

# СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ЗАСОБІВ БАЗОВОЇ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРИХ ОТРУЕНЬ ФОСФОРОРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ (огляд літератури)

М.Л. Зінов'єва, Н.В. Курділь, М.Г. Проданчук, О.П.Кравчук, П.Г. Жмінько

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

**РЕЗЮМЕ.** *Вступ.* Незважаючи на значний досвід застосування базових засобів терапії гострих отруєнь фосфорорганічними сполуками (ФОС) антихолінестеразної дії та результати пошукових досліджень, проведених у світі, існуючі наразі методи терапії таких отруєнь виявляються недостатніми та не відповідають сучасним вимогам щодо ефективного лікування та збереження здоров'я людини.

**Мета.** На підставі аналізу наукових публікацій зробити огляд сучасних лікарських засобів базової терапії та профілактики гострих отруєнь ФОС на етапах їхнього експериментального дослідження, визначити основні напрямки подальшої розробки цих засобів.

**Методи.** Проведено системний контент-аналіз даних літератури з використанням бази даних PubMed.

**Результати.** Сучасні принципи фармакотерапії гострих отруєнь антихолінестеразними ФОС базуються на застосуванні антихолінергічних засобів (переважно атропіну), реактиваторів холінестерази та антиконвульсивної дії. М-холінолітична терапія залишається обов'язковим базовим компонентом терапії гострого отруєння ФОС. Сьогодні дослідження спрямовані на пошук менш токсичних М-холінолітиків з більш широким спектром терапевтичних ефектів. Нині ще не створений реактиватор холінестерази, який має таку характеристику спектру дії і здатний запобігти центральним ефектам при отруєннях ФОС. Недостатньо досліджена й ефективність комбінованої дії реактиваторів АХЕ. Одним з підходів до вирішення проблеми захисту центральної нервової системи при отруєнні ФОС може бути пошук комбінації реактиваторів периферичної холінестерази з нейропротекторами, здатними долати гематоенцефалічний бар'єр. Розробка антиконвульсивних терапевтичних агентів потребує подальшого дослідження механізму епілептичного статусу за гострого отруєння ФОС.

**Висновки.** Триває інтенсивний пошук засобів лікування отруєнь ФОС в усьому світі. Але на часі важливість пошуку і впровадження уніфікованої методології дослідження терапевтичної ефективності широкого спектру фармакологічних засобів на етапі їх доклінічної оцінки. Зусилля щодо пошуку засобів фармакологічної корекції отруєнь ФОС мають супроводжуватися формуванням більш зв'язаної регуляторної політики у сфері застосування пестицидів. Також необхідно створити чітку і послідовну політику щодо інформаційних заходів, які б зосереджували увагу на небезпечності ФОС, а також сприяли профілактиці ментальних розладів, що провокують суїцидальні наслідки.

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

**Вступ.** Фосфорорганічні сполуки (ФОС) синтезовано у 1854 році. Приблизно 80 років по тому ФОС були запропоновані як сильнодіючі інсектициди нейротоксичної дії. Згодом саме у цьому класі сполук були створені найбільш смертоносні нервово-паралітичні речовини з будь-коли синтезованих людиною. Таким чином, упродовж століття після відкриття ФОС окреслилися основні загрози для здоров'я і життя людини. Як не парадоксально, але ФОСи мають подвійну силу. З одного боку, їхнє використання необхідне для інсектицидної дії в якості пестицидів, тобто життєво важливі речовини в народному господарстві. А з іншого, ці сполуки – бойові отруйні речовини, які вражають все живе.

Незважаючи на те, що нині вживаються глобальні заходи щодо регуляції застосу-

вання фосфорорганічних пестицидів (ФОП), ризики для здоров'я, асоційовані з ними, залишаються високими. У світі щорічно піддаються токсичному впливові ФОС понад три мільйони осіб. Це призводить приблизно до 300000 (10%) летальних випадків, більшість з яких реєструється у країнах, що розвиваються [1]. Так, у США реєструється майже 8000 випадків таких отруєнь щороку. Більшість з них виникає у сільських господарствах через застосування пестицидів, також реєструються отруєння ФОС-вмісними препаратами побутового застосування – засобами для знешкодження мурах та тарганів [2]. Глобальна оцінка отруєнь ФОП свідчить, що рівень летальності коливається в діапазоні 2–25%. Так само як і у світі в цілому, в Україні гострі отруєння фосфорорганічними спо-

луками протягом останніх 30-ти років були і залишаються актуальною проблемою. Госпітальна летальність у період з 1987–1999 рр. становила 6,3%, у 2001–2010 рр. – 13,7%, а після 2010 року – 16,3% [3].

За світовою статистикою третину суїцидів становлять отруєння ФОС, серед яких найчастіше летальні випадки внаслідок дії пестицидів пов'язані з чотирма сполуками – фенітрогіоном, дихлорфосом, малатионом та трихлорфоном (хлорофосом) [4]. За іншими даними, ФОП, що за класифікацією ВООЗ, належать до класів токсичності Ia, Ib та II – інсектициди монокротофос, форат, метилпаратіон, та дипіридилловий гербіцид паракват, очолюють перелік пестицидів, які стали засобом самогубства за останні п'ятдесят років [5]. Незважаючи на те, що фактори ризику отруєнь ФОП мають свою специфіку у різних країнах, показано, що як у випадках зловживання, так і за умов випадкової експозиції (як у побуті, так і на виробництві), найбільш поширеними вагомими факторами ризику гострих отруєнь є молодий вік постраждалих, недостатній досвід ведення сільського господарства, низький соціально-економічний статус постраждалого, рівень загальної освіти, недотримання правил застосування та зберігання пестицидів, недостатня інформованість щодо загроз для здоров'я, а також значні обсяги застосування цих пестицидів [6].

Україна, як і Європа в цілому, належить до країн з найвищим рівнем застосування ФО пестицидів. У зв'язку з цим можна окреслити найбільш релевантні фактори ризику отруєнь ними в Україні: високий рівень застосування, зокрема нецільове використання; наявність місць збереження (складування), що уможлиблює випадкове або навмисне розповсюдження; інтенсивне транспортування по території; інституціональні зміни у системі охорони здоров'я (трансформація санітарно-епідеміологічних служб), що тривають; недостатнє інформування про ризики, пов'язані з цими речовинами як на виробництві, так і в побуті; відсутність чіткої системи управління ризиками при виробництві, при промисловому та побутовому застосуванні. Наукова спільнота України неодноразово наголошувала на необхідності забезпечення ефективними антидотами

отруєнь ФОС як цивільного населення, так і співробітників служб з надзвичайних ситуацій [7, 8].

Якщо розглядати ризики, пов'язані зі застосуванням бойових отруйних речовин, в тому числі ФОС, то на міжнародному рівні здійснено низку важливих кроків щодо їхньої мінімізації. Проте треба зазначити, що жодна країна не досягла повної ліквідації своїх запасів хімічної зброї, що, відповідно до конвенції ОЗХЗ 1997 р., мало бути здійснено до квітня 2007 року. На тлі цього спостерігається підвищення активності міжнародного тероризму, що збільшує ризик використання як відомих отруйних речовин ФОС, так і нових сполук з невідомою хімічною структурою. Нервово-паралітичні отрути серії А (табун, зарин, зоман, VX, речовини класу Novichok – А-230, А-232, А-234 [9]) та їх аналоги виявляються під час розслідувань резонансних політичних подій (терористичних інцидентів, вбивств та замахів на життя), тому викликають крайню стурбованість з боку як міжнародних захисних організацій, так і суспільства в цілому. Підтвердженням вищезазначеного є факти застосування міжнародними кримінальними структурами бойових отруйних речовин у Сполученому Королівстві Великої Британії та Північній Ірландії, місто Солсбері (отруєння Сергія і Юлії Скрипалів, 2013 р.) та в Російській Федерації (отруєння О. Навального, 2020 р.) [10, 11].

Таким чином, у сучасних умовах існування реальної глобальної хімічної загрози життю людини і середовищу її життєдіяльності вкрай актуальним питанням є розробка заходів мінімізації шкідливого впливу небезпечних хімічних факторів, якими є, в числі інших, ФОС. Це обґрунтовує необхідність наукових розробок у сфері захисту здоров'я військовослужбовців та цивільного населення у випадку їхнього застосування. Важливим завданням при цьому є розробка фармакологічних засобів захисту здоров'я людини за гострих отруєнь ФОС, яка ґрунтується на розумінні взаємодії токсиканта з організмом, патогенезі та клінічних проявах отруєння.

Специфічними рисами більшості високотоксичних ФОС є висока ліпофільність та електрофільність, що зумовлює їх здатність легко долати фізіологічні бар'єри

організму, пов'язувати та фосфорилювати численні ферменти та білки [12]. Треба зауважити, що наразі неясною залишається клінічна релевантність усього спектру цих реакцій. Але ключовим механізмом гострого отруєння такими ФОС є інгібування карбоксилестераз, головним чином ацетилхолінестерази (АХЕ, КФ 3.1.1.7). Це зумовлено структурною подібністю ФОС до нейротрансмітера ацетилхоліну – природного субстрату АХЕ. Структура та каталітична функція АХЕ детально вивчена і була уточнена впродовж двох останніх десятиліть минулого століття [13, 14]. ФОС інактивують даний ензим шляхом фосфорилування гідроксильної групи серину, що призводить до накопичення ацетилхоліну в холінергічних синапсах, гіперстимуляції рецепторів, блокади проведення нервового імпульсу. Клінічно гостре отруєння характеризується симптомами гіперактивації мускаринових (міоз, бронхорея, бронхоспазм, сльозотеча, слинотеча, активація сечовипускання, дефекації, шлункової секреції) та нікотинових рецепторів (м'язові спазми, парез діафрагми, транзиторна гіпертензія), що у фатальному випадку призводить до порушення ключових функцій організму та зупинки дихання. Ушкодження холінергічних синапсів головного мозку є причиною важких неврологічних та психічних порушень. Крім гіперактивності холінергічної ланки нервової системи, надлишок ацетилхоліну індукує паралельний ексайтотоксичний ефект, механізм якого остаточно не з'ясований. При цьому викид глутамату викликає надмірне надходження кальцію до нейронних клітин та активацію їх апоптозу [15]. Залежно від специфіки хімічної структури ФОС антихолінестеразної дії, комплекс АХЕ-ФОС, що утворюється в організмі при отруєнні, може бути більш, або менш стійким. Конформаційні зміни з утворенням стійкого комплексу (так зване «старіння» АХЕ), унеможливають відновлення активності ферменту що має враховуватися при розробці засобів терапії отруєнь [16].

Клінічна картина гострої інтоксикації ФОС розгортається надзвичайно швидко, що потребує життєзберігаючих засобів догоспітальної, а також само- та взаємодопомоги, особливо в умовах надзвичайних

ситуацій. У той же час, вимушена готовність до можливого терористичного використання фосфорорганічних нервових агентів призводить до необхідності створення запасів значної кількості антидотів. Сьогодні потрібне глобальне об'єднання наукових, промислових і військових ресурсів та узгодження зусиль з розробки та тестування нових методів лікування, спрямованих на збереження життя постраждалих як при застосуванні пестицидів, так і при застосуванні бойових ФОС, яке, на жаль, неможливо повністю виключити [17, 18].

**Мета.** На підставі аналізу наукових публікацій провести огляд сучасних засобів лікарських засобів базової терапії та профілактики гострих отруєнь ФОС на етапах їх експериментального дослідження визначити основні напрямки подальшої розробки цих засобів.

**Методи.** Проведено системний контент-аналіз даних літератури з використанням бази даних PubMed.

**Результати та їх обговорення.** Сучасні принципи фармакотерапії гострих отруєнь антихолінестеразними ФОС були сформовані ще у 1960-70х роках, розроблені з урахуванням специфічних механізмів дії цих сполук, а також симптоматики та патогенезу інтоксикації. Сьогодні вони базуються на застосуванні антихолінергічних засобів (переважно атропіну), реактиваторів холінестерази та антиконвульсантів [19, 20]. Узагальнену сучасну схему клінічного застосування такої комбінації наведено в таблиці.

Таким чином, сучасні стандарти лікування включають симптоматичний засіб – М-холінолітик, антидот – реактиватор АХЕ та антиконвульсант. Проте зважаючи на існуючу ймовірність масового ураження ФОС, існує ряд проблем при забезпеченні належної допомоги за гострих отруєнь ФОС. По-перше, це ефективність існуючої схеми медикаментозної допомоги, яка є відносно складною у виконанні та потребує підготовленого медичного персоналу, по-друге, стандартні запаси засобів базової терапії у закладах охорони здоров'я можуть бути недостатніми для надання допомоги [19]. Останній аспект лише частково пов'язаний з ризиком масових отруєнь, оскільки індивідуальні отруєння вимагають створення (та підтримання) певних

Схема застосування лікарських засобів при гострому отруєнні ФОС [21]

Лікарський засіб	Тип	Доза
Атропін	M-холінолітик	<ul style="list-style-type: none"> <li>— вводять болюсно навантажуючу дозу 0,6-3,0 мг, швидко внутрішньовенно;</li> <li>— кожні 5 хвилин дозу подвоюють і вводять до настання ознак атропінізації пацієнта (частота серцевих скорочень – 80 ударів за хвилину; систолічний тиск – 80 мм рт. ст.; чисті легені);</li> <li>— за настання атропінізації пацієнта щогодини проводять вливання 10–20% дози, що знадобилась для атропінізації, у 0,9% розчині натрію хлориду;</li> <li>— уважно спостерігають за пацієнтом на предмет проявів рекурентної холінергічної токсичності, або токсичної дії атропіну (дивись нижче)</li> <li>— у разі повернення холінергічної токсичності проводять повторне болюсне введення атропіну до настання стану атропінізації пацієнта та щогодини проводять вливання підвищеної до 20% дози, що знадобилась для атропінізації, у 0,9% розчині натрію хлориду;</li> <li>— при наявності у пацієнта ознак токсичної дії атропіну (тахікардія, відсутність кишкових шумів, гіпертермія, делірій, затримка виділення сечі) припиняють інфузії на 30 хвилин, після чого відновлюють їх, зменшуючи дозу атропіну на 20%;</li> </ul>
Пралідоксим	оксимний реактиватор холінестерази	<ul style="list-style-type: none"> <li>— дають навантажуючу дозу – 20–30 мг/кг упродовж 30 хвилин;</li> <li>— така доза може бути введена повторно через 6–8 годин;</li> <li>— альтернативно може бути проведено інфузію в дозі 5–10 мг*годину/кг у 0,9% розчині натрію хлориду;</li> <li>— тривалість введення не визначена – може бути припинено через 48 годин і потім поновлено в разі погіршення клінічного стану або результатів електрофізіологічного обстеження. Доцільним є моніторинг активності ацетилхолінстерази еритроцитів;</li> </ul>
Обідоксим	оксимний реактиватор холінестерази	<ul style="list-style-type: none"> <li>— дають навантажуючу дозу 250 мг/кг впродовж 30 хвилин;</li> <li>— проводять безперервну інфузію 750 мг кожні 24 години до поліпшення клінічного стану пацієнта;</li> </ul>
Діазепам	агоніст рецепторів ГАМК-А	<ul style="list-style-type: none"> <li>— дають 10–20 мг внутрішньовенно пацієнту у випадку збудження або при порушенні дихання за умов можливості проведення штучної вентиляції легень.</li> </ul>

запасів засобів специфічної терапії. Все це зумовлює необхідність удосконалення схем та пошук ефективних альтернатив щодо існуючих засобів базової терапії.

*M-холінолітики.* Конкурентний антагоніст мускаринових рецепторів атропін залишається сьогодні ключовим симпто-

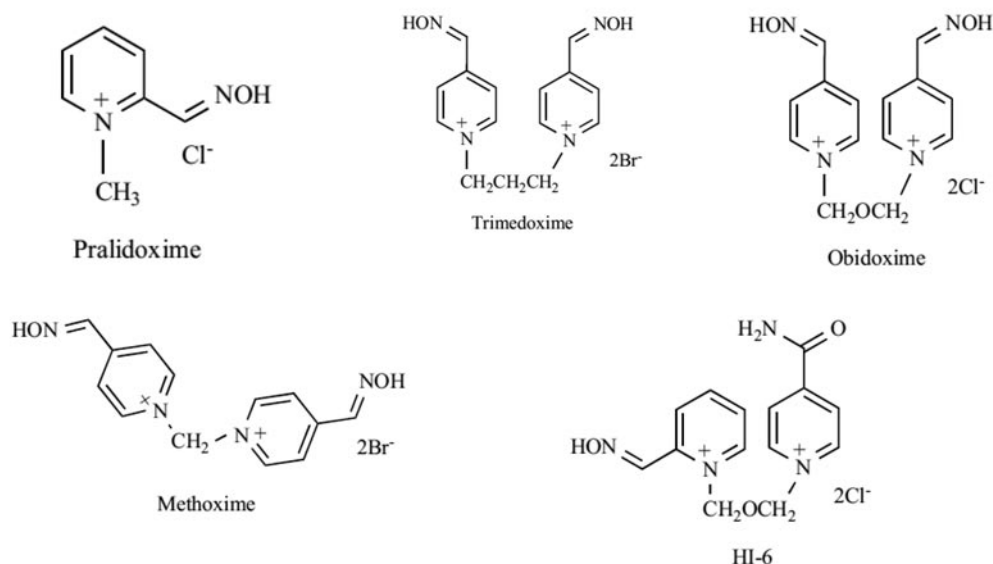
матичним засобом допомоги, що застосовується з 50-х років минулого століття при отруєннях антихолінестеразними сполуками. Він добре проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), але може спричинити центральні токсичні ефекти – розвиток судом та коми. Тривалий клінічний

досвід оптимізував схеми застосування атропіну, що дозволяє мінімізувати токсичні ефекти цього засобу [22, 23]. Крім того, зменшити токсичний вплив атропіну на ЦНС може застосування холінолітика периферичної дії – глікопіролату [24]. На жаль, це не захищає ЦНС від холінергічних ефектів ФОС. У літературі описаний досвід успішного використання скополаміну, який швидше за атропін проникає до ЦНС у пацієнта з вираженими проявами екстрапірамідних порушень [25]. Крім того, застосування інших доступних М-холінолітиків у ряді випадків може бути зумовлено індивідуальною нечутливістю окремих пацієнтів до дії атропіну [23, 26]. За даними літератури, відомі результати аерозольного застосування деривату атропіну – іпратропіуму [27] у комбінації з внутрішньовенним введенням атропіну, що дозволяє поліпшити стан дихальної системи [28]. В останні роки привертає увагу малодосліджений алкалоїд анізодамін, який хоча і менш ефективний холінолітик порівняно з атропіном та скополаміном, проте й менш токсичний. Крім того, анізодамін проявляє протизапальну, антиоксидантну, антиаритмічну, антикоагулянтну активності [29], що важливо для корекції усього комплексу порушень внаслідок гострого отруєння ФОС.

*Реактиватори холінестерази.* У той час, як антихолінергічні засоби дозволяють полегшити мускаринові прояви інтоксикації, застосування специфічних засобів терапії – антидотів, спрямоване на відновлення функції заінгібованої ФОС ацетилхолінестерази шляхом дефосфорилювання активного центру ензиму [30-32]. У 1951, I. Wilson (США) [33] продемонстрував *in vitro* реактивацію холінестерази, заінгібованої тетраетилпірофосфатом, нуклеофільною сполукою – гідроксиламіном. Невдовзі після цього було синтезовано та проведено оцінку реактивуючої здатності групи третинних оксимів – ізонітрозосполук моноізонітрозоацетону (MINA), діізонітрозоацетону (DINA), ізонітрозоацетофенону (INAP), ізонітрозоацетилацетону (INAA) та діацетилмоноксиму (DAM) [34], здатних долати ГЕБ. Проте третинні оксими чинили токсичний вплив у реактивуючих дозах. Подальші дослідження були спрямовані на синтез реактиватора з елек-

тронно-донорною групою (нуклеофілом), структурно-подібною до ацетилхоліну та зі стійким позитивним зарядом, завдяки наявності четвертинного нітрогену. Така структура забезпечувала афінність щодо активного центру ацетилхолінестерази і ефективну реактивацію ферменту, проте перешкоджала проникненню крізь ГЕБ. Паралельні зусилля I. Wilson (США) та A. Green і D. Davies (Великобританія) завершилися синтезом пралідоксиму (2-РАМ). Засіб був успішно застосований у 1956 році при отруєнні паратіоном в Японії і до теперішнього часу залишається провідним антидотним засобом при отруєннях ФОС. Наразі препарат рекомендований ВООЗ і є комерційно доступним у Великобританії, Японії, Індії, Австралії. У 1959 році в США I. Wilson з колегами синтезували дериват пралідоксима – біс-піридинобий альдоксим тримедоксим (ТМВ-4), який демонстрував навіть більшу афінність до заінгібованої ацетилхолінестерази [35], але був найбільш токсичним серед інших оксимів, які застосовувалися на той час. У продовження пошуків реактиваторів групи біс-піридинових оксимів A. Luttringhaus і I. Hagedorn, (Германія) розробили на початку 1960-х реактиватор LuH-6 (обідоксим) [36]. Сполука успішно реактивувала ацетилхолінестеразу, інактивовану табуном, заринном та VX, проте не була ефективною при отруєнні зоманом. У 1966 р. K. Schoene та I. Hagedorn запропонували реактиватор HS-6, ефективний при отруєнні зоманом, та трохи згодом його аналог HI-6 (азоксим) ефективний при отруєннях зоманом, заринном та VX, але не ефективний при отруєнні табуном [37]. Так, в середині 60-х років було визначено всі п'ять реактиваторів холінестерази, які дозволено сьогодні застосовувати (рис. 1). Пізніше, у 1986 р. було синтезовано оксим HLo-7 (I. Hagedorn та M. Loffler, Германія) [38], який був ефективним при ураженнях усіма чотирма основними бойовими отруйними ФОС, проте його висока власна токсичність та нестабільність у розчинах не дозволили розглядати цю сполуку як альтернативу 2-РАМ.

У 1970-х роках, на базі теперішнього Наукового центру превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України було синтезовано та досліджено реактиватор з



**Рис. 1.** Структурні формули оксимів, що дозволені до клінічного застосування (Antonijević B, Stojiljković MP, 2007) [39].

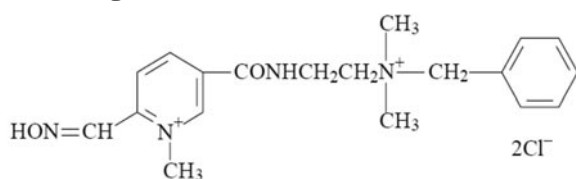
групи нечетвертинних оксимів – діетиксим. Дослідження показали його низьку токсичність та здатність реактивувати АХЕ як периферичної, так і центральної нервової системи за отруєнь шурів ФОС та карбаматами [40]. За даними авторів досліджень, концентрація антидоту у головному мозку перевищувала таку у сироватці майже вдвічі. Діетиксим нормалізував біоелектричну активність головного мозку піддослідних тварин та функціональний стан мотонейронів спинного мозку, попереджав розвиток гістопатологічних змін волокон спинного мозку після інтоксикації ФОС. Результати досліджень, проведених пізніше, мають ізольований та суперечливий характер [41-43], що в цілому підтверджує той факт, що пошук «універсального» реактиватора АХЕ, проблема неоднозначна і складна.

У Російській Федерації зареєстровано в якості лікарського засобу реактиватор АХЕ карбоксим (рис. 2), розроблений на початку століття [44]. Карбоксим здатний долати ГЕБ, у дослідженні *in vitro* встановлено, що він проявляє також властивості некон-

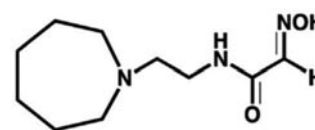
курентного інгібітора ензиму, що дозволяє розглядати його як профілактичний засіб при загрозі отруєння ФОС.

Розробка та дослідження оксимних реактиваторів триває. Так, було синтезовано та досліджено понад 300 оксимних реактиваторів, а також зроблено кроки в напрямку синтезу нових сполук (наприклад, К-27, К-48, ВТ-07-4М, ВТ-08) [45-47]. Суттєвим недоліком оксимів залишається їх нездатність долати ГЕБ та захищати ЦНС від токсичного ураження. В якості альтернативи четвертинним оксимами було розглянуто ліпофільні амідин-оксими, які здатні долати ГЕБ [48]. Проте вони мають суттєві недоліки – низьку афінність до холінестераз та високий ризик токсичної дії. З метою реактивації АХЕ в ЦНС було запропоновано розглянути незаряджені, цвітеріонні оксими. У класі цих речовин виявлено RS 194В (рис. 3), яка здатна відновлювати АХЕ у ЦНС і менш токсична, порівняно з 2-РАМ [49].

Останнім часом було синтезовано ряд сполук на базі феноксиалкілпіридинових оксимів (US Patent 9,277,937) [50].



**Рис. 2.** Карбоксим (Прозоровский ВБ, Скопичев ВГ, Панченкова ОА, 2008) [44].



**Рис. 3.** Цвітеріонний оксим RS 194В (Taylor P et al, 2019) [49].

Повідомляється, що окремі представники цього ряду здатні відновлювати активність АХЕ головного мозку щурів до 35% протягом 2 годин після отруєння нітрофенолізо-пропілметилфосфонатом (сурогатом зарину) та параоксоном [51].

Спостерігається повернення наукового інтересу до третинних оксимів MINA та DINA, здатних долати ГЕБ. Так, на моделі отруєння мурчаків зоманом, отримано дані, які підтверджують реактивацію АХЕ у стріатумі та середньому мозку тварин [52]. Автори дослідження вважають, що ефективність цієї групи реактиваторів була недооціненою свого часу, проте треба враховувати їх власну відносно високу токсичність.

У 2018 р. опубліковано результати дослідження 15 нових антидотів, структурно близьких до відомих біс-піридинових К-оксимів – K408 та K074, в яких збережено оксимну групу та модифіковано гетероциклічну функціональну групу молекули (рис. 4). На моделі реактивації АХЕ головного мозку людини *in vitro* отримано кращі показники порівняно зі стандартними реактиваторами [53].

Також в якості антидотних засобів останнім часом запропоновано третинні імідазольні альдоксими, здатні реактивувати бутирилхолінестеразу, яка розглядається як природний біоскавенджер ФОС [54]. Протягом останніх 10 років в якості потенційних реактиваторів запропоновано цілий ряд незаряджених (ненуклеофіль-

них) оксимних та неоксимних сполук з широким спектром структурних елементів у молекулі [55].

З метою розширити спектр ФОС, за дії яких антидотні засоби були б ефективні, досліджено суміші НІ-6 з тримедоксимом та з K203 на моделі отруєння щурів циклозарином [56]. Отримані результати свідчать про те, що даний напрямок може бути перспективним для розробки більш універсальних антидотних засобів. У 2015 році після скринінгу майже 2000 біологічно активних сполук було виявлено, що протималарійна субстанція амодіахін (рис. 5) проявляє реактивуючу активність вищу за 2-РАМ, та здатна долати ГЕБ, що розширило спектр сполук з новими функціональними групами – загальними основами та фенолами Манніха, для пошуку реактиваторів [57]. Хоча було показано, що амодіахін сам інактивує АХЕ людини за змішаним (конкурентним-неконкурентним) типом [58], структура цієї молекули розглядається як перспективна матриця для подальшого пошуку реактиваторів.

Підходи до вирішення проблеми подолання реактиваторами АХЕ ГЕБ детально висвітлені в огляді Т. Kobrlova та співавторів [59]. Автори розглядають такі кроки у напрямку забезпечення проникності ГЕБ для реактиваторів, як застосування наночасток в якості транспортерів, інгібування р-глікопротеїну з метою підвищення проникності ГЕБ, розробку ліпофільних та цукор-модифікованих оксимів, про-окси-

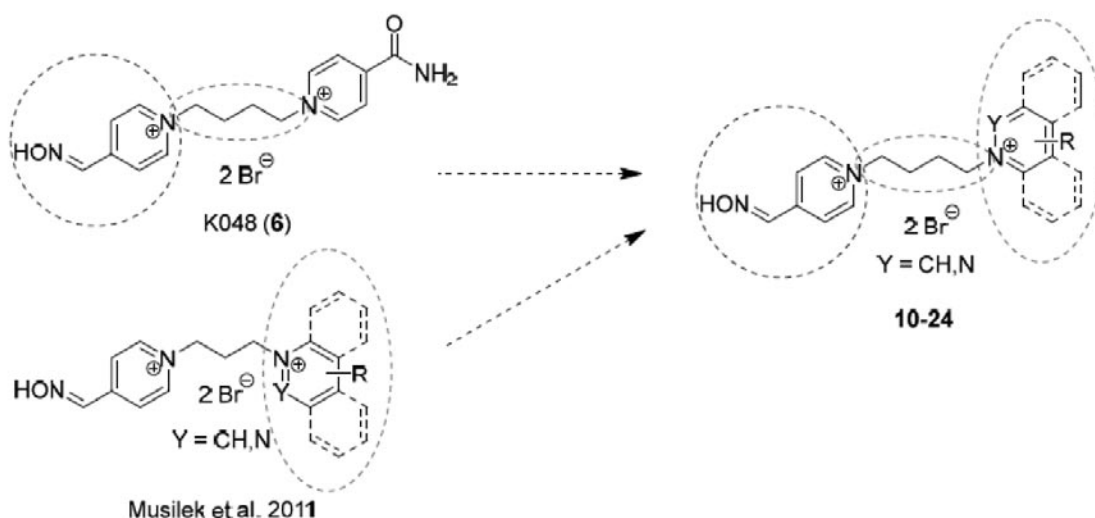


Рис. 4. Дизайн біс-четвертинних монооксимних реактиваторів з бут-1,4-діїльним зв'язком (Malinak D et al, 2018) [53].

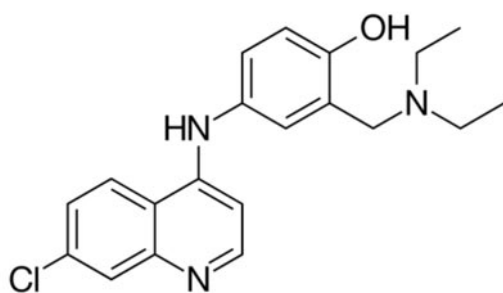


Рис. 5. Амодіахін (Katz FS et al, 2015) [57].

мів, які здатні трансформуватися в реактиватор вже після подолання ГЕБ, пошук незаряджених четвертинних оксимів, можливості назального введення реактиваторів холінерастери. В огляді підкреслено, що намагання підвищити прохідність ГЕБ для реактиваторів супроводжується ризиком їхньої власної нейротоксичної дії, яку можна спостерігати на прикладі третинних оксимів. В якості перспективного підходу до захисту ЦНС при отруєнні ФОС авторами запропоновано застосування комбінацій відомих нейропротекторних засобів (парасимпатолітиків, антиглутаматергічних та ГАМК-ергічних агентів) разом з реактиваторами АХЕ та скавенджерями ФОС.

Незважаючи на значні зусилля, альтернативи пралідоксиму поки що немає. Як слушно зазначають F. Worek та співавтори [55], потрібні структуровані, поетапні підходи та всебічні дослідження *in vitro* та *in vivo* для успішної ідентифікації та відбору потенційних реактиваторів холінерастери.

**Антиконвульсанти.** Гостра інтоксикація ФОС супроводжується епілептоморфними (тривалими та безперервними) конвульсіями внаслідок накопичення ацетилхоліну та наступної активації глутаматергічної системи. Частоту розвитку конвульсій при отруєнні високотоксичними ФОС було оцінено за наслідками терористичного акту із застосуванням зарину в метро Токіо, приблизно 3% [60]. Проте за умов масового отруєння цивільного населення ФОС фармакологічна супресія епілептоморфних станів дозволяє зменшити їх негативні наслідки – нейрональні ушкодження, які призводять до важкого функціонального дефіциту та смерті. Тому існуюча терапевтична схема включає застосування стимуляторів ГАМК-А

рецепторів, зокрема бензодіазепінів. Як було показано, ці засоби зменшують синаптичне вивільнення ацетилхоліну, а комбіноване застосування діазепаму з атропіном є більш ефективним порівняно із застосуванням тільки атропіну або оксиму [61]. Оскільки терапевтична ефективність бензодіазепінів знижується з часом від початку конвульсивної симптоматики [62], вони є засобами невідкладної допомоги. Сьогодні діазепам є стандартом антиконвульсантної терапії при отруєннях ФОС, проте розглядається можливість застосування мідазоламу. Суттєвим недоліком обох засобів є їх здатність контролювати епілептоморфний статус протягом обмеженого часу та зменшення терапевтичної ефективності обох препаратів з часом (від початку симптомів). Тому триває пошук більш ефективних засобів та їхніх комбінацій. Зокрема, опубліковано дані доклінічного дослідження сполуки LY293558 [63], яка є антагоністом АМРА/GluK1 рецепторів. У досліді на щурах показано, що LY293558 ефективно припиняє зарин-індуковані конвульсії, чинить нейропротекторну дію, є ефективним навіть через 1 годину після експозиції. Комбіноване застосування LY293558 з караміфеном, який є антагоністом М1-мускаринових рецепторів та володіє властивостями антагоніста NMDA-рецепторів, призводило до посилення терапевтичного ефекту і, що особливо важливо, повністю запобігало втратам нейронів у тварин.

Сьогодні розробка нових засобів та схем антиконвульсантної терапії при отруєннях ФОС потребує як більш детального вивчення механізмів формування цього симптомкомплексу, 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 [64].

**Засоби профілактики гострого отруєння ФОС.** Застосування фармакологічних засобів профілактики при загрозі впливу ФОС антихолінерастерастерної дії дозволяє підвищити ефективність базової терапії у випадку гострого отруєння, а іноді й запобігти розвитку його симптомів. Сьогодні в якості засобів профілактики, поряд із зворотніми



інгібіторами АХЕ нефосфорорганічної природи, розглядають також і біоскавенджери [65].

Зважаючи на ефект «старіння» АХЕ при дії високотоксичних ФОС, для профілактики отруєнь, в умовах надзвичайної ситуації, рекомендовано використовувати фармакологічні засоби, які чинять тимчасове, зворотне інгібування холінестерази і таким чином захищають активний центр АХЕ від взаємодії з молекулою ФОС. До них належать карбамати: аміностигмін, піридостигмін, прозерин, а також алкалоїди рослинного походження – галантамін, гуперзин А. Прозерин і піридостигмін містять у своїй структурі четвертинний атом нітрогену і тому не проникають крізь ГЕБ. Піридостигмін проявляє більшу ефективність порівняно з прозерином, оскільки має більшу біодоступність та пролонговану дію. Наразі піридостигміну бромід [66] застосовується у більшості країн НАТО як профілактичний засіб при загрозі отруєння ФОС. Сполука ковалентно зв'язується з АХЕ, після чого цей комплекс повільно гідролізує, вивільняючи ацетилхолінестеразу. У режимі очікування хімічної загрози піридостигміну бромід може застосовуватися профілактично багаторазово по 30 мг кожні 8 годин, при цьому активність холінестерази зберігається на рівні 60-80% від вихідного рівня [67]. Суттєвим недоліком піридостигміну є нездатність попереджати токсичний вплив ФОС на ЦНС. Карбаматна сполука з третинним атомом нітрогену – аміностигмін легко проникає через ГЕБ і чинить виразний вплив на М-холінореактивні системи головного мозку [43]. Алкалоїд галантамін, виділений з рослини *Galanthus wogonowii* – конкурентний блокатор холінестерази, якому властива повільна зворотна дія. Крім того, сполука є алостеричним лігандом, здатним модулювати нікотинові холінергічні рецептори [68, 69]. Галантамін взаємодіє з активним центром нікотинового рецептора і специфічно підвищує його активність у присутності ацетилхоліну. Алкалоїд гуперзин А, виділений з моху *Supercia serrate*, порівняно з іншими зворотними інгібіторами холінестерази, краще проникає крізь ГЕБ і забезпечує більш тривале інгібування ензиму. Тривалість захисного інгібування АХЕ

може бути посилена шляхом виготовлення спеціалізованих препаративних форм [70].

Інша група терапевтичних засобів, науковий інтерес до яких виник у 80-ті роки минулого століття – ФОС-реактивні протейни [66]. Такими біомолекулами є бутирилхолінестераза, альбумін, параоксоназа плазми (PON-1), карбоксилестераза, яка присутня у багатьох бар'єрних тканинах організму. Ендогенні біоскавенджери присутні у шкірних покровах, тканинах та крові у кількостях, що здатна нейтралізувати низькі дози ФОС. Антидотний потенціал цих молекул може бути підсилений за рахунок поповнення власного пулу організму екзогенними біоскавенджерами. Передбачається, що застосування екзогенних біоскавенджерів може захистити організм людини від впливу приблизно двох ЛД<sub>50</sub> антихолінестеразних ФОС, незалежно від їх структури. Токсичність цих засобів для людини є незначною, проте їх застосування пов'язане з ризиками порушення метаболічних процесів, в яких ці молекули беруть участь, та розвитком небажаних імунних реакцій за умов повторного введення в організм.

**Висновки.** Стандарти терапії отруєнь ФОС залишаються незмінними упродовж майже півстоліття. За цей термін накопичено значний досвід і проведено великий обсяг досліджень. Проте існуючі методи терапії отруєнь ФОС антихолінестеразної дії наразі залишаються недостатньо ефективними та такими, що не завжди відповідають вимогам захисту здоров'я [71]. Прийняті сьогодні принципи фармакологічної терапії отруєнь високотоксичними ФОС, що базуються на застосуванні холінолітиків та оксимів, характеризуються певними обмеженнями, їх профілактичне застосування залишається проблематичним, вони не захищають від розвитку віддалених ефектів отруєнь [72]. Сучасні дослідження спрямовані на пошук менш токсичних М-холінолітиків з більш широким спектром терапевтичних ефектів. Аналіз досвіду клінічного застосування 2 РАМ – реактиватора АХЕ, рекомендованого ВООЗ, не дозволив однозначно підтвердити його ефективність при отруєннях пестицидами [73]. Залишається невирішеною проблема створення реактиватора холінестерази широкого спектру дії, здат-

ного долати ГЕБ і запобігати ушкодженню ЦНС при отруєннях ФОС. В цьому аспекті доцільно було б провести неклінічні дослідження на сучасному методичному рівні реактиватора диетиксиму, що був розроблений у 1980-х роках в Україні. Це дозволило б оцінити перспективи його подальшої розробки, як антидоту гострих отруєнь ФОС. Треба зазначити, що недостатньо дослідженою є також ефективність комбінованої дії реактиваторів АХЕ. Крім того, пошук комбінації нейропротекторів, здатних долати ГЕБ, з реактиваторами периферичної холінестерази може бути одним з підходів до вирішення проблеми захисту центральної нервової системи при отруєнні ФОС. У цьому контексті привертають увагу дані щодо гуперзину А, який проявляє властивості як зворотнього інгібітора АХЕ, так і антагоніста NMDA-рецепторів каналного типу. Розробка антиконвульсійних терапевтичних агентів вимагає подальшого дослідження механізму епілептичного статусу в цілому та за гострого отруєння ФОС, зокрема.

Зважаючи на надзвичайно широкий спектр нових груп сполук, які пропонуються для скринінгу в якості лікарських засобів базової терапії гострих отруєнь антихолінестеразними ФОС, одним з шляхів підвищення ефективності таких досліджень може бути застосування уніфікованих методів оцінки терапевтичної ефективності ряду антидотів за дії окремих груп токсикантів з урахуванням їхньої хімічної структури. Беручи до уваги інтенсивні дослідження щодо удосконалення засобів лікування отруєнь ФОС в усьому світі, на етапі

доклінічних досліджень важливою є уніфікація методології дослідження з використанням релевантних моделей експериментальної оцінки ефективності засобів терапії. Дотримання міжнародних стандартів та схем у цьому напрямку забезпечить одержання релевантних даних та їх порівнюваність з уже існуючими. Треба також зазначити, що розробка засобів та схем терапії отруєнь на експериментальній стадії стикається з обмеженнями, зумовленими етичними проблемами та питанням безпеки при роботі дослідницького персоналу з ФОС антихолінестеразної дії, а організація клінічного етапу оцінки терапії гострих інтоксикацій є надзвичайно складною.

Хоча в літературних джерелах висловлюються сумніви щодо можливості розробки ефективної системи терапії гострих отруєнь ФОС і пропонується зосередити зусилля на забороні застосування цих сполук в агропромисловому комплексі [21], навряд чи такий підхід до вирішення проблеми є реалістичним. У той же час зусилля науковців щодо пошуку засобів фармакологічної корекції отруєнь ФОС мають супроводжуватися формуванням більш зваженої регуляторної політики у сфері застосування пестицидів, сприянням формування інформаційних заходів щодо небезпечності ФОС, профілактики ментальних розладів, що провокують суїцидальні наслідки.

**Перспектива подальших досліджень**  
Подальше дослідження буде спрямоване на аналіз сучасних моделей та схем доклінічної оцінки засобів терапії гострих отруєнь ФОС.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, Borys D, May ME. 2002 annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system 1. *The American journal of emergency medicine*. 2003 Sep 1;21(5):353–421.
2. Robb EL, Baker MB. Organophosphate toxicity. *StatPearls* [Internet]. 2020 Jul 27. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470430/>]
3. Івашенко ОВ, Зозуля ІС, Курділь НВ. Сучасні аспекти гострих отруєнь фосфорорганічними інсектицидами. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. ПЛ Шупика*. 2018(30):683–98.
4. Bertolote JM, Fleischmann A, Eddleston M, Gunnell D. Deaths from pesticide poisoning: a global response. *The British Journal of Psychiatry*. 2006 Sep;189(3):201–3.
5. Bonvoisin T, Utyasheva L, Knipe D, Gunnell D, Eddleston M. Suicide by pesticide poisoning in India: a review of pesticide regulations and their impact on suicide trends. *BMC public health*. 2020 Dec;20(1):1–6.
6. Marcus H, De Souza RJ. Risk Factors for Acute Pesticide Poisoning in Developing Countries: A Systematic Review. *Global Health: Annual Review*. 2020 Jul 4;1(5):4.
7. Проданчук НГ, Балан ГМ, Кривенчук ВЕ, Проданчук ГН, Курділь НВ, Бабич ВА, Харченко ОА, Бубало НН. О необходимости создания производства реактиваторов холинэстеразы в Украине для лечения острых отравлений фосфорорганическими соединениями. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2014(3-4):14–22.
8. Устінова ЛА, Серединська НМ, Курділь НВ, Сагло ВІ, Барасій МІ, Євгодьєв ОА. Токсиканти антихолінестеразної дії: механізм дії, клінічні ознаки та актуальні питання забезпечення засобами антидотної терапії. Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. 2017(3):73–82.

9. Harvey SP, McMahon LR, Berg FJ. Hydrolysis and enzymatic degradation of Novichok nerve agents. *Heliyon*. 2020 Jan 1;6(1):e03153.
10. Vale JA, Marrs TC, Maynard RL. Novichok: a murderous nerve agent attack in the UK. *Clinical Toxicology*. 2018 Nov 2;56(11):1093–7.
11. Masterson J. OPCW to Investigate Navalny Poisoning. *Arms Control Today*. 2020 Oct 1;50(8):28–9.
12. Costa LG. Current issues in organophosphate toxicology. *Clinica chimica acta*. 2006 Apr 1;366(1–2):1–3.
13. Dvir H, Silman I, Harel M, Rosenberry TL, Sussman JL. Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. *Chemico-biological interactions*. 2010 Sep 6;187(1-3):10–22.
14. Петров КА, Харламова АД, Никольский ЕЕ. Холинэстеразы: взгляд нейробиолога. *Гены и клетки*. 2014;9(3).
15. McDonough JH Jr, Shih TM. Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 1997 Jan 1;21(5):559–79.
16. 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 Jun;1374(1):94–104.
17. Buckley NA, Roberts D, Eddleston M. Overcoming apathy in research on organophosphate poisoning. *Bmj*. 2004 Nov 18;329(7476):1231–3.
18. Peter JV, Moran JL, Graham PL. Advances in the management of organophosphate poisoning. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2007 Jul 1;8(10):1451–64.
19. Hulse EJ, Haslam JD, Emmett SR, Woolley T. Organophosphorus nerve agent poisoning: managing the poisoned patient. *British journal of anaesthesia*. 2019 Oct 1;123(4):457–63.
20. Bajgar J, Kuca K, Jun D, Bartosova L, Fusek J. Cholinesterase reactivators: the fate and effects in the organism poisoned with organophosphates/nerve agents. *Current drug metabolism*. 2007 Dec 1;8(8):803–9.
21. Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *British journal of clinical pharmacology*. 2016 Mar;81(3):462–70.
22. Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA. Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh. *J Med Toxicol*. 2012; 8: 108–17.
23. Connors NJ, Harnett ZH, Hoffman RS. Comparison of current recommended regimens of atropinization in organophosphate poisoning. *Journal of Medical Toxicology*. 2014 Jun 1;10(2):143–7.
24. Arendse R, Irusen E. An atropine and glycopyrrolate combination reduces mortality in organophosphate poisoning. *Human & experimental toxicology*. 2009 Nov;28(11):715–20.
25. Kventzel I, Berkovitch M, Reiss A, Bulkowstein M, Kozler E. Scopolamine treatment for severe extra-pyramidal signs following organophosphate (chlorpyrifos) ingestion. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005;43(7):877–9.
26. Iyer R, Iken B, Leon A. Developments in alternative treatments for organophosphate poisoning. *Toxicology letters*. 2015 Mar 4;233(2):200–6.
27. Shemesh I, Bourvin A, Gold D, Kutscherowsky M. Chlorpyrifos poisoning treated with ipratropium and dantrolene: a case report. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1988 Jan 1;26(7):495–8.
28. Perrone J, Henretig F, Sims M, Beers M, Grippi MA. A role for ipratropium in chemical terrorism preparedness. *Academic Emergency Medicine*. 2003 Mar;10(3):290.
29. Eisenkraft A, Falk A. Possible role for anisodamine in organophosphate poisoning. *Br J Pharmacol*. 2016;173(11):1719–27.
30. Mercey G, Verdelet T, Renou J, Kliachyna M, Baati R, Nachon F, Jean L, Renard PY. Reactivators of acetylcholinesterase inhibited by organophosphorus nerve agents. *Accounts of chemical research*. 2012 May 15;45(5):756–66.
31. Musilek K, Dolezal M, Gunn-Moore F, Kuca K. Design, evaluation and structure-activity relationship studies of the AChE reactivators against organophosphorus pesticides. *Medicinal research reviews*. 2011 Jul;31(4):548–75.
32. Colovic MB, Krstic DZ, Lazarevic-Pasti TD, Bondzic AM, Vasic VM. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Current neuropharmacology*. 2013 May 1;11(3):315–35.
33. Petroianu GA. The history of cholinesterase reactivation: hydroxylamine and pyridinium aldoximes. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2012 Oct 1;67(10):874–9.
34. Musilek K, Kuca K, Ghosh KK. Development and Structural Modifications of Cholinesterase Reactivators against Chemical Warfare Agents in Last Decade: A Review. *Mini Rev Med Chem*. 2015;15(1):58–72.
35. Wilson IB, Ginsburg S. Reactivation of acetylcholinesterase inhibited by alkylphosphates. *Arch Biochem Biophys*. 1955 Feb;54(2):569–71.
36. Lüttringhaus A, Hagedorn I. Quaternary hydroxyiminomethylpyridinium salts. The dischloride of bis-(4-hydroxyiminomethyl-1-pyridinium-methyl)-ether (lueh6), a new reactivator of acetylcholinesterase inhibited by organic phosphoric acid esters. *Arzneimittel-Forschung*. 1964 Jan;14:1–5.
37. Stojiljković MP, Pantelić D, Maksimović M. Tabun, sarin, soman and VX poisoning in rats: kinetics of inhibition of central and peripheral acetylcholinesterase, ageing, spontaneous and oxime-facilitated reactivation, Proceedings of VII International Symposium on Protection against Chemical and Biological Agents, Stockholm, Sweden, 2001:1–12.
38. de Jong LP, Verhagen MA, Langenberg JP, Hagedorn I, Löffler M. The bispyridinium-dioxime HLö-7: a potent reactivator for acetylcholinesterase inhibited by the stereoisomers of tabun and soman. *Biochemical pharmacology*. 1989 Feb 15;38(4):633–40.
39. Antonijevic B, Stojiljkovic MP. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. *Clin Med Res*. 2007;5(1):71–82.
40. Kokshareva NV, Kovtun SD, Kagan YuS, Mizyukova IG, Medvedev BM. Effect of a new cholinesterase reactivator, diethyoxime, on the central nervous system. *Byull. Eksp. Biol. Med.* 1977;83:29–32 (Abs. in English).
41. Kenley RA, Howd RA, Mosher CW, Winterle JS. Nonquaternary cholinesterase reactivators. Dialkylaminoalkyl thioesters of alpha-ketothiohydroxamic acids as reactivators of diisopropyl phosphorofluoridate inhibited acetylcholinesterase. *J Med Chem*. 1981 Oct;24(10):1124–33.
42. Dube SN, Ghosh AK, Jeevarathinam K, Kumar D, Gupta SD, Pant BP, et al. Studies on the efficacy of diethyoxime as

- an antidote against organophosphorus intoxication in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1986;41(3):267–71.
43. Shih TM, Koplovitz I, Kan RK, McDonough JH. In search of an effective in vivo reactivator for organophosphorus nerve agent-inhibited acetylcholinesterase in the central nervous system. *Advanced Studies in Biology* 2012; 4(10):451–78.
  44. Прозоровский ВБ, Скопичев ВГ, Панченкова ОА. Оценка реактиватора холинэстеразы карбоксима как средства профилактики отравлений фосфорорганическими ингибиторами холинэстераз. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2008; 8(3-4): 2457–62.
  45. Petroianu GA, Hasan MY, Nurulain SM, Nagelkerke N, Kassa J, Kuca K. New K-Oximes (K-27 and K-48) in Comparison with Obidoxime (LuH-6), HI-6, Trimedoxime (TMB-4), and Pralidoxime (2-PAM): Survival in Rats Exposed IP to the Organophosphate Paraoxon. *Toxicol Mech Methods*. 2007;17(7):401–8.
  46. Petroianu GA, Nurulain SM, Nagelkerke N, Shafiullah M, Kassa J, Kuca K. Five oximes (K-27, K-48, obidoxime, HI-6 and trimedoxime) in comparison with pralidoxime: survival in rats exposed to methyl-paraoxon. *J Appl Toxicol*. 2007 Sep-Oct;27(5):453–7.
  47. Atanasov VN, Petrova I, Dishovsky C. In vitro investigation of efficacy of new reactivators on OPC inhibited rat brain acetylcholinesterase. *Chem Biol Interact*. 2013 25;203(1):139–43.
  48. Kalisiak J, Ralph EC, Cashman JR. Nonquaternary reactivators for organophosphate-inhibited cholinesterases. *Journal of medicinal chemistry*. 2012 Jan 12;55(1):465–74.
  49. Taylor P, Yan-Jye S, Momper J, Hou W, Camacho-Hernandez GA, Rosenberg Y, Kovarik Z, Sit R, Sharpless KB. Assessment of ionizable, zwitterionic oximes as reactivating antidotal agents for organophosphate exposure. *Chemico-biological interactions*. 2019 Aug 1;308:194–7.
  50. Chambers JE, Meek EC. Novel centrally active oxime reactivators of acetylcholinesterase inhibited by surrogates of sarin and VX. *Neurobiology of disease*. 2020 Jan 1;133:104487.
  51. Dail MB, Leach CA, Meek EC, Olivier AK, Pringle RB, Green CE, Chambers JE. Novel Brain-Penetrating Oxime Acetylcholinesterase Reactivators Attenuate Organophosphate-Induced Neuropathology in the Rat Hippocampus. *Toxicol Sci*. 2019;169(2):465–74.
  52. Shih TM, Skovira JW, O'Donnell JC, McDonough JH. Treatment with tertiary oximes prevents seizures and improves survival following sarin intoxication. *J Mol Neurosci*. 2010 Jan;40(1-2):63–9.
  53. Malinak D, Nepovimova E, Jun D, Musilek K, Kuca K. Novel Group of AChE Reactivators-Synthesis, In Vitro Reactivation and Molecular Docking Study. *Molecules*. 2018 Sep 7;23(9):2291.
  54. Sit RK, Fokin VV, Amitai G, Sharpless KB, Taylor P, Radić Z. Imidazole aldoximes effective in assisting butyrylcholinesterase catalysis of organophosphate detoxification. *J Med Chem*. 2014;57(4):1378–89.
  55. Worek F, Thiermann H, Wille T. Organophosphorus compounds and oximes: a critical review. *Arch Toxicol*. 2020;94(7):2275–2292.
  56. Kassa J, Karasová JZ, Pavlíková R, Caisberger F, Bajgar J. The ability of oxime mixtures to increase the reactivating and therapeutic efficacy of antidotal treatment of cyclosarin poisoning in rats and mice. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2012;55(1):27–31.
  57. Katz FS, Pecic S, Tran TH, Trakht I, Schneider L, Zhu Z, Ton-That L, Luzac M, Zlatanovic V, Damera S, Macdonald J, Landry DW, Tong L, Stojanovic MN. Discovery of New Classes of Compounds that Reactivate Acetylcholinesterase Inhibited by Organophosphates. *Chembiochem*. 2015;16(15):2205–15.
  58. Bierwisch A, Wille T, Thiermann H, Worek F. Kinetic analysis of interactions of amodiaquine with human cholinesterases and organophosphorus compounds. *Toxicol Lett*. 2016;246:49–56.
  59. Kobrlova T, Korabecny J, Soukup O. Current approaches to enhancing oxime reactivator delivery into the brain. *Toxicology*. 2019;423:75–83.
  60. Okumura T, Takasu N, Ishimatsu S, Miyanoki S, Mitsuhashi A, Kumada K, et al. Report on 640 victims of the Tokyo subway Sarin attack. *Ann Emerg Med* 1996;28:129–35
  61. 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.
  62. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure*. 2017 Jan 1;44:65-73.
  63. Aroniadou-Anderjaska V, Figueiredo TH, Aplan JP, Braga MF. Targeting the glutamatergic system to counteract organophosphate poisoning: A novel therapeutic strategy. *Neurobiology of disease*. 2020 Jan 1;133:104406.
  64. 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 Jun;1374(1):144-50.
  65. Masson P, Nachon F. Cholinesterase reactivators and bioscavengers for pre- and post-exposure treatments of organophosphorus poisoning. *Journal of neurochemistry*. 2017 Aug;142:26–40.
  66. Philippens I, Jongsma M, Joosen M, Bouwman G, Vanwersch R. Prophylaxis against nerve agent toxicity: Physiological, behavioral, and neuroprotection of current and novel treatments. In *HFM-149 Symposium 'Defense against the Effects of Chemical Hazards: Toxicology, Diagnosis and Medical Countermeasures'*, Edinburgh, Scotland (GBR), 8-10 October 2007 2007 Jan 1.
  67. Dunn MA, Sidell FR. Progress in medical defense against nerve agents. *JAMA*. 1989 Aug 4;262(5):649–52.
  68. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol*. 2008;154(8):1558–71.
  69. Pohanka M. Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2011 Sep;155(3):219–29.
  70. Wang T, Wang Y, Zhang L, Han B, Wang H, Li Y, Fu F. A novel approach to medical countermeasures against organophosphorus compound toxicity. *Biomed Rep*. 2013;1(6):901–906.
  71. Bajaj P, Tripathy RK, Aggarwal G, Datusalia AK, Sharma SS, Pande AH. Refolded Recombinant Human Paraoxonase 1 Variant Exhibits Prophylactic Activity Against Organophosphate Poisoning. *Appl Biochem Biotechnol*. 2016 Sep;180(1):165–76.
  72. Doctor BP, Saxena A. Bioscavengers for the protection of humans against organophosphate toxicity. *Chem Biol Interact*. 2005 Dec 15;157–158:167–71.
  73. Worek F, Thiermann H, Wille T. Oximes in organophosphate poisoning: 60 years of hope and despair. *Chem Biol Interact*. 2016 Nov 25;259(Pt B):93–8.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ СРЕДСТВ БАЗОВОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ (обзор литературы)**

М.Л. Зиновьева, Н.В. Курдиль, Н.Г. Проданчук, А.П. Кравчук, П.Г. Жминько

Государственное предприятие «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины», г. Киев, Украина.

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Несмотря на значительный опыт применения базовых средств терапии острых отравлений фосфорорганическими соединениями (ФОС) антихолинэстеразного действия и результаты поисковых исследований, проведенных в мире, существующие в настоящее время методы терапии таких отравлений оказываются недостаточными и не отвечают современным требованиям эффективного лечения и сохранения здоровья человека.

**Цель.** На основании анализа научных публикаций провести обзор современных средств лекарственных средств базисной терапии и профилактики острых отравлений ФОС на этапах их экспериментального исследования, определить основные направления дальнейшей разработки этих средств.

**Методы.** Проведен системный контент-анализ данных литературы с использованием базы данных PubMed.

**Результаты.** Современные принципы фармакотерапии острых отравлений антихолинэстеразными ФОС базируются на применении антихолинэргических средств (преимущественно атропина), реактиваторов холинэстеразы и антиконвульсивного действия. М-холинолитическая терапия остается обязательным базовым компонентом терапии острого отравления ФОС. Сегодня исследования направлены на поиск менее токсичных М-холинолитиков с более широким спектром терапевтических эффектов. Сейчас еще не создан реактиватор холинэстеразы, который имеет такую характеристику спектра действия и способен предотвратить центральные эффекты при отравлениях ФОС. Недостаточно исследована и эффективность комбинированного действия реактиваторов АХЕ. Одним из подходов к решению проблемы защиты центральной нервной системы при отравлении ФОС может быть поиск комбинации реактиваторов периферической холинэстеразы с нейропротекторами, способными преодолевать гематоэнцефалический барьер. Разработка противосудорожных терапевтических агентов требует дальнейшего исследования механизма эпилептического статуса при остром отравлении ФОС.

**Выводы.** Продолжается интенсивный поиск средств лечения отравлений ФОС во всем мире. Ныне актуальным является поиск и внедрение унифицированной методологии исследования терапевтической эффективности широкого спектра фармакологических средств на этапе их доклинической оценки. Усилия по поиску средств фармакологической коррекции отравлений ФОС должны сопровождаться формированием более взвешенной регуляторной политики в сфере применения пестицидов. Также необходимо создать четкую и последовательную политику относительно информационных мероприятий, которые сосредоточивали бы внимание на опасности ФОС, а также способствовали профилактике ментальных расстройств, провоцирующих суицидальные последствия.

**Ключевые слова:** фосфорорганические соединения, острое отравление, средства базисной терапии, средства профилактики.

**MODERN DEVELOPMENT ASPECTS OF BASIC THERAPY MEANS AND ACUTE POISONING BY PHOSPHORORGANIC COMPOUNDS PREVENTION (literature review)**

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

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

**ABSTRACT. Introduction.** Despite considerable experience in the use of basic therapies for acute poisoning by organophosphorus compounds (OPs) of anticholinesterase action and the results of research conducted in the world, the current methods of treatment of such poisonings are insufficient and do not meet modern requirements for effective treatment and health.

**Purpose.** Based on the analysis of scientific publications to outline the main directions of modern developments of drugs for basic therapy and prevention of acute OPs poisoning at the stages of their experimental assessment.

**Methods.** A systematic content analysis of literature data using the PubMed database was performed.

**Results.** Modern principles of pharmacotherapy of acute anticholinesterase OPs poisoning are based on the use of anticholinergic drugs (mainly atropine), cholinesterase reactivators and anticonvulsant action. M-cholinolytic therapy remains a mandatory basic component of the treatment of acute OPs poisoning. Today, research is aimed at finding less toxic M-cholinolytics with a wider range of therapeutic effects. A cholinesterase reactivator has not yet been developed that has such a spectrum of action that is able to prevent the central effects of OPs poisoning. The effectiveness of the combined action of AChE reactivators has also been insufficiently studied. One approach to solving the problem of protecting the central nervous system in OPs poisoning may be to find a combination of peripheral cholinesterase reactivators with neuroprotectors capable of overcoming the blood-brain barrier. The development of anticonvulsant therapeutic agents requires further study of the mechanism of status epilepticus in acute OPs poisoning.

**Conclusions.** There is an intensive search for OPs poisoning treatments around the world. But in time the relevance and importance of finding and implementing a unified methodology for studying the therapeutic efficacy of a wide range of pharmacological agents at the stage of their preclinical evaluation. Efforts to find means of pharmacologically correcting OPs poisoning should be accompanied by the development of a more prudent regulatory policy in the field of pesticide use. It is also necessary to create a clear and consistent policy on information measures that would focus on the dangers of OPs, as well as contribute to the prevention of mental disorders that provoke suicidal consequences.

**Key Words:** organophosphorus compounds, acute poisoning, means of basic therapy, means of prevention.

Надійшла до редакції 27/04/2021