

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Natália Kuzmiaková

Vedúci: PharmDr. Marie Vopršalová, CSc .

Konzultant: mjr. PharmDr. Vendula Hepnarová, PhD.

Názov diplomovej práce: In vivo hodnotenie účinnosti nového reaktivátoru voči tabunu.

Táto štúdia sa zaoberá problematikou nevratnej inhibície enzýmu acetylcholinesteráza (AChE). Enzým AChE rozkladá neurotransmitter acetylcholín (ACh), ktorý zabezpečuje prenos nervových impulzov v centrálnej nervovej sústave aj na periférii. Organofosfáty (OP) sú práve tie látky, ktoré spôsobujú ireverzibilnú blokádu AChE, čo vedie k nahromadeniu ACh na synapsiách a spôsobuje mnoho centrálnych, muskarínových a nikotínových príznakov až život ohrozujúci stav. Reaktivátory oximovej povahy preukázali zatiaľ najväčší potenciál pri vyviazaní OP z väzby na AChE.

Keďže reaktivačné schopnosti doposiaľ syntetizovaných oximov stále nie sú dostatočné, výskum stále hľadá nové reaktivátory. Cieľom mojej práce bolo otestovať reaktivačný potenciál jedného z nich, a to oximu K 870.

Metódou použitou pri testovaní bola kolorimetrická Ellmanova metóda modifikovaná podľa Bajgara, kde sa aktivita AChE po reaktivácii merala na základe absorpcie nameranej vo vzorkách mozgov, bránic a krvi modelových organizmov. Ako modelové organizmy slúžili potkany.

Experiment poskytuje možnosť porovnania schopnosti reaktívácie testovaného reaktivátora K 870 s pralidoximom ("zlatý štandard"), s atropínom alebo HI- 6. Potkanom bola podaná dávka tabunu $LD_{50} = 200 \mu\text{g/kg}$ intramuskulárne. Výsledky jasne ukazujú, že pralidoxim (dávka 179 mg/kg) reaktivoval AChE najslabšie zatiaľ čo u HI-6 (dávka 81 mg/kg) je viditeľná vyššia aktivita enzýmu. Potenciálne antidotum K 870 (dávka 100 mg/kg) dosiahlo najvyššiu reaktíváciu enzýmu AChE v krvi spomedzi testovaných oximov. V mozgu sa stupeň

reaktivácie podobal na schopnosť reaktivácie pralidoximu, čo znamená, že táto látka pravdepodobne ťažko prestupuje hematoencefalickú bariéru (HEB) a schopnosť reaktivácie v mozgu je tým pádom veľmi nízka až nulová. U bránice sa po porovnaní dá povedať, že oxim K 870 je schopný reaktivácie ale oximu HI-6 sa nevyrovná.