

А.А. Кузьмин, Е.В. Ивченко, А.Б. Селезнёв,  
С.П. Сидоров, М.А. Юдин

## Ирританты: современное переосмысление актуальности для Вооруженных сил и перспективы создания медицинских средств защиты

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

**Резюме.** Представлены аргументы в пользу возрастающей актуальности ирритантов для обеспечения выполнения задач военнослужащими военной полиции Вооруженных сил Российской Федерации, а также необходимости переоценки рисков для здоровья человека, возникающих при их применении. Приведены результаты информационно-аналитического исследования данных о способах и неблагоприятных последствиях применения ирритантов в целях, не запрещенных «Конвенцией о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении». Рассмотрены современные представления о молекулярных механизмах воздействия ирритантов на структуры нервной системы, которые основываются на том, что раздражающее действие ирритантов реализуется посредством изменения проницаемости катионных каналов транзитного рецепторного потенциала типа A1, экспрессируемых в окончаниях чувствительных нейронов. Проведен анализ результатов экспериментальных и клинических исследований специфического модулирования этих каналов с использованием их природных и синтетических антагонистов. Приведены структурные формулы и основные фармакологические характеристики наиболее активных антагонистов, а также обоснована перспектива их использования в качестве основы для создания лекарственных препаратов терапии поражений ирритантами. Представлены данные об использовании растворов на основе амфотерных и хелатообразующих веществ для экстренной обработки участков кожи, зараженных ирритантами. Определен ряд перспективных направлений исследований по созданию эффективных медицинских средств защиты от поражений ирритантами.

**Ключевые слова:** ирританты, химикаты раздражающего действия, средства борьбы с беспорядками, механизм токсического действия, антагонисты TRPA1, медицинские средства защиты, средства санитарной обработки.

К ирритантам (химикатам раздражающего действия) принято относить химические вещества, которые избирательно действуют на нервные окончания в покровных тканях, вызывая при этом выраженные симптомы раздражения слизистых оболочек и кожи. В настоящее время использование ирритантов (как и любых других токсичных химикатов) в качестве средств ведения войны запрещено требованиями «Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении» [2]. Однако использование указанных химикатов как средства борьбы с беспорядками в «целях, не запрещаемых Конвенцией», определяет актуальность их применения, в том числе для Вооруженных сил Российской Федерации (ВС РФ). Это связано с современными особенностями проведения контртеррористических операций, миротворческих миссий, а также реализации мероприятий по локализации и разрешению вооруженных конфликтов, проводимых с участием ВС РФ, когда не могут быть полностью исключены инциденты при соприкосновении войск с массами инкомбатантов, которые в той или иной степени препятствуют выполнению поставленных перед военнослужащими задач. Для предотвращения эскалации таких инцидентов до

уровня противостояний и конфликтов предназначена специальная структура ВС РФ – военная полиция. Так, с начала 2016 г. военная полиция ВС РФ выполняет специальные задачи по охране военных объектов и обеспечению безопасности дорожного движения в Сирийской Арабской Республике. Для успешного выполнения указанных задач военнотрудовые военнослужащие военной полиции ВС РФ на законодательном уровне, кроме прочего, наделены правом применения «специальных средств», что отражено в Уставе военной полиции ВС РФ, утвержденном Указом Президента РФ от 25 марта 2015 г. № 161 [3].

Средства борьбы с беспорядками на основе химикатов раздражающего действия используются правоохранительными органами многих государств, в том числе при подавлении массовых беспорядков среди гражданского населения. Как правило, эти химикаты применяются в форме аэрозолей. В качестве средств перевода в боевое состояние используются ручные гранаты, выстрелы к гранатометам или различные генераторы аэрозолей – как малогабаритные, так и большеобъемные, в том числе установленные на беспилотных летательных аппаратах [31].

Некоторыми ирритантами снаряжаются боеприпасы к газовому оружию, которым государственное

законодательство, в том числе и РФ [6], разрешает пользоваться гражданам в целях самообороны. Таким образом, на законодательном уровне сформированы необходимые условия для использования ирритантов в качестве специальных средств военнослужащими военной полиции ВС РФ при выполнении задач по охране военных объектов и обеспечению безопасности жизни и здоровья военнослужащих.

О частоте использования ирритантов в различных целях можно судить по статистике, подготовленной Национальной системой данных о ядах Соединенных Штатов Америки, согласно которой только за 2017 г. было зафиксировано 4007 случаев (случаи с зафиксированными поражениями людей разной степени тяжести) применения этих химикатов. При этом в 83% случаев применялся ОС (олиорезин капасикум – смесь нескольких соединений на основе капсаицина перца чили), 12% – CN (хлорацетофенон), 0,2% – CS (о-хлорбензальмалондинитрил – вещество, названное в честь своих создателей – Corson и Stoughton) [19]. Зачастую ирританты применяются в условиях помещений ограниченного объема (например, при подавлении бунтов заключенных в тюрьмах), что в совокупности с условиями плохой вентиляции и длительного нахождения людей в зараженной атмосфере приводит к очень тяжелым последствиям, в том числе к летальным исходам [30]. Такие данные определяют необходимость переоценки рисков для здоровья, обусловленных воздействием ирритантов, и разработки эффективных медицинских контрмер.

В настоящее время задачи по созданию медицинских средств защиты (МСЗ) от высокотоксичных веществ в интересах ВС РФ вновь приобрели актуальность и практическую значимость [1, 7]. В том числе появилась необходимость проведения исследований по разработке МСЗ от воздействия ирритантов. Из существующих лекарственных средств, предназначенных для оказания медицинской помощи при поражении ирритантами, имеются сведения лишь о фицилине. Последний был разработан в 80-х годах прошлого века и представляет собой смесь следующего номинального состава: 44,7 г (24 мл) фторотана + 31,0 г (40 мл) циклогексана + 29,9 г (34 мл) бутилацетата + 2 г ментола [4]. Для оказания первой помощи при поражении ирритантами ранее было рекомендовано использовать противодымную смесь (ПДС), состоящую из 40% хлороформа, 40% этилового спирта, 19,5% серного эфира и 0,5% нашатырного спирта [4]. Однако в Указаниях по военно-полевой терапии (2019) [5] фицилин и ПДС не упоминаются. Также нет данных об их регистрации на территории РФ в качестве лекарственных средств. К возможным путям совершенствования указанных препаратов можно отнести замену их компонентов на более современные с оптимизированным соотношением «эффективность/безопасность/быстродействие», например, замену фторотана в составе фицилина на ингаляционный анестетик севофлюран. Также возможно повышение эффективности существующих средств за счет раз-

работки новой лекарственной формы – спрея вместо ампул с оплеткой. Однако каждый из этих вариантов требует всестороннего изучения.

Большинство ирритантов представляют собой сухие порошки, нерастворимые в воде и хорошо растворимые в неполярных растворителях. Благодаря выраженной липофильности они легко проникают в поверхностный слой слизистых оболочек и кожи. До конца XX в. представления о механизмах токсического действия ирритантов были основаны на том, что они, являясь электрофильными реагентами с выраженной реакционной способностью, активно взаимодействуют с нуклеофильными SH-группами структурных белков и ферментов, а также ионных каналов на возбудимой мембране нервных окончаний, приводя к нарушению метаболизма и возбуждению нейронов. Кроме того, существовало обобщенное мнение об опосредованном механизме возбуждения ноцицептивных рецепторов через активацию синтеза брадикинина, простагландинов и серотонина в месте проникновения ирританта в покровные ткани.

За последние два десятилетия были найдены рецепторные мишени воздействия ирритантов, дальнейшее изучение которых продолжается в настоящее время. Так, в ходе ряда исследований с использованием различных методов было доказано, что ирританты воздействуют на катионные каналы транзитного рецепторного потенциала (Transient Receptor Potential channels type A1, или TRPA1), представляющие собой интегральные мембранные белки, экспрессированные в чувствительных нервных окончаниях. Активация TRPA1 с образованием потенциала действия в нейронной терминали реализуется в виде болевой реакции организма [12].

Изучение субстрат-рецепторного взаимодействия между ирритантами (CS, CR) и TRPA1 доказало, что это основная мишень данных химикатов в организме человека, при этом они более чем в 10000 раз эффективнее, чем природные агонисты этих рецепторов, например изотиоцианаты, содержащиеся в луке и чесноке [8]. Мыши, выведенные с делецией TRPA1, вообще не проявляют беспокойства при нанесении CS на слизистые оболочки глаз [15].

К настоящему времени TRPA1 достаточно хорошо изучен, что дает основание полагать, что эффективные способы предотвращения патологических эффектов ирритантов на рецепторном уровне вполне реальны. Со структурной точки зрения понимание функции и регулирования TRPA1 тесно связано с раскрытием механизмов, ответственных за них. В 2015 г. была определена трехмерная атомная структура полноразмерного человеческого TRPA1 с разрешением ~ 4 Å, что создало основу для структурного дизайна предполагаемых анальгетических, противовоспалительных и анестезирующих агентов [18, 28].

Несмотря на то, что первоначальные исследования были сосредоточены на роли TRPA1 в болевой рецепции, позже было показано, что эти ионные каналы также задействованы в рефлекторных реакциях раз-

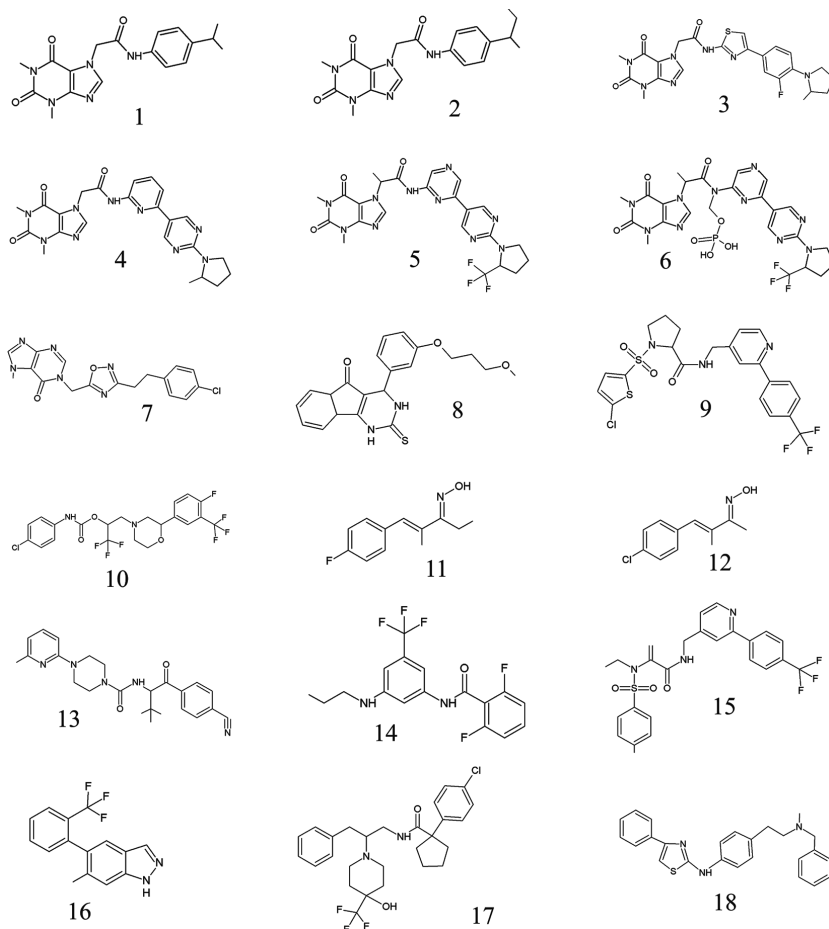


Рис. Синтетические антагонисты TRPA1 (описание в тексте)

личных систем организма. Кроме того, необходимо принимать во внимание существующую вероятность острых и хронических последствий воздействия ирритантов на организм человека с целью адекватной оценки соотношения эффективности и токсичности при использовании этих токсикантов по назначению, а также для разработки эффективных МСЗ.

Специфическое ингибирование представляется наиболее логичным и эффективным способом профилактики или купирования патологических процессов, связанных с активацией TRPA1. Однако при проведении экспериментальных исследований в ходе разработки МСЗ следует учитывать, что модуляторы не всегда действуют аналогичным образом на TRPA1 лабораторных животных и человека [21].

К природным антагонистам человеческого TRPA1 относятся камфара (камфорный лавр, базилик, полынь, розмарин), 1,8-цинеол (кардамон, эвкалипт лимонный, шалфей, мята и др.), борнеол (борнейский лавр), кардамонин (*Alpinia katsumadai hayata* семейства Имбирные), однако все они не обладают достаточно мощным ингибирующим эффектом [34]. В связи с недостатком эффективных селективных природных ингибиторов TRPA1 с подходящими для создания лекарственных препаратов свойствами область поиска антагонистов была сужена до синтетических молекул,

которых в настоящее время насчитывается около сотни. Структурные формулы наиболее изученных из них представлены на рисунке.

Первым запатентованным антагонистом TRPA1 было производное ксантина HC-030031 (формула 1), которое действует на рецептор в микромолярных концентрациях [25]. Это соединение используется в качестве эталона для подтверждения участия TRPA1 в различных патологических процессах, поскольку селективно ингибирует этот катионный канал во многих моделях [11]. На основе HC-030031 было синтезировано большое количество антагонистов: Chembridge-5861528 (CHEM-5861528) (формула 2), который ингибирует TRPA1 в наномолярных концентрациях [35], а также производные HC-030031, обладающие чрезвычайно высокой селективностью к TRPA1 (формулы 3–6) [24].

К сожалению, большинство производных HC-030031 обладают низкой растворимостью и не подходят для создания лекарственных препаратов, а введение заместителей, улучшающих растворимость и фармакокинетику соединений, уменьшает их эффективность. Самым высокоселективным ксантиноподобным антагонистом TRPA1 является соединение AM-0902 (формула 7), которое ингибирует крысиный и человеческий TRPA1 в наномолярных концентрациях

[32]. На рисунке 1 также представлены трициклический антагонист TRPA1 (формула 8), эффективный в наномолярных концентрациях, однако имеющий потенциально токсичный фрагмент тиомочевины, что ограничило его клинические исследования [17]; гетероциклический амид (формула 9), который обладает обезболивающим эффектом при воздействии на мышей горчичным маслом; соединение (формула 10), карбаматный фрагмент которого придает электрофильные свойства, что свидетельствует о ковалентном связывании антагониста с TRPA1 [9]; вещества AP-18 [14] и A967079 [20] (формулы 11 и 12), которые, являясь производными оксимов, ингибируют TRPA1 в микромолярных концентрациях; производное декалина AZ465 (формула 13) [26].

В литературе также описаны и другие селективные антагонисты, которые в наномолярных концентрациях полностью блокируют человеческий TRPA1: производное 1-арилоксиизохинолина (формула 14) [23], производное гетероциклических амидов (формула 15) [16], модифицированный 5-(2-хлорфенил)индол (формула 16) [29], карбоксамид-содержащее соединение (формула 17) [33]. В исследовании P. Kanju et al. [22] изучалось вещество (формула 18), которое в эксперименте снижало ноцицептивную реакцию, вызванную раздражением тройничного нерва.

Несмотря на достаточно обширный объем данных относительно патофизиологической роли TRPA1 и эффективности его химических антагонистов, часть из которых приведена выше, использование подхода специфического ингибирования TRPA1 для разработки лекарственных препаратов в доступной литературе практически не встречается.

Известно, что на сегодняшний день три антагониста TRPA1 прошли клинические испытания для лечения болевого синдрома при различных патологических состояниях: GRC 1753 (Glenmark), структура которого не раскрывается; GRC 17536 с доказанной эффективностью на моделях воспаления, нейропатии и хронического болевого синдрома при респираторных заболеваниях; CB-625 (Cubist Pharmaceuticals Inc.) для острого обезболивания при хирургических вмешательствах (структура препарата также не раскрывается) [13]. Есть данные о том, что разработанный Orion Pharma антагонист TRPA1 с шифром ODM-108 достиг фазы 1 клинических исследований, но исследование не было завершено, ряд других эффективных антагонистов TRPA1 был синтезирован Cubist Pharmaceuticals (формулы 5 и 6) [27], однако данных о начале их клинических исследований пока нет.

Применительно к поиску средств лечения последствий поражения ирритантами данных о проведении клинических исследований эффективности антагонистов TRPA1 найти не удалось, хотя перспективность этого направления исследований неоднократно подчеркивается в различных аналитических обзорах. В частности, C. Rothenberg et al. [30] указывают на необходимость разработки эффективных контрмер для лечения людей, подвергающихся воздействию «сле-

зоточивого газа» в высоких дозах. По мнению авторов, эти контрмеры должны включать новые стратегии дезактивации, основанные на химических свойствах веществ раздражающего действия, их растворителей и пиротехнических продуктов, а также новые фармакологические ингибиторы ионных каналов TRPA1.

Нет никаких оснований для того, чтобы не согласиться с подобными рекомендациями. В части, касающейся ингибиторов TRPA1, следует провести экспериментальную апробацию представителей этого класса веществ с известными формулами на стандартных моделях поражения ирритантами *in vivo*, при этом сконцентрировать внимание на сравнительной оценке их терапевтической эффективности при нанесении на кожу и слизистые оболочки в виде растворов и (или) спреев. Несомненно, перспективен поиск новых антагонистов TRPA1.

К сожалению, информация о новых средствах и способах частичной санитарной обработки при поражении ирритантами достаточно скудная. Одним из немногочисленных в данной области является исследование J.P. Stopyra et al. [32], проведенное с участием добровольцев (новобранцев полиции и военнослужащих армии США в процессе их профессионально-тактической подготовки), в результате которого, во-первых, подчеркивается, что процедура промывки водой глаз и рта до сих пор является основным мероприятием частичной санитарной обработки при поражении CS, и, во-вторых, доказывается отсутствие увеличения эффективности этой процедуры при добавлении к воде моющих средств, в частности детского шампуня. В исследовании M. Brvar [10], проведенном на добровольцах (офицерах полиции), были получены экспериментальные данные, подтверждающие лечебную и даже профилактическую эффективность использования водного гипертонического амфотерного и хелатирующего раствора при поражении CS. Эти данные позволяют сделать вывод о перспективности использования таких растворов для частичной санитарной обработки при поражении ирритантами.

Таким образом, в настоящее время сформированы все условия для актуализации вопросов использования ирритантов военной полицией ВС РФ при выполнении специальных задач по охране военных объектов и обеспечению безопасности военнослужащих. Возросшая актуальность предопределяет необходимость достаточно быстрого решения вопросов, касающихся не только применения ирритантов, но и разработки эффективных средств и способов защиты от них.

Достигнуты существенные успехи в области изучения механизма действия ирритантов, которые позволили определить их рецепторную мишень – TRPA1, экспрессируемый в окончаниях чувствительных нейронов. Выявлено достаточно большое количество природных и синтетических антагонистов, способных модулировать активность TRPA1, а также влиять на их физиологические результирующие отклики (в том числе рефлекторные), что предопределяет перспективу разработки МСЗ на их основе.



Несмотря на достаточно большой опыт применения раздражающих веществ, накопленный в мире, современное состояние медицинских средств и способов защиты от поражений ирритантами как в РФ, так и за рубежом остается на уровне рекомендаций «обильного промывания глаз, лица и ротовой полости водой», что, несомненно, требует их уточнения с учетом современных научных достижений.

Данные об успешном использовании водного гипертонического амфотерного и хелатирующего раствора для частичной санитарной обработки пораженных ирритантом CS должны быть проверены и в случае положительного результата взяты за основу для разработки соответствующих средств защиты.

## Литература

- Ивченко, Е.В. Итоги и перспективы совершенствования средств и методов медицинской защиты от неблагоприятных факторов химической природы / Е.В. Ивченко [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2019. – Т. 340, № 9. – С. 14–21.
- Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении / Сост. Ю.М. Колосов, Э.С. Кривчикова // Действующее международное право. – М.: МНИП, 1999. – Т. 2. – С. 441–447.
- Об утверждении Устава военной полиции Вооруженных Сил Российской Федерации и внесении изменений в некоторые акты Президента Российской Федерации. Указ Президента Российской Федерации от 25 марта 2015 г. № 161 // Собрание законодательства Российской Федерации. – 2015. – № 13. – Ст. 1909.
- Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского и Ф.А. Конева. – Харьков: РИРЕГ, 1996. – 784 с.
- Указания по военно-полевой терапии. – СПб.: Медиздат-СПб, 2019. – 464 с.
- Федеральный закон от 13 декабря 1996 г. № 150-ФЗ «Об оружии» // Собрание законодательства Российской Федерации. – 1996. – № 51. – Ст. 5681.
- Чепур, С.В. Перспективы развития военной токсикологии: химическая безопасность и противодействие ее угрозам / С.В. Чепур [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2020. – Т. 341, № 1. – С. 57–63.
- Brône, B. Tear gasses CN, CR, and CS are potent activators of the human TRPA1 receptor / B. Brône [et al.] // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2008. – Vol. 238, Issue 2. – P. 150–156.
- Brotherton-Pleiss, C.E. Composes substitutes du phenylcarbamate / C.E. Brotherton-Pleiss // Patent: WO2014/056958A1 17.04.2014, PCT/EP2013/070999.
- Brvar, M. Chlorobenzylidene malononitrile tear gas exposure: Rinsing with amphoteric, hypertonic, and chelating solution / M. Brvar // Hum. Exp. Toxicol. – 2016. – Vol. 35, Issue 2. – P. 213–218.
- Caceres, Ana I. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma / Ana I. Caceres [et al.] // PNAS. – 2009. – Vol. 106, Issue 22. – P. 9099–9104.
- Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science Of Poisons / by C.D. Klaassen, M.O. Amdur, J. Doull. – 9th Edition // New York: McGraw-Hill, 2019. – 1639 p.
- Chung, K.F. Eight International London Cough Symposium 2014: Cough hypersensitivity syndrome as the basis for chronic cough / K.F. Chung, B. Canning, L. McGarveyd // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 35. – P. 76–80.
- DeFalco, J. Oxime derivatives related to AP18: Agonists and antagonists of the TRPA1 receptor / Jeff DeFalco [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20, Issue 1. – P. 276–279.
- Everaerts, W. The capsaicin receptor TRPV1 is a crucial mediator of the noxious effects of mustard oil / W. Everaerts [et al.] // Curr. Biol. – 2011. – Vol. 21, Issue 4. – P. 316–321.
- Fruttarolo, F. Novel sulfonamide trpa1 receptor antagonists / F. Fruttarolo [et al.] // Patent: WO2014/135617 12.09.2014, PCT/EP2014/054310.
- Gijsen, H.J.M. Tricyclic 3,4-dihydropyrimidine-2-thione derivatives as potent TRPA1 antagonists / Harrie J.M. Gijsen [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – Vol. 22, Issue 2. – P. 797–800.
- Giorgi, S. Is TRPA1 Burning Down TRPV1 as Druggable Target for the Treatment of Chronic Pain? / S. Giorgi [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, Issue 12. – E. 2906.
- Gummin, D.D. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report / D.D. Gummin [et al.] // Clin. Toxicol. (Phila). – 2018. – Vol. 56, Issue 12. – P. 1213–1415.
- Jun, Ch. Selective blockade of TRPA1 channel attenuates pathological pain without altering noxious cold sensation or body temperature regulation / Ch. Jun [et al.] // PAIN. – 2011. – Vol. 152, Issue 5. – P. 1165–1172.
- Jun, Ch. TRPA1 as a drug target – promise and challenges / Ch. Jun, D.H. Hackos // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 2015. – Vol. 388, Issue 4. – P. 451–463.
- Kanju, P. Small molecule dual-inhibitors of TRPV4 and TRPA1 for attenuation of inflammation and pain / P. Kanju [et al.] // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 26894.
- Laliberte, S. Discovery of a series of aryl-N-(3-(alkylamino)-5-(trifluoromethyl)phenyl) benzamides as TRPA1 antagonists / S. Laliberte [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2014. – Vol. 24, Issue 14. – P. 3204–3206.
- Li, Q. Inhibiting the transient receptor potential a1 ion channel / Q. Li // Patent: WO2014/113671 24.07.2014, PCT/US2014/012049.
- McNamara, Colleen R. TRPA1 mediates formalin-induced pain / Colleen R. McNamara [et al.] // PNAS. – 2007. – Vol. 104, Issue 33. – P. 13525–13530.
- Nyman, E. In vitro pharmacological characterization of a novel TRPA1 antagonist and proof of mechanism in a human dental pulp model / E. Nyman [et al.] // J Pain Res. – 2013. – Vol. 6. – P. 511–517.
- Pain Therapeutics: Current and Future Treatment Paradigms / edited by Chariotte Allerton // Cambridge: RSC Publishing, 2014. – 411 p.
- Paulsen, C. Structure of the TRPA1 ion channel suggests regulatory mechanisms / C. Paulsen [et al.] // Nature. – 2015. – Vol. 520, Issue 7548. – P. 511–517.
- Rooney, L. Discovery, Optimization, and Biological Evaluation of 5-(2-(Trifluoromethyl)phenyl)indazoles as a Novel Class of Transient Receptor Potential A1 (TRPA1) Antagonists / L. Rooney [et al.] // J Med Chem. – 2014. – Vol. 57, Issue 12. – P. 5129–5140.
- Rothenberg, C. Tear gas: an epidemiological and mechanistic reassessment / C. Rothenberg [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2016. – Vol. 1378, Issue 1. – P. 96–107.
- Schep, L.J. Riot control agents: the tear gases CN, CS and OC – a medical review / L.J. Schep, R.J. Slaughter, D.I. McBride // J. R. Army Med. Corps. – 2015. – Vol. 161, Issue 2. – P. 94–99.
- Stopyra, J.P. Baby Shampoo to Relieve the Discomfort of Tear Gas and Pepper Spray Exposure: A Randomized Controlled Trial / J.P. Stopyra [et al.] // The Western Journal of Emergency Medicine. – 2018. – Vol. 19, Issue 2. – P. 294–300.
- Tseng, W.C. TRPA1 ankyrine repeat six interacts with a small molecule inhibitor chemotype / W.C. Tseng [et al.] // PNAS. – 2018. – Vol. 115, Issue 48. – P. 12301–12306.

34. Wang, S. Cardamonin, a Novel Antagonist of hTRPA1 Cation Channel, Reveals Therapeutic Mechanism of Pathological Pain / S. Wang // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, Issue 9. – E. 1145.
35. Wei, H. Attenuation of mechanical hypersensitivity by an antagonist of the TRPA1 ion channel in diabetic animals / H. Wei [et al.] // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 111. – P. 147–154.
- 

A.A. Kuzmin, E.V. Ivchenko, A.B. Seleznev, S.P. Sidorov, M.A. Yudin

**Irritants: a modern redefining of relevance to the armed forces and the prospect of creating medical means of protection**

*Abstract.* Arguments are presented in favor of the increasing relevance of irritants to ensure the fulfillment of tasks by military personnel of the Armed Forces of the Russian Federation, as well as the need to reassess the risks to human health arising from their use. The results of an information-analytical data on methods and adverse effects of irritant application for purposes which are not prohibited by the «Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on Their Destruction» are presented. Modern ideas about molecular mechanisms of the effect of irritants on structures of the nervous system are considered, which are based on the fact that the provocative effect of irritants is realized by changing the permeability of cation channels of the transient receptor potential of type A1, expressed at the ends of sensitive neurons. The results of experimental and clinical studies of specific modulation of these channels using their natural and synthetic antagonists are analyzed. Structural formulas and basic pharmacological characteristics of the most active antagonists are given and the prospect of their use as a basis for the development of drugs for the treatment of irritant lesions is substantiated. The data on the use of solutions based on amphoteric and chelating agents for emergency treatment of skin areas infected with irritants is presented. A number of promising areas of research on the creation of effective medical means of protection against lesions by irritants has been identified.

**Key words:** irritants, irritating chemicals, riot control agents, toxic mechanism, TRPA1 antagonists, medical protective equipment, sanitization products.

Контактный телефон: +7-911-951-38-04; e-mail: gniiivm\_15@mil.ru