлением ФОП и частота основных клинических синдромов

Фосфорорганические пестициды	Число больных	Профессия	Частота основных клинических синдромов								
			Холинергический криз	Промежуточный синдром	Токсическая энцефалопатия	Астеновегетативный синдром	Отсроченная нейропатия	Токсическая гепатопатия	Токсическая кардиомиопатия	Нефропатия	Психические нарушения
Карбофос	8	Садоводы	8	—	8	—	—	—	—	—	—
Карбофос	2	Дезинфекторы	2	1	1	1	—	1	1	—	1
Карбофос	3	Скотоводы	3	—	—	3	—	—	—	—	—
Дихлофос	6	Рабочие коровника	6	4	4	2	2	3	3	—	3
Дихлофос	2	Рабочие складов по хранению ядохимикатов	2	2	1	1	1	1	1	—	1
Фозалон	3	Механизаторы	3	—	3	—	—	—	—	—	—
Фозалон	36	Виноградари	36	3	3	33	—	3	6	3	—
Всего	60	абс	60	10	9	51	3	8	11	3	5
		%	100	6,7	15	85	5	13,3	18,5	5	8,3

механизаторами карбофосом с использованием тракторного опрыскивателя. Острое отравление карбофосом перенесли два дезинфектора в результате того, что сорвался шланг насоса, который облил раствором карбофоса рабочих. У одной из женщин развилось острое отравление легкой степени в виде слабовыраженного холинергического криза и астеновегетативного синдрома (АВС). У другой раствор карбофоса попал не только на кожу, но и в глаза, и в рот. У нее развилось острое отравление с выраженным холинергическим кризом со стойким угнетением ацетилхолинэстеразы (АХЭ) на 70%, с промежуточным миастеноподобным синдромом, появившемся через 10 часов и проявляющимся в течение 5 дней, с последующим развитием токсической гепатопатии с цитолитическим синдромом, с угнетением синтетической функции печени, токсической кардиомиопатии с тахикардией, с развитием желудочковой экстрасистолии, а также с психоневрологическими и когнитивными нарушениями. Острое отравление карбофосом

легкой степени развилось также у 3-х скотоводов после обработки инсектицидом овец. Более тяжелое отравление дихлофосом перенесли 6 рабочих после побелки коровника известью с добавлением данного инсектицида. Из 6 пострадавших у 2 наблюдалось отравление легкой степени со слабовыраженным холинергическим кризом, а у 4-х, работавших в течение 2-х дней, развилось более выраженное отравление ФОС: у 2-х — средней степени тяжести, а у 2-х — тяжелое. У этих больных отравление характеризовалось выраженным холинергическим кризом с судорожным, промежуточным миастеноподобным синдромом с последующим развитием токсической энцефалопатии с психоневрологическими, в том числе и когнитивными нарушениями, с токсической гепатопатией с выраженным цитолитическим синдромом, с токсической кардиомиопатией с грубым нарушением сердечного ритма. У 2-х их 4-х пострадавших развилась отсроченная нейропатия (у одного — через 18 дней после отравления, у второго — через 30).

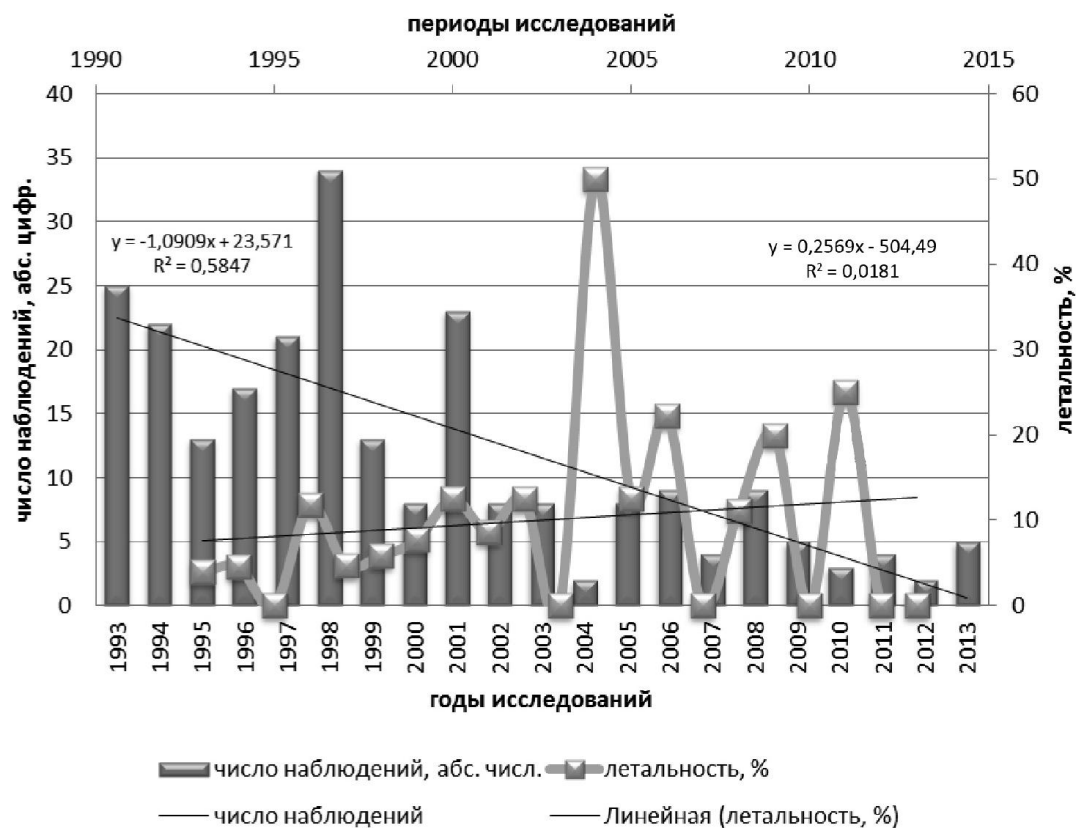
Острое отравление дихлофосом развилось у 2-х рабочих склада по хранению ядохимикатов после разлива большой емкости с препаратом (при этом раствор разлился на одного из рабочих, вызвал ожог кожи рук и нижних конечностей). У одного из рабочих развилось острое отравление ФОС легкой степени тяжести со слабо выраженным холинергическим кризом, проявления которого регрессировали через неделю. А у другого рабочего развилось тяжелое отравление ФОС с выраженным холинергическим кризом и судорожным синдромом, стойким угнетением АХЭ на 80%, ожогом кожных покровов конечностей II степени, развитием промежуточного миастеноподобного синдрома через 10 часов со слабостью разгибателей шеи, снижением тонуса и силы мышц в проксимальных отделах конечностей, с последующим развитием токсической энцефалопатии с психоневрологическими нарушениями, токсической гепато- и кардиомиопатии, а также развитием отсроченной выраженной энцефаломиелополинейропатии через 22 дня. Острое отравление легкой степени фозалоном наблюдалось у 3-х механизаторов после обработки сада в жаркий день. Отравление характеризовалось легким холинергическим кризом с угнетением ХЭ на 30-40%.

У 36-ти виноградарей изучены особенности формирования острого отравления баковой смесью, содержащей препараты Бимер (действующее вещество — фосфорорганическое соединение — диметоат), Дитан-45 (действующее вещество — манкоцеб) и Уникаль (действующее вещество — тебуконазол). Отравление у виноградарей возникло вследствие сноса данной баковой смеси с соседнего виноградника, который в это время обрабатывался пестицидами, содержащими высокотоксичный диметоат. Из 36-ти пострадавших виноградарей у 33-х возникло отравление ФОС легкой степени, а у 3-х — средней степени тяжести с выраженным холинергическим кризом, с промежуточным миастеноподобным синдромом, с последующим развитием токсической энцефалопатии и нефропатии.

При лечении всех больных с острым отравлением ФОП наряду с неспецифической детоксикацией проводилась антидотная терапия (введение 0,1% раствора атропина сульфата и в 4 из 9 случаев со средней и тяжелой степенью интоксикации вводился реактиватор ХЭ — 15% карбоксим (1-2 мл 1-3 раза в сутки в течение 2-3 дней). При отравлении легкой степени вводилось в/м 1-2 мл 0,1% раствора атропина сульфата. При необходимости повторные дозы указанного препарата вводились с интер-

валом 20-30 минут до ослабления симптомов холинергического криза. При отравлении средней и тяжелой степени атропин сульфат 0,1% 4-6 мл вводился в/в медленно с 5% глюкозой, повторные инъекции проводились каждые 8-10 минут по 2-3 мл до ослабления симптомов холинергического криза. При легкой степени интоксикации уровни сывороточной и эритроцитарной ХЭ были на 30-40% ниже, чем у лиц контрольной группы. Если у здоровых лиц их средние уровни составляли  $262,3 \pm 5,62$  и  $278,4 \pm 5,45$  ммоль/г.л. соответственно, то при легкой степени интоксикации —  $231,2 \pm 2,38$  и  $212,3 \pm 2,85$  ммоль/г.л. соответственно ( $p < 0,05$ ). Более существенное угнетение сывороточной, особенно эритроцитарной ХЭ наблюдалось в группе больных со средней и тяжелой степенью интоксикации — в среднем до  $68,8 \pm 5,61$  и  $59,2 \pm 4,04$  ммоль/г.л. соответственно. Восстановление сывороточной ХЭ и эритроцитарной АХЭ у больных с выраженными формами интоксикации проходило медленно. Через 5-7 суток их уровни были ниже, чем у здоровых лиц, почти на 50%, через 15-20 суток — на 40-45% и нормализовались лишь через 30-40 суток. Следует отметить, что лечение 5 из 9 больных проходило без назначения реактиваторов ХЭ (из-за их отсутствия в аптечной сети). Сравнение результатов лечения больных с включением реактиватора ХЭ карбоксима и без его применения показало, что срок проявлений холинергического криза у больных во втором случае был почти в 2 раза дольше, чаще наблюдалось токсическое поражение сердца, печени, почек и развитие пневмонии, а срок восстановления ХЭ затягивался на 10-15 суток.

Из-за широкой доступности для населения фосфорорганических инсектицидов только по г. Киеву за последние два десятилетия (по данным Киевского городского токсикологического центра) наблюдалось 243 случая бытового отравления ФОС при их случайном или преднамеренном с суицидальной целью употреблении внутрь, из них в 19 случаях — с летальным исходом (7,82%). Среди пострадавших: мужчины — 127 (52,26%), женщины — 116 (47,73%). Все пострадавшие были доставлены бригадами скорой медицинской помощи с соответствующим диагнозом. Возраст пациентов отмечался в пределах 16-88 лет. Исследования показали, что за последние 20 лет в структуре острых отравлений ФОС произошли существенные изменения. Во-первых, ежегодное число отравлений ФОС за более чем 20-летний период наблюдения имеет стойкую тенденцию к уменьшению. Так, за период исследований



**Рис. 1.** Динамика показателей ежегодного числа острых отравлений ФОС (N=243) и госпитальной летальности по данным Киевского городского токсикологического центра за период 1993 – 2013 гг.

до 2000 года среднее число отравлений ФОС составляло 19,13 случаев/год, за период 2001 – 2010 гг. показатель составил 8,88 случаев/год, а за период после 2010 года – 3,81 случаев/год.

Однако показатели госпитальной летальности при острых отравлениях ФОС не проявили аналогичной тенденции. Так, госпитальная летальность в период до 2000 года составляла 6,27%, за период 2001 – 2010 гг. – 13,7%, а за период после 2010 года – 16,31%. Наибольшее число случаев отравлений пестицидами было отмечено в 1998 году (43 случая, летальность – 6,98%), а наибольший показатель летальности был зарегистрирован в 2005 году – 22,22% (6 случаев). В структуре ФОП, вызвавших бытовые отравления, в 76 случаях (31,3%) был карбофос, в 49 (20,2%) – дихлофос, в 19 (7,8%) – тиофос. Реже наблюдались отравления метафосом, фосфамидом, фталафосом, бромофосом и другими ФОС (табл. 2)

Таким образом, за 20 лет установлена тенденция к уменьшению общей численности случаев острых отравлений ФОС ( $R^2 = 0,5847$ ), при сохранении достаточно высоких и стабильных показателей госпитальной летальности ( $R^2 = 0,0181$ ).

До 2000 г. реактиваторы ХЭ удавалось найти в аптечной сети и летальность при отравлениях ФОС была ниже. В последующие годы реактиваторы ХЭ исчезли из аптечной сети (из-за малого спроса и отсутствия экономической выгоды при их реализации в аптечной сети) и уровень летальности при отравлении ФОС вырос и стал достигать в отдельные годы 22%, что свидетельствует о необходимости создания резерва реактиваторов ХЭ при государственной дотации и организации их производства в Украине.

**О необходимости организации производства реактиваторов в Украине.** Особую остроту проблема необходимости создания резерва антидотов и организации производства реактиваторов ХЭ для лечения отравлений ФОС приобрела за последние полгода в связи с военным конфликтом с пророссийскими боевиками на Востоке страны из-за возросшей угрозы террористических актов.

Кроме того, всего в 70 км от границы Украины в Российской Федерации (РФ) г. Почеп Брянской области построен и функционирует завод по уничтожению химического оружия [13, 21], на котором планируется

Структура ФОС, ставших причиной острых отравлений за период 1993-2013 гг.  
(по данным Киевского городского токсикологического центра, n=243)

Фосфорорганические соединения	Число наблюдений	%
Карбофос (Малатон, Малатион)	76	31,28
Дихлофос (Вапона, Винилфосфат, ДДВФ)	49	20,16
Тиофос (Паратион, Парафос)	19	7,82
Метафос (Метилпаратион, Метацид)	12	4,94
Фосфамид (Диметоат, Дитрол, Рогор)	15	6,17
Фталофос	16	6,58
Бромфос	10	4,12
Неизвестные ФОС	46	18,93
<b>Всего:</b>	<b>243</b>	<b>100</b>

уничтожить 18 тысяч тонн или 45% запасов химического оружия РФ. Среди этих тысяч тонн, безусловно, будут преобладать и фосфорорганические боевые высокотоксичные вещества (БОВ), такие как зарин, зоман и в 100-1000 раз токсичнее БОВ, известные под общим названием V-газы. В случае возникновения чрезвычайной ситуации (аварийной или диверсионной) население пограничной зоны нашей страны будет абсолютно незащищено, так как в Украине нет реактиваторов ХЭ.

Следует также обратить внимание на то, что через г. Почеп протекает речка Судость, которая впадает в реку Десна, а, как известно, г.г. Киев, Чернигов, Новоград-Сиверский и многие другие населенные пункты берут питьевую воду из Десны. Поэтому под угрозой отравления населения может оказаться не только пограничная зона, но и значительная северная и центральная территории страны, включая многомиллионный г. Киев.

Периодически в прессе сообщается, что определенная угроза развития отравлений ФОС связана с далеким прошлым. Авторы отмечают, что во время Великой Отечественной войны в прибрежной зоне Черного моря были затоплены контейнеры с ядовитыми веществами и химическим оружием, чтобы они не попали в руки фашистов. Среди них были контейнеры с заринем и зоманом [14]. Они пролежали в морской воде уже больше 70

лет и в любой момент могут разгерметизироваться. Последствия этого могут быть чрезвычайно трагичными для населения прибрежной зоны Черного моря.

Следует отметить, что в РФ ныне на объектах по уничтожению химического оружия (г. Почеп Брянской области, п. Леонидовка Пензенской области, п. Марадьковский Кировской области и др.) осуществляется научно-практическое обеспечение безопасности и мониторинг состояния здоровья работников объектов хранения и уничтожения химического оружия и населения [10, 11, 12, 21]. С этой целью разработаны и введены медико-санитарные паспорта территорий, прилегающих к объектам хранения и уничтожения химического оружия – зон защитных мероприятий. Определены приоритетные вещества, подлежащие наблюдению в объектах окружающей среды: сера диоксид, мазутная зола теплоэлектростанций, азот диоксида, взвешенные частицы с размером менее 10 мкм, 2-диэтил аминоэтилизобутилсульфид (ДС), углеводороды предельные C12-C19, азот оксид, натрия сульфат, натрия дифосфат, калий сульфат, натрия карбонат, марганец и его соединения, углерода оксид; высокотоксичные специфические химические вещества – RVx (О-изобутил-S-2-диэтиламиноэтилметилтиофосфонат), изобутиловый эфир метилфосфорной кислоты, моноэтанол-

ламин, а также канцерогенные химические вещества – сажа, бенз(а)пирен, бензин.

Сообщается, что состояние атмосферного воздуха в населенных пунктах, прилегающих к объектам по уничтожению химического оружия, оценено как удовлетворительное [21], тем не менее в пробах почвы отмечены превышения гигиенических нормативов мышьяка [21]. Считаем, что целесообразно и в пограничной зоне нашей страны, приближенной к г. Почепу Брянской области организовать мониторинг уровня химических вещества (хотя бы наиболее токсичных) в объектах окружающей среды. Кроме того, лечебные учреждения России, особенно в зонах защитных мероприятий, имеют запасы антидотов для лечения отравлений ФОС – атропин и реактиваторы ХЭ – карбоксим, выпускаемый в РФ с 2002 г. НПЦ «Фармзащита» и пеликсим, выпускаемый в РФ с 2003 г. по 1 мл в шприц-тюбике для само- и взаимопомощи при поражении ФОС, к сожалению, наши лечебные учреждения их не имеют.

Следует отметить, что при организации производства реактиваторов ХЭ в нашей стране могут быть использованы исследования сотрудников ЭКОГИНТОКСа по созданию антидотов для лечения отравлений ФОС [17, 18, 19, 20].

В предыдущие годы в Украине проводились исследования по созданию антидотов фосфорорганических соединений на основе синтеза новых реактиваторов ХЭ. При создании в 1964 году ЭКОГИНТОКСа его основатель академик Л.И.Медведь предусмотрел в структуре института образование лаборатории синтеза антидотов и лаборатории экспериментальной терапии. Уже в начале 1965 года эти лаборатории начали работать. Поскольку в то время среди средств защиты растений было много фосфорорганических инсектицидов, первоочередной была поставлена задача создать антидот для лечения отравлений ФОП. По механизму токсического действия фосфорорганические пестициды являются ингибиторами фермента ХЭ, которая играет ключевую роль в передаче нервных импульсов в центральной нервной системе. В связи с угнетением активности фермента ХЭ в синапсах накапливается медиатор передачи нервных импульсов ацетилхолин и нарушается работа центральной нервной системы, что в зависимости от дозы пестицида может привести к тяжелому или даже смертельному отравлению [15, 16].

Антидотами для лечения таких отравлений могут быть соединения, которые восстанавли-

вают активность фермента ХЭ, т. е. реактиваторы ХЭ. В то время за рубежом уже были созданы первые реактиваторы ХЭ, это четвертичные производные пиридин-2-альдоксима и пиридин-4-альдоксима: 2-ПАМ (пралидоксим), ТМБ-4 (дипироксим, тримедоксим, токсогонин и др.). Все эти антидоты имеют два существенных недостатка.

Во-первых, все они являются моночетвертичными или бисчетвертичными производными пиридина, что препятствует их проникновению через гематоэнцефалический барьер и поэтому они не могут эффективно защитить нервную систему от токсического действия фосфорорганических ядов.

Во-вторых, эти антидоты имеют собственную относительно высокую токсичность и не могут вводиться в высоких дозах при тяжелых отравлениях, поэтому не способны обеспечить достаточный уровень реактивации ХЭ при присутствии высокой дозы яда.

Зарубежные реактиваторы ХЭ создавались на основе концепции, когда в структуре молекулы реактиватора обязательно должны были быть два фрагмента:

- присутствие оксимной группы, которая непосредственно принимает участие в процессе реактивации ингибированной (угнетённой) ХЭ;
- присутствие позитивно заряженного четвертичного атома азота, который способствует фиксации реактиватора на анионном центре ХЭ, а размещенная на определенном расстоянии оксимная группа исполняет роль реактиватора. Структурные аналоги реактиватора с третичным атомом азота были практически неэффективны как реактиваторы ХЭ.

Приступая к работе по синтезу новых реактиваторов ХЭ, мы разработали принципиально новую концепцию создания эффективного реактиватора ХЭ. Суть нашей концепции заключается в том, что оптимальная структура реактиватора ХЭ должна быть такой, которая будет близка к структуре естественного субстрата ХЭ – ацетилхолина. Именно при условии, когда реактиватор будет близким по структуре к ацетилхолину, он может оказаться комплементарным к активному центру ХЭ, легко на нем фиксироваться и выполнять процесс реактивации, или, по-другому, дефосфорирования фермента. Теоретически можно предположить, что в таких условиях процесс реактивации будет облегчен и ускорен.

В обосновании такой концепции нас убедил тот факт, что при создании фосфорорганиче-

ских ингибиторов ХЭ по структуре близких к ацетилхолину, получено новое поколение ядовитых веществ нервно-паралитического действия, которые в 100-1000 раз токсичнее зарина. На основе фосфорилтиохолинов за рубежом создана группа ядовитых веществ под условным названием V-газы, токсичность которых фантастическая: смертельная доза для человека при вдыхании в течение 1-3 минут – 0,001 мг/л, а при попадании на кожу – 2-3 мг [15, 16].

Мы привели эти данные для иллюстрации того, какой невероятной силы был достигнут эффект в системе структура-биологическая активность при создании ингибиторов ХЭ, по структуре близких к ацетилхолину. Если бы такого усиления эффекта удалось достичь при создании реактиваторов, по структуре близких к ацетилхолину, проблема эффективного реактиватора была бы решена.

С теоретической точки зрения потенциальными реактиваторами ХЭ, по структуре близкими к ацетилхолину, могут быть тиогидроксимовые эфиры. В молекуле тиогидроксимового эфира присутствует оксимная группа, которая будет принимать участие в процессе реактивации ингибированной ХЭ, и атом азота, который может быть третичным или четвертичным, с помощью которого молекула реактиватора будет фиксироваться на анионном центре ХЭ. Одним из основных элементов структуры ацетилхолина является расстояние от позитивно заряженного атома азота до карбонильной группы, которое должно составлять цепь из двух атомов углерода. Такое расстояние сохраняется в молекуле представителя V-газов и в молекуле реактиватора ХЭ. Тиогидроксимовый эфир такой структуры с участием позитивно заряженного атома азота будет фиксироваться на анионном центре ХЭ и ориентировать молекулу реактиватора к эстеразному ингибированному центру, а присутствующая оксимная группа – выполнять процесс реактивации фосфорилированного фермента.

Эти теоретические обоснования необходимо было подтвердить экспериментальными исследованиями, потому что ранее подобные соединения никем не были синтезированы. Впервые синтезированные нами соединения и их проверка на антидотно-лечебную активность при отравлении экспериментальных животных ФОС подтвердили теоретическое обоснование, приоритет, закрепленный авторскими свидетельствами [17, 18]. Всего было синтезировано и исследовано более 200 соединений разной структуры в ряду тиогидрокси-

мовых эфиров. Одно из наиболее эффективных соединений – тидрохлорид-s-диэтиламинэтиловый эфир парабромбензтиогидроксимовой кислоты было всесторонне изучено на подопытных животных: белых крысах, кроликах, кошках, морских свинках, а также в ветеринарии на свиньях, овцах и крупном рогатом скоте на предмет лечебной эффективности и безвредности.

Следует отметить, что в процессе исследований было установлено, что это соединение легко проникает в мозг, а его уровень (концентрация) в мозге и в мышцах сердца вдвое выше уровня в крови [19]. Это чрезвычайно важный показатель, потому как свидетельствует о центральном действии антидота. Ни один из известных в мировой практике антидотов фосфорорганических ядов на основе четвертичных производных пиридин-2- или пиридин-4-альдоксимов, как соединений с четвертичным атомом азота, не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не может защитить центральную нервную систему.

На основе результатов экспериментального изучения препарата были назначены клинические испытания на людях при отравлениях фосфорорганическими инсектицидами. Препарат под названием "ДИЭТИКСИМ" в виде лекарственной формы – 10%-ный раствор в ампулах по 5 мл проходил клиническое изучение в 5-ти лечебных заведениях: в Центре по лечению острых отравлений Института скорой помощи им. Склифосовского в Москве, Военно-медицинской академии им. Кирова в Санкт-Петербурге, Горьковском научно-исследовательском институте гигиены труда и профзаболеваний, на кафедре анестезиологии и реаниматологии Донецкого государственного медицинского института. В продолжение клинического изучения были отработаны дозы введения диэтиксима и атропина. Отмечено, что при лечении отравлений диэтиксимом доза атропина может быть уменьшена в 2-3 раза, а именно: со 100-110 мл 0,1%-ного раствора до 20-30 мл в сутки. В сравнении с бипироксимом (бис-четвертичный реактиватор), диэтиксим обладает выраженным центральным действием, которое проявляется в улучшении биоэлектрической активности мозга. Периферическое действие препарата способствовало исчезновению или уменьшению миофибрилляций через 30-40 минут после введения. Таким образом, клиническими данными подтверждено центральное и периферическое действие диэтиксима. Особенно следует отметить, что при очень

тяжелом отравлении курсовая доза диэтиксима на протяжении суток составляла 100-120 мл 10%-ного раствора внутримышечно. В пересчете на сухое вещество – это 10-12 г диэтиксима в сутки внутримышечно. При введении такой большой дозы не обнаружено никаких признаков побочного действия.

Нам не известен другой реактиватор в мировой практике, который мог бы вводиться в подобных дозах без признаков побочного действия. В нескольких случаях, когда больные были доставлены в стационар в очень тяжелом коматозном состоянии, диэтиксим был введен внутривенно, пострадавшие выжили. Во время клинических исследований диэтиксим применялся более чем 150 больным.

По результатам клинического изучения диэтиксим был разрешен для медицинского применения и промышленного производства [20], в объеме 150 кг диэтиксима-субстанции и 300 тысяч ампул 10%-ого раствора в ампулах по 5 мл в год. Был разработан регламент на синтез субстанции диэтиксима и фармакопейная статья для контроля его качества, на их основе освоено его промышленное производство на Усолье-Сибирском химфармкомбинате в Иркутской области. Также разработан регламент производства лекарственной формы диэтиксима – 10%-ного раствора в ампулах по 5 мл и фармакопейная статья для контроля качества и на их основе освоено промышленное производство ампульного раствора диэтиксима на Дарницком химфармзаводе "Дарница" в Киеве.

К сожалению, с распадом СССР производство диэтиксима остановилось и уже более 20 лет в Украине нет антидота для лечения отравлений ФОС. Но все эти годы у нас не угасала надежда возобновить производство диэтиксима в виде обновленной лекарственной формы. Нами разработан растворитель для диэтиксима, благодаря которому лекарственную форму можно уменьшить с объема в 5 мл до 2 мл. Это может быть ампула на 2 мл, или шприц-тюбик для использования в полевых условиях. Кроме того, мы считаем целесообразным усовершенствовать рецептуру антидота, введением в ее состав противосудорожного препарата и холинolitика. Целесообразно также изменить путь введения и предусмотреть, кроме внутримышечного введения, еще внутривенное, а в условиях стационара внутривенное введение капельным методом. Это может в значительной мере повысить эффективность лечебного действия антидота. Фактически это означает

создание нового антидота ФОС, а на его изучение в соответствии с современными требованиями GLP и GCP необходимо не меньше трех лет. При получении позитивных результатов в экспериментальных исследованиях необходимо провести клинические исследования, разработать регламенты производства и фармакопейные статьи на диэтиксим-субстанцию и на лекарственную формулу и внедрить в промышленное производство. Стоимость всего объема исследований может быть в пределах 5-7 миллионов гривен. При этом в Украине препарат может быть коммерчески невыгодным из-за ограниченного объема продаж. Но при создании досье на препарат, согласно с международными требованиями, он может идти на экспорт во многие страны мира.

Касательно отечественной системы охраны здоровья, то антидот ФОС должен быть во всех сельских медицинских пунктах, на станциях скорой медицинской помощи, в отделениях реанимации, в поликлиниках, больницах, а также в медицинских подразделениях Вооруженных сил Украины, как средство защиты от боевых отравляющих веществ.

Таким образом, учитывая потенциальную угрозу террористических актов, возможно возникновение чрезвычайных ситуаций на заводе в г. Почеп Брянской области и ситуации с затопленными контейнерами с токсичными веществами в Черном море, а также продолжающиеся возникновения острых профессиональных и бытовых отравлений ФОС, чрезвычайно обострилась проблема создания государственного резерва антидотов для лечения отравлений ФОС в лечебных учреждениях страны и организации производства реактиваторов ХЭ.

Для минимизации медико-биологических последствий террористических актов с использованием химических веществ и возникновения других чрезвычайных ситуаций химической этиологии необходимо оптимизировать систему химической безопасности. Ее оптимизация должна включать совершенствование додипломного и послеузовского образования врачей, разработку четкой системы межведомственного организационного взаимодействия, модернизацию оснащения лечебных учреждений средствами оказания помощи, прежде всего, антидотами и реактиваторами ХЭ, улучшение методов клинической и лабораторной диагностики, лечения и реабилитации пострадавших.



- Schmid T. Acute organophosphorus and carbonate insecticide poisoning in Switzerland / T.Schmid, M.F.Wilks // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2003. — 41. #4 — P.525–527.
- Senanayake N.E. Electrophysiological correlates of respiratory failure in acute organophosphate poisoning: Evidence for differential roles of muscarinic and nicotinic stimulation / N.E.Senanayake, P.Jayawardane // Clin. Toxicol. (Phila). — 2012. — 50(4). — P.250–253.
- Baygar J. Organophosphates nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis and treatment / J.Baygar // Adv. Clin. Chem. — 2004. — 38. — P.151–216.
- Chaou C.H. Chlorpyrifos is associated with slower serum cholinesterase recovery in acute organophosphate — poisoning patients / C.H.Chaou, C.C.Lin, Chen H.Y. // Clin. Toxicol. — 2013. — 51, #5. — P.402–408.
- Харченко О.А. Острые отравления фосфорорганическими соединениями: основные клинические синдромы и механизмы их формирования / О.А.Харченко, Г.М.Балан, Н.Н.Бубало // Сучасні проблеми токсикології. — 2013. — № 1–2 (55). — С.17–32.
- Балан Г.М. Причины, структура і клінічні синдроми гострих отруєнь пестицидами у працівників сільського господарства в умовах його реформування / Г.М.Балан, О.А.Харченко, Н.М.Бубало // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. — 2013. — № 4. — С.22–30.
- Parris J.S. Toxic inhalation injure: gas, vapor and vesicant exposure / J.S.Parris D.A.Dradshow // Respir. Care Clin. N. Amer. — 2004. — 10, #1. — P.43–58.
- The medical challenge at the chemical terrorism scene // A.Krivoy, I.Lay-ish, E.Rotman [et al.] // Prehosp. And Disaster Med. — 2005. — 20, #3. — P.155–158.
- Чрезвычайные ситуации химической природы / Под ред. Ю.Ю.Бонитенко, А.М.Никифорова. — СПб.: Гиппократ. 2004. — 464 с.
- Комбарова М.Ю. Научно-практическое обеспечение санитарно-эпидемиологической безопасности на объектах уничтожения химического оружия / М.Ю.Комбарова // Токсикол. вестник. — 2011. — № 6, (111). — С.22–27.
- Мониторинг состояния здоровья работников объектов хранения и уничтожения химического оружия / Г.А.Конева, А.А.Павлова, А.Н.Федорченко [и др.] // Токсикол. вестник. — 2011. — № 6 (111). — С.30–33.
- Лобзин Ю.В. Химический терроризм: научные проблемы и практические задачи медицинской службы / Ю.В.Лобзин, С.А.Куценко, А.Н.Гребенюк // Вест. Рос. Воен.-мед. академии. — 2006. — № 1. — С.71–76.
- Шестой российский объект по хранению и уничтожению химического оружия в г. Почеп Брянская обл. // А.С.Зхаров, Ю.Е. Кузнецов, Е.В. Кинаш, А.В. Назаров, 2009 г. 3 усл. печ. л. /тираж 800 экз./
- Криму загрожує хімічна катастрофа, а Янукович пропонує допомогу Сирії. "Українська правда", 29 жовтня 2013 р.
- Франке З. Химия отравляющих веществ. / З. Франке. — Т.1., Перевод с нем., М., "Химия", 1973 — 325с.
- Руководство по токсикологии отравляющих веществ / Под ред. акад. С.Н.Голикова, "Медицина", М.: 1972. — С.91–120.
- А.с. 287931 /СССР/. Способ получения s-эфиров тиогидроксамовых кислот /В.Е.Кривенчук, В.Е.Петрунькин — Б. И. 1970, № 36, 27с.
- А.с. 683744 /СССР/. Способ лечения отравлений фосфорорганическими соединениями /Ю.С.Каган, Н.В.Кокшарева, В.Е.Кривенчук. — Б. И., 1970. — № 33. — 23с.
- Бахишев Г.Н. Динамика распределения нового реактиватора ХЭ диэтиксима в организме крыс. // Г.Н. Бахишев, В.Е. Кривенчук, В.И. Осадчий— В кн.: Актуальные вопросы фармакологии и токсикологии / Тезисы IV съезда фармакологов УССР/. Тернополь, 1981. — С.14–25.
- Министерство здравоохранения СССР, ПРИКАЗ № 1348 от 23 ноября 1983 г., Москва.
- Научно-практическое обеспечение санитарно-эпидемиологической безопасности на объектах уничтожения химического оружия / В.Р. Рембовский, С.В. Нагорный, А.С. Радилев [и др.] // Токсикол. Вестник. — 2011. — №6 (111). — С.22–26.
- Романов В.В. О деятельности ФМБА России по охране здоровья персонала и населения при уничтожении химического оружия / В.В.Романов // Токсикол. вестник, — 2011. — №6 (111). — С.27–29.

**ПРО НЕОБХІДНІСТЬ СТВОРЕННЯ ВИРОБНИЦТВА РЕАКТИВАТОРІВ ХОЛІНЕСТЕРАЗИ  
В УКРАЇНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ОТРУЄНЬ ФОСФОРОРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ**

*М.Г.Проданчук, Г.М.Балан, В.Е.Кривенчук, Г.М.Проданчук, Н.В.Курдиль, В.А.Бабич, О.А.Харченко, Н.М.Бубало*

**РЕЗЮМЕ.** У зв'язку з продовженням реєстрації гострих професійних і побутових отруєнь ФОС, із зростаючою загрозою терористичних актів і диверсій обґрунтовано необхідність створення резерву антидотів для лікування отруєнь ФОС у лікувальних установах та організацій їх виробництва в Україні.

*Ключові слова:* отруєння ФОС, антидоти, резерв, виробництво реактиваторів холіноестерази.

**ABOUT THE NEED FOR PRODUCTION OF CHOLINESTERASE REACTIVATORS IN UKRAINE  
FOR THE TREATMENT OF ACUTE ORGANOPHOSPHATE POISONINGS**  
*M. Prodanchuk, G. Balan, V. Krivenchuk, G. Prodanchuk, N. Kurdil, V. Babich, O. Kharchenko, N. Bubalo*

**SUMMARY.** The necessity of creating the reserve of antidotes in hospitals for cases of poisoning by organophosphorous compounds and the need of organization of their (antidotes) production in Ukraine are justified due to the continuous registration of acute occupational and domestic poisonings by organophosphorous compounds and due to the growing threat of terrorist attacks and sabotages.

*Key words:* cholinesterase reactivators, organophosphate poisoning.

Надійшло до редакції 31.10.2014 р.