

**МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ
ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ И НАПРАВЛЕНИЯ
КОРРЕКЦИИ ПРИ ПОМОЩИ БРОНХОРАСШИРЯЮЩИХ СРЕДСТВ**

Иванов И.М., Субботина С.Н., Алхутова И.М., Юдин М.А., Чепур С.В.

*Федерально государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Лесопарковая улица, дом 4
Тел. 8(812) 527-39-57, e-mail: gniiivm_15@mil.ru*

Резюме. В обзоре рассмотрены основные патогенетические механизмы формирования дыхательной недостаточности при отравлении фосфорорганическими соединениями. В целях коррекции ранней дыхательной недостаточности отмечена целесообразность разработки средств терапии в ингаляционной форме. Обозначены перспективы ингаляционного применения бронхорасширяющих средств из классов β_2 -адреномиметиков и М-холинолитиков в качестве средств купирования нарушений дыхательной функции на доврачебных этапах оказания медицинской помощи (для использования в порядке само- и взаимопомощи). Приведены данные по эффективности этих средств на моделях отравления животных органофосфатами. Охарактеризован текущий уровень разработок в Российской Федерации и за рубежом в области создания бронхорасширяющих средств в ингаляционной форме. Предложены перспективные направления совершенствования ингаляционной терапии поражений фосфорорганическими веществами, а именно:

- расширение арсенала доступных средств, в том числе в ингаляционной форме, для купирования дыхательной недостаточности на ранних этапах медицинской эвакуации;
- проведение доклинической оценки эффективности существующих комбинированных бронхолитиков с целью расширения показаний к их применению;
- разработка ингаляционной формы атропина для системного введения.

Ключевые слова: поражения фосфорорганическими соединениями, дыхательная недостаточность, бронхорасширяющие средства, ингаляционная лекарственная форма, порошковый ингалятор с атропином.

**MECHANISMS OF RESPIRATORY DISORDERS IN CASE OF POISONING
WITH ORGANOPHOSPHATE COMPOUNDS AND DIRECTIONS OF CORRECTION
USING BRONCHODILATORS**

I.M. Ivanov, S.N. Subbotina, I.M. Alkhutova, M.A. Yudin, S.V. Chepur

*Federal State Budgetary Establishment «State Scientific Research Test Institute of the
military medicine» Defense Ministry of the Russian Federation, 195043, Saint Petersburg,*

Lesoparkovaya street, house 4

Tel. 8(812) 527-39-57, e-mail: gniiivm_15@mil.ru

Resume. The review considers the main pathogenetic mechanisms of the formation of respiratory failure in organophosphate poisoning. In order to correct early respiratory failure, the expediency of developing inhalation therapy was noted. The prospects of inhaled use of bronchodilators from the classes of β 2-adrenomimetics and M-cholinolytics as a means of relieving respiratory function disorders at the pre-medical stages of medical care (for use as independent and mutual assistance) are described. Data on the effectiveness of these drugs on models of organophosphorus poisoning of animals are presented. The current level of developments in the Russian Federation and abroad in the field of creating bronchodilators in inhaled form is characterized. Promising directions for improving the inhalation therapy of organophosphorus lesions are proposed, namely:

- expansion of the arsenal of available means, including in inhalation form, for the relief of respiratory failure at the early stages of medical evacuation;
- conducting a preclinical evaluation of the effectiveness of existing combined bronchodilators in order to expand the indications for their use;
- development of an inhaled form of atropine for systemic use.

Keywords: lesions of organophosphorus compounds, respiratory failure, bronchodilators, inhaled dosage form, powder inhaler with atropine.

Введение. В настоящее время сохраняется актуальность поиска наиболее перспективных направлений для совершенствования терапии поражений фосфорорганическими соединениями (ФОС) [5]. Прежде всего, это обусловлено периодическими случаями применения на Ближнем Востоке токсичных химикатов, относящихся к образцам химического оружия фосфорорганической природы [15, 43]. С ростом геополитической напряженности, активности националистических и экстремистских группировок существует высокий риск применения органофосфатов в качестве потенциальных отравляющих веществ в ходе локальных военных конфликтов, междоусобных войн, при террористических актах. Определенный риск возникновения

острых отравлений связан с применением фосфорорганических пестицидов (ФОП) в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов, дефолиантов, десикантов и др., среди населения, использующего данные препараты в быту, а также при случайном или преднамеренном приеме внутрь [14].

Нейротоксическое действие ФОС обусловлено совокупностью антихолинэстеразных и неантихолинэстеразных эффектов, что в первые сутки характеризуется развитием холинергического криза, а в последующие дни – формированием токсической энцефалопатии или астено-вегетативного синдрома, в зависимости от тяжести интоксикации. Существенный вклад в развитие интоксикации вносят гемодинамические сдвиги с нарушением микроциркуляции, гипоксия, метаболический ацидоз, цитотоксическое действие.

Среди многочисленных нейротоксических реакций на воздействие ФОС большое значение придается гипоксии. Основными причинами ее возникновения являются – затруднение проходимости дыхательных путей (спазм бронхов и бронхорея), изменения активности дыхательных мышц (фасцикуляция, гипертонус и паралич), нарушение микроциркуляции (агрегация эритроцитов и стаз), нарушение функции сердечной мышцы (аритмия, гипер- и гиподинамическая реакция), угнетение дыхательного центра и подавление утилизации кислорода тканями. Гипоксия сама по себе активирует перекисное окисление липидов и нарушает биохимические процессы, обеспечивающие тканевое дыхание [2, 7].

До настоящего времени возможности оказания первой помощи в случае массовых поражений фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) и отравлений ФОС ограничены применением антидота само- и взаимопомощи (пеликсим), холинолитика (атропин), реактиватора холинэстеразы (карбоксим) и противосудорожного средства (диазепам) [8, 9]. Указанные средства неотложной терапии сохраняют жизнь отравленным при воздействии смертельных доз органофосфатов и на пике действия предупреждают развитие дыхательной недостаточности, вызванной угнетением дыхательного центра и развитием нервно-мышечного паралича. В то же время применение средств антидотной и неотложной терапии не обеспечивает в полной мере устранения нарушений дыхательной функции, в особенности при ингаляционном поступлении токсиканта [6, 10, 28].

В этой связи **целью настоящего исследования** являлось проведение анализа имеющихся данных о патогенетических механизмах нарушений дыхательной недостаточности и перспектив ингаляционного применения бронхорасширяющих средств при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями.

Материалы и методы. В исследовании выполнен обзор публикаций, посвященных перспективам ингаляционного использования бронхолитиков в качестве средств терапии дыхательной недостаточности, вызванной отравлениями ФОС.

Результаты.

Краткая характеристика механизмов формирования дыхательных нарушений при отравлении ФОС

Специфическим проявлением острого отравления ФОС в первые сутки является развитие холинергического синдрома (криза), обусловленного ингибированием ацетилхолинэстеразы и избыточным накоплением ацетилхолина в нервных окончаниях. Клинические проявления холинергического криза могут развиваться сразу или спустя несколько часов после воздействия. Для более липофильных ФОС, которые требуют метаболической активации, симптомы интоксикации развиваются медленнее и клиника острого отравления, включающая мускарино- и никотиноподобные нарушения, а также изменения со стороны центральной нервной системы и дыхания, может развиваться в течение нескольких суток.

В патогенезе респираторных нарушений при отравлении ФОС можно выделить 3 стадии: 1-я стадия обусловлена активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и развитием бронхоспазма и бронхореи. На этой стадии формируются первые проявления циркуляторной гипоксии: увеличение экстракции кислорода в тканях и рост его артериовенозной разницы; 2-я стадия проявляется декомпенсацией вентиляции легких и сопровождается бронхообструктивным синдромом, брадикардией, снижением минутного объема кровообращения, нарастанием циркуляторной гипоксии и повышением потребности организма в кислороде; 3-я стадия – системная декомпенсация обменных процессов, которая усугубляется тканевой гипоксией и метаболическим ацидозом [3].

В период развития острого холинергического синдрома механизмы формирования ранней дыхательной недостаточности связаны с местными М-холинергическими эффектами (бронхоспазм, бронхорея, отек альвеол) [34], угнетением дыхательного центра центральной нервной системы, периферическим (вялым) параличом дыхательных мышц вследствие деполяризующего блока [37].

Конкретный вклад этих механизмов в формирование летальности у человека не определен, однако с учетом преобладания у нечеловекообразных приматов нарушений дыхания по центральному типу, можно предположить, что именно этот механизм является доминирующим у человека. При исключении этого механизма за счет раннего парентерального применения антидотных средств (реактиватор, холинолитик) на первый

план выходят местные М-холинергические эффекты и прямое цитотоксическое действие ФОС на клеточные элементы эндотелиально-эпителиального барьера легких.

Кроме того, осложнения со стороны дыхательной системы возникают в процессе развития отсроченных нарушений нейромышечной передачи и реинтоксикации [19]. Подтверждением служат результаты обширного исследования отравлений ФОП, где было показано наличие двух периодов (паттернов) возникновения дыхательной недостаточности:

(1) дыхательная недостаточность, требующая ранней интубации в течение первых 2-х часов после отравления у пациентов без сознания на фоне острого холинергического криза (58% пациентов с интубацией);

(2) дыхательная недостаточность в отсроченном периоде (через 24 ч и более после отравления) у пациентов в сознании и без явных признаков холинергического синдрома (32%) [18].

Разграничение между ранней дыхательной недостаточностью у пациентов без сознания и отсроченной дыхательной недостаточностью у пациентов в сознании с признаками нарушений нейромышечной проводимости, впервые обнаруженное R.S. Wadia и соавт. [40], подтверждено на небольшой когорте пациентов с использованием электрофизиологических методов [23].

Показано, что отсроченные нарушения дыхательной функции с формированием дыхательной недостаточности тесно коррелируют с развитием токсической энцефалопатии при снижении активности холинэстеразы более, чем на 80 %, артериальной гипотензией, брадикардией, интенсивными фасцикуляциями, комой [13; 36].

Местные эффекты токсикантов на уровне дыхательных путей. В исследованиях на животных установлено, что ФОС вызывают бронхоспазм, в основном за счет местного действия на уровне легких [33]. Сокращение гладкомышечных элементов бронхов преимущественно определяется активацией избытком ацетилхолина М₃-холинорецепторов, и в некоторой степени N- и М₂-холинорецепторов, при этом неселективный М-антагонист атропин эффективно устраняет бронхорею и бронхоспазм [41].

Следует отметить, что для ряда существующих ФОВ, а также для разрабатываемых за рубежом перспективных агентов с промежуточной летучестью [32] ингаляционный путь поступления в организм является наиболее вероятным, что актуализирует вклад местных нарушений дыхательной функции в реализацию токсического действия.

Альвеолярная жидкость и бронхорея. Наиболее часто встречающимся следствием осложнения дыхания при отравлении ФОС является увеличение содержания альвеолярной жидкости. В обширном патологоанатомическом исследовании были проанализированы 85 случаев отравления органофосфатами, при которых проводилась адекватная терапия

атропином. Показано, что в 75 % случаев гибели в первые сутки (36 наблюдений) наблюдался интерстициальный отек легких, в 25 % - паренхиматозное кровоизлияние в легких [24].

Бронхорея является результатом центральной и периферической стимуляции слизистых желез, цилиарных (реснитчатых) клеток, и клеток, продуцирующих перициллиарную (околоресничковую) жидкость [38].

Повреждение эндотелия. В доклинических исследованиях показано, что ФОВ, циркулирующие в крови, вызывают нарушение эндотелиально-эпителиального барьера легких. Vx при внутривенном введении собакам вызывал альвеолярный отек вторичный по отношению к увеличению проницаемости легочных капилляров [26]. Сходные данные были получены в опытах ex vivo на перфузируемых легких кроликов, получавших внутривенно паратион [17]. Разрушение эндотелиально-эпителиального барьера легких продемонстрировано в опытах на морских свинках и кроликах с пероральным введением инсектицидов диметоата и фентиона [42]. Показано, что диметоат при ингаляционном поступлении вызывал нарушение структуры альвеол [22]. Клинические данные по этому вопросу отсутствуют.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). В ряде клинических наблюдений отравления ФОС описано развитие ОРДС [11], причинами которого могут быть как непосредственные легочные осложнения отравления, такие как аспирация, так и не прямое поражение циркулирующими в крови ФОС. С учетом того, что ОРДС не диагностируется в половине случаев (не включающих отравления), можно предположить, что он часто не выявляется (хотя он есть) у отравленных ФОС пациентов.

У грызунов после ингаляционного воздействия Vx, зомана или зарина выявляли развитие ОРДС, который проявлялся в дозозависимом увеличении содержания жидкости в альвеолах, выраженном увеличении концентрации белка и нейтрофилов в бронхо-альвеолярном лаваже, легочном кровотечении и воспалении [20, 31]. У приматов после ингаляционного воздействия зарина также отмечали нейтрофильную инфильтрацию легких [12].

Перспективы ингаляционного использования бронхолитиков в качестве средств терапии дыхательной недостаточности, вызванной отравлениями ФОС

Многообразие ФОС и механизмов их токсического действия обуславливают необходимость разработки эффективных средств антидотной терапии, оказывающих влияние на наиболее значимые звенья патогенеза отравления, в том числе и для купирования ранней дыхательной недостаточности.

К настоящему моменту накоплен достаточно большой объем экспериментальных и клинических данных, подтверждающий необходимость применения бронхорасширяющих средств в этапном лечении отравленных ФОС как в условиях военного, так и мирного времени. Еще в 70-80-х годах прошлого века специалистами Института военной медицины была установлена высокая эффективность препаратов из группы β_2 -адреномиметиков и рекомендовано их применение в схеме этапного лечения отравлений ФОВ. Однако проблема использования бронхорасширяющих препаратов на передовых этапах медицинской эвакуации так и не была решена. В настоящее время для купирования бронхоспазма при оказании неотложной помощи рекомендовано применять стандартные бронхорасширяющие препараты: эуфиллин 2,4 % раствор 10 мл в/в медленно, алупент 0,05 % 1,0 мл в/м или п/к, «Трuventол» или «Атровент», атропин (1-2 мл 0,1 % раствор) ингаляционно. Однако применение указанных средств предусмотрено только в порядке первой врачебной и квалифицированной помощи и носит исключительно симптоматический характер. Кроме того, терапия бронхолитиками отсроченных нарушений дыхательной функции, связанных с манифестацией промежуточного синдрома, в основе которого лежат нарушения иннервации дыхательных мышц, не эффективна.

Учитывая этапность оказания медицинской помощи и возможности применения антидотных средств в ранние сроки после отравления, для профилактики развития ранней дыхательной недостаточности определенные перспективы представляет использование бронхолитиков и других антидотных средств в ингаляционной форме. В электронном ресурсе [29] указывается, что преимуществом ингаляционной доставки служит возможность применения средств купирования бронхообструктивного синдрома и ОРДС пораженным ФОС тяжелой степени, которые в полной мере не устраняются парентеральным назначением атропина. Еще одним преимуществом ингаляционного применения бронхорасширяющих средств и средств коррекции нарушений дыхания на ранних сроках после отравления ФОС по сравнению с другими способами введения может быть местный эффект на уровне мелких бронхов, бронхиол и альвеол.

Информационно-поисковый анализ позволяет рассматривать β_2 -адреномиметики и М-холинолитики в качестве основных бронхорасширяющих средств при отравлениях судорожными ядами. Эти группы фармакологических средств широко представлены на фармацевтическом рынке в лекарственных формах для ингаляционного введения. Вместе с тем, на экспериментальных моделях показана низкая эффективность изолированного применения указанных средств для купирования дыхательных нарушений центрального генеза. Так, на модели отравления крыс диизопропилфторфосфатом (ДФФ) в дозах 1 ЛД₅₀-1 ЛД₉₉ лечение атропином (в/м) в дозах 1-2 мг/кг (что соответствовало 5 и 10

терапевтическим дозам в пересчете на человека, применяемым для лечения острых отравлений ФОС) не предупреждало развитие у животных дыхательной недостаточности. В течение первых 8 часов после отравления ДФФ у крыс на фоне лечения атропином показатели «минутный объем дыхания» (МОД) и «частота дыхания» (ЧД) достоверно снижались по сравнению с фоновыми значениями, что свидетельствовало о декомпенсации нарушений дыхания. В то же время, в работе показана перспективность комбинированного применения атропина с диазепамом, когда усиливалось защитное и analeptическое действие холинолитика [1].

В работе [3] было продемонстрировано, что введение атропина на фоне отравления ДФФ в дозе 1 ЛД₅₀ снижало тяжесть интоксикации, но не оказывало выраженного влияния на динамику показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в постинтоксикационном периоде. При комбинировании с ипратропием бромида наблюдали компенсаторное восстановление ЧД и увеличение дыхательного объема, что позволило обеспечить наибольшее восстановление МОД – до уровня 70 % от исходных значений. Достоверное восстановление показателей ФВД до 45 % отмечали и при комбинировании с сальбутамолом [4].

Еще в одной серии экспериментов, проведенных на базе ГНИИИ ВМ МО РФ, было изучено влияние атропина при интратрахеальном (и/т) введении в дозе 0,26 мг/кг через 1 и 3 часа после отравления модельным ФОВ в дозе ЛД₁₆. Сравнительная оценка терапии с однократным и двукратным применением холинолитика позволила заключить о необходимости повторного введения атропина с целью купирования дыхательных нарушений, вызванных введением ФОВ. Было получено статистически значимое снижение значений показателя Penh сразу после повторного (180 мин) введения холинолитика по отношению к контрольным животным и животным, получавшим атропин однократно (рисунок 1).

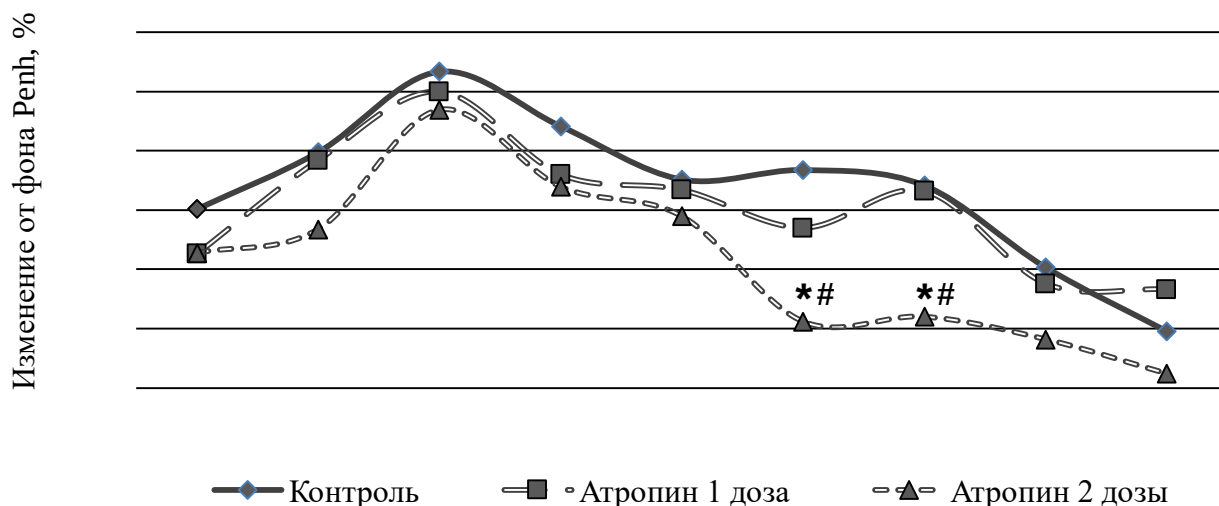


Рисунок 1 - Изменение показателя Penh у крыс на фоне терапии атропином в дозе 0,26 мг/кг через 1 и 3 часа (интратрахеально) после острого отравления модельным ФОВ в дозе LD₁₆ (внутримышечно), %.

Примечание: * - отличия значений показателя от группы контроля значимы при $p < 0,05$; # - отличия доли животных с нарушением по Penh от группы контроля значимы при $p < 0,05$.

Наряду с восстановлением коэффициента Penh, свидетельствующем о развитии бронхоспастических явлений у крыс, в этот же срок у опытных животных отмечали постепенное восстановление МОД и ЧД. Преимущество терапии с двухкратным введением атропина сохранялось на протяжении 3 часов. К исходу 6 часов после начала эксперимента наблюдали положительную динамику восстановления параметров дыхания крыс в группе контроля и группе с однократным введением атропина. Анализ показателя «доля животных с нарушением резистентности дыхательных путей» также свидетельствовал о необходимости повторного введения холинолитика. Статистически значимое снижение доли животных с нарушением Penh в сравнении с контролем регистрировали в группе животных, получавших атропин двукратно, через 180 и 240 мин после аппликации яда.

Полученные результаты доказывают целесообразность ингаляционного введения β_2 -адреномиметиков и М-холинолитиков для коррекции нарушений ФВД и подтверждают необходимость проработки вопросов по обоснованию схем и способов ингаляционного применения лекарственных средств патогенетической терапии на фоне отравлений ФОС. В настоящее время в РФ зарегистрировано большое количество бронхолитиков, в том числе комбинированных средств, в лекарственной форме капсулы с порошком для ингаляции (форма, совместимая с разрабатываемым ингалятором). В то же время рекомендации по применению этих препаратов в схемах этапного лечения отравлений ФОВ требуют проведения соответствующих медико-биологических исследований их эффективности на моделях ингаляционного поражения. Интерес к исследованию комбинированных средств связан также и с возможностью выбора универсального препарата для случаев поражения пульмонотоксикантами и ФОВ. В частности, попытка разработки такого состава была реализована в препарате «БИФ», который был создан в ГНИИИ ВМ МО РФ в рамках ОКР.

Зарубежными авторами предложен подход к коррекции дыхательных нарушений, реализуемый в порядке само- и взаимопомощи или доврачебной помощи, за счет ингаляционного применения атропина. О глубине проработки этого направления свидетельствует тот факт, что в США и Индии на этапе клинических испытаний находятся ингаляционные формы атропина, предназначенные для оснащения армейских

подразделений в качестве средства лечения дыхательных нарушений при отравлении боевыми отравляющими веществами.

Зарубежные схемы терапии поражений ФОВ включают применение холинолитика (атропин в автоинъекторе) и реактиватора (пралидоксим, обидоксим в автоинъекторе) с последующим повторным введением атропина, суточные дозы которого при отравлениях легкой и средней тяжести могут составлять до 40-60 мг [34]. Ингаляционные формы атропина предложены в дополнение к существующим парентеральным формам и целесообразность их введения в клиническую практику определяется следующим:

- во-первых, в постинтоксикационном периоде пациентам, находящимся в удовлетворительном состоянии, атропин в ингаляционной форме целесообразно вводить дробно и в меньших дозах, чем 2 мг в автоинъекторе;

- во-вторых, ингаляционная форма обеспечивает самостоятельное введение без дискомфорта, связанного с многократным применением автоинъектора;

- в-третьих, ингаляционная форма атропина помимо системной доставки обеспечивает непосредственное лечебное воздействие на легкие. Атропин, являясь бронхолитиком, подавляет секрецию желез дыхательных путей, препятствует избыточной продукции альвеолярной жидкости, но не увеличивает скорость удаления жидкости из альвеол через интерстициальное пространство и лимфатическую систему [38]. Стимуляция симпатической системы может способствовать удалению жидкости из альвеол за счет активации β -рецепторов [27]. Однако эффект сальбутамола у отравленных модельным инсектицидом морских свинок был преходящим (непродолжительным), что позволяет предположить вовлечение других механизмов [35]. В то же время имеются данные, что формотерол и сальбутамол при изолированном применении проявляли в этих условиях слабый эффект, однако в комбинации с гликопирролатом или атропином характеризовались аддитивным типом взаимодействия [21]. Кроме того, показано, что атропин в форме небулайзера успешно применяется для лечения легочных проявлений отравления органофосфатами [30].

- в-четвертых, ингаляционная форма обеспечивает упаковку большого количества доз атропина в небольшой контейнер, что может иметь преимущества при массовом применении.

С учетом этих соображений в интересах Вооружённых Сил США был разработан и находился на снабжении вплоть до 2005 года дозированный аэрозольный ингалятор с атропином (с фторуглеродным пропеллентом) [25]. Разовая доза, доставляемая устройством составляла 0,43 мг атропина сульфата, а вместимость ингалятора составляла более 240 доз. Восемь ингаляций из данного устройства обеспечивали такую же площадь

под фармакокинетической кривой препарата в крови, как и внутримышечное введение 2 мг атропина при помощи автоинъектора. Таким образом, один ингалятор по содержанию лекарственного препарата был эквивалентен 30 автоинъекторам, занимая при этом существенно меньшее место при хранении. Ограничения использования фторуглеродных пропеллентов в дозированных аэрозольных ингаляторах потребовали разработки новых методов введения атропина и данная лекарственная форма препарата была выведена из обращения [39].

Для применения атропина в режиме само-помощи, само-введения (в постинтоксикационном периоде) был предложен порошковый ингалятор «microDoseDPI», который обладает функцией адаптации к особенностям дыхания пациента (сила и глубина вдоха) для достижения более точного дозирования. Атропин в форме ингалятора microDoseDPI предназначен в качестве средства второй линии терапии отравления органофосфатами для использования на продолжительный период восстановления после первоначального парентерального введения атропина и реактиватора холинэстеразы (пралидоксим – США). Дозирование по 0,4 мг/на вдох (ингаляцию) позволяет вводить препарат с небольшим инкрементом и обеспечивает более сглаженный профиль препарата в крови и менее выраженные побочные эффекты по аналогии с инфузионным введением. В более широком понимании, microDoseDPI рассматривается как платформа для ингаляционного введения системно действующих препаратов, малых молекул [16].

Заключение. В результате проведенного обзора рассмотрены основные патогенетические механизмы формирования дыхательных нарушений при отравлении ФОС. Показано, что применение бронхорасширяющих средств для купирования дыхательной недостаточности целесообразно на передовых этапах медицинской эвакуации. Вместе с тем, в настоящее время в РФ арсенал средств для предупреждения и купирования дыхательной недостаточности при отравлении ФОС на доврачебных этапах оказания медицинской помощи недостаточен. Среди существующих форм бронхорасширяющих средств в лекарственной форме для ингаляционного применения определенные перспективы представляют β_2 -адреномиметики и М-холинолитики. В то же время рекомендации по применению этих препаратов в схемах этапного лечения отравлений ФОВ требуют проведения соответствующих медико-биологических исследований их эффективности на моделях ингаляционного поражения. Ввиду многообразия ФОС и механизмов их токсического действия, при разработке универсального комбинированного средства, позволяющего купировать признаки ранней дыхательной недостаточности, возникают определенные сложности и при моделировании ингаляционных поражений. Актуальной задачей военной медицины остается проработка вопросов по обоснованию

схем и способов ингаляционного применения лекарственных средств указанных классов как при изолированном, так и комбинированном применении.

Учитывая, что зарубежные схемы терапии поражений ФОВ включают применение атропина в виде порошкового ингалятора для коррекции дыхательных нарушений в порядке само- и взаимопомощи, в качестве наиболее перспективных направлений совершенствования ингаляционной терапии поражений ФОВ в РФ следует указать:

- расширение арсенала доступных средств, в том числе в ингаляционной форме, для купирования дыхательной недостаточности на ранних этапах медицинской эвакуации;
- проведение доклинической оценки эффективности существующих комбинированных бронхолитиков с целью расширения показаний к их применению;
- разработка ингаляционной формы атропина для системного введения.

Список литературы.

1. Быков, В.Н. Исследование влияния антиконвульсантов на течение дыхательной недостаточности при отравлениях фосфорорганическими соединениями / В.Н. Быков, А.М. Сарана, И.М. Драчкова [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии.- 2014. – Т.1, №. 45. – С. 110-115.
2. Венгерович, Н.Г. Обоснование выбора антиоксидантов, перспективных для введения в виде аэрозолей при ингаляционном поражении отравляющими веществами / Н.Г. Венгерович, М.А. Юдин, А.С. Никифоров [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2021. Т. 22. С. 35-48.
3. Венгерович, Н.Г. Экспериментальное обоснование ингаляционного введения средств патогенетической терапии токсического судорожного синдрома для коррекции нарушений функции внешнего дыхания / Н.Г. Венгерович, И.М. Драчкова, М.А. Юдин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. – Т. 165, № 2. – С.188-192.
4. Драчкова, И.М. Экспериментальная оценка функции внешнего дыхания при применении средств патогенетической терапии отравлений ДФФ / И.М. Драчкова, М.А. Юдин, С.Н. Субботина [и др.] // Материалы конференции, посвященные 50-летию НИИЦ (МБЗ) «Состояние и перспективы разработки медицинских средств защиты от поражающих факторов радиационной, химической и биологической природы». – СПб, 2019. - С.152-154.
5. Ивченко, Е.В. Итоги и перспективы совершенствования средств и методов медицинской защиты от неблагоприятных факторов химической природы / Е.В. Ивченко, А.А. Кузьмин, В.П. Федонюк [и др.] // Военно-медицинский журнал. 2019. Т. 340. № 9. С. 14-21.
6. Тюнин, М.А. Особенности действия ингаляционных холинолитиков и 2-адреномиметиков на динамику параметров внешнего дыхания у крыс при отравлении фосфорорганическими соединениями // М.А. Тюнин, Н.Г. Венгерович, А.М. Сарана А.М. [и др.] // Токсикологический вестник. 2014. № 2 (125). С. 16-21.
7. Харченко, О.А. Острые отравления фосфорорганическими соединениями: основные клинические синдромы и механизмы их формирования (обзор литературы и данные собственных исследований) / О.А. Харченко, Г.М. Балан, Н.Н. Бубало // Украинский журнал современных проблем токсикологии. – 2013. – Т. 5, № 68. – С.17-31.
8. Юдин, М.А. Исследование переносимости блокаторов центральных мускариновых рецепторов / М.А. Юдин, В.Н. Быков, А.С. Никифоров [и др.] //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013. Т. 76. № 11. С. 19-22.

9. Юдин, М.А. Сравнительный анализ создания антидотов фосфорорганических отравляющих веществ в России и за рубежом. / М.А. Юдин, С.В. Чепур, В.П. Федонюк [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. CCCXL, № 2. – С. 18-26.
10. Чепур, С.В. Методические рекомендации по терапии дыхательной недостаточности у пораженных отравляющими и высокотоксичными веществами на этапах медицинской эвакуации / С.В. Чепур, О.В. Чубарь, Ю.Ш. Халимов [и др.]// Санкт-Петербург, 2016. – 55 с.
11. Akgur S.A., Veral A, Ege B. Adult respiratory distress syndrome in human organophosphate poisoning cases. *Toxicol. Environ. Chem.* – 2008. – Vol. 90, N. 3. – P. 493-499.
12. Anzueto, A. Acute inhalation toxicity of soman and sarin in baboons / A. Anzueto, R.A. deLemos, J. Seidenfeld [et all.]. // *Fundam. Appl. Toxicol.* -1990. – Vol. 14. – P. 676–687.
13. Baygar, J. Organophosphates/nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis and treatment / J. Baygar // *Adv. Clin. Chem.* – 2004. –Vol. 38. – P.151-216.
14. Boedeker, W. The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimation based on a systematic review / W. Boedeker, M. Watts, P. Clausning [et all.] // *BMC Public. Health.* – 2020. – Vol. 20, N. 1. – P. 1875.
15. Ciottone, G.R. Toxidrom recognition in chemical-weapons attacks / G.R. Ciottone // *New England Journal of Medicine.* - 2018. – Vol. 378, N. 17. – P. 1611-1620.
16. Corcoran, T.E. Systemic delivery of atropine sulfate by the MicroDose Dry-Powder Inhaler / T.E. Corcoran, R. Venkataramanan, R.M. Hoffman [et all.] // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* – 2013. – Vol. 26, N. 1. – P. 46-55.
17. Delaunois, A. Multiple muscarinic receptor subtypes mediating pulmonary oedema in the rabbit / A. Delaunois, P. Gustin, M. Ansay / *Pulm. Pharmacol.* – 1994. –Vol. 7. – P. 185–193.
18. Eddleston, M. Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning / M. Eddleston, F. Mohamed, J. Davies [et all.] // *QJM.* – 2006. – Vol. 99, N. 8. – P. 513–522.
19. Giyanwani, P.R. Respiratory Failure Following Organophosphate Poisoning: A literature Review / P.R. Giyanwani, U. Zubair, O. Salam [et all.] // *Cureus.* – 2017. – Vol. 9, N. 9. – e1651.
20. Gundavarapu, S. A critical role of acute bronchoconstriction in the mortality associated with high-dose sarin inhalation: effects of epinephrine and oxygen therapies. S. Gundavarapu, J. Zhuang, E.G. Barrett [et all.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2014. –Vol. 274. –P. 200–208.

21. Herbert, J. COPD and asthma therapeutics for supportive treatment in organophosphate poisoning / J. Herbert, H. Thiermann, F. Worek // Clin. Toxicol. (Phila). – 2019. – Vol. 57, N. 7. – P. 644-651.
22. Hulse, E. A model describing the use of a bronchial blocking device and a sheathed bronchoscope for pulmonary aspiration studies in the Gottingen minipig / E. Hulse, F.C. Reed, M. Eddleston [et all.] // Lab. Anim. – 2014. – Vol. 48. – P. 164–169.
23. Jayawardane, P. Electrophysiological correlates of respiratory failure in acute organophosphate poisoning: evidence for differential roles of muscarinic and nicotinic stimulation / P. Jayawardane, N. Senanayake, N.A. Buckley // Clin. Toxicol. (Phila). – 2012. – Vol. 50. – P. 250–253.
24. Kamat, S.R. Bombay experience in intensive respiratory care over 6 years / S.R. Kamat, S. Heera, P.V. Potdar [et all.] // J. Postgrad. Med. – 1989. – Vol. 35. - P. :123–134.
25. Kehe, C.R. Comparative absorption of atropine from a metered-dose inhaler and an intramuscular injection. C.R. Kehe, K.C. Lasseter, N.C. Miller [et all.] // Ther. Drug Monit. – 1992. – Vol. 14. – P. 132–134.
26. Laine, P. Mechanisms of pulmonary edema induced by an organophosphorus compound in anesthetized dogs / P. Laine, P. Robineau, P. Guittin [et all.] // Fundam. Appl. Toxicol. – 1991. – Vol. 17. - P. 177–185.
27. Matthay, M.A. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema / M.A. Matthay, H.G. Folkesson, C. Clerici // Physiol. Rev. – 2002. – Vol. 82. – P. 569–600.
28. Mc Garry, K.G. Characterization of Cholinesterases from Multiple Large Animal Species for Medical Countermeasure development against Chemical Warfare Nerve Agents / K.G. Mc Garry, K.E. Schill, T.P. Winters [et all.] // Toxicological. Sciences. - 2019. – Vol. 174, No.1. – P. 124-132.
29. MicroDose completes atropine inhaler Phase I study on nerve agent poisoning. URL.: <https://news-medical.net/>(дата обращения: 23.07.2021).
30. Orma, P.S. Aerosolized atropine as an antidote to nerve gas / P.S. Orma, R.K. Middleton // Ann. Pharmacother. – 1992. – Vol. 26. – P. 937–938.
31. Perkins, M.W. Inhalation toxicity of soman vapor in non-anesthetized rats: a preliminary assessment of inhaled bronchodilator or steroid therapy / M.W. Perkins, B. Wong, A. Rodriguez [et all.] // Chem. Biol. Interact. – 2013. – Vol. 206, N. 3 – P. 452–461.
32. Pitschmann, V. Overall view of chemical and biochemical weapons / V. Pitschmann // Toxins (Basel). – 2014. – Vol. 6, N. 6. – P. 1761–1784.

33. Rezk, P.E. Acute toxic effects of nerve agent VX on respiratory dynamics and functions following microinsillation inhalation exposure in guinea pigs / P.E. Rezk, J.R. Graham, T.S. Moran [et all.] // *Inhal. Toxicol.* – 2007. – Vol. 19, N. 3. – P. 291–302.
34. Schrickel, J.W. Recovery from ultra-high dose organophosphate poisoning after "In-the-field" antidote treatment: potential lessons for civil defense / J.W. Schrickel, T. Lewalter, B. Luderitz [et all.] // *J. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 279–282.
35. Segura, P. Identification of mechanisms involved in the acute airway toxicity induced by parathion / P. Segura, J. Chávez, L.M. Montaña [et all.] // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 360. – P. 699–710.
36. 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. – T. 50, N. 4. – P. 250–253.
37. Slavica, V. Acute organophosphate poisoning: 17 year of experience of the National Poison Control Center in Serbia / V. Slavica, B. Dubravko, J. Milan // *Toxicology.* – 2018. - Vol. 409. – P. 73–79.
38. Takemura, Y. Cholinergic regulation of epithelial sodium channels in rat alveolar type 2 epithelial cells / Y. Takemura, M.N. Helms, A.F. Eaton [et all.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2013. Vol. 304. – P. L428–L437.
39. United States Food and Drug Administration. Use of ozone-depleting substances; removal of essential use designations. Final rule // *Fed. Regist.* – 2005. – Vol. 70, N. 63. – P.17167–17192.
40. Wadia, R.S. Neurological manifestations of organophosphorous insecticide poisoning / R.S. Wadia, C. Sadagopan, R.B. Amin [et all.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1974. – Vol. 37. – P. 841–847.
41. Wess, J. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development / J. Wess, R.M. Eglén, D. Gautam // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2007. Vol. 6. – P. 721–733.
42. Yavuz, Y. Technetium-99m diethylenetriaminepentaacetic acid radioaerosol scintigraphy in organophosphate induced pulmonary toxicity: experimental study / Y. Yavuz, E. Kaya, Y. Yurumez [et all.] // *Clin. Toxicol. (Phila)* – 2008. – Vol. 46. – P. 711–715.
43. Zarocostas, J. Syria chemical attacks: preparing for the unconscionable / J. Zarocostas // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389. - P. 1501.