

Souhrn

NPL patří mezi nejsilnější známé jedy. Vojenské nebo teroristické použití nervově paralytických látek je stále aktuální. Středem zájmu toxikologů je proto v současné době vývoj co nejučinnějšího antidota jak pro profylaktické použití, tak pro terapii otravy NPL.

Hlavní toxický účinek NPL je inhibice enzymu acetylcholinesterázy (AChE), čímž tyto látky ovlivňují cholinergní nervový přenos. Kvantitativní histochemii AChE jsme proto zvolili za metodu, schopnou posoudit efekt silných organofosfátů morfologickým přístupem, s použitím digitální analýzy obrazu. Cílem této práce bylo popsat touto metodou jak obraz otravy NPL v jednotlivých částech nervové soustavy, tak účinek profylaktik a antidot proti NPL.

Laboratorní potkany jsme intoxikovali LD_{50} nebo $1,2x LD_{50}$ NPL (Tabun, Soman, Sarin, VX or RVX). V druhé fázi jsme vyšetřovali skupiny s kombinací NPL a profylaktika či antidota, uvedené níže. Kryostatové řezy mozků byly histochemicky vyšetřeny simultánní detekcí AChE dle Karnovského a Rootse s detekcí alkalické fosfatázy.

Naše výsledky prokazují snížení aktivity AChE ve všech studovaných strukturách CNS při použití středních letálních dávek NPL, více u G-látek než u V-látek. Dále jsme prokázali reaktivační účinek obidoximu při otravě tabunem, méně silný reaktivační účinek látky HI-6, příznivý profylaktický účinek huperzinu A při expozici somanu.

V případě látky K048 při otravě tabunem jsme prokázali jen slabý nebo žádný reaktivační účinek. Neprokázali jsme profylaktický účinek huperzinu A při expozici RVX, ani zvýšenou prostupnost oximů v okolí cirkumventrikulárních orgánů. Neprokázali jsme, že by některá z vyšetřovaných látek při svém účinku přednostně inhibovala nebo reaktivovala AChE v některém z medulárních respiračních center.

Inhibice AChE v mozkových jádrech a oblastech není uniformní pro žádnou ze zkoumaných NPL.

Metoda prokázala dobrou korelaci se standardně používaným biochemickým vyšetřením, navíc umožňuje posoudit histochemické změny in situ.

Tato dizertační práce byla podpořena Grantovou agenturou UK, projekt 82 /2005 C.