

# ТОКСИКАНТИ АНТИХОЛІНЕСТЕРАЗНОЇ ДІЇ: МЕХАНІЗМ ДІЇ, КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ТА АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЗАСОБАМИ АНТИДОТНОЇ ТЕРАПІЇ

Л.А. Устінова<sup>1</sup>, Н.М. Серединська<sup>2</sup>, Н.В. Курділь<sup>3</sup>,  
В.І. Сагло<sup>1</sup>, М.І. Барасій<sup>1</sup>, О.А. Євтодъєв<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Українська військово-медична академія

<sup>2</sup>ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України».

<sup>3</sup>ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

**РЕЗЮМЕ.** Стаття присвячена актуальній проблемі – сучасному станові хімічної безпеки в Україні, погіршення якого пов'язане також з поширенням застосування фосфорорганічних сполук у сільському господарстві, побуті, стрімким розвитком фармацевтичної та хімічної промисловості. Саме ці фактори негативно впливають на здоров'я людей.

Проаналізовано сучасний стан хімічної безпеки в Україні, визначено основні загрози отруєння речовинами антихолінеразного типу дії, охарактеризовано механізми дії, клінічні ознаки та засоби лікування отруєнь антихолінеразними речовинами. Автори, ґрунтуючись на вивченні механізмів токсичної дії, надають пропозиції щодо удосконалення шляхів фармакологічної корекції, ставлять питання розробки препаратів та створення схем лікування інтоксикацій, викликаних фосфорорганічними сполуками.

**Ключові слова:** токсикологія, хімічна безпека, фосфорорганічні сполуки, антидоти.

**Вступ.** Сучасна токсикологічна ситуація в Україні характеризується різким погіршенням стану хімічної безпеки. За даними Державної служби з надзвичайних ситуацій України, наведеними у Національній доповіді про стан техногенної та природної безпеки в Україні за останні 10 років, тисячі об'єктів господарювання і значна територія України перебувають під негативним впливом небезпечних чинників природного та техногенного походження, що постійно загрожує виникненню надзвичайних ситуацій і небезпечних подій, загинувши людей на виробництві та в побуті, погіршує умови життєдіяльності населення, забруднює довкілля та призводить до економічних збитків.

Прикладами масштабних надзвичайних ситуацій за останні роки, що пов'язані із впливом хімічних речовин, за даними Національної доповіді про стан техногенної та природної безпеки в Україні, є наступні:

— пошкодження з порушенням герметичності 15-ти цистерн з жовтим фосфором у Львівській області в липні 2007 р., у багатокілометровій зоні забруднення постраждало 160 осіб;

— пожежа на станції зберігання отрутохімікатів у Джанкої (АР Крим) у жовтні 2009 р., в результаті пожежі згоріло 160 тонн отрутохімікатів (пестицидів, у складі яких був марганець), які зберігалися з 1960-70 р., площа пожежі становила 600 м<sup>2</sup>;

— пожежа на лакофарбному заводі в Макіївці (Донецька область) у 2012 р., через спалах 14-ти цистерн з розчинниками постраждало близько 40 осіб;

— викид аміаку на концерні «Стирол» в Горлівці (Донецька область) у серпні 2013 р., тоді загинули 6 осіб, десятки постраждали.

Серед досить поширених у світі речовин, що можуть застосовуватися не тільки як бойові засоби, а й у сільському господарстві, хімічній та фармацевтичній промисловості, побуті, є фосфорорганічні сполуки (ФОС) – речовини антихолінеразного типу дії. Вони можуть негативно впливати на здоров'я людей та тварин, на довкілля, потрапляючи у повітря, воду, ґрунт, харчові продукти. Особливої уваги заслуговує і такий факт: не зважаючи на міжнародні домовленості щодо заборони застосування ядерної та хімічної зброї, знищення та

нерозповсюдження бойових отруйних речовин (БОР), ФОС залишаються на озброєнні багатьох армій світу [1-4].

Загроза отруєння речовинами антихолінергезного типу дії зумовлена багатьма факторами, серед яких: присутність їх на озброєнні армій багатьох країн, поширення тероризму та суїцидальних актів із застосуванням ФОС, використання в сільському господарстві [5-8], причому в сільському господарстві використовуються як існуючі пестициди, так і створюються нові селективні: високотоксичні для шкідників. Ці засоби мають слабку інгібуючу АХЕ активність для хребетних та людини, що обтяжує своєчасну діагностику отруєння та ускладнює лікування [9-11].

Саме ФОС застосовувалися декілька разів протягом останнього десятиліття минулого сторіччя в Японії при здійсненні терористичних актів [4]. Серед токсикантів, впливу яких зазнали військовослужбовці в Перській затоці, були й ФОС, про що свідчать не лише результати ідентифікації цих сполук у зонах хімічного забруднення, а й клінічні ознаки інтоксикації, що ототожнюються з проявами віддалених та хронічних наслідків інтоксикації низькими дозами цих сполук, в т.ч. і бойових [4, 6].

Особливості впливу ФОС, що зумовлені високою токсичністю, поліаплікаційністю та швидкістю дії, а також сучасний стан не зовсім досконалих засобів доставки отруту до біооб'єкта (як до групи людей, так і до окремої особи) можуть спричинити непередбачуваність дії токсикантів. За умови потрапляння до організму різних доз отруту ускладнюється діагностика та лікування постраждалих, які зазнали інтоксикації антихолінергезними речовинами.

Вищезазначене стало підґрунтям для узагальнення сучасних особливостей механізму дії, клінічних ознак та забезпечення засобами антидотної терапії при інтоксикації токсикантами антихолінергезної дії в масштабах країни.

**Мета дослідження:** узагальнення сучасних особливостей механізму дії, клінічних ознак та забезпечення засобами антидотної терапії при інтоксикації токсикантами антихолінергезної дії.

**Об'єкт і методи дослідження.** Проведено аналіз публікацій щодо особливостей механізму дії, клінічних ознак та проблем-

них питань забезпечення антидотами в Україні за останні 20 років. Опрацьовано рекомендації Міжнародної програми хімічної безпеки Всесвітньої організації охорони здоров'я з питань розробки національного переліку антидотів, що використовуються при лікуванні гострих отруєнь. Розглянуто останні постанови Кабінету Міністрів України та накази Міністерства охорони здоров'я України, що регламентують Національний перелік основних лікарських засобів, зокрема розділ 4 (Антидоти та інші речовини, що використовуються при отруєнні токсикантами антихолінергезної дії).

Особливу групу речовин, більшість з яких токсичні для людини, становлять пестициди, які призначені для боротьби зі шкідниками у сільському господарстві та бур'янами. Серед них чільне місце посідають фосфорорганічні сполуки. Знаходяться небезпечні хімічні речовини на всій території України (у містах Львів, Івано-Франківськ, Вінниця, Рівне, Київ, Черкаси, Суми, Дніпро, Запоріжжя, Харків).

Бойові дії на Сході України, які нині тривають, негативно позначаються не тільки на показниках промислового виробництва у цих областях, вони є основним фактором підвищення рівня хімічної небезпеки в даному регіоні. В умовах активного розвитку воєнної ситуації на Донбасі актуальною є загроза масштабного руйнування потенційно небезпечних об'єктів та об'єктів критичної інфраструктури, зокрема складів, сховищ і станцій зберігання отрутохімікатів з вмістом речовин антихолінергезного типу дії. Імо-вірні наслідки такої ситуації – забруднення довкілля, отруєння військових і мирних жителів.

Інтоксикація ФОС призводить до тяжких, часто незворотних змін у функціонуванні життєвоважливих органів та систем, а при застосуванні бойових ФОС ці зміни, як правило, є несумісними з життям [7, 4, 42]. Порушення у функціонуванні життєвоважливих органів та систем виникають як через фізико-хімічні властивості ФОС, так і механізми їхньої дії. Основним механізмом дії ФОС є пригнічення активності ферменту холінергезази [11-13], що й зумовило не лише назву – антихолінергезні речовини, а й спрямування досліджень щодо розробки засобів терапії для

подолання уражень. Антихолінестеразний холіноміметичний ефект ФОС призводить до токсичного збудження холінореактивних систем шляхом накопичення в синапсах основного нейромедіатора периферичної та центральної холінергічної передачі АХ, тобто, отруєння ФОС є отруєнням власним АХ [13, 14, 15]. Транспорт молекул ФОС через мембрани гісто-гематичного бар'єру відбувається також за допомогою дифузії, причому швидкість та напрямок дифузії залежить від величини комплементарності лігандів до місць їх специфічного зв'язування [16].

При збудженні АХ М-холінорецепторів розвиваються міоз, зниження внутрішньоочного тиску, спазм акомодатії, активація перистальтики шлунка і кишечника, стимуляція секреції сльозових, слинних, шлункових та підшлункової залоз, скорочення гладеньких м'язів бронхіол, сечового міхура, брадикардія, зниження серцевого викиду, гіпотензія, десинхронізація електроенцефалограми. Збудження Н-холінорецепторів призводить до потенціалу дії в кінцевій пластинці та в гангліях, стимуляції дихального та судинно-рухового центрів, вивільнення катехоламінів [17]. Збудження нікотинових рецепторів екстрапірамідальної холінореактивної системи обумовлює тремор, атаксію, ригідність м'язів, судоми, а збудження Н-холінореактивних структур периферичної нервової системи призводить до гіпертермії, тахікардії, гіпертонії. Таким чином, основний механізм дії ФОС значною мірою спричиняє розвиток клінічних та біохімічних ознак інтоксикації.

Антихолінестеразні речовини викликають міоз, саливацію, м'язові фасцикуляції, судоми, бронхорею, порушення нерво-м'язової передачі [18], що, безумовно, пов'язано з холінореактивністю цих сполук [19]. У сільськогосподарських працівників багатьох країн світу [20] виявлені подразнення шкіри кінцівок, кон'юнктиви, головний біль, посмикування шийних м'язів, лакримація, утруднення дихання, гіперсаливація, діарея, збудливість, порушення сну, причому прояв та інтенсивність клінічних ознак інтоксикації не завжди корелює з активністю АХЕ [21].

Симптоми інтоксикації трагедій в Японії [4] при застосуванні зарина сектою

«Аум Сенрике» (1994 р.) та при використанні цієї отрути в токійському метро (1995 р.) супроводжувалися сильним міозом, зниженням гостроти зору, гіперемією кон'юнктиви, болем в очах та навкруги очної ямки, спазмами акомодатії, зниженням внутрішньоочного тиску, неритмічним поверхневим диханням, нудотою, блювотою, саливацією, сльозотечею, онімінням пальців, бронхореєю, м'язовою слабкістю, а в деяких постраждалих – фасцикуляціями, бронхоспазмом, порушенням нерво-м'язової передачі, судомами, гострою дихальною недостатністю та комою. Висвітлені в літературі й симптоми отруєння ФОС при суїцидних актах, що є тотожними до вищезгаданих. Найбільш істотними ускладненнями таких отруєнь були пневмонії, гостра ниркова та серцева недостатність [22].

Зважаючи на основний механізм дії ФОС та клінічні ознаки інтоксикації, для лікування отруєнь антихолінестеразними речовинами застосовуються засоби, що впливають на нормалізацію функціонування холінергічної медіаторної системи, зокрема М-холіноблокатори і реактиватори ацетилхолінестерази, а також протисудомні засоби [23-24]. Це стосується як отруєнь фосфорорганічними пестицидами, так і можливих отруєнь із застосуванням або знищенням зброї масового враження, включаючи ФОС, що можуть бути використаними при терористичних діях.

Широко відомий холінолітик – це атропін, який входить до 19-го Переліку основних лікарських засобів (Розділ 4. Антидоти та інші речовини, що використовуються при отруєнні, підрозділ 4.2. Специфічні антидоти), затвердженого Постановою Кабінету Міністрів від 16 березня 2017 р. № 180 (див. табл.).

Слід відзначити, що хоча в 19-у Національному переліку основних лікарських засобів, у порівнянні з 18-м Переліком, до розділу антидотів додали ще 6 найменувань (загалом стало 12 найменувань) і холінолітик атропін там є, але він не убезпечує повною мірою від летальності усіх постраждалих, не сприяє нормалізації діяльності життєвоважливих органів та систем, а, навпаки, може спричинити погіршення функціонування серцево-судинної системи, зокрема.

**Антидоти та інші речовини, що використовуються при отруєнні,  
включені до Національного переліку основних лікарських засобів (Розділ IV)**

Клас, група, підгрупа, міжнародна непатентована назва (МНН) українською та англійською мовами	Форма випуску, доза лікарського засобу
IV. Антидоти та інші речовини, що використовуються при отруєнні	
1. Неспецифічні	
Вугілля активоване (Medicinal charcoal)	Порошок для перорального застосування: 5 г.
2. Специфічні	
Ацетилцистеїн (Acetylcysteine)	ін'єкції: 100 мг/мл по 3 мл; 200 мг/мл по 10 мл в ампулах розчин для перорального застосування: 10 % [д]; 20 % [д]
Атропін (Atropine)	ін'єкції: 1 мг (сульфат) по 1 мл в ампулах
Кальцію глюконат (Calcium gluconate)	ін'єкції: 100 мг/мл по 10 мл в ампулах
Метилтіонінію хлорид/Метиленовий синій (Methylthioninium chloride/Methylene blue)	ін'єкції: 10 мг/мл по 10 мл в ампулах
Налоксон (Naloxone)	ін'єкції: 400 мкг (гідрохлорид) по 1 мл в ампулах
Пеніциламін (Penicillamine)	тверда пероральна лікарська форма: 250 мг
Калій-заліза гексаціаноферрат (II) (Potassium ferric hexacyano-ferrate (II) - 2H <sub>2</sub> O (Prussian blue))	порошок для перорального застосування
Натрію нітрит (Sodium nitrite)	ін'єкції: 30 мг/мл по 10 мл в ампулах
Натрію тіосульфат (Sodium thiosulphate)	ін'єкції: 250 мг/мл по 50 мл в ампулах
Додатковий перелік	
Дефероксамін (Deferoxamine)	порошок для приготування розчину для ін'єкцій: 500 мг (мезилат) у флаконі
Димеркапрол (Dimercaprol)	розчин для ін'єкцій олійний: 50 мг/мл по 2 мл в ампулах
Натрію, Кальцію едетат (Sodium, Calcium edetate)	ін'єкції: 200 мг/мл по 5 мл в ампулах
Фомепізол (Fomepizole)	ін'єкції: 5 мг/мл (сульфат) по 20 мл в ампулах або 1 г/мл (основа) по 1,5 мл в ампулах
Сукцимер (Succimer)	тверда пероральна лікарська форма: 100 мг

На Заході у 80-х рр минулого століття був синтезований реактиватор холінестерази (так званий препарат HI-6), що проявляв не лише профілактичну, а й лікувальну дію, впроваджений у виробництво та забезпечення армій. Створені реактиватори ацетилхолінестерази, переважно ряду оксимів (пралідоксим, обідоксим) є зарубіжними препаратами і на теренах нашої країни не виробляються. Розробки (наукові) нових реактиваторів ацетилхолінестерази проводилися в Україні у деяких науково-дослідних установах за часів існування Радянського Союзу; вони були близькі до реального завершення, адже результати наукових досліджень доводили досить високу ефективність нових сполук та можливість клінічного застосування [25].

Дослідники всього світу і до цього часу ведуть пошуки шляхів фармакологічної корекції та розробки препаратів, створення схем лікування інтоксикацій.

Питання розробки та виробництва реактиваторів ацетилхолінестерази в незалежній Україні постійно в центрі уваги протягом тривалого часу. Багато робіт присвячено різноманітним лікарським засобам, що можуть бути використані для антидотної терапії [26-29].

Деякі з аналогічних надбань свого часу досліджувалися в Україні. Було показано, що для нормалізації мозкового кровотоку та серцево-судинної діяльності доцільно застосовувати модулятори гістамінергічної системи. ГАМК-ергічну передачу значно полегшує піридостигмін; дія зомана на ГАМК-ергічні процеси блокується в присутності селективних антагоністів  $M_2$ - та  $M_3$ -холінорецепторів і неспецифічного антагоніста атропіна [30], що є підтвердженням взаємодії холінергічної та ГАМК-ергічної медіаторних систем та обґрунтуванням необхідності дослідження даного напрямку фармакологічної корекції при інтоксикації ФОС. Для усунення судомного синдрому, вочевидь, можуть бути ефективними антагоністи ГАМК-ергічної системи. Антисеротонінові препарати (кетансерин) проявляють профілактичний ефект при гострому отруєнні, яке супроводжується порушенням легеневого дихання, набряком легень, при цьому застосування  $\alpha$ - та  $\beta$ -адреноблокаторів впливає негативно. Вважають [311], що

регуляція вивільнення АХ при інтоксикації зоманом за допомогою агоністів  $A_1$ -рецепторів аденозину є ефективним підходом до фармакотерапії ФОС. Агоністи аденозинових рецепторів можуть бути ефективними під час прояву судом [32], їх застосування є перспективним і для нормалізації активності АХЕ [33]; вони попереджають загибель тварин і корегують діяльність серцево-судинної системи при отруєннях зарином [34].

Значно покращують пам'ять, фізичну витривалість, вищу нервову діяльність пірацетам та діазепам, причому діазепам проявляє певну ефективність щодо попередження загибелі тварин [35]. Шляхом фармакологічної корекції білоксинтезуючої функції, вірогідно, можуть бути застосовані засоби, що підвищують синтез РНК, впливають на білковий обмін [36]. Крім того, ці засоби, як і агоністи  $A_1$ -аденозинових рецепторів, здатні зменшувати силу та тривалість судом при отруєнні ФОС. Про необхідність корегування токсичних ефектів ФОС свідчать дослідження щодо ефективності ферментів, зокрема параоксонгідролази, яка зменшує ефект реінгібування АХЕ при дії  $V_x$ , зомана, зарина [37]. До розвитку паротиту, зокрема, приводить отруєння параоксоном, коли спостерігається гіперамілаземія, тому корекція цієї ферментної ланки також може бути ефективною при інтоксикації ФОС. Рекомендують щонайшвидше розпочинати лікування панкреатиту за умов інтоксикації [38].

Нормалізацію білоксинтезуючої та детоксикаційної функцій печінки пов'язують з необхідністю нормалізації (активації) синтезу NO. Основну роль у деарилуванні та демульфурації ФОС (хлорпірофосу, зокрема) відіграють ізоформи P450 [39].

Вважають, що мембраноактивні антиоксиданти є перспективними лікарськими засобами, тому що вони можуть безпосередньо впливати на фізико-хімічні властивості та функціональну активність біологічних мембран, модулюючи рецепторну функцію та активність мембранозв'язаних ферментів. Шляхом фармакологічної корекції реологічних характеристик мембран еритроцитів та цитохімічних особливостей нейтрофільних гранулоцитів можуть бути використані інфузійні препа-

рати на основі перфторвуглеводних сполук [40]. Нормалізація газотранспортної функції крові за допомогою перфторану дозволяє значно покращити стан тварин при інтоксикації ФОС, знизити летальність та підвищити ефективність традиційних антидотів [41]. Про нормалізацію кардіогемодинаміки за умов гіпоксії, що розвивається при отруєнні карбофосом, який, до речі, як й інші ФОС, віднесено до кардіотоксичних отрут, свідчать дані щодо необхідності корегування газотранспортної функції крові, газообміну в легенях, споживання кисню міокардом. Усунення гіпоксичного синдрому може нормалізувати вміст НА, цАМФ в мозку щурів, зокрема [42]. Легеневий кровотік здатний певною мірою нормалізувати  $\beta$ -адреностимулятор алуцент, який застосовується разом з антидотом само- та взаємодопомоги будаксимом. Необхідність фармакологічної корекції енергетичного метаболізму, стабілізації рівнів і активності АТФаз при враженнях ФОР обумовлена даними про хвилеподібну за часом інтоксикації зоманом зміну рівнів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази. Терапевтичний ефект протишокових засобів (томерзол) спостерігається при отруєнні карбофосом [43].

Напрямок фармакологічної корекції, спрямованої на нормалізацію імунних процесів, очевидно, може бути формування імунних комплексів і виведення їх шляхом фагоцитозу [44]. Крім того, беручи до уваги відомості щодо холінергічної компоненти механізму дії ФОС та аналізуючи представлені дані, доцільно підкреслити, що вторинними посередниками біохімічної відповіді клітини при стимуляції холінорецепторів є  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ , продукти метаболізму фосфатидилхоліну, цГМФ; що існує ряд препаратів, які гальмують вивільнення катехоламінів, серед яких агоністи  $\alpha$ -адрено- та М-холінорецепторів, простагландини, місцево анестезуючі засоби, блокатори адренергічних нейронів. Указані засоби діють на надходження  $\text{Ca}^{2+}$ , який ініціює секрецію [45, 46].

Тому важливо вивчати не лише взаємодію лікарських засобів з одним (певним) видом рецепторів, а й спрямовувати дослідження на вивчення різних етапів трансформації молекулярного сигналу в біохімічну та фізіологічну відповідь кліти-

ни, бо кожний з цих етапів може бути мішенню не лише для дії препаратів, а й для дії токсикантів.

Передбачають появу нового класу лікарських засобів, які зможуть діяти на міжрецепторному рівні і навіть називають можливість використання з цією метою антагоністів кальцієвого току, які реалізують свій вплив, взаємодіючи з численними видами рецепторів [17]. Таку позицію, на нашу думку, необхідно брати до уваги при оцінці, власне, дії ФОС на функціонування різних органів та систем. Саме цим сполукам, як було зазначено, притаманна політропність (поліорганність) дії; саме антихолінергічні речовини опосередковують свій вплив через численні рецепторні утворення; посередником біохімічної відповіді клітин, яка, врешті-решт, формує функцію, є, беззаперечно,  $\text{Ca}^{2+}$ .

Наведені літературні дані свідчать про недостатню вивченість механізмів токсичної дії ФОС, що зумовлює відсутність ефективних засобів терапії інтоксикацій. Таким чином, існує важлива проблема сучасної токсикології. Вона обумовлена складними процесами, зокрема стрімким озброєнням армій світу, розповсюдженням токсикантів антихолінергічної дії в сільському господарстві, фармацевтичній та військовій промисловості, можливістю застосування в терористичних та суїцидальних цілях, а також високою токсичністю, швидкістю та політропністю дії численних хімічних агентів. Недостатня вивченість механізмів реалізації їх токсичної дії на різні органи та системи спонукають до активних наукових досліджень цих механізмів, аби розробити нові, більш ефективні засоби, здатні впливати на різні ланки патогенезу отруєння, фармакологічної корекції та профілактики гострих та віддалених проявів інтоксикації з метою захисту та збереження здоров'я не лише військовослужбовців (особового складу), а й цивільного населення різних вікових груп, професій тощо. Необхідно забезпечити відповідні служби країни належною кількістю якісних антидотних засобів.

Вищевикладена інформація, на нашу думку, повинна стати переконливою мотивацією для забезпечення вирішення нагальних науково-практичних проблем у галузі токсикології, медичного захисту

армії та цивільного населення, зокрема медичних працівників для забезпечення питань підготовки наукових кадрів для належного рівня поетапної медичної допомоги різним категоріям населення країни. проведення таких досліджень, а також

## ЛІТЕРАТУРА

- 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 сільськогосподарства 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.
- 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.
- Кажекин О.А. Жертвы и последствия химической войны / О.А. Кажекин, А.Л. Носов, А.Д. Барков / Докл. Акад. воен. наук. Север. Воен. здравоохран. и воен.-мед. образ. — 2001. — №7. — С. 75–80.
- Рыбалко В.М. Коррекция нарушений сердечно-сосудистой системы при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями / В.М. Рыбалко, А.Е. Оксас // Тез. докл. 1-го съезда токсиколог. России, М., 17–20 нояб., 1998. — С. 203.
- «Синдром Персидского залива»: результаты новых исследований (Великобритания) // Зарубеж. воен.-мед. — 1996. — №6. — С. 38–39.
- Fang H. Jiefangjun yixue zazhi / H.Fang, R.Ding // Med. J. Clin. Peopl's Liberation Army. — 2005. — V. 30, №1. — P. 12–14.
- Directed evolution of hydrolases for prevention of G-type nerve agent intoxication / R.D.Gupta, M.Goldsmith, Y. Ashani [et al.] // Nat. Chem. Biol. — 2011. — №7. — P. 120–125.
- 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. — V.50, №4. — P. 250–253.
- Chaou C.H. Chlorpyrifos is associated with slower serum cholinesterase recovery in acute organophosphate poisoning patients / C.H.Chaou, C.S.Lin, Chen H.Y. // Clin. Toxicol. — 2013. — V. 51, №5. — P. 402–408–453.
- Acute organophosphate insecticide poisoning: Antidotes and intensive care management / S. Vucinic, D. Joksovic, V. Todorovic [et al.] // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2003. — V. 41, №4. — P. 444–445.
- Прозоровский В.Б. Особенности механизма действия фосфорорганических инсектицидов / В.Б. Прозоровский // Науч.тр. НИИ (МБЗ) ГосНИИИИ воен. мед. — 2002. — Ч.3. — С. 223–236.
- Изучение двухфакторного комбинированного эффекта химического отравления и острой гипоксии / Z.J. Dong, Q. Wu, J.Q. Zhao [et al.] // Di-san junyi daxue xuebao = Acta acad. med. mil. tertiae. — 2003. — V. 25, №12. — P. 1029–1033.
- Clinical manifestations of VX poisoning following percutaneous exposure in the domestic white pig / Chilcott R.P., Dalton C.H., Hill I. et al. // Hum. and Exp. Toxicol. — 2003. — V. 22, №5. — P. 255–261.
- Мирошкина В.Н. К вопросу о механизме транспорта фосфорорганических соединений через гистогематические барьеры / В.Н. Мирошкина, А.Б. Космачев, Л.С. Салова // Эксперим. и клин. фармакол. — 1999. — Т. 62, №6. — С. 48–51.
- Сергеев П.В. Рецепторы физиологически активных веществ / П.В. Сергеев, Н.Л. Шимановский, В.И. Петров — М. — Волгоград: Семь ветров, 1999. — 640 с.
- Toxicity of parathion, cholinesterase status and neuromuscular function during antidotal therapy in a fatal case of parathion poisoning / F. Eyer, M. Haberkorn, N. Felgenhauer [et al.] // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2001. — V. 39, №3. — P. 318.
- Brown M.A. Review of health consequences from high-, intermediate- and low-level exposure to organophosphorus nerve agents / M.A. Brown, K.A. Brix // J. Appl. Toxicol. — 1998. — V. 18, №6. — P. 393–408.
- Self reported symptoms and inhibition of acetylcholinesterase activity among Kenyan agricultural workers / G.J.A. Ohayo-Mitoko, H. Kromhout, J.M. Simwa [et al.] // Occup. and Environ. Med. — 2000. — V. 57, №3. — P. 195–200.
- Cholinesterase Levels among agricultural pilots and mixer/loaders / A.D. Harmon, B.W. Wilson, J.D. Henderson, H. Frumkin // J. Agromed. — 2000. — V. 7, №2. — P. 57–67.
- Clinical course and analytical data of nineteen organophosphate intoxication / M. Haberkorn, N. Felgenhauer, I. Meyer, T.Zilker // J.Toxicol. Clin. Toxicol. — 2001. — V. 39, №3. — P. 257.
- Nechiporenko S.P. A study to establish an efficient means for delivering antidotal therapy at nerve agent destruction facilities / S.P. Nechiporenko, E.P. Zatcepin / North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, Chicago, Sept.4-9, 2003 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2003. — V. 41, №5. — P. 723.
- Влияние антидотной терапии на показатели неспецифической резистентности организма при острой интоксикации токсичными химическими веществами / П.Ф. Забродский, В.Ф. Киричук, В.Г. Германчук, О.Н. Осипов // Токсикол. вестн. — 2001. — №4. — С. 16–19.
- Проданчук Н.Г., Балан Г.М., Кривенчук В.Е. [и др.] О необходимости создания производства реактиваторов холинэстеразы в Украине для лечения острых отравлений фосфорорганическими соединениями // Суч. проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. — 2014. — № 3,4. — С.14–22.73.

26. Состояние и перспективы антидотной терапии острых отравлений пестицидами / Балан Г.М., Проданчук, Н.Г. Бубало Н.Н. [и др.] // Совр. пробл. токсикологии: научно-практический журнал. — 2015. — № 1/2. — С. 67–76.
27. Постернак Г.И. Антидоты: состояние проблемы обеспечения и использования в Украине, перспективы и пути решений / Г.И. Постернак, Б.С. Шейман, С.О. Маркова // Медицина неотложных состояний. — 2014. — № 2. — С. 17–19.
28. Примак Р. В поисках антидотов / Р. Примак // Фармацевт-практик: наук.-попул. та станово-публ. та практич. журн. — 2014. — № 10. — С. 52–53.
29. Эффективность антидотной терапии при отравлении веществами с холинолитическим действием [Текст] / О.В. Иващенко, В.К. Худошин, Н.В. Алексеенко, В.Ф. Струк // Провизор. — 2005. — № 2. — С. 43–44.
30. Protection of dopaminergic antagonists against anoxia-induced inhibition of Ca<sup>2+</sup>-calmodulin dependent protein kinase II activity in rat brain / X.-Y. Hou, G.-Y. Zhang // Acta Pharmacol. Sin. — 1999. — V. 20, №11. — P. 995–999.
31. Пугачев В.М. Сравнительный анализ показателей функционального состояния почек и микроциркуляции кожи при отравлении карбофосом / В.М. Пугачев // Пробл. экспертизы в мед. — 2003. — Т. 3, №1. — С. 19–20.
32. The receptor mediated inhibition of ACh-release / H.P.M. Helden, B. Groen, E. Moor [et al.] // Drug and Chem. Toxicol. — 1998. — V. 21, Suppl. №1. — P. 171–181.
33. Adenosine A<sub>1</sub> receptor agonist N<sub>6</sub>-cyclopentyladenosine affects the inactivation of acetylcholinesterase in blood and brain by sarin / T.J.H. Bueters, M.J.A. Joosen, H.P.M. Van Helden [et al.] // J.Pharmacol. and Exp. Ther. — 2003. — V. 304, №3. — P. 1307–1313.
34. Забродский П.Ф. Роль антихолинэстеразного механизма в супрессии антителообразования при острой интоксикации фосфорорганическими соединениями / П.Ф. Забродский, В.Ф. Киричук, В.Г. Германчук // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2001. — Т. 131, №5. — С. 551–553.
35. Влияние производных имидазола на восстановление дееспособности после тяжелых отравлений фосфорорганическими соединениями / А.И. Елькин, Е.А. Сапрунова, И.М. Рекунова [и др.] // 5-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 21–25 апр., 1998. — М., 1998. — С. 437–438.
36. Effects of organophosphorus hydrolysing enzymes on obidoxime-induced reactivation of organophosphate-inhibited human acetylcholinesterase / S. Herkenhoff, L. Szinicz, V.K. Rstogi [et al.] // Arch. Toxicol. — 2004. — V. 78, №6. — P. 338–343.
37. Sarin (nerve agent GB)- induced differential expression of mRNA coding for the acetylcholinesterase gene in the rat central nervous system / T.V. Damodaran, K.H. Jones, A.G. Patel, M.B. Abou-Donia // Biochem. Pharmacol. — 2003. — V. 65, №12. — P. 2041–2047.
38. Pancreatitis as a complication of carbamate intoxication / I. Petkovska, J. Naumovski, G. Pilovski [et al.] // Toxicol. Lett. — 2001. — V. 123, №1. — P. 93.
39. In vivo metabolism of chlorpyrifos by human liver microsomes and human cytochrome P450 isoforms / J. Tang, Y. Cao, S. Coleman [et al.] // Drug metab. Rev. — 2000. — V. 32, №2. — P. 255.
40. Свободнорадикальные эффекты антидотов, применяемых при поражениях фосфорорганическими соединениями / Ю.И. Козловский, А.К. Соболенко, М.П. Шерстнев, Ю.А. Владимиров // 5-й Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 21–25 апр., 1998: Тез.докл. — М., 1998. — С. 443.
41. Давыдова Е.В. Морфо-функциональные изменения эритроцитов и нейтрофильных гранулоцитов при острых тяжелых отравлениях фосфорорганическими соединениями, уксусной кислотой и психотропными лекарственными препаратами: Автореф. дис... канд. мед. наук / Воен.-мед. акад. — С-Пб., 2000. — 21 с.
42. Изучение двухфакторного комбинированного эффекта химического отравления и острой гипоксии / Z.J. Dong, Q. Wu, J.Q. Zhao [et al.] // Di-san junyi daxue xuebao = Acta acad. med. mil. tertiae. — 2003. — V. 25, №12. — P. 1029–1033.
43. Влияние томерзола на выживаемость белых крыс при острой интоксикации ФОС / Э.С. Питкевич, А.И. Елькин, В.В. Миренков, Д.А. Рождественский // Теор. и практ. аспекты мед. — Витебск, 1998. — С. 253–256.
44. Жминько П.Г. Роль иммунной системы в патогенезе отдаленной нейротоксичности некоторых фосфорорганических соединений // Совр. пробл. токсикол. — 1999. — №4. — С. 18–24.
45. Effects of dopamine on L-type Ca<sup>2+</sup> current in single atrial and ventricular myocytes of the rat / H. Zhao, S. Matsuoka, Y. Fujioka, A. Noma // Brit. J. Pharmacol. — 1997. — V. 121, №N7. — P. 1247–1254.
46. Muscarinic M<sub>1</sub> receptors activate phosphoinositide turnover and Ca<sup>2+</sup> mobilization in rat sympathetic neurons, but this signaling pathway does not mediate M-current inhibition / E. Rio, J.A. Bevilacqua, S.J. Marsh [et al.] // J.Physiol. — 1999. — V. 520, №1. — P. 101–111.

## REFERENCES

1. Kharchenko O.A. Ostryye otravleniya fosfororganicheskimi soyedineniyami: osnovnyye klinicheskiye sindromy i mekhanizmy ikh formirovaniya / O.A. Kharchenko, G.M. Balan, N.N. Bubalo // Suchasni problemi toksikologii. — 2013. — № 1–2 (55). — S. 17–32.
2. Balan G.M. Prichini, struktura i klinichni sindromi gostrikh otruen' pestitsidami u pratsivnikiv sil'skogo gospodarstva v umovakh yogo reformuvannya / G.M. Balan, O.A. Kharchenko, N.M. Bubalo // Suchasni problemi toksikologii, kharchovoi ta khimichnoi bezpeki. — 2013. — № 4. — S. 22–30.
3. Kombarova M.YU. Nauchno-prakticheskoye obespecheniye sanitarno-epidemiologicheskoy bezopasnosti na ob'yektakh unichtozheniya khimicheskogo oruzhiya / M.YU. Kombarova // Toksikol. vestnik. — 2011. — № 6, (111). — S. 22–27.
4. Monitoring sostoyaniya zdorov'ya rabotnikov ob'yektov khraneniya i unichtozheniya khimicheskogo oruzhiya / G.A. Koneva, A.A. Pavlova, A.N. Fedorchenko [i dr.] // Toksikol. vestnik. — 2011. — № 6 (111). — S. 30–33.
5. Kazhekin O.A. Zhertvy i posledstviya khimicheskoy voyny / O.A. Kazhekin, A.L. Nosov, A.D. Barkov // Dokl. Akad.

- voyen. nauk. Sever. Voen. zdravookhr. i voyen.-med. obraz. – 2001. – №7. – S. 75–80.
6. Rybalko V.M. Korrektsiya narusheniy serdechno-sosudistoy sistemy pri ostroykh otravleniyakh fosfororganicheskimi soyedineniyami / V.M. Rybalko, A.Ye. Oksas // Tez. dokl. 1-go s"yezda toksikol. Rossii, M., 17-20 noyab., 1998. – S. 203.
  7. «Sindrom Persidskogo zaliva»: rezul'taty novikh issledovaniy (Velikobritaniya) // Zarubezh. voyen.-med. – 1996. – №6. – S. 38–39.
  8. Fang H. Jiefangium yixue zazhi / H.Fang, R.Ding // Med. J. Clin. Peopl's Liberation Army. – 2005. – V. 30, №1. – P. 12–14.
  9. Directed evolution of hydrolases for prevention of G-type nerve agent intoxication / R.D.Gupta, M.Goldsmith, Y. Ashani [et al.] // Nat. Chem. Biol. – 2011. – №7. – R. 120–125.
  10. 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. – V.50, №4. – P. 250–253.
  11. 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. – V. 51, №5. – P. 402–408.53.
  12. Acute organophosphate insecticide poisoning : Antidotes and intensive care management / S. Vucinic, D. Joksovic, V. Todorovic [et al.] // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2003. – V. 41, №4. – P. 444–445.
  13. Prozorovskiy V.B. Osobennosti mekhanizma deystviya fosfororganicheskikh insektitsidov / V.B. Prozorovskiy / Nauch.tr. NII (MBZ) GosNIH voyen. med. – 2002. – CH.3. – S. 223–236.
  14. Izucheniye dvukhfaktornogo kombinirovannogo effekta khimicheskogo otravleniya i ostroy gipoksii / Z.J. Dong, Q. Wu, J.Q. Zhao [et al.] // Di-san junyi daxue xuebao = Acta acad. med. mil. tertiae. – 2003. – V. 25, №12. – P. 1029–1033.
  15. Clinical manifestations of VX poisoning following percutaneous exposure in the domestic white pig / Chilcott R.P., Dalton C.H., Hill I. et al. // Hum. and Exp. Toxicol. – 2003. – V. 22, №5. – P. 255–261.
  16. Miroshkina V.N. K voprosu o mekhanizme transporta fosfororganicheskikh soyedineniy cherez gisto-gematcheskkiye bar'yery / V.N. Miroshkina, A.B. Kosmachev, L.S. Salova // Eksperim. i klin. farmakol. – 1999. – T. 62, №6. – S. 48–51.
  17. Sergeev P.V. Retseptory fiziologicheskii aktivnykh veshchestv / P.V. Sergeev, N.L. Shimanovskiy, V.I. Petrov – M. – Volgograd: Sem' vetrov, 1999. – 640 s.
  18. Toxicity of parathion, cholinesterase status and neuromuscular function during antidotal therapy in a fatal case of parathion poisoning / F. Eyer, M. Haberkorn, N. Felgenhauer [et al.] // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2001. – V. 39, №3. – P. 318.
  19. Brown M.A. Review of health consequences from high-, intermediate- and low-level exposure to organophosphorus nerve agents / M.A. Brown, K.A. Brix // J. Appl. Toxicol. – 1998. – V. 18, №6. – P. 393–408.
  20. Self reported symptoms and inhibition of acetylcholinesterase activity among Kenyan agricultural workers / G.J.A. Ohayo-Mitoko, H. Kromhout, J.M. Simwa [et al.] // Occup. and Environ. Med. – 2000. – V. 57, №3. – P. 195–200.
  21. Cholinesterase Levels among agricultural pilots and mixer/loaders / A.D. Harmon, B.W. Wilson, J.D. Henderson, H. Frumkin // J. Agromed. – 2000. – V. 7, №2. – P. 57–67.
  22. Clinical course and analytical data of nineteen organophosphate intoxication / M. Haberkorn, N. Felgenhauer, I. Meyer, T.Zilker // J.Toxicol. Clin. Toxicol. – 2001. – V. 39, №3. – P. 257.
  23. Nechiporenko S.P. A study to establish an efficient means for delivering antidotal therapy at nerve agent destruction facilities / S.P. Nechiporenko, E.P. Zatcepin / North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, Chicago, Sept.4-9, 2003 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2003. – V. 41, #5. –P. 723.
  24. Vlyyanye antydotnoy terapiy na pokazately nespetsyfyficheskoy rezystentnosti orhanizma pry ostroy yntoksykatsyy toksychnymu khymicheskomy veshchestvamy / P.F. Zabrodskyy, V.F. Kyrychuk, V.H. Hermanchuk, O.N. Osypov // Toksykol. vestn. – 2001. – #4. – S. 16–19.
  25. Prodanchuk N.H., Balan H.M., Kryvenchuk V.E. [i dr.] O neobkholdymosti sozdannya proyzvodstva reaktivatorov kholynesterazy v Ukraine dlya lechenyya ostryykh otravlenyy fosfororhanycheskymy soyedineniyamy // Such. problemy toksykologiyi, kharchovoyi ta khimichnoyi bezpeky. – 2014. – # 3,4. – S.14–22.73.
  26. Balan H.M., Prodanchuk, N.H. Bubalo N.H. [i dr.] Sostoyaniye y perspektivy antydotnoy terapiy ostryykh otravlenyy pestytsydamy// Sovr. probl. toksykologiyi: nauchno-praktycheskyy zhurnal. – 2015. – # 1/2. – S. 67–76.
  27. Posternak H.Y. Antydoti: sostoyaniye problemy obespechenyya y yspol'zovanyya v Ukraine, perspektivy i puty reshenyy / H.Y. Posternak, B.S. Sheyman, S.O. Markova // Medytsyna neotlozhnikh sostoyaniy. – 2014. – # 2. – S. 17–19.
  28. Prymak R. V poyskakh antydotov / R. Prymak // Farmatsevt-praktyk : nauk.-popul. ta stanovovo-pobutovyy zhurn. – 2014. – # 10. – S. 52-53.
  29. Effektyvnost' antydotnoy terapiy pry otravlenyy veshchestvamy s kholynolytycheskym deystviem [Tekst] / O.V. Yvashchenko, V.K. Khudoshyn, N.V. Alekseenko, V.F. Struk // Provyzor. – 2005. – # 2. – S. 43–44.
  30. Protection of dopaminergic antagonists against anoxia-induced inhibition of Ca<sup>2+</sup>-calmodulin dependent protein kinase II activity in rat brain / X.-Y. Hou, G.-Y. Zhang // Acta Pharmacol. Sin. – 1999. – V. 20, #11. – P. 995–999.
  31. Newgeneric approach to the treatment of organophosphate poisoning: Adenos Puhachev V.M. Sravnytel'niy analiz pokazateley funktsyonal'noho sostoyaniya pochek y mykrotsyrkulyatsyy kozhy pry otravlenyy karbofosom. // Probl. ekspertyzy v med. – 2003. – T. 3, #1. – S. 19–20.
  32. The receptor mediated inhibition of ACh-release / H.P.M. Helden, B. Groen, E. Moor [et al.] // Drug and Chem. Toxicol. – 1998. – V. 21, Suppl. #1. – P. 171-181.
  33. Adenosine A1 receptor agonist N6-cyclopentyladenosine affects the inactivation of acetylcholinesterase in blood and brain by sarin / T.J.H. Bueters, M.J.A. Joosen, H.P.M. Van Helden [et al.] // J.Pharmacol. and Exp. Ther. – 2003. – V. 304, #3. – P. 1307–1313.
  34. Zabrodskyy P.F. Rol' antykholynesteraznoho mekhanizma v supressyy antyteloobrazovaniya pry ostroy

- yntoksykatsyy fosfororhanycheskymy soedynenyamy / P.F. Zabrodskyy, V.F. Kyrychuk, V.H. Hermanchuk // Byull. eksperym. byol. y med. – 2001. – T. 131, #5. – S. 551–553.
35. Vlyyanye proyzvodnykh umydazola na vosstanovlenye deesposobnosti posle tyazhelykh otravlenyy fosfororhanycheskymy soedynenyamy / A.Y. El'kyn, E.A. Saprunova, Y.M. Rekunova [i dr.] // 5-y Ros. nats. konhr. «Chelovek y lekarstvo», Moskva, 21-25 apr., 1998. – M., 1998. – S. 437–438.
  36. Effects of organophosphorus hydrolysing enzymes on obidoxime-induced reactivation of organophosphate-inhibited human acetylcholinesterase / S. Herkenhoff, L. Szinicz, V.K. Rstogi [et al.] // Arch. Toxicol. – 2004. – V. 78, #6. – P. 338–343.
  37. Sarin (nerve agent GB)- induced differential expression of mRNA coding for the acetylcholinesterase gene in the rat central nervous system / T.V. Damodaran, K.H. Jones, A.G. Patel, M.B. Abou-Donia // Biochem. Pharmacol. – 2003. – V. 65, #12. – P. 2041–2047.
  38. Pancreatitis as a complication of carbamate intoxication / I. Petkovska, J. Naumovski, G. Pilovski [et al.] // Toxicol. Lett. – 2001. – V. 123, #1. – P. 93.
  39. In vivo metabolism of chlorpyrifos by human liver microsomes and human cytochrome P450 isoforms / J. Tang, Y. Cao, S. Coleman [et al.] // Drug metab. Rev. – 2000. – V. 32, #2. – P. 255.
  40. Svobodnoradykal'nye efekty antydotov, prymenaemykh pri porazhenyyakh fosfororhanycheskymy soedynenyamy / Yu.Y. Kozlovskyy, A.K. Sobolenko, M.P. Sherstnev, Yu.A. Vladymyrov // 5-y Ros. nats. konhr. «Chelovek i lekarstvo», Moskva, 21-25 apr., 1998: Tez.dokl. – M., 1998. – S. 443.
  41. Davidova E.V. Morfo-funktsyonal'nye izmeneniya eytrotsytov y neyetrofyl'nykh hranulotsytov pri ostrykh tyazhelykh otravlenyyakh fosfororhanycheskymy soedynenyamy, uksusnoy kyslotoy y psykhotropnyimi lekarstvennymi preparatami Avto-ref. dys... kand. med. nauk / Voen.-med. akad. – S-Pb., 2000. – 21 s.
  42. Yzuchenye dvukhfaktornoho kombynyrovannoho efekta khymycheskoho otravlenyya y ostroy hypoksyi / Z.J. Dong, Q. Wu, J.Q. Zhao [et al.] // Di-san junyi daxue xuebao = Acta acad. med. mil. tertiae. – 2003. – V. 25, #12. – P. 1029–1033.
  43. Vlyyanye tomerzola na vyzhyvaemost' belykh kryis pri ostroy yntoksykatsyy FOS / E.S. Pytkevych, A.Y. El'kyn, V.V. Myrenkov, D.A. Rozhdstvenskiy // Teor. y prakt. aspekty med. – Vytebsk, 1998. – S. 253–256.
  44. Zhmyn'ko P.H. Rol' ymmunnoy systemy v patogeneze otdalennoy neyrotoksychnosti nekotorykh fosfororhanycheskykh soedyneny // Sovr. probl. toksykol. – 1999. – #4. – S. 18–24.
  45. Effects of dopamine on L-type Ca<sup>2+</sup> current in single atrial and ventricular myocytes of the rat / H. Zhao, S. Matsuoka, Y. Fujioka, A. Noma // Brit. J. Pharmacol. – 1997. – V. 121, #N7. – P. 1247–1254.
  46. Muscarinic M1 receptors activate phosphoinositide turnover and Ca<sup>2+</sup> mobilization in rat sympathetic neurons, but this signaling pathway does not mediate M-current inhibition / E. Rio, J.A. Bevilacqua, S.J. Marsh [et al.] // J. Physiol. – 1999. – V. 520, #1. – P. 101–111.

**ТОКСИКАНТЫ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОГО ДЕЙСТВИЯ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СРЕДСТВАМИ АНТИДОТНОЙ ТЕРАПИИ**

Л.А. Устинова<sup>1</sup>, Н.М. Серединская<sup>2</sup>, Н.В. Курдыль<sup>3</sup>, В.И. Сагло<sup>1</sup>, М.И. Барасий<sup>2</sup>, О.А. Евтодьев<sup>1</sup>

Украинская военно-медицинская академия

<sup>2</sup> ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины».

<sup>3</sup> ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев, Украина

**РЕЗЮМЕ.** Стаття посвящена актуальній на сьогоднішній день проблемі - ухудшенню сучасного стану хімічної безпеки в Україні, розповсюдженню застосування фосфорорганічних сполучень в сільському господарстві, побуті, фармацевтичній та хімічній промисловості, їх негативному впливі на здоров'я людей.

Проаналізована сучасна ситуація щодо хімічної безпеки в Україні. Визначені основні загрози отруєння речовинами антихолінестеразного типу дії, наведено характеристика механізму дії, клінічні ознаки та засоби для лікування отруєнь антихолінестеразними речовинами. Авторами, на основі вивчення механізмів токсичного дії, надаються пропозиції щодо удосконалення шляхів фармакологічної корекції, піднімаються питання розробки препаратів та створення схем лікування інтоксикацій, викликаних фосфорорганічними сполученнями.

**Ключові слова:** токсикологія, хімічна безпека, фосфорорганічні сполучення, антидоти.

**TOXICANTS OF ANTICHOLINESTERAZNY ACTION: MECHANISM OF ACTION, CLINICAL CHARACTERISTICS AND ACTUAL PROBLEMS OF PROVISION OF ANTIDOTHONAL THERAPY**

L. Ustinova, N. Seredynskaya, N. Kurdyl, V. Saglo, M. Barasy, O. Yevtodyev

**ABSTRACT.** The article is devoted to the current problem - the deterioration of the current state of chemical safety in Ukraine, the spread of the use of organophosphorus compounds in agriculture, life, pharmaceutical and chemical industry, its negative impact on human health.

The present state of chemical safety in Ukraine is analyzed. The main threats of poisoning with anticholinesterase-type agents are determined, characteristics of the mechanism of action, clinical signs and means for the treatment of poisoning with anticholinesterases are given. The authors, on the basis of studying the mechanisms of toxic action, provide suggestions on improving the ways of pharmacological correction, raising the issues of development of drugs and the creation of treatment regimens of intoxication of organophosphorus compounds.

**Key words:** toxicology, chemical safety, organophosphorus compounds, antidotes.