

7,96±2,55% та 6,0±3,36%. Хоча це може бути зумовлено малою абсолютною кількістю виділення цих бактерій — 9 випадків у 2009 р. і 12 у 2010 р.

Майже у всіх випадках виділення етіологічно значимої мікрофлори із сечі був виділений тільки один штам-збудник. Випадків виділення одразу двох чинників зареєстровано у 2009 р один, а у 2010 р чотири. Звертає на себе увагу те, що у таких випадках саме псевдомонади у поєднанні з ентеробактеріями були виділені у 2009 р. У 2010 р. така ж комбінація збудників зустрічалась 3 рази. У четвертому випадку у 2010 р. виділена комбінація *E.faecalis* та *S.albicans*.

Антибіотикорезистентність штамів псевдомонад, виділених з сечі у 2009-2010 рр. виявилась високою. До 11 з 14 вивчених антибіотиків відсоток резистентних штамів у 2009р. коливався від 11,1% до 100%. У 2010 р. також до 11 антибіотиків відсоток резистентних штамів знаходився у межах 18,2-90,9%. В загальному, відсоток штамів, які були резистентними до того чи іншого антибіотику, то зростав від року до року, то навпаки знижувався. У 2009 р. не виділено жодного штаму, резистентного до цефтазидіму, офлоксацину та ципрофлоксацину. Проте у 2010 р. відсотки штамів резистентних до цих антибіотиків вже дорівнювали 9,1-18,2%. До гентаміцину у 2009 р. були резистентними 11,1% виділених штамів псевдомонад, а у 2010 р. не виділено жодного резистентного. Проте у жодному випадку різниця не була статистично вірогідна.

Обговорено питання про можливість зв'язку між токсичністю антибіотиків та виникненням резистентності до них.

#### **Висновки:**

1. Серед збудників ІСС відсоток псевдомонад порівняно невеликий: 5-7%.
2. При виділенні із сечі більше одного етіологічного чинника штами *P.aeruginosa* зустрічались у 80% таких випадків.
3. Через високі відсотки виділення штамів *P.aeruginosa*, які резистентні до вивчених антибіотиків, у м.Чернівці та області застосування будь-якого з них для лікування ІСС без бактеріологічного аналізу сечі і постановки антибіотикограми не доцільне.

### **СУЧАСНИЙ НАПРАВЛЕНИЙ СУДОВО-ТОКСИКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ**

<sup>1</sup>\*Юрченко І.О., <sup>1</sup>Буряк В.П., <sup>2</sup>Куртев А.В.

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет,

<sup>2</sup>Запорізьке обласне бюро судово-медичної експертизи, Україна

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) широко вживаються для лікування болю та запалення різної етіології, головним чином самолікування ними спричиняє велику кількість негатив-

них наслідків, нерідко летальних. Щороку в Україні констатується кілька сотень смертей, пов'язаних з прийомом НПЗЗ.

На сьогоднішній день згідно Переліку токсикологічних речовин, які підлягають судово-токсикологічному дослідженню, що викладено в додатку №3 до наказу МОЗ України №6 від 17.01.95 р. "Про розвиток та вдосконалення судово-медичної служби України" групу НПЗЗ представляють всього декілька препаратів: саліцилова та ацетилсаліцилова кислота, амідопірин, анальгін, антипінин, бутадіон, парацетамол. Але, як свідчать останні статистичні дані, на даний момент амідопірин та антипінин не вживаються у зв'язку із виключенням їх з реєстру лікарських засобів, а бутадіон переважно застосовується зовнішньо. Також з'явилася ціла низка сучасних НПЗЗ, на які відсутній направлений судово-токсикологічний аналіз.

Міжнародна асоціація судових токсикологів (ТІАФТ) рекомендує проводити токсикологічний аналіз за наступною схемою: відбір проб, попередня підготовка (ізолювання), ідентифікація та кількісне визначення із урахуванням посмертного метаболізму та перерозподілу токсиканта.

Як правило всі НПЗЗ відносяться до речовин з  $pK_a \leq 7$ , тобто слабокислих або нейтральних, та ізолюються органічними розчинниками з біологічних об'єктів після кислотного або ферментативного гідролізу. Використання твердофазної екстракції дозволяє працювати з малою кількістю біооб'єкту та розчинників, а також значно підвищити ступінь екстракції. Ідентифікація та кількісне (напівкількісне) визначення проводиться за допомогою тонкошарової хроматографії або високоефективної тонкошарової хроматографії, УФ-спектрофотометрії, ІЧ-спектрометрії, газової, рідинної, газорідинної або високоефективної хроматографії з мас- або УФ-детектуванням. Дуже важливо звертати увагу на наявність метаболітів (біомаркерів дії), бо деякі токсиканти швидко метаболізуються та через деякий час їх вже не можливо ідентифікувати в нативному вигляді, або біомаркерів ефекту (присутність або різке підвищення концентрації специфічних протеїнів тощо).

Необхідно відмітити, що гострі отруєння всіма НПЗЗ можна діагностувати за характерними патолого-морфологічними змінами внутрішніх органів, насамперед це печінка, шлунок та нирки. Тому судово-медичний танатолог мусить звертати на це увагу та, при необхідності, повідомляти про це судово-медичного токсиколога.

Для проведення судово-токсикологічної експертизи належним чином необхідно проводити злагоджену роботу всіх ланок бюро судово-медичної експертизи, починаючи від відбору, консервування, транспортування, зберігання зразків, проведення патолого-анатомічної та судово-токсикологічної експертизи, а також правильна інтерпре-

тація отриманих результатів досліджень. Та звичайно необхідно переглянути перелік токсикологічних речовин, які підлягають обов'язковому судово-токсикологічному дослідженню, з урахуванням сучасних тенденцій.

### **МОДУЛЯЦІЯ КАЛЬЦІЄВОГО ТОКУ — ПІДХІД ДО ПОШУКУ ЕФЕКТИВНИХ ЗАСОБІВ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ КАРДІОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ ФОСФОРОРГАНІЧНИХ СПОЛУК**

Серединська Н.М.

ДУ "Інститут фармакології та токсикології АМН України", м. Київ, Україна

Ідея модуляції кальцієвого току розглядається як один із можливих шляхів фармакологічної корекції кардіотоксичних порушень, що виникають за умов інтоксикації фосфорорганічними сполуками (ФОС). Народження цієї ідеї обумовлено декількома факторами, серед яких: функціонування серцево-судинної системи — кальцій залежний процес; ФОС ініціює вивільнення кальцію із саркоплазматичного ретикулулу, що призводить до перевантаження клітин кальцієм; ФОС опосередковують кардіотоксичну дію через вплив на холіно-, адрено-, дофаміно-, гістамінергічні структури, що провокує порушення синтезу, вивільнення, метаболізму нейромедіаторів та їх співвідношення; ФОС, і біогенні аміни активують трансмембранний тік кальцію; вторинними месенджерами біохімічної відповіді клітин при стимуляції холінорецепторів ацетилхоліном, накопичення якого відбувається при отруєнні ФОС, є  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ , продукти метаболізму фосфатидилхоліну, цГМФ. Звідси припущення: якщо кардіотоксична дія ФОС опосередкована впливом на потенціалозалежні кальцієві канали, то за умов інтоксикації антихолінергічними речовинами проявлятимуть ефективність антагоністи кальцію, що реалізують свій вплив через обмеження повільного входу кальцію в клітини через канали, які активуються потенціалом дії; якщо ФОС впливають на хемочутливі кальцієві канали, то певної ефективності при інтоксикації слід очікувати від активації чи блокади рецепторів нейромедіаторних систем.

Результати досліджень засвідчили посилення негативної інотропної дії, зниження кровозабезпечення серця, збільшення гіпотензивної реакції, потенціювання негативного дромотропного ефекту при застосуванні антагоністів кальцію дигідропіридинового ряду, що опосередковують свій вплив через потенціалозалежні кальцієві канали L-типу, причому суттєвої різниці у впливі різних антагоністів кальцію зазначеного хімічного ряду при інтоксикації різними ФОС не було.

Застосування агоністів та антагоністів дофаміно- та адренергічної систем, неселективна активація  $H_1$ - та  $H_2$ -рецепторів гістаміну та селективна інгібіція  $H_2$ -рецепторів з метою фармакологічної корекції кардіотоксичного впливу ФОС є неперспективним шляхом терапії їх кардіотоксичної дії через потенціювання відповідними лігандами негативних іно-, дромо-, хронотропного, гіпотензивного ефектів та зменшення коронарного кровотоку. Доведена конкурентна взаємодія ФОС з  $H_1$ -рецепторами гістаміну та ефективність блокаторів цих структур щодо нормалізації коронарного кровотоку, скорочувальної функції міокарда, загальної гемодинаміки при інтоксикації різними за класом токсичності ФОС.

### **ЗНИЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ЦИТОСТАТИКІВ З ФОСФОРИЛЬОВАНИМ НОСІЄМ**

Шарикіна Н.І.\*, Григор'єва Т.І., Кудрявцева І.Г., Хавич О.О., Олійник Г.М., Пенделюк С.І., Григор'єва К.В.

ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", м. Київ, Україна

Відомі ди (2-хлоретил)амін (норембіхін) з вираженою протипухлинною активністю та помірною токсичністю, та флюороурацил (5-фторурацил) із значним спектром протипухлинної активності, який широко застосовується в онкологічній практиці. Суттєвим недоліком цих сполук є токсичний вплив на органи та системи з високим рівнем проліферативної активності (система кровотворення, шлунково-кишковий тракт, імунна система та ін.).

Дослідження щодо підвищення вибіркової протипухлинної дії таких речовин були спрямовані на зниження токсичності. Одним з напрямків цих розробок є приєднання діючої речовини до фосфорильованого носія.

Позитивним результатом досліджень було створення Хлофідена (дозволений для клінічного застосування). Діючою речовиною препарату є ди (2-хлоретил)амін, приєднаний у вигляді аддукта до фенілортохлорфенілфосфорної кислоти.  $LD_{50}$  Хлофідена в 8 разів знижена в порівнянні з ди (2-хлоретил)аміном (240,0 мг/кг та 31,0 мг/кг відповідно, щури, підшкірно — III та IV класи токсичності).

Аналогічною спробою було зв'язування у вигляді аддукта флюороурацила з динатрієвою солюю дифенілфосфорної кислоти. Отримана сполука Флудинат,  $LD_{50}$  якої в 3,5 рази нижча, ніж у флюороурацила (450,0 мг/кг та 135,0 мг/кг відповідно, щури, внутрішньоочеревино) при збереженні високого рівня протипухлинної активності.

Методами токсологічної та високоефективної рідинної хроматографії показано утворення діючої речовини та фосфорильованих носіїв у вигляді ди-