

SOUČASNÝ STAV ZNALOSTÍ O ÚČINKU SOMANU

Plk. doc. MUDr. Jiří BAJGAR, DrSc.
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

Nervově paralytické látky (NPL) patří stále k nejdůležitějším vysoce jedovatým sloučeninám použitelným jako náplně chemických zbraní (CHZ). Hledání optimálních způsobů ochrany (první pomoc, antidotní terapie a profylaxe) tedy zůstává v centru zájmu jak vojenských toxikologických laboratoří všech moderních armád, tak výzkumných center v civilním sektoru. Je tomu tak proto, že hrozba použití CHZ přes podepsání Úmluvy o jejich zákazu a likvidaci v r. 1993 v Paříži nezmizela a je stále aktuální (dále Úmluva).

Prozatím sice (k 15. 11. 1996) Úmluvu ratifikovalo 65 států a 13 je k ratifikaci velmi blízko, tzn. že Úmluva vstoupí v platnost asi v polovině r. 1997 (poznámka při korektuře: Úmluva vstoupila v platnost 29. 4. 1997). Po vstupu Úmluvy v platnost se pak budou aktuální CHZ nejméně 10 let (ve výjimečných případech 15 let) ničit (Dokument OSN, 1992). Přes určité restriktce pro státy, které se nestanou členy Úmluvy, není možno vyloučit eventuality, že by je tyto mohly vyrábět a skladovat, event. použít, a takové země tedy budou představovat potenciální vlastníky CHZ a nebezpečí pro členské státy budoucí Úmluvy. Z téhož důvodu pak vůbec nelze vyloučit zneužití těchto látek v lokálních konfliktech, teroristy apod. Zejména poslední možnost byla potvrzena v Japonsku - 27. 6. 1994 v městě Matsumoto (Yanagi-sawa, 1995) a 20. 3. 1995 v Tokiu (Maekawa, 1995) - v obou případech šlo o teroristické použití sarinu v metru.

Přestože Úmluva bude z hlediska látek ve spektru jejího zájmu aktualizována a doplňována, nahodilé objevy i cílená syntéza (event. výroba) bude riziko použití nových vysoce toxických látek zvyšovat. Navíc - i když budou nejtoxickejší látky sledovány Úmluvou - jejich méně toxické analogy jsou/budou využívány pro civilní účely (typickým příkladem mohou být organofosfáty). NPL jako je sarin, VX, soman atd. budou Úmluvou pokryty, avšak celá řada organofosforových insekticidů se bude i nadále používat v zemědělství, průmyslu atd. Princip účinku i zásady terapie jsou u intoxikací oběma typy látek v podstatě stejné. Z tohoto důvodu jsou tedy předkládané výsledky použitelné i mimo armádu.

Mezi nejdůležitější reprezentanty NPL se řadí sarin, soman a VX látka. Z hlediska účinku v AČR zavedených antidot je možné konstatovat, že tato jsou dostatečně účinná u intoxikací sarinem a VX látkou, avšak málo efektivní u otrav somanem.

Z hlediska farmakologického působení a možností terapie ze spektra NPL představuje soman

velmi vážné nebezpečí z několika hledisek: toxicitou je srovnatelný s oběma výše uvedenými látkami (Bajgar, 1991, 1992; Clement, 1989; Clement a spol., 1981; Shih a spol., 1990), avšak z hlediska terapeutické účinnosti zavedených i perspektivních antidot je intoxikace somanem nejhůře léčitelná (Buccafusco a spol., 1989; Kaliste Korhonen a spol., 1989; Kovačević a Maksimovič, 1990; Maxwell a Brecht, 1991; Dawson, 1994). Z tohoto hlediska je právě výzkumu mechanismu účinku somanu věnována daleko větší pozornost než účinkům ostatních NPL.

Soman se poměrně rychle vstřebává všemi branami vstupu (Bajgar, 1991), inhibuje cholinesterázy v periferním i centrálním nervovém systému (hlavně acetylcholinesterázu, AChE, EC 3. 1. 1. 7) a vzhledem k velké lipofilitě má vysokou afinitu k enzymům mozkovým (Andersen a spol., 1977; Bajgar, 1992). Jako příčina obtížné terapeutické zvládnutelnosti je označován děj dříve zvaný „stárnutí“, později z hlediska molekulárních mechanismů upřesněný jako dealkylace (Fleisher a Harris, 1965; Talbot a spol., 1988). Jedná se o změnu formy inhibované AChE ze stavu, který je možno ovlivnit tzv. reaktivátory (reaktivovatelná forma) na stav, kdy reaktivátory nepůsobí (nereaktivovatelná - dealkylovaná forma), a tedy i jejich podání intoxikovaným jedincům je neúčinné.

Soman je detoxikován v játrech, plazmě (Jokanovič, 1990; Skopec a Bajgar, 1993), podle některých autorů i v plicích (Shapira a spol., 1990) a tato část je z dalšího toxického efektu vyloučena. Ztráty somanu jsou způsobeny i vazbou na nespecifické esterázy a i tento podíl je pro vlastní toxický efekt ztracen. Z celkově podané dávky somanu se tak na vlastním toxickém efektu - inhibičním působení na AChE v mozku - podílí zhruba 1-3 % z podané dávky (Bajgar, 1991; Kadar a spol., 1985; Little a spol., 1988; Shapira a spol., 1990).

Dalším, dosud však ne zcela prozkoumaným faktorem je vytvoření jakési zásobárny somanu v organismu (depo), ze kterého je uvolňován a působí novou vlnu intoxikace. Toto depo bylo popsáno pouze pro kůži, plíce a svaly (Kadar a spol., 1985; Helden a Wolthuis, 1983), ovšem jen na základě studií se značeným somanem a bez průkazu o jeho uvolňování. Bajgar a spol. (1995) popsali model králičích erytrocytů, jejichž AChE byla totálně inhibována a dealkylována. Přesto se z nich uvolňoval soman ještě 4 hodiny po inhibici; uvolňování nebylo prokázáno až 24 hodin po působení somanu. Volný soman by mohl být také jednou

z příčin obtížné terapeutické zvládnutelnosti intoxikace touto látkou. Jestliže se bere v úvahu malá část podané dávky působící vlastní toxický efekt (již zmíněná 1-3 %), pak je jasné, že vyplavení i malého množství volného somanu z jakéhokoli depa může významně ovlivnit přežití, či uhynutí organismu jak u léčené, tak u neléčené intoxikace.

Z hlediska terapeutického ovlivnění otrav somanem a vzhledem k charakteru inhibice AChE somanem je jasné, že současné reaktivátory nemohou být dostatečně účinné. Je proto nezbytné hledat nové, účinnější reaktivátory AChE, které by alespoň částečně eliminovaly rychlou dealkylaci komplexu enzym-inhibitor (i když se - podle osobních kontaktů - odborníci k této možnosti staví dost skepticky). V posledních letech byla pozornost soustředěna na testování terapeutického účinku bis-kvarterního oximu HI-6 (Clement, 1982; Clement a spol., 1982; Lundy a Shih, 1983; Puu a spol., 1986; Maxwell a Koplovitz, 1990; Maxwell a spol., 1992; Rousseaux a Dua, 1989). Avšak ani efekt HI-6 v kombinaci s cholinolytikem nedosahuje vůči somanu účinku jako antidotní terapie vůči jiným, snáze léčitelným NPL (sarin, VX látka).

Bylo již prokázáno, že antidotní terapie (reaktivátory AChE v kombinaci s cholinolytiky) slouží nejen k eliminaci cholinergních příznaků intoxikace, daných ireverzibilní inhibicí AChE, ale že též ovlivňuje i necholinergní účinky OF, mezi něž patří mimo jiné stresogenní účinek, zásah do metabolismu cyklických nukleotidů a zásah do imunitních funkcí (Bajgar, 1992; Kassa a Bajgar, 1993a, b; Bajgar, 1993). Vlastní efekt antidot se tak může testovat nejen podle změn LD₅₀ a aktivity cholinesteráz, ale též pomocí změn parametrů necholinergních projevů otravy.

Tento metodický přístup zvolili Kassa a Bajgar (1996) a prokázali, že kombinace HI-6 a benactyzinu příznivě ovlivňuje jak cholinergní, tak necholinergní (stresogenní) příznaky u laboratorních potkanů intoxikovaných subletální dávkou somanu.

Současně však nebyla prokázána lepší reaktivační účinnost dalších oximů - tetroximu (Patočka a spol., 1995), esteru a amidu (Bajgar, 1995), obidoximu (Kassa, 1995) aj. - na AChE inhibovanou somanem in vitro i in vivo. HI-6 se prozatím jeví jako nejúčinnější. Posledním perspektivním reaktivátorem je HLö-7; přestože některé výsledky naznačují, že je o něco lepší než HI-6, nejsou prozatím takové, aby se uvažovalo o jeho zavedení do praxe. K podobným závěrům dospěla jednání jak na OPCW v Haagu, tak na různých kongresech (naposled např. CB Medical Treatment Symposium ve švýcarském Spiezu 7.-12. 7. 1996). Tato problematika je shrnuta v dvoujazyčném článku Bajgara a Szincze (1996).

Kromě těchto účinků však mají jak reaktivátory, tak NPL - a speciálně soman - další nespecifické účinky (Bajgar, 1993; Lundy a Shih, 1983). Jedná se o ovlivnění funkční schopnosti jater a zásah do

metabolismu DNA. Tyto děje by mohly mít praktický význam pro pracovníky, kteří se budou zabývat ničením chemických zbraní a budou tedy potenciálně vystaveni nebezpečí expozice somanem. Z tohoto hlediska byla tato situace experimentálně modelována a bylo zjištěno, že soman podaný v subletální dávce laboratorním potkanům signifikantně zvýšil koncentraci DNA a inkorporaci thymidinu do DNA již za 2 hodiny po intoxikaci. V téže době byly zvýšeny i hodnoty dechového testu (ABT) (Bajgar, 1995). Slížová a spol. (1996) prokázali změny v mikrovaskularizaci některých orgánů (nejmarkantnější v játrech) po podání téže dávky somanu opět v hodinových intervalech po intoxikaci. Morfologické změny v mozku a myokardu, které se projeví již za 30 minut po otravě subletální dávkou somanu a progredovaly v průběhu 1-7 dní, prokázali také Tryphonas a Clement (1994).

Všechny tyto práce svědčí o tom, že kromě cholinergních účinků ovlivňuje soman i jiné systémy a že je tedy jeho účinek komplexnější než se předpokládalo dříve.

Účinek somanu z hlediska komplexu příznaků je možno charakterizovat mj. i jako konvulzivní. Proto jsou hledána nová antidota ne z řady parasimpatikolytik, ani z řady reaktivátorů, ale např. ze skupiny benzodiazepinů (diazepam). Otestování antikonvulzivní účinnosti těchto látek na celém zvířeti je poměrně složité, vyžaduje dostatečné zkušenosti pro registraci křečové aktivity a nevypovídá nic o jejím charakteru (Buccafusco a spol., 1989). Proto byl na našem pracovišti vytvořen model pro testování antikonvulzivní aktivity látek, která by byla objektivní, využitelná nejen pro NPL, ale pro celou řadu dalších sloučenin. Je založena na elektrofyziologickém principu. Z téhož důvodu bylo sledována i neurotoxita jako další nespecifický parametr účinku NPL. Neurotoxita byla testována behaviorálními metodami, které umožňují zachytit i účinek velmi nízkých dávek NPL, a také tento způsob je využitelný v civilní praxi pro testování neurotoxicity obecně. Navíc umožňuje sledovat neletální efekt, což je důležité při zařazování zneschopňujících látek do seznamů pro kontrolu budoucí chemickou úmluvou. Konvulzivní efekt centrálně účinkujících látek (mezi které soman bezesporu patří) je možné antagonizovat nejen benzodiazepiny, ale i dalšími látkami, jako je např. tacrin a jeho deriváty (Herink a Bajgar, 1995). I když je antikonvulzivní efekt této a dalších sloučenin (např. midazolam, alprazolam) o něco vyšší než efekt diazepamu, v současné době jsou úvahy o jeho výměně předčasné.

Základním mechanismem účinku somanu stejně jako jiných OF sloučenin je tedy zásah do cholinergního přenosu nervového vzruchu cestou ireverzibilní inhibice AChE (Marrs, 1993; Taylor, 1985). Monitorování vývoje změn aktivity cholinesteráz je prozatím nejlepším odrazem vývoje a závažnosti akutní intoxikace OF sloučeninami stejně jako odrazem účinku zvolené antidotní terapie těchto into-

xikací. V diagnostice otrav OF sloučeninami v humánní medicíně je sledována aktivita cholinesteráz v krvi, obsahující ze 79 % erytrocytární AChE a z 21 % plazmatickou BuChE (Bajgar, 1992), neboť změny aktivity cholinesteráz v krvi více méně také odrážejí změny aktivity AChE v oblasti periferních a částečně i centrálních cholinergních synapsí (Bajgar, 1992). Pro podporu tohoto tvrzení svědčí i studie japonských autorů, kteří prokazovali velmi úzký vztah mezi závažností symptomů a aktivitou krevní AChE u lidí intoxikovaných sarinem. Tato korelace byla vyšší pro erytrocytární AChE a nižší pro plazmovou BuChE (Yanagisawa, 1995; Maekawa, 1995).

Závažnost intoxikace OF sloučeninami i efekt antidotní terapie lze také monitorovat pomocí markerů necholinergních účinků těchto tox. Součástí necholinergních účinků jsou i stresogenní reakce, které mohou ovlivnit farmakokinetiku OF sloučenin (Vogel, 1987) i cholinergní přenos nervového vzruchu vzhledem k tomu, že acetylcholin patří k neuromediátorům stresu (Fatranská a spol., 1989; Janowsky a spol., 1984; Smallbridge a spol., 1991).

Generalizovaná stresogenní reakce během intoxikace OF sloučeninami se vyznačuje hyperkortikosteronémií (Clement, 1985), ochraňující organismus před škodlivou hyperaktivitou obranných mechanismů aktivovaných za stresu (Munck a spol., 1986) a zvyšující detoxikační schopnost jater (Fatranská a spol., 1978). Navíc kortikosteron působí i antikonvulzivně cestou reakce s různými neuromediátory (Nabishah a spol., 1990). Hyperkortikosteronémie zvyšuje aktivitu tzv. adaptačních enzymů (Zigonshin a spol., 1985), jako je i tyrozin aminotransferáza, zabezpečující zvýšení glukoneogeneze cestou zásobování této metabolické reakce substrátem fumarátem (Németh, 1977).

Kombinace používaných antidot ovlivňuje jak cholinergní, tak stresogenní účinky somanu, ale různou měrou v závislosti na výběru oximu. Rozdíl v účinnosti antidot je patrný především při monitorování jejich efektu na cholinergní účinky somanu. Jako nejúčinnější se jeví jednoznačně oxim HI-6. I ze srovnání efektu antidotních směsí na stresogenní účinky somanu se HI-6 jeví jako nejúčinnější reaktivátor AChE, i když rozdíly mezi jednotlivými sledovanými oximy v kombinaci s benaktyzinem nejsou zdaleka tak patrné jako v případě ovlivnění cholinergních účinků somanu. Amid i ester HI-6 snižují intenzitu nebo alespoň zpomalují nástup stresogenního účinku somanu výrazněji než cholinergního účinku bez ohledu na pohlaví pokusného zvířete (Kassa, 1993).

Přitom v experimentech na potkanech bylo prokázáno, že žádná ze zvolených kombinací léčiv signifikantně sledované markry cholinergních i stresogenních účinků somanu neovlivňuje (Kassa, 1991).

Získané výsledky potvrzují, že kombinace oximu s anticholinergikem může nejen zabránit nadměrné aktivaci cholinergního nervového systému po otravě somanem, ale též může snižovat až eliminovat

i necholinergní účinky somanu buď přímo, nebo nepřímo přes snížení nadměrné aktivace cholinergního nervového systému. Perspektivnost nového reaktivátoru HI-6 (FOA report, 1995) byla tedy plně potvrzena i v našich výsledcích. Bude ovšem nutno hledat nové způsoby terapie, které by mohly ovlivnit i nespecifické účinky, a soustředit se na optimální dávkování v časovém průběhu otravy.

Literatura

- ANDERSEN, R. A. et al.: Inhibition of acetylcholinesterase from different species by organophosphorus compounds, carbamates and methylsulphonylfluoride. *Gen. Pharmacol.*, 8, 1977, s. 331-334.
- BAJGAR, J.: Biological monitoring of exposure to nerve agents. *Brit. J. Ind. Med.*, 49, 1992, s. 648-653.
- BAJGAR, J.: The influence of inhibitors and other factors on cholinesterases. In: *Sbor. Věd. Práci LF UK v Hradci Králové*. 34. Hradec Králové 1991, s. 3.
- BAJGAR, J.: Necholinergní účinky organofosfátů. *Čas. Lék. čes.*, 132, 1993, s. 513-517.
- BAJGAR, J. et al.: Inhibition of rabbit erythrocyte acetylcholinesterase by soman. 5-th Int. Symposium on Protection against CBWA. Stockholm, Sweden 11-16 June 1995.
- BAJGAR, J.: SOMAN. [Závěrečná výzkumná zpráva]. Hradec Králové, VLA JEP 1995.
- BAJGAR, J. - SZINICZ, L.: Úvahy o léčbě intoxikace organofosforovými sloučeninami. *Voj. zdrav. Listy*, 65, 1996, s. 35-41.
- BUCCAFUSCO, J. J. et al.: Protection afforded by clonidine from the acute and chronic behavioral toxicity produced by the cholinesterase inhibitor soman. *Neurotoxicol. Teratol.*, 11, 1989, s. 39-44.
- CLEMENT, J. G.: Hormonal consequences of organophosphate poisoning. *Fundam. appl. Toxicol.*, 5, 1985, S61 až S77.
- CLEMENT, J. G.: Survivors of soman poisoning: recovery of the soman LD50 to control value in the presence of extensive acetylcholinesterase inhibition. *Arch. Toxicol.*, 63, 1989, s. 150-154.
- CLEMENT, J. G. - HAND, B. T. - SHILHOFF, J. D.: Differences in the toxicity of soman in various strains of mice. *Fund. appl. Toxicol.*, 1, 1981, s. 419-420.
- CLEMENT, J. G.: HI-6: Reactivation of central and peripheral acetylcholinesterase following inhibition by soman, sarin and tabun in vivo in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 31, 1982, s. 1283-1287.
- CLEMENT, J. G. - LOCKWOOD, P. A.: HI-6 an oxime which is an effective antidote against soman poisoning: a structure activity study. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 64, 1982, s. 140 až 162.
- DAWSON, R. M.: Review of oximes available for treatment of nerve agent poisoning. *J. appl. Toxicol.*, 14, 1994, s. 317 až 331.
- Dokument OSN. Report of the Conference on Disarmament. General Assembly Official Records. Forty-seventh Session Supplement No. 27 (A/47/27). United Nations. New York 1992, s. 105-289.
- FATRANSKÁ, M. et al.: Circadian susceptibility rhythms to some organophosphate compounds in the rat. *Chronobiologia*, 5, 1978, č. 1, s. 39-44.
- FATRANSKÁ, M. et al.: Changes in acetylcholine content, release and muscarinic receptors in rat hippocampus under cold stress. *Life Sci.*, 45, 1989, č. 2, s. 143-149.
- FLEISHER, J. H. - HARRIS, L. W.: Dealkylation as a mechanism for ageing of cholinesterase after poisoning with pinacolyl methylphosphonofluoridate. *Biochem. Pharmacol.*, 14, 1965, s. 641-650.
- FOA report: Fifth International Symposium on Protection against Chemical Warfare Agents. Proceedings, B 95-00122-4.9-SE, s. 1-436. Stockholm-Umea, 1995.

20. HERINK, J. - BAJGAR, J.: Experimental conditions could modify the anticonvulsive effect of 7-methoxytacrine. *Toxicol. Lett.*, 78, 1995, s. 40.
21. JANOWSKY, D. S. - RISCH, S. C.: Cholinomimetic and anticholinergic drugs used to investigate an acetylcholine hypothesis of affective disorders and stress. *Drug Dev. Res.*, 4, 1984, s. 125-142.
22. JOKANOVIC, M.: Liver esterases and soman toxicity in the rat following partial hepatectomy. *Biochem. Pharmacol.*, 39, 1990, s. 797-799.
23. KADAR, T. et al.: Distribution of 3H-soman in mice. *Arch. Toxicol.*, 58, 1985, s. 45-49.
24. KALISTE-KORHONEN, E. et al.: Cold exposure decreases the effectiveness of atropine-oxime treatment in organophosphate intoxication in rats and mice. *Gen. Pharmacol.*, 20, 1989, s. 805-809.
25. KASSA, J.: Studium necholinergních a cholinergních účinků organofosforových sloučenin a jejich léčebné ovlivnění. [Kandidátská disertační práce]. Hradec Králové, VLA JEP 1991. 162 s.
26. KASSA, J.: Stresogenní účinek 2-dimethylaminoethyl-(dime-thyl-amido) fluorofosfátu. *Voj. zdrav. Listy*, 63, 1993, s. 88-90.
27. KASSA, J. - BAJGAR, J.: Nechoolinergní a cholinergní účinky OF. In: Sbor. věd. prací VLA JEP Hradec Králové. 116. Hradec Králové 1993a, s. 29.
28. KASSA, J. - BAJGAR, J.: Cholinergní a necholinergní účinky somanu a jejich léčebné ovlivnění. [Závěrečná výzkumná zpráva]. Hradec Králové, VLA JEP 1993b. 70 s.
29. KASSA, J.: Comparison of efficacy of two oximes (HI-6 and obidoxime) in soman poisoning in rats. *Toxicology*, 101, 1995, s. 167-174.
30. KASSA, J. - BAJGAR, J.: The influence of pharmacological pretreatment on efficacy of HI-6 oxime in combination with benactyzine in soman poisoning in rats. *Hum. exp. Toxicol.*, 15, 1996, s. 383-388.
31. KOVAČEVIČ, V. - MAKSIMOVIČ, M.: Protective effects of mixture of oximes in poisoning by nerve chemical warfare agents. *Acta pharm. yugoslav.*, 41, 1991, s. 75-78.
32. LITTLE, P. J. - SCIMECA, J. A. - MARTIN, B. R.: Distribution of ³H/diisopropylfluorophosphate, ³H/soman, ³H/sarin, and their metabolites in mouse brain. *Drug Metab. Disp.*, 16, 1988, s. 515-520.
33. LUNDY, P. M. - SHIH, T. M.: Examination of the role of central cholinergic mechanisms in the therapeutic effects of HI-6 in organophosphate poisoning. *J. Neurochem.*, 40, 1983, s. 1321-1328.
34. MAEKAWA, K.: The sarin poisoning incident in Tokyo subway. Přednáška na The Fifth International Symposium on Protection Against CBWA, Stockholm, June 11-16, 1995.
35. MARRS, T. C.: Organophosphate poisoning. *Pharmacol. Ther.*, 58, 1993, s. 51-66.
36. MAXWELL, D. M. - BRECHT, K. M.: The role of carboxylesterase in species variation of oxime protection against soman. *Neurosci. biobehav. Rev.*, 15, 1991, s. 135-139.
37. MAXWELL, D. M. - KOPLOVITZ, I.: Effect of endogenous carboxylesterase on HI-6 protection against soman toxicity. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 254, 1990, s. 440-444.
38. MAXWELL, D. M. et al.: Comparison of antidote protection against soman by pyridostigmine, HI-6 and acetylcholinesterase. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 264, 1992, s. 1085-1089.
39. MOLINENGO, L. - GHI, P.: In vitro and in vivo action of diisopropylfluorophosphate, of atropine and their synergism on acetylcholinesterase activity. *Pharmacology*, 39, 1989, s. 154-159.
40. MUNCK, A. - GUYRE, P. M.: Glucocorticoid physiology, pharmacology and stress. *Steroid Horm. Res.*, 1986, s. 81 až 96.
41. NABISHAH, B. M. et al.: Effect of acetylcholine and morphine on bronchial smooth muscle contraction and its modulation by steroid hormones. *Clin. exp. Pharmacol. Physiol.*, 17, 1990, s. 841-847.
42. NÉMETH, Š.: Inhibitory effect of immobilization stress on depression of liver tyrosine aminotransferase and tryptophan pyrrolase by glucose feeding in rats. *Endocrin. Exp.*, 11, 1977, s. 44-48.
43. PATOČKA, J. et al.: Nové reaktivátory fosforylované cholinesterasy ze skupiny 4-substituovaných-2-hydroxyimino methylpyridinů. Pokroky v organické, bioorganické a farmaceutické chemii. Liblice 94. Sborník abstraktů, s. 119.
44. PUU, G. - ARTURSSON, E. - BUCHI, G.: Reactivation of nerve agent inhibited acetylcholinesterase by HI-6 and obidoxime. *Biochem. Pharmacol.*, 35, 1986, s. 1505-1510.
45. RAKONCZAY, Z.: Cholinesterase and its molecular forms in pathological states. *Progr. Neurobiol.*, 31, 1988, s. 311 až 330.
46. ROUSSEAU, C. G. - DUA, A. K.: Pharmacology of HI-6, an H-series oxime. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 67, 1989, s. 1183-1189.
47. SAKAKURA, M. et al.: Studies on fast feedback mechanisms by endogenous glucocorticoids. *Endocrinology*, 98, 1976, č. 4, s. 954-957.
48. SHAPIRA, S. et al.: Effects of CDBP and MEPQ on the toxicity and distribution of ³H/soman in mice. *Arch. Toxicol.*, 64, 1990, s. 663-668.
49. SHIH, T. M. et al.: Age-related differences in soman toxicity and in blood and regional cholinesterase activity. *Brain Res. Bull.*, 24, 1990, s. 429-436.
50. SKOPEC, F. - BAJGAR, J.: Anticholinesterase action of organophosphates: importance of the liver. In: Sbor. věd. Prací LF UK Hradec Králové. 36. Hradec Králové 1993, s. 83.
51. SLÍŽOVÁ, D. et al.: Changes in microvascularisation of some rat organs following soman poisoning. In: Sbor. věd. Prací LF UK Hradec Králové. 38. Hradec Králové 1995, s. 115.
52. SMALLBRIDGE, R. C. - CARR, F. E. - FEIN, H. G.: Diisopropylfluorophosphate reduces serum prolactin, thyrotropin, luteinizing hormone and growth hormone and increases adrenocorticotropin and corticosterone in rats: involvement of dopaminergic and somatostatinergic as well as cholinergic pathways. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 108, 1991, s. 284-295.
53. TALBOT, B. G. et al.: A comparison of in vivo and in vitro rates of ageing of soman - inhibited erythrocyte acetylcholinesterase in different animals species. *Drug Chem. Toxicol.*, 11, 1988, s. 289-305.
54. TAYLOR, P.: Anticholinesterase agents. In: GILMAN A. G. et al. (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th edn. New York, MacMillan 1985. 129 s.
55. TRYPHONAS, L. - CLEMENT, J.: Soman toxicity: morphogenesis of CNS and heart lesions. In: Proceedings of the CB Medical Treatment Symposium. CBIAC, ASA, Battelle, Edgewood, USA, NC Lab Spiez, Switzerland, 1995, pp.2.25-2.26.
56. VOGEL, W. H.: Stress - the neglected variable in experimental pharmacology and toxicology. *Trends pharmacol. Sci.*, 8, 1987, s. 35-38.
57. YANAGISAWA, N.: A medical survey of patients from the "organophosphorus poison gas (sarin) poisoning" of 27 June 1994 examined at hospitals in Matsumoto City, Japan, Non-paper for discussion, Second Meeting of the Task Force on Medical Treatment (Haag, 2.-5.5.1995).
58. ZIGONSHIN, A. U. - STUDENTSOVA, I. A. - ZAIKANNIKOVA, I. V.: Effect of dimephosphon on the system of adenine nucleotides. *J. exp. Med.*, 1985, s. 80-82.

Klíčová slova: Soman; Cholinergní, necholinergní účinek; Tera-pie; Přehled.

Do redakce došlo 25. 11. 1996