

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 ретикулуму, 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-

фенілфосфорних кислот. Дифенілфосфорні кислоти значимої протипухлинної активності не виявляють, тобто утворення аддуктів не зменшує рівня протипухлинної дії цитостатичних фрагментів.

Відзначені ефекти фосфорильованих носіїв щодо речовин з цитостатичною дією представляють інтерес по відношенню до інших сполук, для яких бажано зменшення токсичності при збереженні рівня специфічної дії.

ДОНОЗОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ МОЛОДШИХ ШКОЛЯРІВ

Москв'як Н.В.

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Україна*

Виникнення та перебіг адаптаційно-приспосувальних реакцій дитячого організму не можна розглядати без взаємозв'язку із станом довкілля. Організм дітей знаходиться у процесі росту і розвитку, тому у значній мірі зазнає впливу найрізноманітніших чинників довкілля, дія яких не обмежується одномоментною взаємодією та виявляється на наступних етапах онтогенезу. Внаслідок вікової незрілості захисних та приспосувальних механізмів, інтенсивності обмінних процесів, структурних та функціональних характеристик діти є особливо вразливою групою населення (Вельтищев Ю.Е., 1996).

З огляду на те, що традиційні методи диспансерного та клінічного обстеження спрямовані на діагностику нозологічних форм патології і не дають можливості розпізнавати та диференціювати субклінічні рівні, метою визначення у стані здоров'я дітей первинних зрушень, котрі детерміновані навколишнім середовищем, є актуальним проведення донозологічної діагностики (Захарченко М. П., 2005).

Пропонована нами модель донозологічної діагностики передбачає визначення декількох неважливих лабораторних показників з використанням найбільш доступних біологічних матеріалів, що дозволяє на етапі донозологічної діагностики об'єктивно оцінити адаптивні можливості дитячого організму. У сечі досліджують концентрацію α -амінолевулінової кислоти та середньомолекулярних сполук, а також проводять визначення мікроелементного спектру волосся.

За результатами наших досліджень у 23, 3 % обстежених молодших школярів вміст у сечі середньомолекулярних сполук є вищим за умовно нормальний рівень, а також у 33,3 % осіб концентрація дельтаамінолевулінової кислоти знаходиться на рівні верхньої межі, що вважається за норму ($p < 0,001$). Вірогідне збільшення вмісту середніх молекул у сечі встановлено серед дітей з адаптивними порушеннями, передусім в яких спостерігається поєднання декількох супутніх

захворювань (дифузний зоб 0-I ступеня, аденіди та гіпертрофія мигдаликів). У волоссі усіх дітей відсутній йод, знижений рівень заліза, міді, кальцію, наявні свинець (у 10 % проб перевищує граничний рівень допустимої межі), кадмій, ртуть, у 70% проб — миш'як, у волоссі 30,0% дітей перевищена концентрації стронцію, що свідчить про ризик виникнення в обстеженого контингенту синдрому екологічної дезадаптації.

Отже, біомаркерами негативного впливу довкілля на організм дітей є концентрація у сечі дельтаамінолевулінової кислоти й середньомолекулярних сполук та мікроелементний склад волосся. Визначені показники можна рекомендувати як критерії донозологічної діагностики при оцінці адаптивних можливостей дитячого організму.

ГІГІЄНИЧНІ АСПЕКТИ ДОНОЗОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПОРУШЕНЬ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СТАТУСУ ДИТЯЧОГО ОРГАНІЗМУ В УМОВАХ ТЕХНОГЕННО ЗАБРУДНЕНОГО ДОВКІЛЛЯ

Скалецька Н.М.

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Україна*

У розвитку багатьох захворювань основну патогенетичну роль відіграє порушення мікроелементного статусу людини. Дисбаланс мікроелементів у населення виявляється більшою мірою в умовах найбільш вираженої пошкоджуючої дії хімічних ксенобіотиків. Оцінка біоелементного статусу організму людини є нелегким завданням, однак така оцінка є необхідною як для отримання достовірних даних про біоелементний склад організму, про дефіцит, надлишок чи перерозподіл біоелементів у тканинах, так і в плані трактовки отриманих результатів відносно їх впливу на здоров'я людини. Тому проведення біомоніторингу, спрямованого на визначення концентрації ксенобіотиків, зокрема важких металів у біосередовищах організму дітей є першочерговим завданням екологічної медицини, а також одним із найбільш надійних методів, які дозволяють виявити вплив на здоров'я дітей токсичних речовин.

Метою роботи було вивчення елементного статусу дітей, які проживають на території екологічно несприятливого регіону Львівської області.

Елементний склад волосся досліджували у 54 школярів віком 7 до 10 років м. Соснівка та 53 школярів такого ж віку м. Старий Самбір (за даними гігієнічних досліджень цей регіон вважають екологічно "чистим"). У волоссі кожної дитини визначено: 9 основних елементів (Ca, Zn, K, I, Fe, Cu, Se, Mn, Cr); 11 додаткових елементів (S, Br, Cl, Co, Ag, V, Ni, Rb, Mo, Sr, Ti); 9 токсич-