

Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Кафедра фармакологии

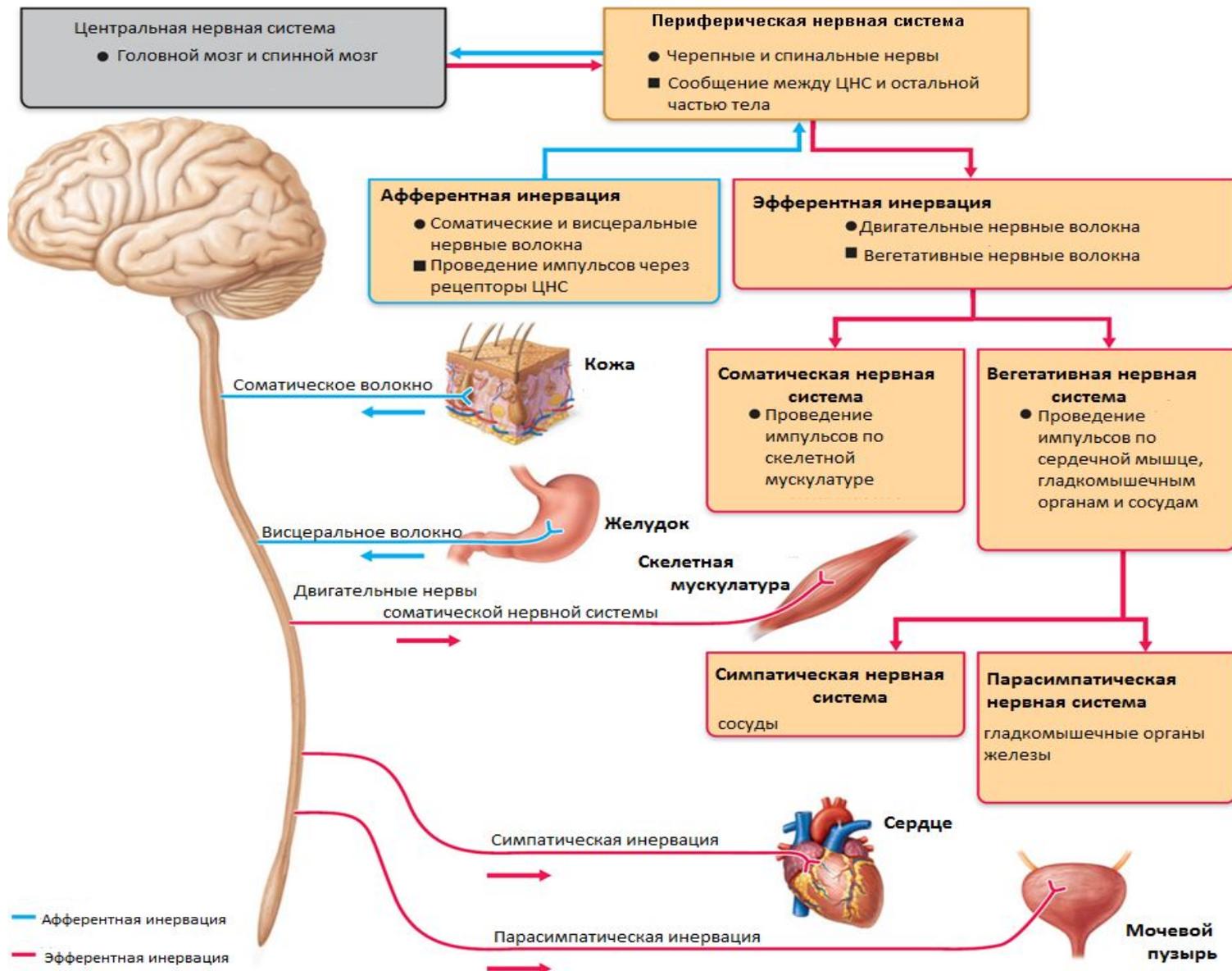


**Средства, влияющие
на периферическую нервную систему.**

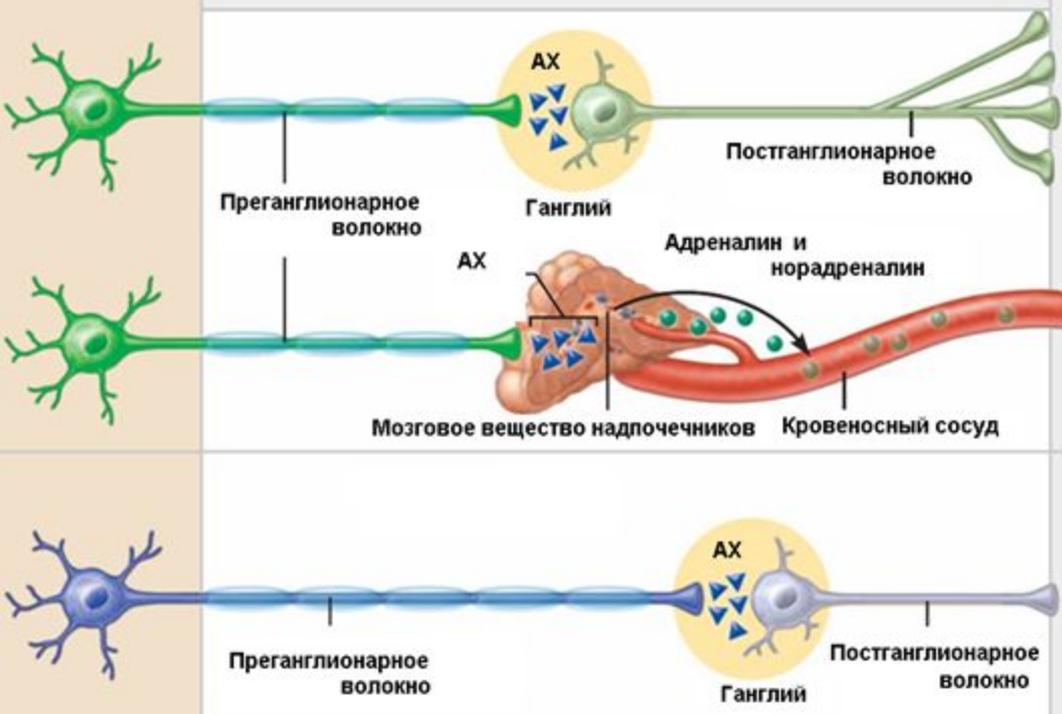
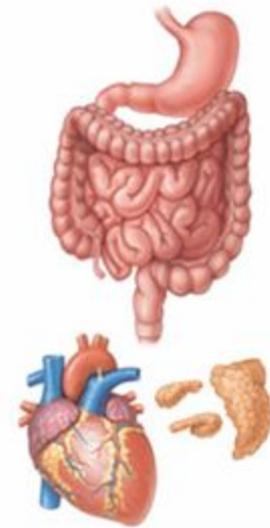
**Холиномиметики.
Ингибиторы холинэстеразы.
Реактиваторы холинэстеразы**

Барнаул, 2012

Организация нервной системы



Строение периферических нервов

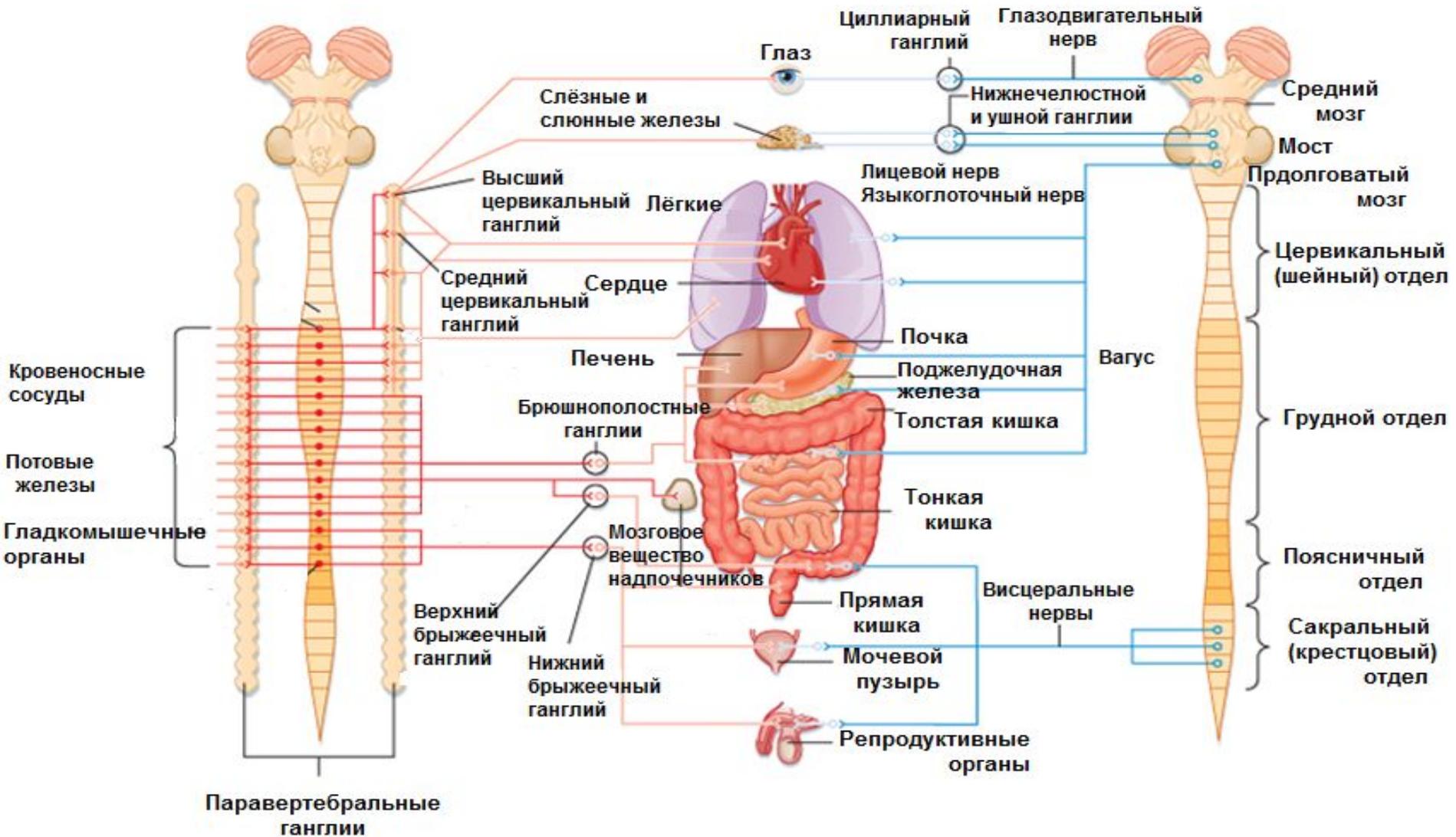
			МЕДИАТОР	ИНЕРВИРУЕМЫЙ ОРГАН	ЭФФЕКТ
СОМАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА		Один нейрон от ЦНС до иннервируемого органа	АХ	 Скелетная мускулатура	+
		Аксон (соматическое нервное волокно)			
ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА		Два нейрона, объединяющих ЦНС и иннервируемый орган	НА		+ -
		<p>Преганглионарное волокно</p> <p>Ганглий</p> <p>Постганглионарное волокно</p> <p>АХ</p> <p>Адреналин и норадреналин</p> <p>Мозговое вещество надпочечников</p> <p>Кровеносный сосуд</p>			
		<p>Преганглионарное волокно</p> <p>Ганглий</p> <p>Постганглионарное волокно</p> <p>АХ</p>	АХ	Гладкомышечные органы, железы, сердечная мышца	

▲ Ацетилхолин (АХ) ● Норадреналин (НА)

Анатомия симпатической и парасимпатической НС

Симпатическая НС

Парасимпатическая НС



Физиологический антагонизм симпатической и парасимпатической НС

Эффекты симпатической НС
доминируют в стрессовых
условиях, а также в дневное
время суток, в период
физических нагрузок
и занятий спортом!

Эффекты парасимпатической НС
доминируют в относительно
стационарных условиях,
ночью (во время сна) и утром.

Организация холинергического синапса

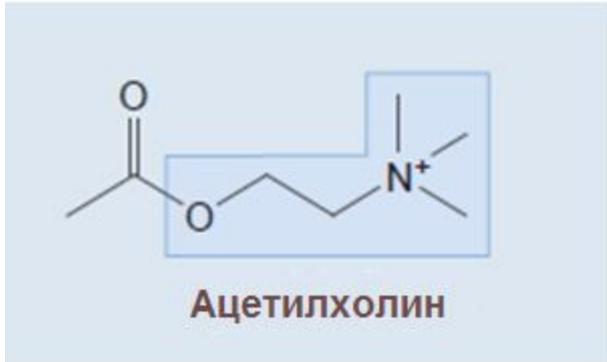


За счет холинергических синапсов осуществляется нервная передача в:

- скелетных мышцах;
- симпатических ганглиях;
- парасимпатических ганглиях;
- тканях-мишенях иннервируемых органов парасимпатической нервной системы.

АЦЕТИЛХОЛИН является медиатором **ПАРАСИМПАТИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ!!!**

Синтез медиатора ацетилхолина



Синтез медиатора осуществляется в цитоплазме синаптической бляшки холинергического синапса с последующей «упаковкой» его в везикулы.

Источники аминоспирта холина:

- 1 Деградация АХ в синаптической щели с участием ацетилхолин-эстеразы, АХЭ (35-50%);
- 2 Деградация фосфатидилхолина под действием фосфолипазы D.

Источники Ацетил-СоА:

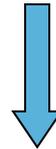
- 1 Гликолиз (из пирувата с участием пируват-дегидрогеназы);
- 2 Гипотетически: из цитрата (выделяющегося из митохондрий) под действием цитрат-лиазы;



Метаболизм медиатора ацетилхолина

Осуществляется в синаптической щели холинергического синапса с участием мембраносвязанного фермента – ацетилхолинэстеразы.

Ацетилхолин



Ацетилхолинэстераза (АХЭ)

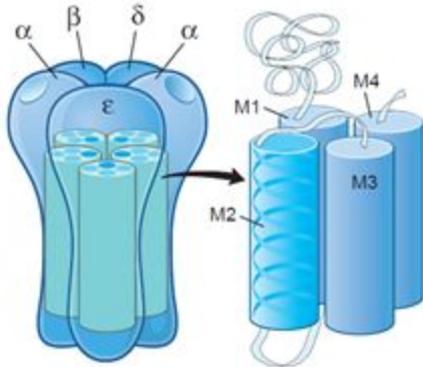
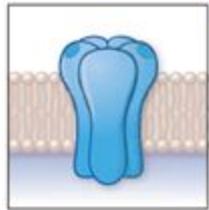
Холин + Уксусная кислота

Рецепторы ацетилхолина

- интегральные мембранные протеины, запускающие внутриклеточные сигнальные каскады в ответ на действие медиатора ацетилхолина и его миметиков.

Никотиновые рецепторы (Н-холинорецепторы)

- **ионотропные** рецепторы, принадлежащие к семейству лиганд-управляемых ионных каналов для одновалентных ионов (Na и K).

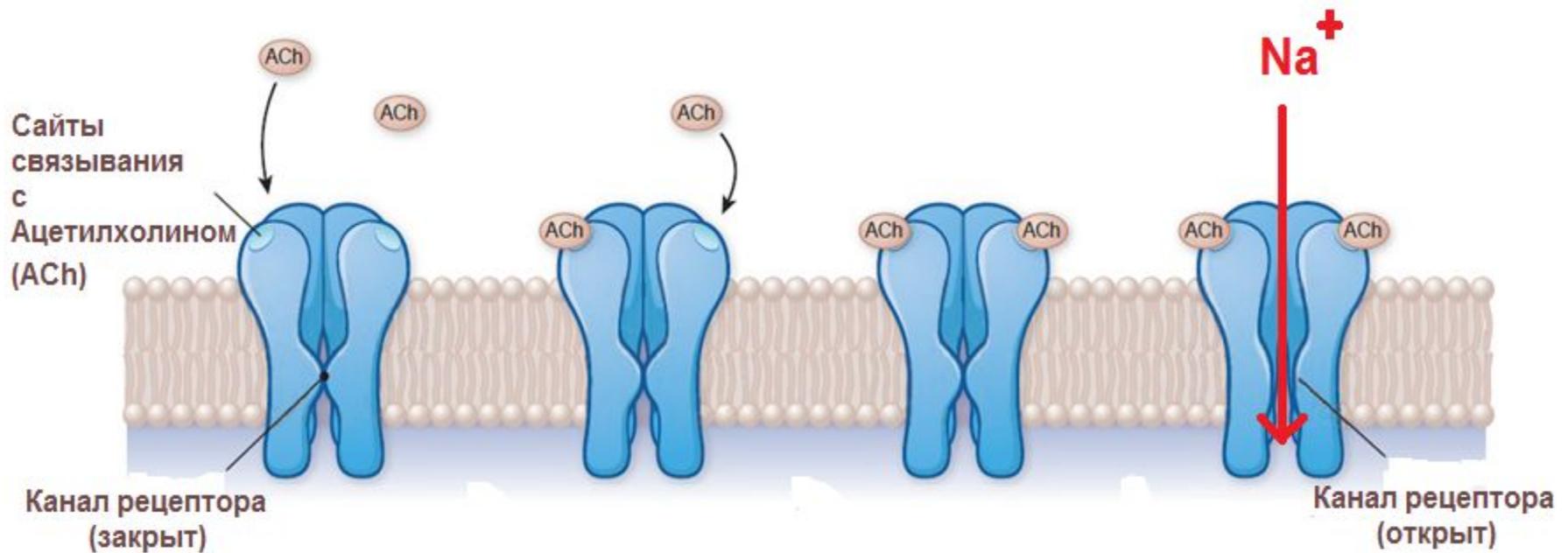


Естественным лигандом для Н-холинорецепторов является медиатор ацетилхолин.

Представляют собой пентамеры, состоящие из 5 субъединиц: **α, β, γ, δ, ε**.

Субъединицы nAChR					
Нейронального типа					Мышечного типа
I	II	III			IV
		1	2	3	
α9, α10	α7, α8	α2, α3, α4, α6	β2, β4	α5, β3	α1, β1, γ, δ, ε

Механизм внутриклеточной сигнализации, ассоциированный с активацией Н-холинорецепторов

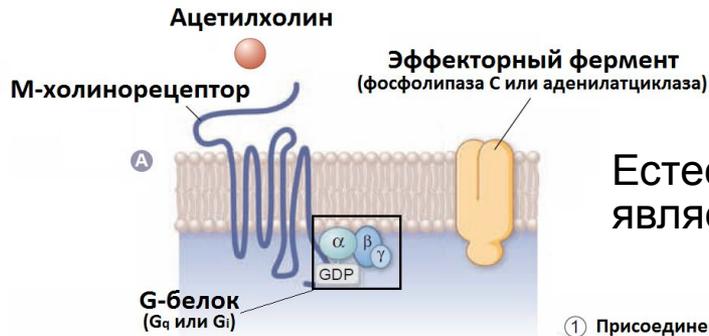


Типы и локализация Н-холинорецепторов

Тип	Локализация	Эффект	Агонист	Антагонист
<i>Н-холинорецепторы мышечного типа (Н_м)</i>				
Н_м $(\alpha 1)_2 \beta 1 \delta \epsilon$ или $(\alpha 1)_2 \beta 1 \delta \gamma$	Нейромышечный синапс	Возбуждающий постсинаптический потенциал (EPSP)	Карбахол Суксаметоний	α -бунгаротоксин α -колотоксин Тубокурарин (и др.)
<i>Н-холинорецепторы нейронального типа (Н_н)</i>				
Н_н ганглионарного типа $(\alpha 3)_2 (\beta 4)_3$	Вегетативные ганглии	Возбуждающий постсинаптический потенциал (EPSP)	Никотин Карбахол	Гексаметоний (и др.) Ибогаин Мекамиламин
Гетеродимерные Н_н ЦНС-типа $(\alpha 4)_2 (\beta 2)_3$	Головной мозг, каротидные клубочки	Возбуждающий пост- и пре- синаптический потенциал	Никотин Цитизин Варениклин	α -колотоксин Мекамиламин
Прочие гетеродимерные Н_н ЦНС-типа $(\alpha 3)_2 (\beta 4)_3$	Головной мозг, каротидные клубочки	Возбуждающий пост- и пре- синаптический потенциал	Никотин Эпibatидин Цитизин	Гексаметоний (и др.) Тубокурарин (и др.) Мекамиламин
Гомомерные Н_н ЦНС-типа $(\alpha 7)_5$	Головной мозг	Возбуждающий пост- и пре- синаптический потенциал, обусловленный входом Са	Эпibatидин Варениклин	α -бунгаротоксин Мекамиламин Мемантин

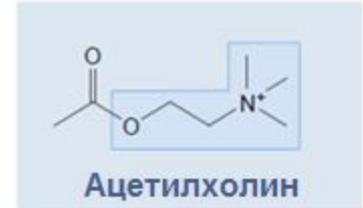
Мускариновые рецепторы (М-холинорецепторы)

- интегральные мембранные протеины, относящиеся к суперсемейству «серпантинных» (7ТМ) рецепторов, ассоциированных с G-белком.



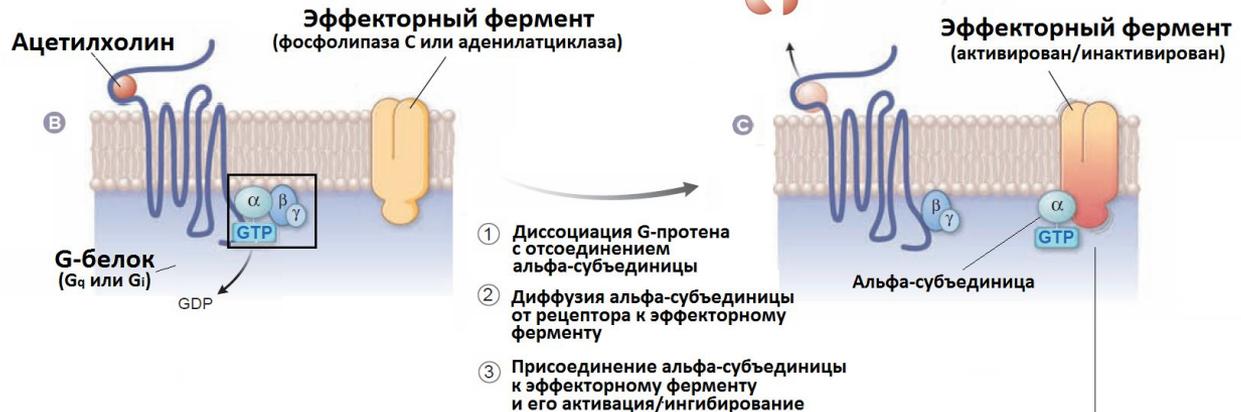
Естественным лигандом М-рецепторов является медиатор ацетилхолин.

- 1 Присоединение ацетилхолина
- 2 Присоединение GTP к G-протеину
- 3 Активация G-протеина



Гидролиз ацетилхолина с участием АХЭ

Связывание лиганда с рецептором приводит к активации/ингибированию эффекторного фермента и накоплению/снижению уровня внутриклеточных вторичных мессенджеров.

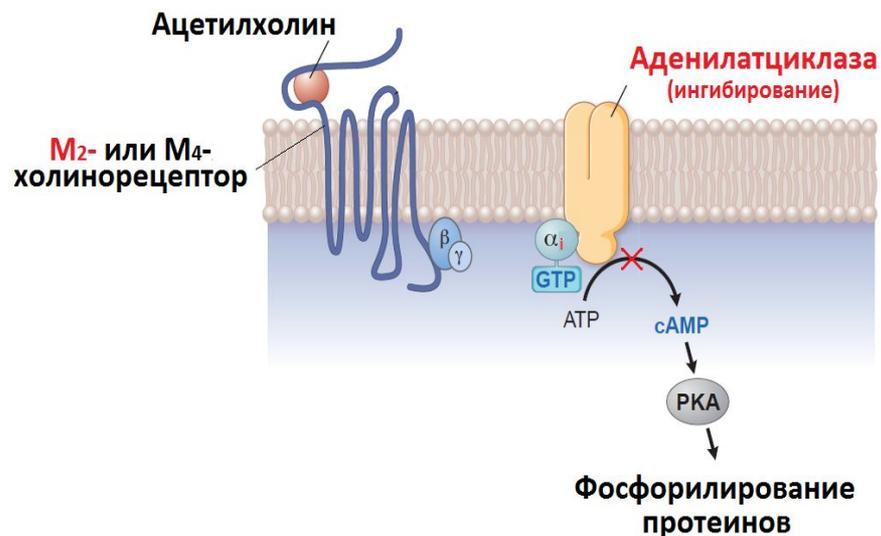
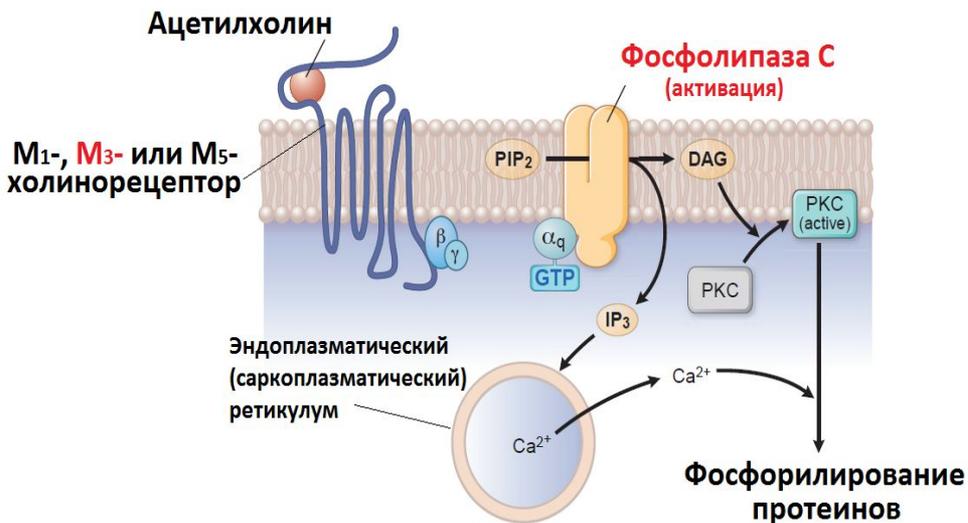


Накопление/снижение уровня вторичных мессенджеров в цитоплазме

M-холинорецепторы. Типы и локализация

Тип	Сигнализация	Локализация	Функция	Агонисты	Антагонисты
M ₁	G _q	Вегетативные ганглии Слюнные железы и желудок ЦНС: кора, гиппокамп, стриатум, ганглии, таламус, glandулярные клетки	↓EPSP Секреция Память?	Карбахол Оксотреморин Ведаклидин Ксаномелин	Атропин Ипратропиум Пирензепин Телензепин
M ₂	G _i	Сердце (предсердия) ЦНС: ствол мозга, таламус, кора, гиппокамп, стриатум	↓AV-провод-ти, ↓сокр- ти предсердий ↓Выброса АХ, Анальгезия	Карбахол Бетанехол Оксотреморин	Атропин Ипратропиум
M ₃	Основные постсинаптические рецепторы! G _q – протеин	Гладкомышечные органы Сосуды: эндотелий Экзокринные и эндокринные железы Глаз: аккомодация, ВГД	Сокращение Выброс NO – релаксация сосудов Секреция ↓ВГД, миоз, спазм аккомодации	Карбахол Бетанехол Оксотреморин Пилокарпин	Атропин Ипратропиум Тиотропий Дарифенацин
M ₄	Ингибиторные ауторецепторы! G _i	ЦНС: стриатум, кора, гиппокамп	↓Выброса АХ Увеличение базальной и дофамин- стимулированной локомоции	Карбахол Оксотреморин	Атропин Ипратропиум Тропикамид Химбацин
M ₅	G _q	ЦНС: substantia nigra	Стимуляция выброса дофамина	Карбахол Оксотреморин Миламелин Сабкомелин	Атропин Ипратропиум Ксаномелин

Механизмы внутриклеточной сигнализации, ассоциированные с активацией М-холинорецепторов



Эффекты медиатора ацетилхолина в отношении иннервируемых органов, а также фармакологические свойства холиномиметиков/холинолитиков обусловлены главным образом их влиянием на М₃-холинорецепторы!!!

Основные физиологические эффекты парасимпатической нервной системы

Органы	Рецептор	Эффект
Глаз		
Круговая мышца радужки Цилиарная мышца	M ₃	Сокращение Сокращение (спазм аккомодации, ближнее видение)
Сердце		
SA- и AV-узлы Сократимость	M ₂	Замедление проведения Уменьшение сократимости предсердий
Сосуды (артериолы)		
Эндотелий	M ₃	Выброс EDRF
Дыхательная система		
Гладкомышечные стенки бронхов	M ₃	Сокращение
Желудочно-кишечный тракт		
Гладкомышечные стенки желудка и кишечника	M ₃	Сокращение
Сфинктеры	M ₃	Расслабление
Секреторные клетки ЖКТ	M ₃	Стимуляция секреции желудка и кишечника
Экзокринные железы		
Слюнные, потовые, сальные, слезные и др. железы	M ₃	Стимуляция секреции
Мочеполовая система		
Стенки мочевого пузыря	M ₃	Сокращение
Сфинктер мочевого пузыря	M ₃	Расслабление
Матка	M ₃	Сокращение
Пенис	M ₃	Эрекция (но не эякуляция)

Холинергические средства. Классификация

- это лекарственные средства, влияющие на холинергическую передачу.

- Холинергические средства

- Холиномиметики

- Прямые

- Неселективные,

- М-, Н-холиномиметики

- Селективные

- холиномиметики

- М-холиномиметики

- Н-холиномиметики

- Непрямые, или

- ингибиторы АХЭ

- Обратимые

- Необратимые

- Холинолитики

- Прямые, или

- холиноблокаторы

- Непрямые

Неселективные холиномиметики, или М-, Н-холиномиметики



В настоящее время **ацетилхолин** утратил свое значение в клинической практике!

Карбахолин, в отличие от ацетилхолина устойчив к действию ацетилхолинэстеразы (АХЭ)!

Метахолин в РФ не зарегистрирован!

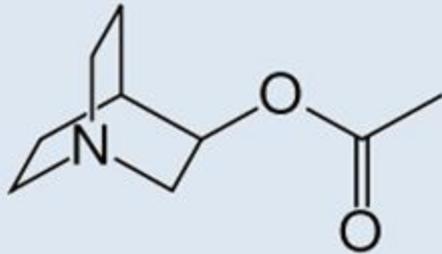
Показания к применению:

- Атония гладкомышечных органов (мочевого пузыря, кишечника, в т.ч. постоперационные);
- Закрытоугольная глаукома;
- Спазм артерий сетчатки;
- Спазм периферических сосудов;
- Эндартериит (воспалении внутренней оболочки артерий);
- При проведении фармакологических и физиологических исследований.

Побочные эффекты М- и Н-холиномиметиков

- Спазмы гладкомышечных органов (колики);
- Бронхоспазм;
- Гиперсаливация;
- Увеличение секреции HCl;
- Брадикардия;
- Тошнота, рвота.

Селективные холиномиметики. М-холиномиметики. Ацеклидин



Ацеклидин

Глаукостат, Глаунорм

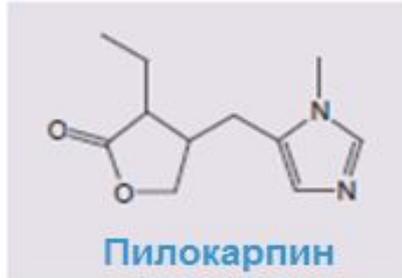
Незарегистрированные в РФ:

- Бетанехол (Урехолин, Урокарб);
- Оксотреморин.

Показания к применению:

- Атония гладкомышечных органов (мочевого пузыря, кишечника, в т.ч. постоперационные);
- Закротоугольная глаукома;
- Ксеростомия (болезнь Шегрена);
- Атрофия зрительного нерва;
- Кровоизлияния в стекловидное тело.

Селективные холиномиметики.
М-холиномиметики. Пилокарпина гидрохлорид



Пилокарпин - алкалоид, выделяемый из листьев растения *Pilocarpus pinnatifolius* Jahorandi, произрастающего в Бразилии.

Торговые названия:
Пилокарпина гидрохлорид
Пилотимол®
Фотил®
Офтан® Пилокарпин

Пилокарпина гидрохлорид в настоящее время применяется, главным образом, в офтальмологии!

Показания к применению:

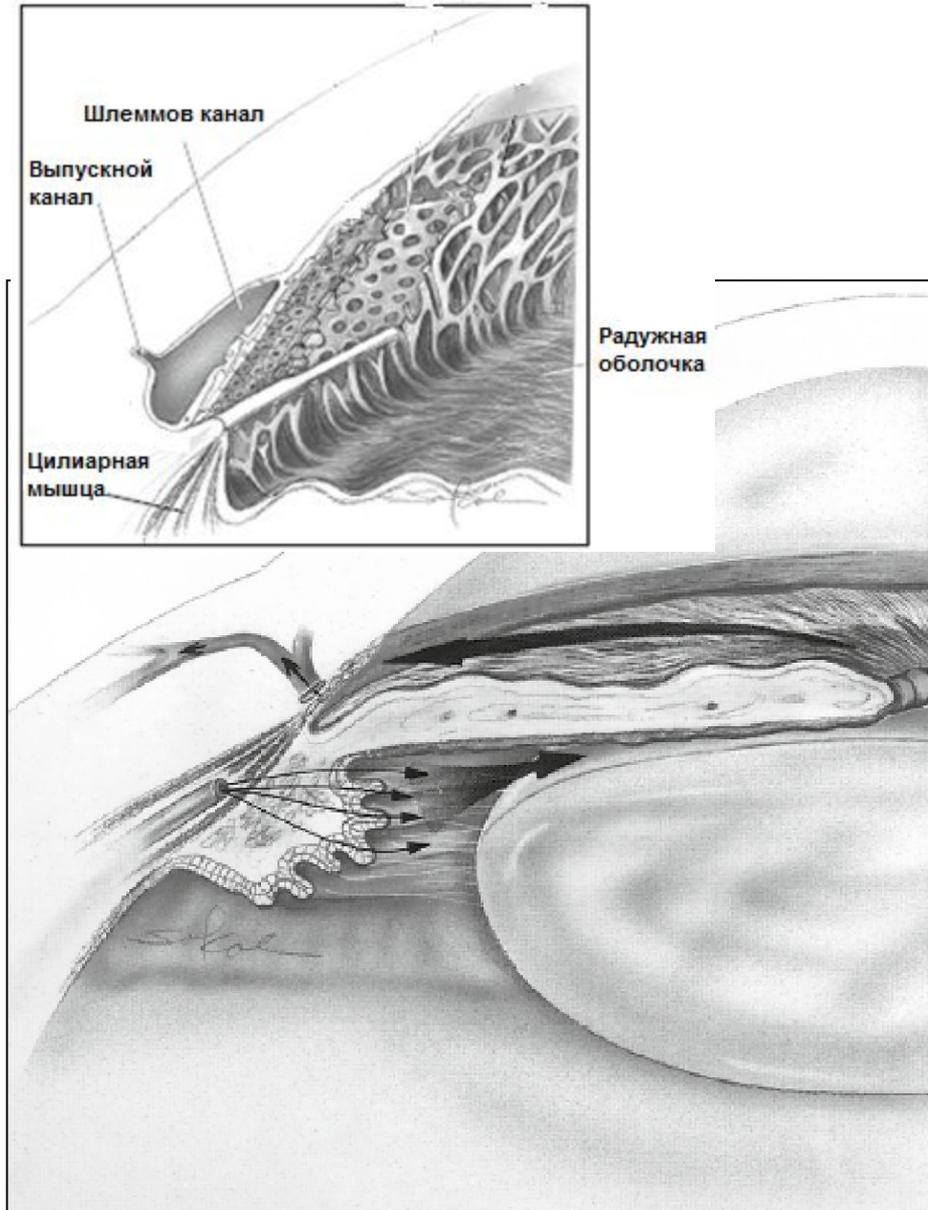
- Глаукома;
- Тромбоз центральной вены сетчатки;
- Острая непроходимость артерий сетчатки;
- Кровоизлияния в стекловидное тело;
- Устранение мидриатического действия атропина, гоматропина, скополамина.



Pilocarpus pinnatifolius
Пилокарпус перистолистный

Селективные холиномиметики. М-холиномиметики.

Эффекты М-холиномиметиков на глаз



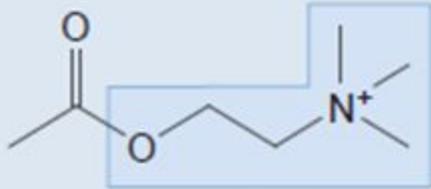
- 1 Индуцируют сокращение круговой мышцы радужки (M3), в результате:
 - Миоз;
 - Увеличение оттока ВГЖ и снижение ВГД;
- 2 Индуцируют сокращение цилиарной мышцы - спазм аккомодации

Селективные холиномиметики. М-холиномиметики.

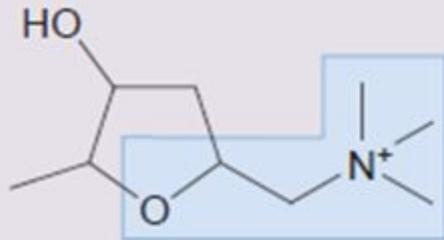
Побочные эффекты М-холиномиметиков

- Гиперсаливация;
- Повышенное потоотделение;
- Колики;
- Диарея;
- Учащение мочеиспускания;
- Брадикардия;
- Бронхоспазм;
- Миопия;
- Нечеткость зрения, нарушение сумеречного зрения;
- Спазм аккомодации.

Токсикология мускарина



Ацетилхолин



Мускарин



Мухомор красный
Amanita muscaria

С симптомами отравления этим видом грибов нередко госпитализируются следующие лица: дети, грибники с недостаточным опытом и «любители нестандартных острых ощущений».

Токсикология мускарина. Клинические признаки отравления

- Саливация;
- Повышенное потоотделение;
- Рвота;
- Понос;
- Брадикардия;
- Сужение зрачков;
- Нарушение зрения;
- Усиление перистальтики ЖКТ;
- В тяжёлых случаях наступают бред,
галлюцинации,
коллапс,
нарушения дыхания,
отёк лёгких.

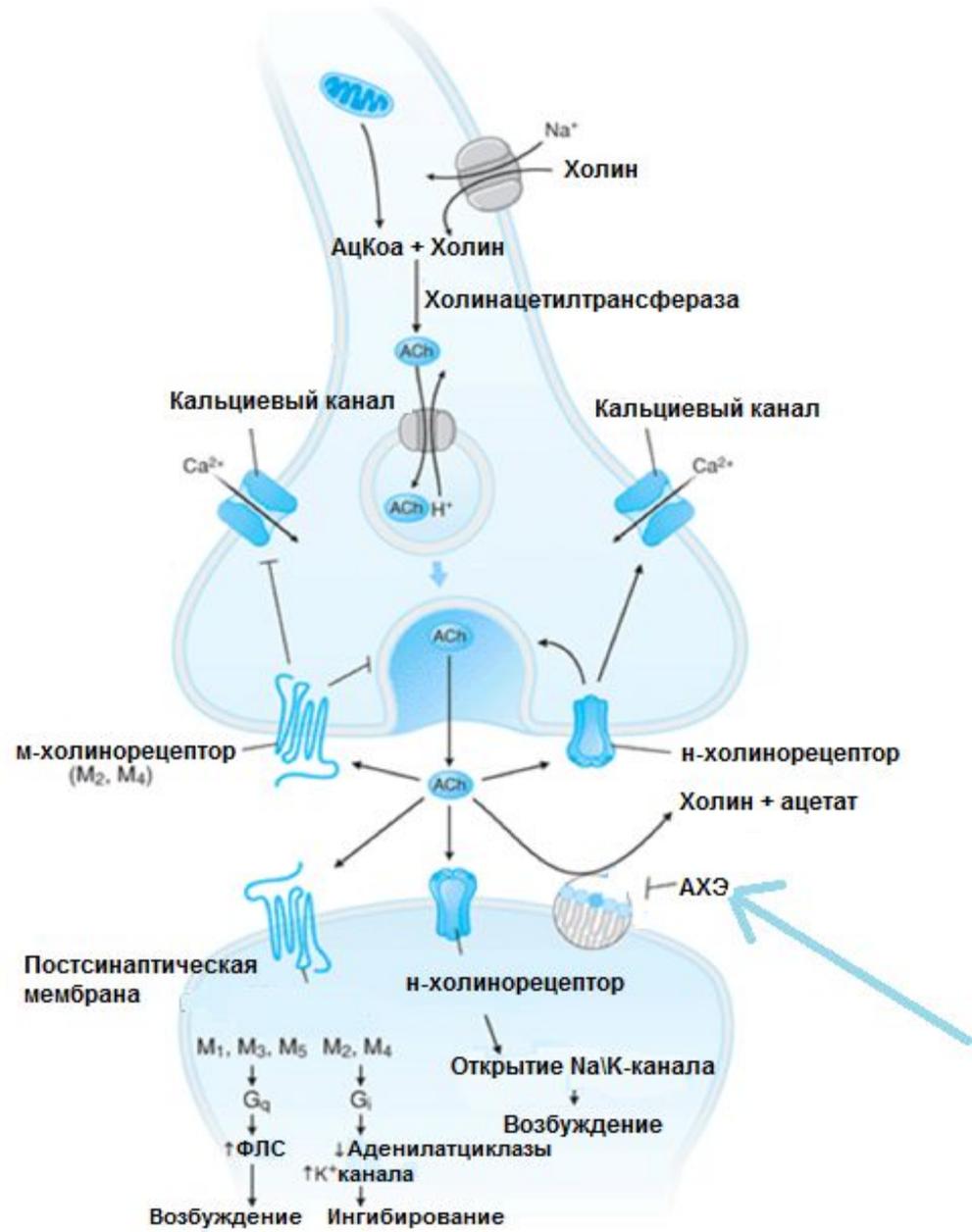
Токсикология мускарина. Фармакотерапия отравления мускарином

- Промывание ЖКТ;
- Адсорбирующие средства;
- Слабительные средства;
- **Антидот – атропин;**
- Бронхолитические средства;
- Аналептики.

Непрямые холиномиметики, или ингибиторы АХЭ

- группа лекарственных веществ, тормозящих активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) - фермента, расщепляющего медиатор ацетилхолин в холинергических синапсах.

Фармакологические эффекты ингибиторов АХЭ обусловлены накоплением медиатора ацетилхолина в синаптической щели и стимуляцией им М- и Н-холинорецепторов!!!



Холинэстеразы

- Семейство энзимов, катализирующих гидролиз нейротрансмиттера ацетилхолина до аминок спирта холина и ацетата.

Выделяют 2 типа холинэстераз:

- **Ацетилхолинэстераз (АХЭ)**, или ацетилхолин-ацетилгидролаза:
гидролиз сложных эфиров с короткими ацильными фрагментами,
в том числе медиатор ацетилхолин;
- **Псевдохолинэстераза (ВuChE)**, или **бутирилхолинэстераза**, или сывороточная холинэстераза, или ацетилхолин-ацилгидролаза (в плазме крови, печени, сердце, легких):
гидролиз эфиров с длинными алифатическими и/или ароматическими фрагментами;

**N.B. ВuChE участвует в метаболизме ряда ЛВ:
сукцинилхолин, мивакурий, прокаин, кокаин, пропанидид!!!**

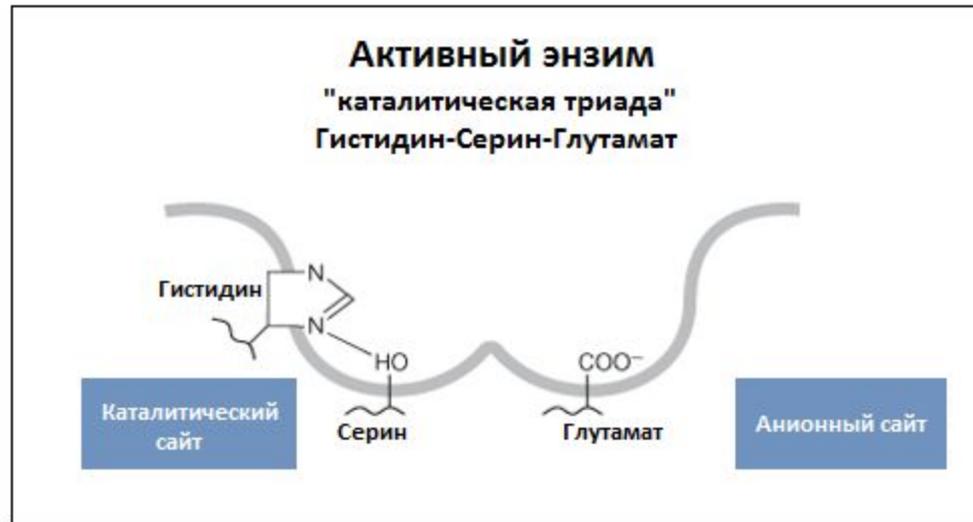
Ацетилхолинэстераза (AChE)

AChE кодируется одним геном, но в ходе альтернативного сплайсинга мРНК и посттранскрипционных изменений каталитических и структурных субъединиц образуются **три изоформы AChE**;

Изоформы ацетилхолинэстеразы

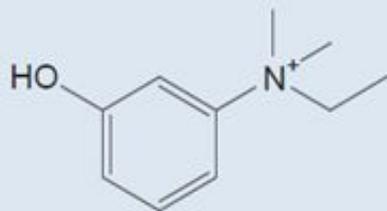
Изоформа	Локализация	Особенности
Основная изоформа! AChET , гидрофильная	ЦНС	Экспрессируется в симметричной форме, связанной с пролин-богатым мембранным анкером (связкой), PRiMA1
	Скелетно-мышечные синапсы и др.ткани	Экспрессируется в ассиметричной форме, связанной с коллаген-подобной молекулой, CoLQ (мутация гена, кодирующего CoLQ ассоциирована с дефицитом фермента!)
AChEH , эритроцитарная	Эритроциты	Ассоциирована с фосфоинозитидом мембраны, GPI
AChER	Гипотетически!!! Экспрессируется при стрессе и воспалении	

Молекулярная организация активного центра ацетилхолинэстеразы (АХЭ)



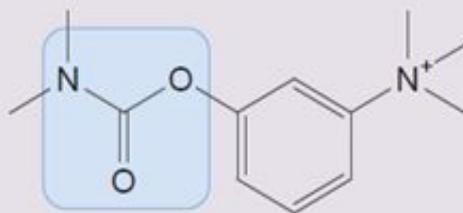
Классификация ингибиторов АХЭ по химическому строению

Простые спирты

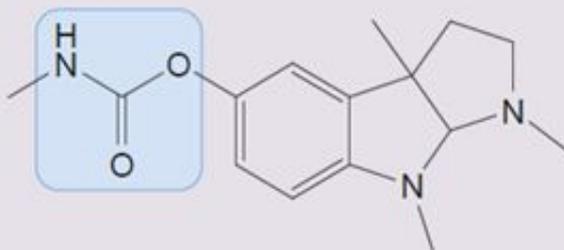


Эдрофоний

Карбаматы

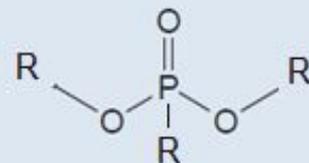


Неостигмин



Физостигмин

Фосфоорганические соединения



Фосфакол
Армин

Классификация ингибиторов АХЭ по сайту связывания в активном центре энзима

- 1) Ингибиторы анионного центра:
Эдрофоний-хлорид (Тензилон)
- 2) Ингибиторы катионного (эстеразного) центра:
Армин
Фосфакол (Парооксон)
И др. фосфоорганические соединения
- 3) Ингибиторы обоих центров:
Неостигмина метилсульфат (Прозерин)
Галантамина гидробромид (Реминил, Нивалин)
Физостигмина салицилат (Эзерина салицилат)
Дистигмина бромид (Убретид)

Классификация антихолинэстеразных средств по характеру химической связи с АХЭ и обратимости/необратимости действия

Обратимые (нековалентные) ингибиторы АХЭ:

Галантамина гидробромид (Реминил, Нивалин)

Эзерина салицилат (Физостигмина салицилат)

Пиридостигмина бромид (Калимин)

Дистигмина бромид (Убретид)

Неостигмина метилсульфат (Прозерин)

Аминостигмин

Ипидакрин (Нейромидин, Аксамон)

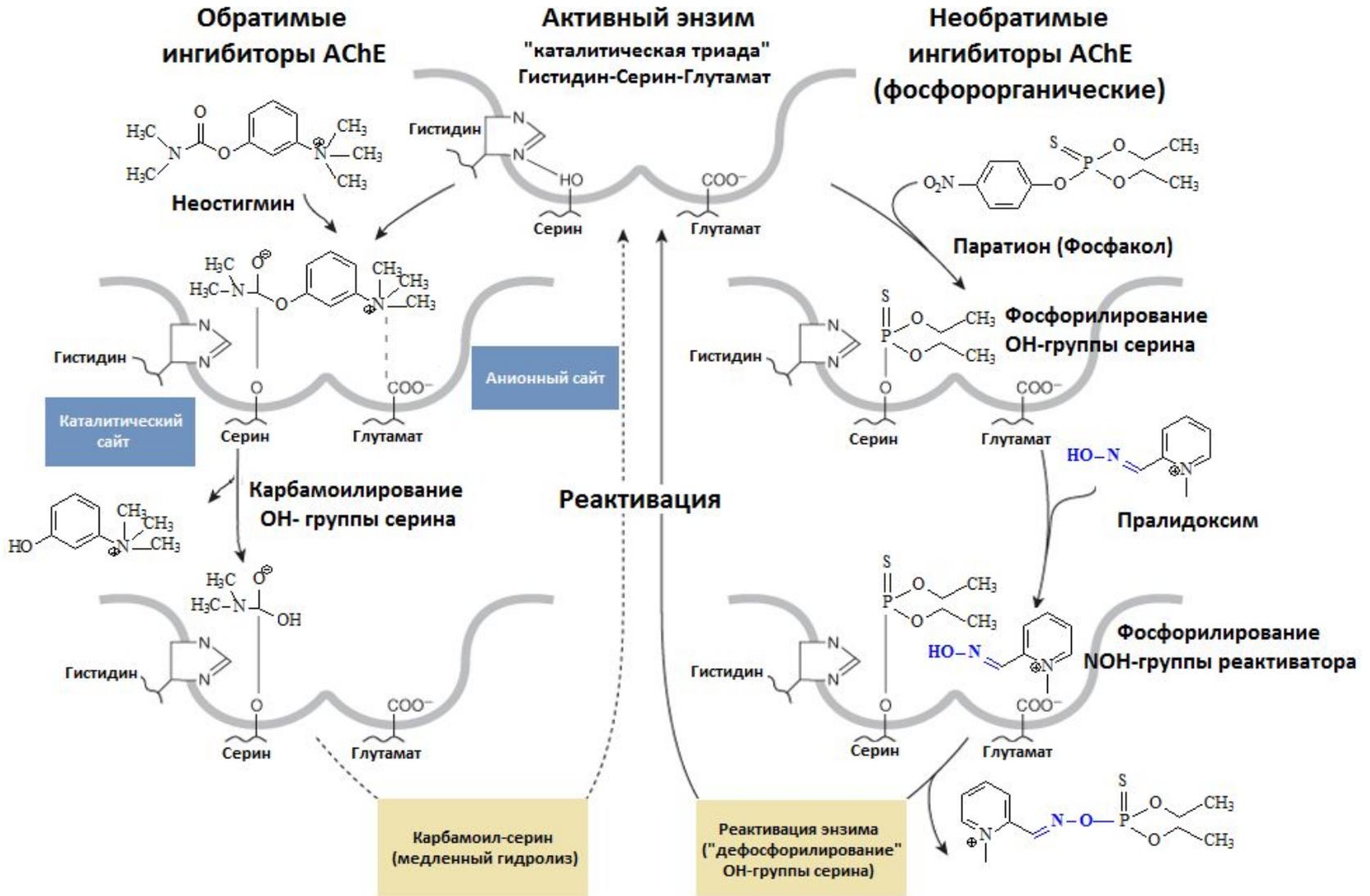
Эдрофоний (Тензилон)

Необратимые ингибиторы АХЭ:

Параоксон (Фосфакол)

Армин

Молекулярный механизм действия антихолинэстеразных средств



Фармакологические эффекты ингибиторов АХЭ

- Брадикардия (M2);
- Замедление AV-проводимости (M2) в миокарде (вплоть до AV-блокады);
- Миоз (M3);
- Снижение ВГД (за счет усиления оттока ВГЖ);
- Спазм аккомодации (M3 в цилиарной мышце);
- Расширение кровеносных сосудов (M3 в эндотелии сосудов);
- Повышение тонуса гладкомышечных органов;
- Усиление передачи возбуждения в вегетативных ганглиях (как следствие, значительное повышение силы сокращения скелетных мышц), а при увеличении терапевтической дозы – ослабление (Нм).

Показания для применения препаратов ингибиторов АХЭ

- Закрытоугольная глаукома;
- Атония кишечника (в т.ч. постоперационная);
- Атония мочевого пузыря(в т.ч. постоперационная);
- Передозировка антидеполяризирующими миорелаксантами (как антидоты!);
- Передозировка М-холиноблокаторами;
- Myasthenia gravis;
- Болезнь Альцгеймера.

Myasthenia gravis

Миастения гравис – приобретенное аутоиммунное заболевание, при котором в организме образуются антитела и т-лимфоциты, блокирующие передачу нервного импульса от нерва к мышце, в результате чего развивается мышечная слабость.

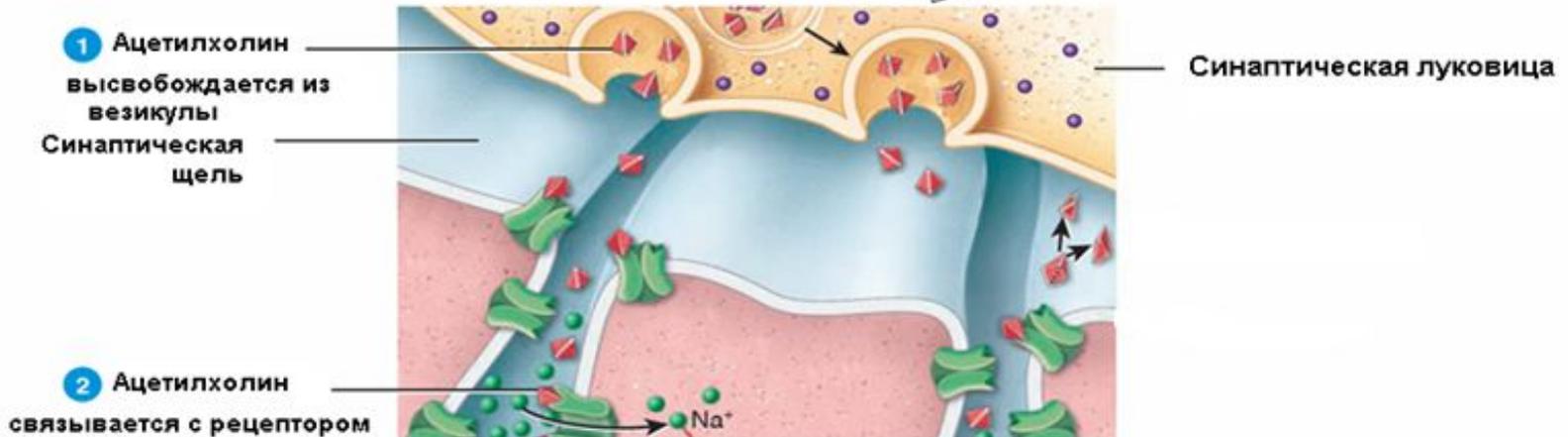
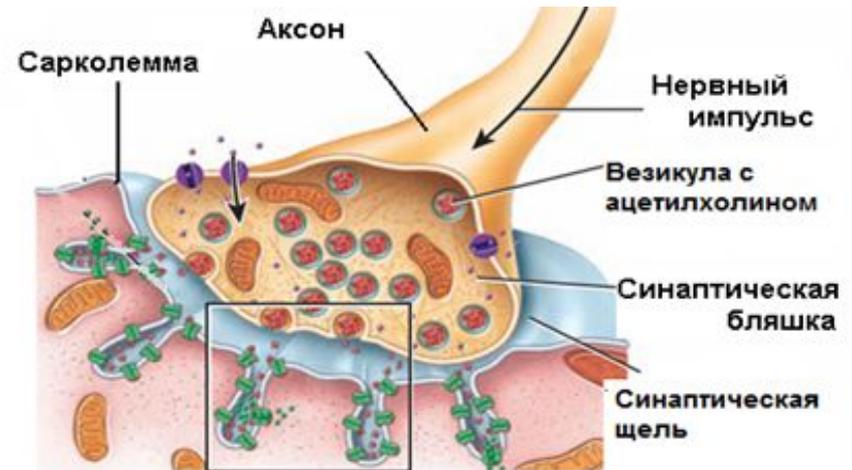


рис. Нейромышечное соединение

Myasthenia gravis. Клинические признаки

Симптомы:

- Опущение век;
- Двоение в глазах (диплопия);
- Потеря нормальной лицевой мимики;
- Трудности при глотании, разговоре и дыхании;
- Слабость в руках и ногах.

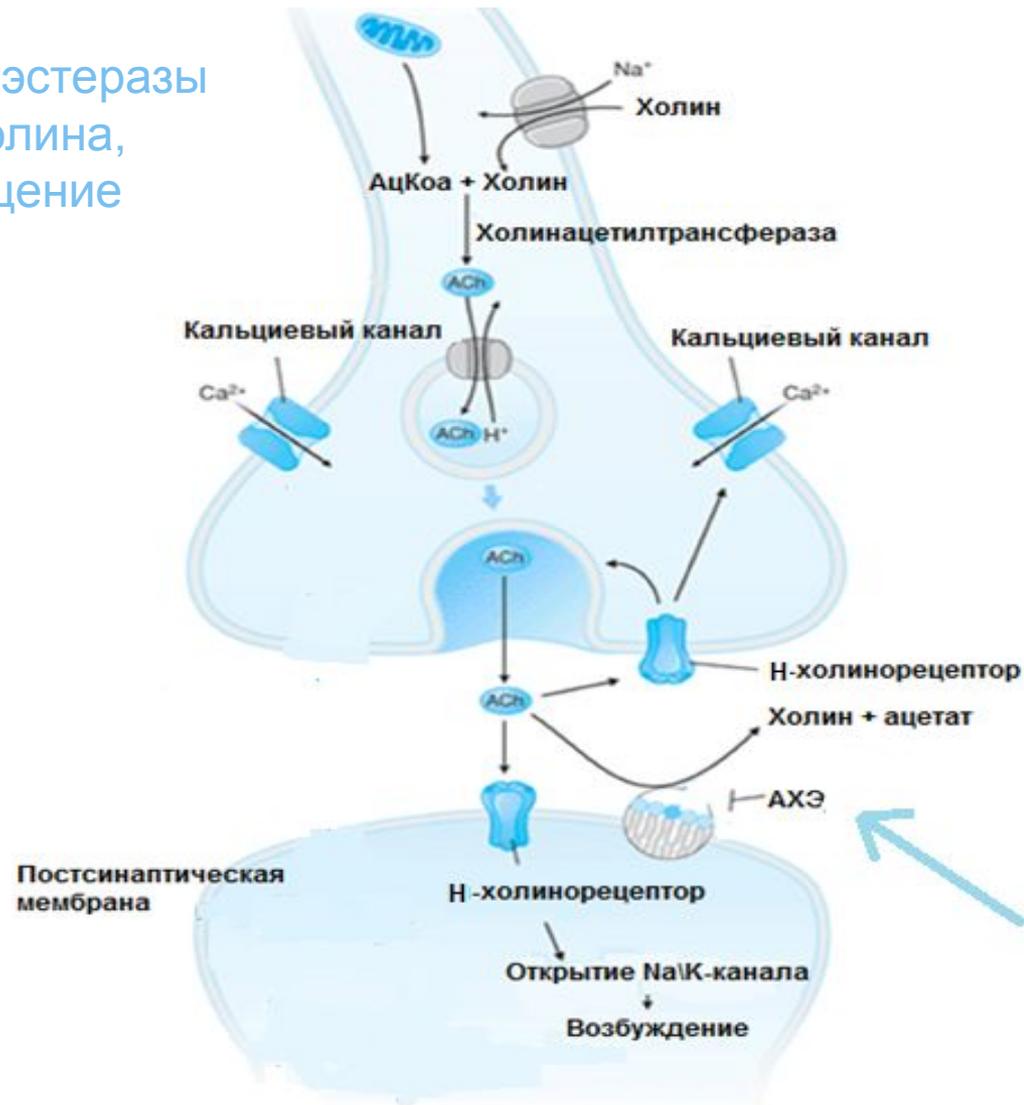


Симптомы усиливаются в течение дня, а на фоне отдыха облегчаются.

Myasthenia gravis.

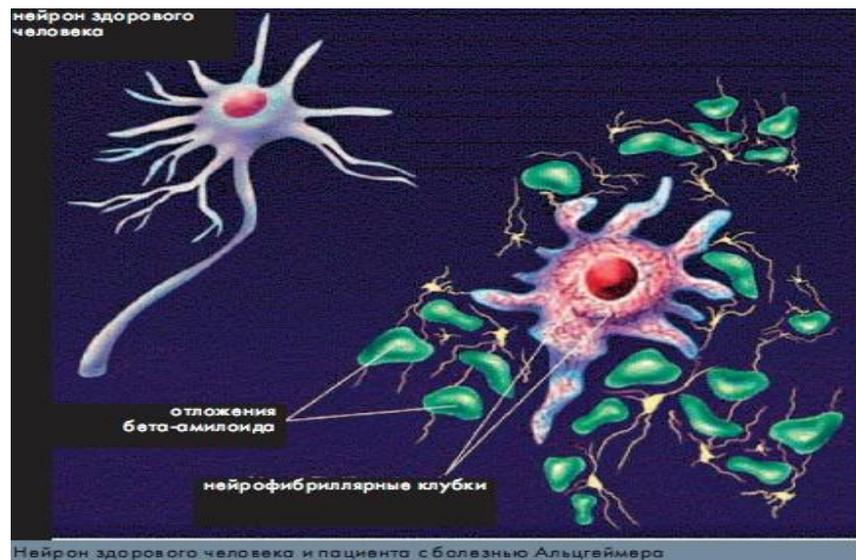
Фармакологический эффект ингибиторов АХЭ

Ингибирование уровня ацетилхолинэстеразы приводит к накоплению ацетилхолина, который будет вызывать прекращение миорелаксации!



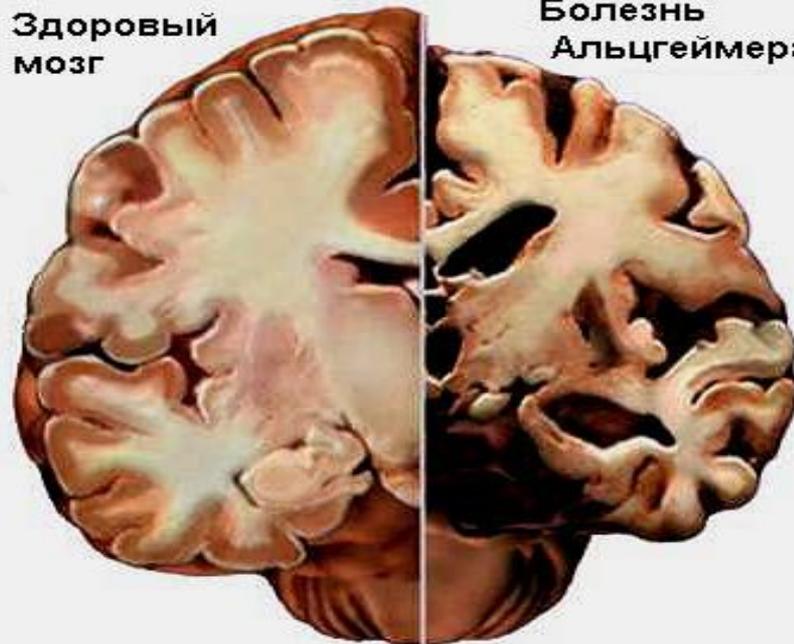
Болезнь Альцгеймера

- хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, возникающее вследствие избыточного производства или аккумуляции в клетках мозга специфического белка (бета-амилоида), что приводит к некрозу нейронов и снижению пула холинергических нейронов.



Здоровый мозг

Болезнь Альцгеймера



Болезнь Альцгеймера. Клинические признаки

- Амнестическая дезориентировка;
- Утрата приобретенного в жизни опыт;
- Слабоумие;
- Слабость оптического внимания;
- Логорея (неудержимое словоизвержение);
- Расстройство словообразования;
- Слуховые и зрительные галлюцинации;
- Состояния спутанности;
- Изолированные расстройства походки;
- Насильственные гримасы плача и смех;
- Эндокринные нарушения.

Болезнь Альцгеймера. Препараты ингибиторов АХЭ

Антихолинэстеразные препараты I-го поколения:

- Галантамина гидробромид (Реминил, Нивалин)
- Такрин (Когнекс)
- Ривастигмин (Экселон)

Антихолинэстеразные препараты II-го поколения:

- Ипидакрин (Нейромидин, Аксамон)
- Донепезил (Арисепт, Яснал)

Болезнь Альцгеймера.

Препараты различных фармакологических групп

Препараты:

- **Луцетам** (Пирацетам, Ноотропил) – ноотропное средство
- **Церебролизин** – ноотропное средство
- **Пиразидол** (Пирлиндол) - антидепрессант
- **Юмекс** (Селегелин) – ингибитор МАО
- **Карнитетин** (Ацетилкарнитин) - метаболическое средство

Побочные эффекты препаратов ингибиторов АХЭ

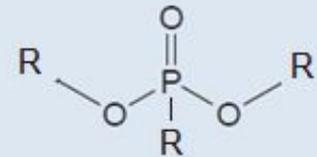
- Спазм аккомодации;
- Брадикардия;
- Гиперсаливация;
- Тошнота, рвота;
- Учащение мочеиспускания;
- Колики;
- Диарея;
- Потливость;
- Бронхоспазм.

Токсикология веществ, ингибирующих АХЭ. Фосфоорганические соединения

Применение:

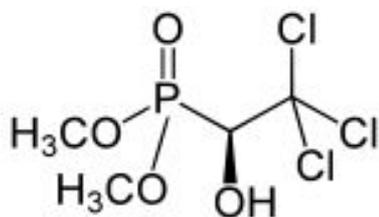
- С/х (инсектициды);
- Получение цветных и редких металлов в качестве комплексонов и экстрагентов;
- Борьба с коррозией и отложением солей в технологических водах;
- Присадки для смазочных масел и гидравлических жидкостей;
- БОВ.

Фосфоорганические
соединения

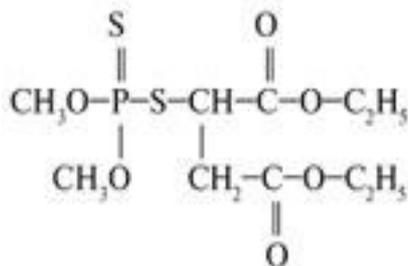


Токсикология веществ, ингибирующих АХЭ.
Фосфоорганические соединения.
Бытовые яды

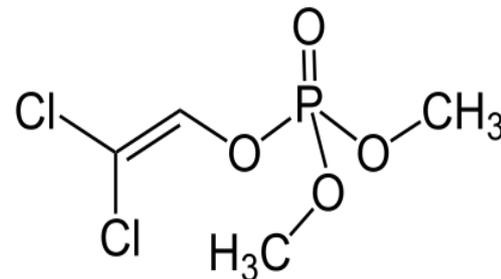
До 80% всех случаев госпитализации по поводу отравления бытовыми ядами приходится именно на ФОС!



Хлорофос



Карбофос



Дихлофос

Основная область применения инсектицидов – это борьба с вредными насекомыми на сельскохозяйственных полях и в садах. Однако определённый класс этих препаратов с успехом используются и в бытовых целях, например для уничтожения комаров в полевых условиях или защиты меха от моли.

Токсикология веществ, ингибирующих АХЭ. Фосфоорганические соединения. Боевые отравляющие вещества. Табун (GA)

- первый нейротоксический агент.

Был синтезирован случайно в январе 1936 г. немецким химиком Герхардом Шредером в ходе разработки органофосфорных инсектицидов с нейротоксическим действием.

К моменту окончания Второй мировой войны было произведено около 12500 тонн табуна, большая часть которого после победы над фашистской Германией была выброшена в море для нейтрализации.

1988: В течение двух дней в марте 1988 г. городок Халабджа в северном Ираке (70 тыс. человек), населенный этническими курдами, был подвержен химической бомбардировке (табун, зарин) со стороны иракской авиации. Погибло свыше 5 тыс. мирных граждан.

Токсикология веществ, ингибирующих АХЭ. Фосфоорганические соединения. Боевые отравляющие вещества. Зарин (GB)

Синтезирован в Германии в 1938 г. в ходе разработки высокотоксичных пестицидов.

Относится к группе нервно-паралитических отравляющих высокотоксичных веществ (ОВТВ).

Название сформировано по первым буквам фамилий разработчиков **S**chrader, **A**mbros, **R**üdiger и **V**an der **L**INde.

В середине 1939 г. Формула зарина была передана немецкой армии для производства оружия массового поражения в ходе военных действий.

Согласно данным Нацистская Германия располагала 500-1000 тоннами зарина.

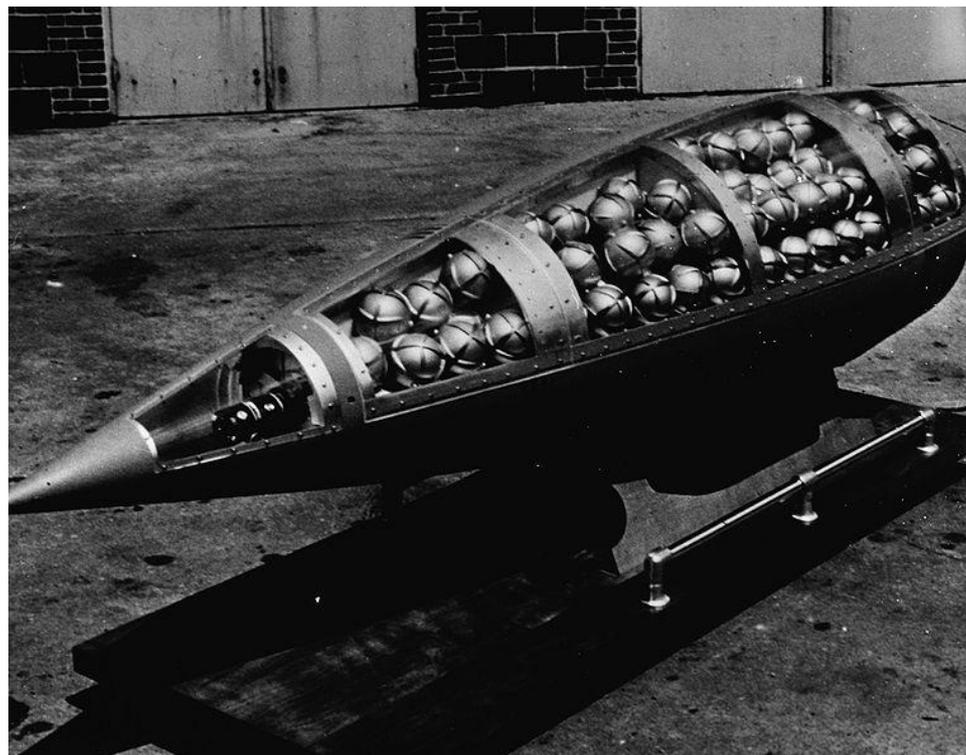


Фото: Боеголовка неуправляемой твердотопливной баллистической ракеты «Онест Джон». На вооружении США ракета «Онест Джон» состояла с 1953 до 1987 года. Оснащалась зарядами с ядерным, химическим (зарин) или биологическим оружием. Фото 1960 г.

Токсикология веществ, ингибирующих АХЭ.

Фосфоорганические соединения.

Боевые отравляющие вещества. Применение зарина

- 1980–1988: Ирано-иракская война. Ирак применил зарин против Ирана.
- 1988: В течение двух дней в марте 1988 г. городок Халабджа в северном Ираке (70 тыс. человек), населенный этническими курдами, был подвержен химической бомбардировке со стороны иракской авиации. Погибло свыше 5 тыс. мирных граждан.
- 1994: Адепты японской религиозной секты Аум Синрикё применяли зарин в нескольких убийствах (и попытках убийств). **Ночью 27 июня 1994 г. было осуществлено первое в мире применение химического оружия при террористической атаке против мирного населения**, когда члены секты выпустили зарин в центральном японском городе Мацумото. В результате «инцидента в Мацумото» погибли 7 человек и нанесен ущерб более 200 гражданам.
- **1995: Утром 20 марта 1995 г. 10 участников «Аум Синрикё» совершили газовую атаку на станции в токийском метро. В результате 12 человек погибли (по другим данным 27 человек), несколько десятков пострадали.**



Фото: Сёко Асахара – основатель Аум Синрикё, японской неорелигиозной организации. Был арестован в мае 1995 г. По обвинению в организации террористической атаки в токийском метро. В 2004 г. Японский суд признал Асахару виновным и приговорил его к смертной казни. В 2006 г. Верховный суд Японии отклонил последнюю апелляцию. В настоящий момент приговор в исполнение не приведён.

Токсикология веществ, ингибирующих АХЭ.
Фосфоорганические соединения.
Боевые отравляющие вещества.
Боевые отравляющие вещества. Зоман (GD)

- жидкость, имеющая по разным данным запах яблок, свежескошенного сена или камфоры.

Токсичнее зарина в 2,5 раза.

Был разработан в 1944 г. в Германии Рихардом Куном.

Большая часть информации о применении зомана до сих пор засекречена!

Токсикология веществ, ингибирующих АХЭ. Фосфоорганические соединения. Клинические симптомы отравления

Симптомы острого отравления ФОС:

- Миоз;
- Спазм аккомодации;
- Слезоточивость;
- Потоотделение;
- Гиперемия слизистых ВДП;
- Бронхоспазм, одышка;
- Гиперсаливация, тошнота, рвота;
- Спастические боли в животе, колики;
- Непроизвольные мочеиспускание и дефекация;
- Брадикардия, гипотония;
- Утомляемость и генерализованная мышечная слабость, фасцикуляции (вплоть до дыхательного паралича);
- Спутанность сознания, атаксия, невнятная речь;
- Генерализованные судороги;
- Угнетение рефлексов;
- Кома.

**Главная причина смерти :
паралич дыхания и тяжелые
нарушения гемодинамики!**

Токсикология веществ, ингибирующих АХЭ. Фосфоорганические соединения. Мероприятия при отравлении и фармакотерапия

**В соответствии с рекомендациями ВОЗ,
лечение должно быть начато незамедлительно!**

Рекомендовано:

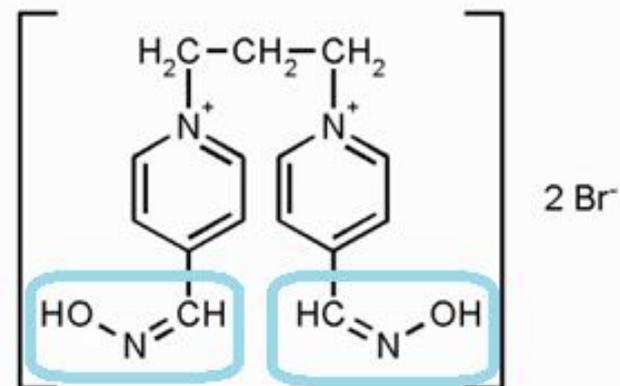
- Прекращение контакта с токсикантом;
- Поддержание проходимости дыхательных путей (отсасывание мокроты);
- ИВЛ;
- Ингаляция кислорода;
- Промывание желудка.

Фармакотерапия:

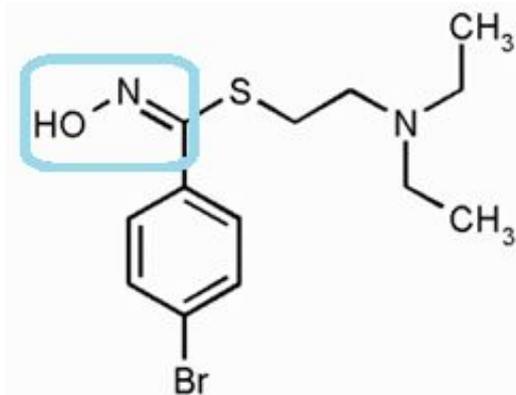
- Адсорбирующие средства;
- Антагонисты NMDA-рецепторов (кетамин);
- Нейролептики/Транквилизаторы/Психостимуляторы;
- Аналептики;
- Противосудорожные средства (вальпроаты, бензодиазепины);
- М-холиноблокаторы (атропина сульфат и др.);
- Ганглиоблокаторы;
- Блокаторы кальциевых каналов (верапамил);
- Кардиотонические средства (сердечные гликозиды);
- **Специфические антидоты - реактиваторы ацетилхолинэстеразы.**

Реактиваторы АХЭ. Примеры химических структур

- Тримедоксим бромид (дипироксим)



- ДиэТИКСИМ

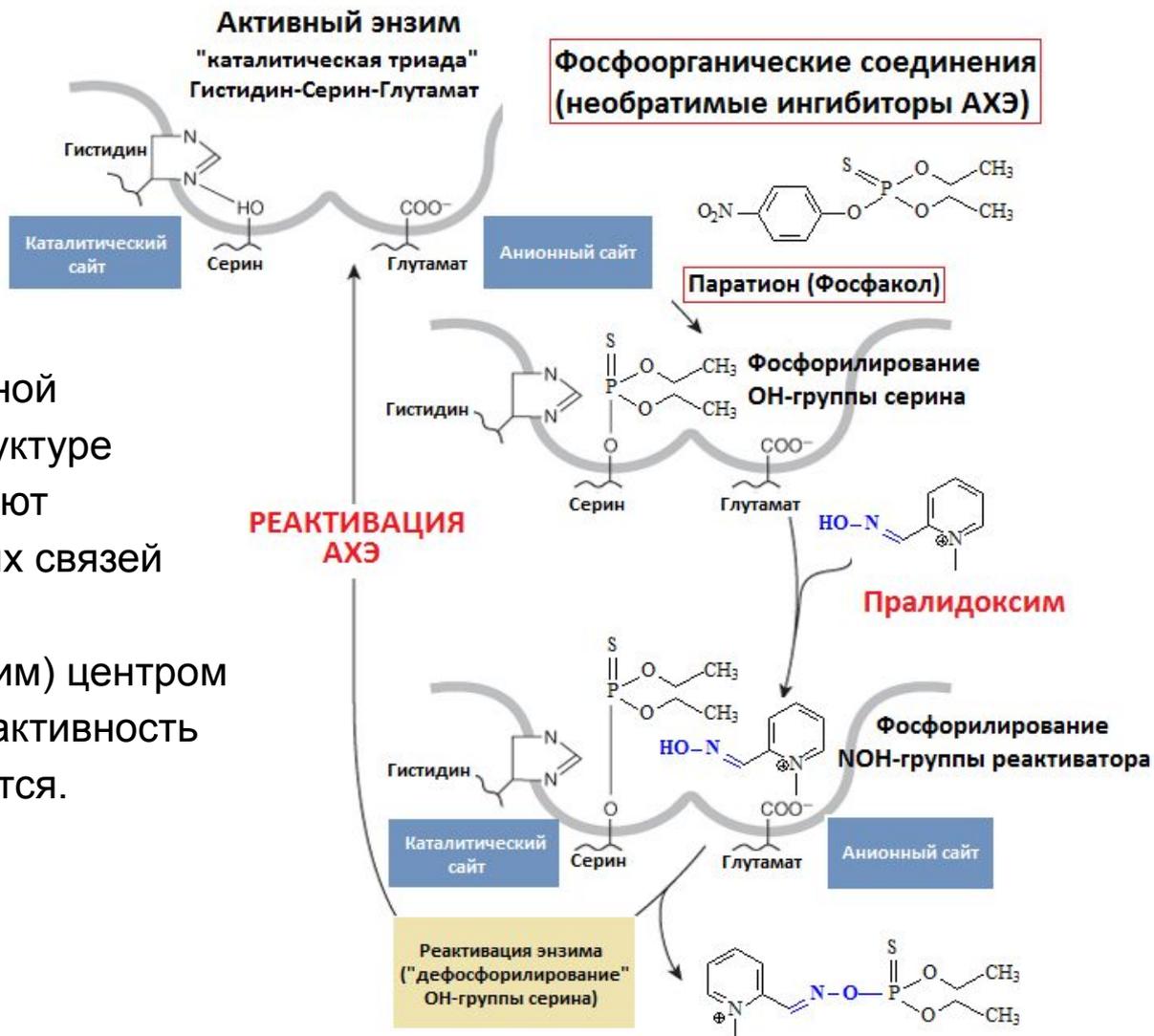


Классификация АХЭ

- Антихолинэстеразные средства
 - Содержащие третичный азот
 - Аллоксим
 - Диэтиксим
 - Изонитрозин
 - Содержащие четвертичный азот
 - Тримедоксима бромид
 - Пралидоксим

Механизм действия реактиваторов антихолинэстеразы

Благодаря наличию оксимной группы (-NOH) в своей структуре реактиваторы АХЭ вызывают разрыв эфирно-фосфорных связей между молекулой ФОС и эстеразным (каталитическим) центром энзима, в результате чего активность фермента восстанавливается.



Благодарю за внимание!