

ТОКСИКОДИНАМІКА АНТИХОЛІНЕСТЕРАЗНИХ РЕЧОВИН ТА РОЛЬ ХОЛІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ В ОПОСЕРЕДКУВАННІ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ФОС (огляд літератури та дані власних досліджень)

Н.М. Серединська, д.мед.н.

Інститут фармакології та токсикології НАМН України, м. Київ

РЕЗЮМЕ. Надано аналіз літературних даних щодо токсикодинамічних характеристик фосфорорганічних сполук (ФОС) та ефективності засобів терапії отруєнь, зокрема — антидотів та реактиваторів ацетилхолінестерази. Досліджено вплив *o*-алкіл-*S*-((β -*N,N*-діалкіламіноетил)метилтіофосфонату та фторангідриду 1,2,2-триметилпропілдиметилфосфонату на скорочувальну функцію міокарда, показники гемодинаміки та коронарний кровотік у ненаркотизованих та наркотизованих собак. Показано недостатню ефективність реактиваторів ацетилхолінестерази дипіроксиму та будаксиму щодо усунення кардіотоксичної дії зазначених ФОС, а за деякими показниками функціонування серцево-судинної системи виявлено посилення негативного впливу ФОС при застосуванні цих лікарських засобів. Отримані дані є свідченням, що функціонування серцево-судинної системи за умов інтоксикації ФОС не можна пояснити впливом цих сполук лише на холінергічну медіаторну систему.

Ключові слова: фосфорорганічні сполуки, токсикодинаміка, скорочувальна функція міокарда, коронарний кровотік, дипіроксим, будаксим

РЕЗЮМЕ. Представлен анализ литературных данных о токсикодинамических характеристиках фосфорорганических соединений (ФОС) и эффективности средств терапии отравлений, в частности — антидотов и реактиваторов ацетилхолинэстеразы. Исследовано влияние *o*-алкіл-*S*-((β -*N,N*-діалкіламіноетил)метилтіофосфоната и фторангідрида 1,2,2-триметилпропілдиметилфосфоната на сократительную функцию миокарда, показатели гемодинамики и коронарный кровоток у ненаркотизированных и наркотизированных собак. Показана недостаточная эффективность реактиваторов ацетилхолинэстеразы дипіроксима и будаксима при устранении кардиотоксического действия указанных ФОС. Установлено также усиление негативного влияния ФОС на некоторые показатели функционирования сердечно-сосудистой системы при применении этих лекарственных средств. Полученные данные свидетельствуют, что функционирование сердечно-сосудистой системы при интоксикации ФОС нельзя объяснить влиянием этих соединений лишь на холинэргическую медиаторную систему.

Ключевые слова: фосфорорганические соединения, токсикодинамика, сократительная функция миокарда, коронарный кровоток, дипіроксим, будаксим

SUMMARY. Analysis the literature data for toxicodynamic properties appropriated to phosphororganic compounds (PhOC) and for effectiveness of therapy with sntoxication agents in particular by antidotes and acetylcholinesterase reactivators is presented. Effect of the *o*-alkyl-*S*-((β -*N,N*-dialkylaminoethyl)-methylthiophosphonate and phtoranhydride 1,2,2-trimethylpropylidimethylphosphonate on contractile function of the myocardium, induced of hemodynamics and coronary circulation in the reactivators of dipiroxim and budaxim acetylcholinesterase in removal of cardiotoxic action of the above mentioned PhOC os shown. Reinforcement of negative effect of the PhOC on some indices of cardiovascular system functioning in administration of these drug agents also is established. The received data testify that cardiovascular system functioning in PhOC intoxication canDt be explained by influence of these compounds only on cholinergic and mediator systems.

Key words: Phosphororganic compounds, toxicodynamics, contractile myocardium function, coronary circulation, dipiroxim, budaxim.

Фосфорорганічні сполуки — похідні фосфонової кислоти: *o*-алкіл-*S*-((β -*N,N*-діалкіламіноетил)метилтіофосфонат (I) та фторангідрид 1,2,2-триметилпропілдиметилфосфонат (II) — негативно впливають на серцево-судинну систему експериментальних тварин, викликаючи істотне пригнічення скорочувальної функції міокарда, порушення гемодинаміки та кровопостачання міокарда через значні зміни коронарного кровотоку та опору коронарних судин. [1, 2]. Кардіотоксичні ефекти фосфорорганічних сполук (ФОС) унеможливають належне функціонування серцево-судинної системи та призводять до загибелі тварин, які не перебувають на штучному диханні [1]. Отже, необхідна фармакологічна корекція не лише загальних токсичних симптомів, що супроводжують інтоксикацію ФОС і також призводять до загибелі тварин, а й симп-

томів, які характеризують ураження серцевого м'яза та судин.

Загальноприйнятою є думка щодо впливу фосфорорганічних отрут на холінергічну медіаторну систему. Саме збуджуючим впливом на парасимпатичну нервову систему ФОС, накопиченням ацетилхоліну при пригніченні активності ацетилхолінестерази та їх взаємодії з холінореактивними структурами (мускаринові та нікотинові рецептори) пояснюється вплив цих отрут на функціонування нервової, дихальної, серцево-судинної, видільної та інших систем і органів [2-10, 31]. Антихолінестеразні речовини викликають міоз, саливацію, м'язові фасцикуляції, судоми, бронхорею, що, безумовно, пов'язано з холінореактивністю цих сполук [7, 8, 12]. Водночас при інтоксикації ФОС виникають порушення нервово-м'язової передачі [13], зміни поведінкових реакцій, пам'яті та працездат-

ності [14, 15], недостатність кровообігу [16-18], гіпоксія [19, 20]. ФОС викликають суттєві зміни білкового обміну, знижуючи вміст протеїнази у мозку та м'язах, впливають на синтез та експресію мРНК, порушують функціонування ферментних систем [21-25, 31]. До речі, виникнення судом пов'язують також зі змінами вмісту та фосфорилуванням білка в гіпокампі. Встановлено, що ФОС концентраційно залежно знижують активність природних кілерів (NK), лімфокін-активованих лімфоцитів, цитотоксичних Т-лімфоцитів (досліди *in vitro*) [21]. Поліорганотропність ФОС підтверджується клінічно зареєстрованими випадками паротиту та порушенням зору через подразнення очей [26, 27]. Антихолінестеразні речовини суттєво впливають на процеси перекисного окислення ліпідів, порушують енергетичний метаболізм у печінці та мозку [28, 29].

Так, під впливом зоману підвищується активність Na^+ , K^+ -АТФази, Ca^{2+} -АТФази, Mg^{2+} -АТФази в мозочку, в гіпокампі, знижується вміст АТФ та зростає рівень АМФ у мозку. Численні літературні дані свідчать про мембрано- та цитотоксичну дію ФОС, що характеризується безпосереднім впливом на мембрани та органели клітин. Зокрема, показано, що паратіон взаємодіє з ізольованою еритроцитарною мембраною, знижуючи іонний транспорт та водну проникність у зоні полярних ліпідних головок [30, 31]. Карбофос знижує ефективність мікроциркуляції в нирках, збільшує об'єм ниркових тілець і капсул клубочків [32]. Метилпаратіон змінює ультраструктуру клітин: розширює мітохондрії, змінює гладенький ендоплазматичний ретикулум, викликає некроз ядер та утворення ліпідних вакуолей [33]. ФОС знижують пізнавальну активність, пригнічують імунітет, викликають гіпотермію [34-36]. ФОС притаманний високий нейротоксичний потенціал [37-39], що, перш за все, в умовах роботи на підприємствах по знищенню хімічного озброєння, праці на сільськогосподарських плантаціях, при суїцидальних та терористичних актах, може характеризуватися синдромом "відставленої нейротоксичності". Специфічною називають дію ФОС на печінку, що характеризується морфологічними ознаками: жирова дрібно- та крупнокраплева дистрофія гепатоцитів, набряк паренхіми. Отруєння цими токсикантами веде до активації синтезу NO як в гострому періоді інтоксикації, так і потому. Показано, що тяжкість інтоксикації, ступінь цитолітичного і холестатичного ефектів, цитопенія в печінці прямо пропорційні ступеню порушення синтезу NO. Пригнічення детоксикаційної та білоксинтезуючої функцій печінки також пов'язують з пригніченням активності NO [40].

Незважаючи на різноманітність клінічних симптомів інтоксикації, обумовлену поліорганністю дії ФОС і особливостями патогенезу інтоксикації, найбільш поширеними для лікування цих отруєнь сьогодні є засоби, що впливають на нормалізацію функціонування холінергічної медіаторної системи. Для лікування отруєнь ФОС застосовуються М-холіноблокатори і реакти-

ватори ацетилхолінестерази, а також протисудомні засоби [41-45]. Це стосується як отруєнь фосфорорганічними пестицидами, що можуть бути використані й при суїцидальних та терористичних діях, так і можливих отруєнь із застосуванням або знищенням зброї масового ураження, найбільш агресивними представниками якої, за сучасними даними, є зоман, зарин, табун, GF, VX, деякі представники з яких вже були застосовані, зокрема при терористичних актах [46, 47]. Відомо, що основним засобом антидотної терапії ФОС дотепер залишається, беззаперечно, атропін. Полеміка на сторінках наукової преси щодо доз атропіну не припиняється, але останнім часом з'являється все більше даних щодо обережності та доцільності його застосування. Так, спостерігається негативний вплив холінолітика на серцево-судинну систему, зокрема доведено, що застосувати атропін слід лише за умов повного пригнічення ацетилхолінестерази [43, 48]. Особлива увага приділяється поєднаному використанню атропіну та оксимів як реактиваторів ацетилхолінестерази [47, 49]. Найбільш поширеними й перспективними щодо реактивації ацетилхолінестерази вважаються пралідоксим та його похідні, обідоксим, Н-оксими: НІ-6, НІ□-7, метоксим [13, 43, 47, 50, 51, 52]. Триває вивчення ефективності карбоксиму та дипіроксиму, токсогоніну, 2-РАМ, HS-3, HS-6, фізостигміну [42, 51, 52, 53]. За експериментальними даними, найбільш ефективними засобами лікування уражених бойовими отруюючими речовинами є Н-оксими, які зберігають життя тваринам при надходженні до організму надлетальних доз [47]. Пралідоксим, обідоксим, карбоксим ефективні при інтоксикації менш токсичними ФОС. Водночас, наприклад, лікувальна ефективність (реактивуюча активність) обідоксиму проявляється при досить високих дозах (750 мг/добу) [16, 47, 50]. Відомі випадки, коли інфузія обідоксиму навіть у таких дозах не приводила до повноцінної реактивації ацетилхолінестерази [13] через повторне пригнічення її активності ФОС, що тривалий час перебуває в крові у високій концентрації. Атропін з пралідоксимом не убезпечили від загибелі 50 % людей, які з метою са-

могубства застосували фосфорорганічні інсектициди (малагіон, диметоат, діазенон та ін) [54]. Застосування фізостигміну потребує надобережності через негативний вплив, як і атропіну, на серцево-судинну систему [55]. Нині вивчається ефективність нових оксимів, серед яких біс-фенілімідазольний оксим 2В та імідазолій-хінуклідиновий оксим ВМ-1 [56]. Показано, що при одночасному їх застосуванні з атропіном (10 мг/кг) спостерігався відчутний антидотний ефект за умов інтоксикації дихлофосом, пропоксуром; ВМ-1 забезпечував 100 % захист мишей при отруєнні 4ЛД₅₀ зомана та 3,2 ЛД₅₀ табуна.

Кардіотропні ефекти ФОС пояснюються як такі, що залежать від збудження парасимпатичної нервової системи, яка обумовлює розвиток негативних іно- та хронотропних ефектів і які з'являються в токсикогенному та соматичному періодах інтоксикації, як такі, що обумовлені відставленою нейротоксичністю тощо.

Щоб визначитися, чи опосередковані кардіотоксичні ефекти ФОС, зокрема (I) та (II), впливом на холінергічну медіацію, доцільно було провести наступні експериментальні дослідження щодо комплексного вивчення стану серцево-судинної системи, тобто аналізу співвідношення скорочувальної функції міокарда, коронарного кровотоку, загальної та кардіогемодинаміки й участі холінергічної системи в реалізації цього співвідношення при застосуванні табельних антидотів та реактиваторів холінестерази. Вибір відповідних лікарських засобів для досліджень обумовлений як механізмом їхньої дії (центральний і периферичний), так і нормативними рекомендаціями щодо терміну застосування цих засобів з урахуванням розвитку, тяжкості інтоксикації тощо та необхідних доз.

Для експериментальної роботи було відібрано реактиватор периферичної дії дипіроксим та антидот само- та взаємодопомоги будаксим, який повинен бути в арсеналі військових медиків.

Зрозуміло, що неабияке значення для розвитку інтоксикації ФОС і для реалізації впливу на серцево-судинну систему лікарських засобів, має наркотизація тварин. Адже численні клінічні симптоми інтоксикації маскуються під дією наркотич-

них засобів. Тому дослідження ролі холінергічної медіації в опосередкуванні впливу ФОС на серцево-судинну систему проведено на ненаркотизованих (на прикладі (I) в дозі 2ЛД₅₀) та наркотизованих собаках при застосуванні (I) та (II) в еквітоксичних дозах: 6ЛД₅₀.

Експерименти проведено на статевозрілих собаках обох статей, масою 12-18 кг. Досліди на ненаркотизованих тваринах виконані за умов місцевої (шия) анестезії (0,5 % розчин новокаїну, підшкірно); при цьому проведено катетеризацію лівого шлуночка серця, висхідної частини дуги аорти. Наркотизованим (етамінал натрію, 30 мг/кг, внутрішньочеревинно) тваринам, перебуваючим в умовах штучної вентиляції легень, відкритої грудної клітки, торако- та перикардіотомії, крім катетеризації лівого шлуночка серця та аорти, проводили виділення огинаючої частини лівої низхідної коронарної артерії.

Стан інотропної функції міокарда оцінювали за показниками: тиску крові в порожнині лівого та правого шлуночків серця (ЛШТ і ПШТ, відповідно, мм рт.ст.), швидкості скорочення та розслаблення міокарда dp/dt_{max} та dp/dt_{min}, відповідно; мм рт.ст./с); сили скорочення та часу активації скорочення серцевого

м'яза (P-dp/dt та t-dp/dt, мм рт.ст. та с, відповідно). Ці показники аналізувалися паралельно з показниками загальної гемодинаміки: системного артеріального тиску крові (сistolічного, діастолічного, середнього — АТ_{сistol.}, АТ_{діаст.}, САТ, мм рт.ст., відповідно), частоти серцевих скорочень (ЧСС, 1/хв); наявності та характеру аритмій, ударного та хвилинного об'ємів крові (УОК, мл/удар, та ХОК, мл/хв, відповідно), загального периферичного опору судин (ЗПОС, Δ%). Стан коронарного кровообігу оцінювали за величиною об'ємної швидкості коронарного кровотоку (КК, мл/хв/100г), що реєструвалася електромагнітним флоуметром з використанням манжеточного датчика.

Дипіроксим у дозі 5,0 мг/кг маси тіла тварини внутрішньом'язово вводили на перших клінічних ознаках інтоксикації ФОС (тремор задніх кінцівок, м'язів передньої черевної стінки, у деяких тварин — салівація; 17-20 хв). Спостереження за тваринами проводили протягом 300 хв після введення (I) в дозі 2ЛД₅₀. Встановлено, що дипіроксим сприяє припиненню судом у собак на 90-110 хв після введення (I). В наступний період у тварин відмічався лише легкий тремор. Крім того,

дипіроксим запобігав зупинці дихання у собак, що мала місце при їх ураженні (I). Однак, дипіроксим не зменшував прояви гіпотензивної реакції, причому було зареєстровано прогресивне зниження і АТ_{сistol.}, і АТ_{діаст.} (табл. 1), більш значиме, ніж при введенні самої отрути [1]; не попереджував зниження ЛШТ. При застосуванні дипіроксиму спостерігалася зниження dp/dt_{max} на 30-46 % (150-240 хв) та P-dp/dt (на 15-30 %). Ці зміни супроводжувалися зменшенням ЧСС на 13-20 % протягом 90 хв інтоксикації, а далі, в наступні 90 хв інтоксикації, дипіроксим завадив прояву негативного хронотропного ефекту. Подальшого пригнічення досліджуваних показників не відбувалося впродовж 7-8 год після введення (I).

Таким чином, застосування реактиватора АХЕ периферичної дії усуває прояв негативного хронотропного ефекту з 90 до 180 хв після введення (I), але збільшує гіпотензивну реакцію та пригнічення деяких показників скорочувальної функції міокарда у ненаркотизованих собак.

Зважаючи на рекомендації щодо застосування дипіроксиму при отруєннях різної тяжкості, викликає певний інтерес встановлення його ролі в опосередкуванні кардіоток-

Таблиця 1

Вплив дипіроксиму на показники скорочувальної функції міокарда та гемодинаміки в ненаркотизованих собаках (n=5) при введенні (I) в дозі 2ЛД₅₀

Показник, М±m	Час спостереження, хв.								
	0	30	60	90	120	150	180	210	240
АТ сист.	200,0	200,0	188,0	171,0	178,0	147,0	156,0	152,0	152,0
Δ%	12,1	19,4	12,1	6,8	12,1	9,7*	7,3*	7,3*	7,3*
Δ%		0	6,0	14,4	12,5	26,5	22,0	24,0	34,0
АТ діаст.	173,0	165,0	156,0	147,0	158,0	132,0	143,0	139,0	142,0
Δ%	7,3	17,0	4,5	9,7	7,3	4,9*	4,9*	5,6*	11,2*
Δ%		4,6	9,8	15,0	9,7	23,3	17,3	19,7	17,9
ЧСС	190,0	148,0	155,0	164,0	190,0	190,0	190,0	166,0	156,0
Δ%	11,4	10,2	15,3	15,3	26,7	23,1	31,6	11,7	16,3
Δ%		22,1	18,4	13,7	0	0	0	12,8	17,9
ЛШТ	243,0	223,0	205,0	200,0	200,0	178,0	173,0	167,0	172,0
Δ%	6,1	19,4	12,4*	7,3*	21,3	9,7*	9,7*	10,3*	27,3*
Δ%		11,5	15,6	17,7	17,7	26,7	28,8	31,3	29,2
dp/dt max.	5145	4469	3979	3744	3986	3557	3401	2780	3210
Δ%	461,0	437,0	485,0	364,0	655,0	274,0	479,0	856,0	377,0
Δ%		13,1	22,7	27,2	22,5	30,9	33,9	46,0	37,6
t-dp/dt	0,05	0,051	0,038	0,037	0,043	0,038	0,039	0,039	0,039
Δ%	0,009	0,009	0,002	0,002	0,005	0,002	0,001	0,004	0,004
Δ%		1,0	24,8	26,2	13,8	25,0	22,4	21,6	21,2
P-dp/dt	96,0	81,0	80,0	81,0	88,0	78,0	74,0	66,0	90,0
Δ%	21,1	8,3	6,1	11,4	16,9	14,6	16,9	15,8	0
Δ%		15,6	16,7	15,6	8,3	18,8	23,0	31,3	6,3

Примітка. Статистична обробка даних проведена за методом Фішера-Стьюдента

сичного впливу за умов позамежного розбалансування співвідношення між скороченням, розслабленням, киснезабезпеченням та споживанням кисню міокардом, яке спостерігається при введенні тваринам високих доз отруту (БЛД₅₀).

При введенні дипіроксиму в дозі 5 мг/кг маси тіла тварини через 5 хв після ураження (I) в дозі БЛД₅₀ вста-

новлено, що реактиватор АХЕ не усуває порушень скорочувальної функції міокарда, а в деякі проміжки часу навіть погіршує її стан у порівнянні з тваринами, яким вводили саму отруту. Так, більш відчутно знижувався ЛШТ у період з 30 до 90 хв інтоксикації (табл. 2), чого не спостерігалось при введенні лише (I) [1], знижувалася dp/dtmax.,

різко пригнічувалася dp/dtmin. Водночас, зміна P-dp/dt була менш помітною (на 21 % у тварин даної групи, а у тварин, яким введено лише (I), на 28 %).

Дипіроксим дещо зменшував пригнічення КК, яке спостерігалось при введенні (I) (на 20 та 150 хв). Гемодинамічні показники істотніше змінювалися при застосуванні

Таблиця 2

Вплив дипіроксиму на показники скорочувальної функції міокарда та гемодинаміки у наркотизованих собак при введенні (I) та (II) в дозах БЛД₅₀

Показник, M±m	Час спостереження, хв								
	0	15	20	30	40	60	90	120	150
введення (I)									
САТ	99,51 7,0	-4,5 2,10#	-3,67 0,67#*	-13,7 10,67	-24,30 10,7#	-24,30 10,7#	—	—	—
n		5	5	4	4	4			
ЛШТ	98,17 6,9	-7,14 4,06	-10,43 5,04	-18,82 4,28#*	-18,3 2,47#*	-18,3 2,47#*	-8,30 1,67#*	-2,5 3,23#	-2,5 3,23#
n	41	7	7	5	5	5	5	5	5
dp/dtmax.	1002 120,0	-71,63 80,32	-167,0 63,1#*	-279,7 110,7	-147,8 85,0	-147,8 85,0	+55,7 111,3#	+250 144,6#	+250 144,6#
n	42	7	7	5	5	5	5	5	5
dp/dtmin.	795,9 120,4	-159,7 95,9	-222,1 59,7*	-389,7 111,3*	-482,2 156#*	-482,2 156#*	-330,3 196#*	-155,3 213,7#	-155,3 213,7#
n	42	7	7	5	5	5	5	5	5
P- dp/dt	40,65 5,0	-1,7 3,69	-3,3 4,45#	-8,8 3,15	-7,6 3,81	-7,6 3,81	+2,50 7,50	-0,80 4,71	-0,80 4,71
n	41	7	7	5	5	5	5	5	5
ЧСС	130,7 5,0	-4,30 2,02#	-8,7 4,20#	-20,3 9,78#	-28,8 8,88#*	-28,8 8,88#*	-20,3 12,14#	-23,3 6,29#*	-23,3 6,29#*
n	41	7	7	5	5	5	5	5	5
КК	111,7 12,7	+2,0 5,80	-3,60 3,07#	-24,8 16,28	-29,3 9,05*	-29,3 9,05*	-31,1 18,9	-0,3 6,45#	-0,3 6,45#
n	34	6	5	5	5	5	5	5	5
введення (II)									
САТ	99,51 7,0	+0,17 4,51	-13,17 8,49	-6,5 7,07	-7,25 12,55	-1,8 6,26	-14,75 7,25	-20,2 15,02	-10,3 2,89#*
n	34	7	7	7	5	5	5	5	5
ЛШТ	98,17 6,9	+5,63 10,67#	-8,64 10,47#	-0,33 15,78#	-11,0 14,87#	-7,5 15,48#	-10,0 18,81#	-15,0 17,42#	-20,0 8,66#
n	41	7	7	7	7	7	5	5	5
dp/dtmax.	1002 120,0	-61,6 146,9	-302,2 183,3	-86,9 103,8	-176,5 255,8	-94,3 232,1	-98,6 295,6#	-124 320,9#	-334 192,8#
n	42	7	7	7	7	7	5	5	5
dp/dtmin.	795,9 120,4	-75,0 74,57#	-199,0 95,91#	-189,1 184,9#7	-127,3 215,0	-183,7 203,5	-286,4 209,2#	-238,7 187,5#	-167,0 192,8#
n	42	7	7	7	7	7	7	7	7
P- dp/dt	40,65 5,0	-1,9 3,52#	-4,09 3,29#	-7,33 4,54#	-1,67 6,54	-12,0 5,83	-4,86 4,84	-8,0 8,46	-8,33 1,67#*
n	41	7	7	7	7	7	5	5	5
ЧСС	130,7 5,0	-36,8 8,74*	-57,7 7,32*	-49,1 12,63*	-39,8 7,82*	-53,9 8,58*	-49,6 8,55*	-54,0 7,34*	-37,33 2,67#*
n	41	7	7	7	7	7	5	5	5
КК	111,7 12,7	-13,64 17,47	-57,38 17,0#*	-64,08 21,5#*	-63,47 28,1#	-70,92 16,3#*	-44,35 20,1#	-49,67 26,15	-93,67 21,4#*
n	7	7	7	7	7	5	5	5	5
УОК	22,4 2,0	—	—	-4,67 2,91	—	+2,35 1,15#	-8,84 4,69	-8,39 4,14	—
n	30			7		5	5	5	

Примітка. Статистична обробка даних тут і в табл. 3 проведена за різносним методом Ойвіна

Примітки. 1. # — (p ≤ 0,05) розраховано по відношенню до групи тварин, яким вводилася лише отрута в дозі БЛД₅₀;

2. * — (p ≤ 0,05) розраховано щодо вихідних значень у даній групі.

дипіроксиму: розвивалися гіпотензивна реакція та брадикардія ($p_1 < 0,05$).

Отже, введення дипіроксиму не нормалізує скорочувальну функцію міокарда, гемодинаміку та коронарний кровотік у тварин, уражених (I) у дозі 6LD_{50} .

Тваринам, ураженим (II) в дозі 6LD_{50} при введенні дипіроксиму в дозі $5,0$ мг/кг, внутрішньом'язово, через 5 хв після отрути встановлено, що реактиватор АХЕ попереджував зміни показників скорочувальної функції міокарда, таких як ЛШТ, dp/dt_{max} , dp/dt_{min} , $P-dp/dt$ ($p_1 < 0,05$). Водночас, дипіроксим не сприяв нормалізації ЧСС, а також не впливав на продуктивність міокарда. Незважаючи на те, що покращувалися інотропна функція серця, процеси релаксації міокарда за даних умов досліду, однак суттєво погіршувалося кровозабезпечення серцевого м'яза, що проявлялося значним зниженням об'ємної швидкості коронарного кровотоку після введення дипіроксиму, зокрема на $40-63$ % від вихідного значення, починаючи з 15 хв інтоксикації, причому ця зміна була більш значимою, ніж при введенні самої отрути ($p_1 < 0,05$; [1]).

Виходячи з вищеписаних даних, можна стверджувати, що реактиватор АХЕ периферичної дії дипіроксим не сприяє нормалізації скорочувальної функції міокарда за умов ураження (I), не нормалізує цю функцію при введенні (II), особливо негативно впливаючи на процеси розслаблення серця. Дипіроксим не усуває негативний хронотропний ефект, не сприяє покращанню гемодинамічних показників при введенні обох отрут. Дипіроксим не покращує коронарнопостачання міокарда, а при введенні (II) навіть посилюється пригнічення коронарного кровотоку, в порівнянні з групою тварин, яким було введено лише отруту.

Враховуючи те, що до табельних антидотів само- та взаємодопомоги відноситься також будаксим, одним з компонентів якого є дипіроксим, вважалось за доцільне вивчити вплив будаксиму на функціонування серцево-судинної системи за умов ураження досліджуваними отрутами в еквітоксичних дозах (6LD_{50}).

Представлені у табл. 3 дані свідчать, що при введенні будакси-

му на $4-й$ хв інтоксикації (I) спостерігалось значне пригнічення ЛШТ, dp/dt_{max} , dp/dt_{min} , $P-dp/dt$ ($p_1 < 0,05$), починаючи з 30 хв, і далі зберігалася тенденція до зменшення цих показників, тоді як при введенні лише (I) пригнічення цих показників, крім dp/dt_{min} , відбувалось у віддалені періоди інтоксикації [1]. Крім того, при введенні будаксиму спостерігалось зменшення показників кардіогемодинаміки (УОК, ХОК), зростав ЗПОС, а при введенні лише (I) в деякі проміжки часу мало місце збільшення продуктивності міокарда.

Значно погіршував будаксим і стан коронарного кровотоку: КК змінювався набагато більше за умов застосування будаксиму, ніж при введенні лише (I).

Введення будаксиму на тлі (II) також призводило до посилення пригнічення показників скорочувальної функції міокарда в перші 40 хв інтоксикації (ЛШТ на $17,7$ %, dp/dt_{max} на 34 %, dp/dt_{min} на 25 %, $P-dp/dt$ на $23,8$ %) в порівнянні з тваринами, яким було введено лише (II) в дозі 6LD_{50} . Далі, хоча й не спостерігалось достовірних змін цих показників, все ж з'являлася тенденція до їх пригнічення, особливо це стосувалося змін щодо швидкості розслаблення та сили скорочення серцевого м'яза. Введення будаксиму не сприяло усуненню брадикардії та гіпотензивної реакції.

Водночас, будаксим на тлі ураження (II) сприяв деякому покращенню коронарного кровотоку, адже максимальне зменшення його об'ємної швидкості спостерігалось лише на $30-40$ хв на $13-18$ % від вихідного значення, в порівнянні з впливом будаксиму при введенні (I). Однак, якщо порівнювати стан КК при введенні лише (II), коли відбувалось навіть збільшення цього показника (на $40-90$ хв інтоксикації на $15,6$ % щодо вихідних значень, [1]), то можна стверджувати, що будаксим дуже негативно впливає на кровозабезпечення міокарда саме в зазначений період, адже за умов його застосування відбувалось зменшення КК. Збільшення КК (статистично недостовірне) спостерігається через 90 хв.

Таким чином, будаксим не усуває негативні інотропну, хронотропну та гіпотензивну реакції. Будак-

сим, введений на тлі ураження (II), не погіршує стан коронарного кровотоку, на відміну від ураження (I).

Отже, наведені в одному з джерел [1] порушення функціонування серцево-судинної системи не можна пояснити лише зміною рівня ацетилхоліну та активності АХЕ, а, отже, впливом на холінергичну структуру. Результати представлених досліджень — яскраве свідчення того, що вплив на холінергичну медіацію за допомогою табельних антидотно-лікувальних засобів не є достатньо ефективним щодо нормалізації діяльності серцево-судинної системи. За даними літератури відомо, що досліджувані лікувальні засоби суттєво впливають на активність АХЕ, знижуючи рівень ацетилхоліну [10, 42, 44, 49]. Однак, як бачимо, прояв негативних іно-, хронотропного ефектів, розвиток гіпотензії, порушення кровозабезпечення міокарда, зниження продуктивності серця не залежать тільки від активності АХЕ, рівня АХ. Саме це переконує в тому, що не лише холінергична медіаторна система бере участь у реалізації кардіотоксичного впливу ФОС. Підтвердженням цьому є й дані літератури [3, 4, 10, 17, 40, 41, 42, 57, 58], які вказують, що існують неантихолінергичні мішені летальних ефектів ФОС, які свідчать про збільшення захисного індексу антидотно-лікувальних рецептур при використанні модуляторів гістамінергичної системи, про зниження антидотної потужності лікувальних засобів у результаті активації адренергичної системи, про зменшення токсичності (II) та усунення аритмії при отруєнні ним в результаті застосування блокаторів α_2 -адренорецепторів тощо. З представлених даних щодо токсикодинаміки ФОС є очевидним, що антихолінергичні речовини опосередковують токсичну дію не лише через холінергичні структури. Тому можна стверджувати, що холінергична медіаторна система не єдина мішень для дії ФОС. Отже, в реалізації впливу цих отрут на організм і серцево-судинну систему беруть участь інші медіаторні системи. Це обумовлює необхідність пошуку фармакологічних засобів, здатних корегувати функціонування цих систем за умов отруєння ФОС.

Вплив будаксиму на показники скорочувальної функції міокарда та гемодинаміку в наркотизованих собак при введенні (I) та (II) в дозах БЛД₅₀

Показник, M±m	Час спостереження, хв								
	0	10	15	20	30	40	60	90	120
введення (I)									
САТ	99,51				-13,3		-4,0	-8,0	-22,0
n	7,0 34				7,92 6		10,9 5	9,30 4	12,61# 4
ЛШТ	98,17	-11,2	-18,0	18,0	-22,0	-12,5	-7,0	-2,0	-4,2
n	6,9 41	5,15# 7	4,73## 7	4,73## 7	6,04## 5	9,46# 5	13,66# 5	11,37# 5	11,03# 5
dp/dtmax.	1002	-166,1	-133,6	-133,6	-167,0	-163,6	-133,4	+33,4	-33,4
n	120,0 42	44,6## 7	22,3## 7	22,3## 7	60,9## 5	118,1 5	200,4 5	143,6 5	97,38# 5
dp/dtmin.	795,9	-63,1	-100,3	-100,3	-111,3	-209,7	+67,2	-133,2	-66,8
n	120,4 42	54,23# 7	36,93* 7	36,93* 7	35,2## 5	80,47# 5	145,4#5 5	110,9# 5	85,15# 5
P- dp/dt	40,65	-5,0	-6,0	-10,0	-7,6	-2,5	-2,0	-2,4	-7,0
n	5,0 41	1,64## 7	2,21## 7	4,08 7	3,81 5	5,95 5	5,15 5	1,94 5	4,64 5
ЧСС	130,7	-7,10	-20,1	-38,3	-47,2	-45,8	-63,0	-65,8	-65,8
n	5,0 41	3,28 7	7,43## 7	9,05## 7	11,83* 5	13,6##* 5	16,53* 5	21,1##* 5	21,1##* 5
КК	111,7	-9,4	-8,5	-3,1	-35,6	-21,8	-43,9	-26,7	-38,3
n	12,7 34	2,32##* 6	2,61##* 6	1,62# 5	10,99* 5	20,5 5	26,44# 5	18,24 5	18,61# 5
ХОК	2444			-645,6	-645,4	-700,3	-1408	-834,5	-834,5
n	376,0 30			139,##* 5	522,3# 5	552,8# 5	689,7 5	812,6 5	812,6 5
ЗПОС	4170			+67,4	+524	+524	+708	+708	
n	779,0 30			360,9 5	258,2 5	258,2 5	1058 5	1058 5	
введення (II)									
САТ	99,51	-9,4	-17,9	-17,9	-21,6	-22,5	-16,6	-8,1	-19,3
n	7,0 34	7,15 7	7,2##* 7	7,2##* 7	8,76# 5	7,98##* 4	11,5 4	13,5 4	22,2# 4
ЛШТ	98,17	-9,2	-5,0	-17,4	-17,4	-24,3	-18,0	-10,0	-18,3
n	6,9 41	2,39* 7	3,41 7	6,65##* 5	6,65##* 5	5,58##* 5	6,40##* 5	11,73 5	21,86 5
ЧСС	130,7	-10,2	-21,8	-30,4	-43,2	-24,3	-48,0	-60,3	-53,0
n	5,0 41	3,52##* 7	6,45* 7	6,63* 5	10,5##* 5	5,58* 5	7,63* 5	8,69* 5	2,08* 5
dp/dtmax.	1002	-166,1	-278,0	-343,2	-343,2	-154,1	-121,7	-186,3	-96,9
n	120,0 42	29,3##* 7	57,7##* 7	60,9##* 5	60,9##* 5	54,5##* 5	175,9# 5	219,2# 5	352,6# 5
dp/dtmin.	795,9	-25,7	-118,3	-200,7	-200,7	-79,7	-58,5	-107,0	-219,7
n	120,4 42	32,78# 7	44,6##* 7	70,3* 5	70,3* 5	66,7 5	95,455 5	97,84# 5	157,3# 5
P-dp/dt	40,65	-5,4	-7,0	-9,7	-9,7	-11,3	-3,8	-12,8	-20,0
n	5,0 41	2,23##* 7	2,46##* 7	4,81# 5	4,81# 5	2,85##* 5	4,73 5	5,86 5	7,64 5
КК	111,7	-6,1	-1,8	-1,8	-15,2	-15,2	-0,2	+16,8	+18,6
n	12,7 34	5,36 6	8,61 6	8,61 6	15,11 6	15,11 6	21,31 4	29,5 4	23,34 4
УОК	21,4			+1,6	-1,3	+3,3	+4,4,		
n	2,0 30			3,1 5	1,63 5	4,67 5	5,71 4		
ХОК	2444			-153,3	-5	-207,5	-40,7		
n	376,0 30			568,6 5	5 5	540,5 5	71,9 4		
ЗПОС	4170			-123,5	+195	+195	-2004		
n	779,0 30			568,9# 5	558,1 5	558,1 5	1998 4		

Примітки. 1. # — (p ≤ 0,05) розраховано по відношенню до групи тварин, яким вводилася лише отрута в дозі БЛД₅₀;

2. * — (p ≤ 0,05) розраховано щодо вихідних значень у даній групі.

1. Серединська Н.М. Порівняльна оцінка кардіотоксичного впливу ФОС у дослідгах на наркотизованих собаках / Н.М. Серединська // Ж-л Акад. мед. наук України, 2006.-Т.12, №2. — С. 368-377.
2. Трахтенберг И.М. Проблема кардиовазотоксического действия экзогенных химических веществ / И.М. Трахтенберг, В.А. Тычинин // Укр. кардиол. ж-л, 2003. — №5. — С. 108-113.
3. Прозоровский В.Б. Некоторые теоретические и клинические проблемы токсикологии фосфорорганических инсектицидов / В.Б. Прозоровский, Г.А. Ливанов // Токсикол. вестн. — 1997. — №3. — С. 2-10.
4. Гистаминоблокаторы повышают эффективность специфической антидотной профилактики отравлений мышей ингибиторами холинэстеразы / В.Б. Прозоровский, В.Г. Скопичев, Ж.А. Дитяева, А.В. [и др.] // Эксперим. и клин. фармакол. — 2000. — Т. 63, №4. — С. 64-67.
5. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов / Ю.С. Каган — К.: Здоров'я, 1981. — 176с.
6. Голиков С.Н. Общие механизмы токсического действия / С.Н. Голиков, Н.В. Санюцкий, Л.А. Тиунов — М.: Медицина, 1986. — 280 с.
7. Голиков С.Н. Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества / С.Н. Голиков, В.И. Розенгарт — Л.: Медицина, 1964. — 382 с.
8. Ливанов Г.А. Острые отравления ФОС (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Г.А. Ливанов, М.Л. Калмансон, В.Б. Прозоровский — С.Пб.: Изд. С-ПбМАПО, 1996. -19 с.
9. Прозоровский В.Б. Особенности механизма действия фосфорорганических инсектицидов / В.Б. Прозоровский. — Науч.тр. НИИ (МБЗ) ГосНИИИ воен. мед. — 2002. — Ч.3. — С. 223-236.
10. Evidence for nonacetylcholinesterase targets of organophosphorus nerve agent: Supersensitivity of acetylcholinesterase knockout mouse to VX lethality / E.G.Duysen, B.Li, W.Xie [et al.] // J. Pharmacol. and Exp. Ther. — 2001. — Vol. 299, N2. — P. 528-535.
11. Warheit D.B. Current concepts on the pathogenesis of selected biological and chemical agents / D.B. Warheit. — 12 North American ISSX Meeting, Providence, R.I., Oct. 12-16, 2003 // Drug Metab. Rev. — 2003. — Vol. 35, N2. — P. 23.
12. Clinical manifestations of VX poisoning following percutaneous exposure in the domestic white pig / R.P.Chilcott, C.H. Dalton, I.Hill [et al.] // Hum. and Exp. Toxicol. — 2003. — Vol. 22, N5. — P. 255-261.
13. Toxicity of parathion, cholinesterase status and neuromuscular function during antidotal therapy in a fatal case of parathion poisoning / F. Eyer, M. Haberkorn, N. Felgenhauer [et al.] // Тез. (21 Centres and Clinical Toxicologists, Barcelona, May 16-19, 2001). — J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2001. — Vol. 39, N3. — P.318.
14. Алимов Н.И. О влиянии малых доз зомана на функциональное состояние организма собак / Н.И. Алимов, А.Ю. Павлов, С.Г. Седунов [и др.] // Медико-биол. пробл. противолуч. и противохим. защиты: Сб. мат-лов Росс. науч. конф., С-Пб, 20-21 мая, 2004. — С-Пб, 2004. — С. 47-48.
15. Миронов С.В. Нарушения физической работоспособности после отравлений антихолинэстеразными веществами / С.В. Миронов, В.М. Поспелов, А.Г. Свешников, А.И. Елькин // Науч. тр. ГИУВ МО РФ. — 2003. — Т.1, С. 38-39.
16. Haberkorn M. Clinical course and analytical data of nineteen organophosphate intoxications / M. Haberkorn, N. Felgenhauer, I. Meyer, T. Zilker // Тез. (21 Centres and Clinical Toxicologists, Barcelona, May 16-19, 2001). — J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2001. — Vol. 39, N3. — P. 257.
17. Joosen M.J.A. Cardiovascular effects of the adenosine A1 receptor agonist N6-cyclopentyladenosine (CPA) decisive for its therapeutic efficacy in sarin poisoning / M.J.A. Joosen, T.J.H. Bueters, H.P.M. Helden // Arch. Toxicol. — 2004. — Vol. 78, N1. — P. 34-39.
18. Значение оценки фонового состояния психического здоровья у населения, проживающего в зоне защитных мероприятий вокруг объектов уничтожения химического оружия / Ю.В. Филиппова, В.Л. Филиппов, Н.В. Криницын [и др.] // Медико-биол. пробл. противолуч. и противохим. защиты: Сб. мат-лов Росс. науч. конф., С-Пб, 20-21 мая, 2004. — С-Пб, 2004. — С. 207-208.
19. Беспалюк Г.Н. Морфофункциональный анализ и коррекция состояния внутренних органов и крови при отравлении карбофосом: автореф. дисс... на соискание научн. степени канд. мед. наук: Рос. гос. мед. ун-т. — М., 2005. — 26 с.
20. Мартынов А.В. Нарушение функции дыхания у больных с отравлениями кардиотоксическими ядами (клофелин, карбофос): автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук: Урал. мос. мед. акад. — Екатеринбург, 2005. — 24 с.
21. Organophosphorus pesticides markedly inhibit the activities of natural killer, cytotoxic T lymphocyte and lymphokine-activated killer: A proposed inhibiting mechanism via granzyme inhibition / N.N. Li, H. Takahashi, K. Takeda [et al.] // Toxicology. — 2002. — Vol. 172, N3. — P. 181-190.
22. Shaikh N. Effects of Rogor 30 E (organo phosphate) on muscle protein in the freshwater fish *Lepidocephaleichthys themnalis* / N. Shaikh, S.G. Yeragi // J. Ecotoxicol. and Environ. monit. — 2004. — Vol. 14, N3. — P. 233-235.
23. Early changes in MAP2 protein in the rat hippocampus following soman intoxication / G. Lallement, C. Masqueliez, D. Baubichon et al. // Drug and Chem. Toxicol. — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 219-229.
24. Effects of organophosphorus hydrolysing enzymes on obidoxime-induced reactivation of organophosphate-inhibited human acetylcholinesterase / Herkenhoff S., Szinicz L., Rstogi V.K. et al. // Arch. Toxicol. — 2004. — Vol. 78, N6. — P. 338-343.
25. Sarin (nerve agent GB) — induced differential expression of mRNA coding for the acetylcholinesterase gene in the rat central nervous system / T.V. Damodaran, K.H. Jones, A.G. Patel, M.B. [et al.] // Biochem. Pharmacol. — 2003. — Vol. 65, N12. — P. 2041-2047.
26. Exposure to organophosphate pesticides in a general population living in a rice growing area: An exploratory study / A.M. Garcia, M.C. Sabater, M.T. Mendoza [et al.] // Bull. Environ. Contam. and Toxicol. — 2000. — Vol. 65, N6. — P. 764-771.
27. Gokel Y. Peritonitis due to organophosphate intoxication / Y. Gokel, B. Gulalp, A. Acikalin / J. Toxicol. Chin. Toxicol. — 2002. — Vol. 40, N5. — P. 563-565.
28. Антиоксидантные эффекты производных пиримидина и бензимидазола при острых отравлениях (молекулярные механизмы и эффективность коррекции перекисного окисления липидов) / [В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, А.И. Савлуков [и др.] — Уфа, 2003. — 189 с.
29. Влияние зомана на активность АТФазы и содержание АТФ, АДФ, АМФ в мозгу у крыс. / Y.P.Li, Z.J.Dong, J.Q. Zhao [et al.] // Di-san junyi daxue xuebao = Acta acad. med. mil. tertiae. — 2003. — Vol. 25, N12. — P. 1042-1044.
30. The organophosphorus insecticide parathion changes properties of natural and model membranes / M. Suwalsky, P. Ramos, F. Villena [et al.] // Pestic. Biochem. and Physiol. — 2001. — Vol. 70, N2. — P. 74-85.
31. Нагиев Э.Р. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при остром отравлении метафосом и введении перфторана / Э.Р.

- Нагиев, М.М. Газимагомедова // Биомед. химия. — 2003. — Т. 49, №2. — С. 138-144.
32. Пугачев В.М. Сравнительный анализ показателей функционального состояния почек и микроциркуляции кожи при отравлении карбофосом / В.М. Пугачев // Пробл. экспертизы в мед. — 2003. — Т. 3, №1. — С. 19-20.
 33. Li H. In vitro cytotoxicity of the organophosphorus insecticide methylparathion to FG-9307, the gill cell line of flounder (*Paralichthys olivaceus*) / H. Li, S. Zhang // Cell Biol. and Toxicol. — 2002. — Vol. 18, N4. — P.235-241.
 34. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: Results from the PAQUID Study / N. Lechevallier-Michel, M. Molimard, J.F. Dartigues [et al.] — 2005. — Vol. 59, N2. — P.143-151.
 35. Immunosuppression in the northern leopard frog (*Rana pipiens*) induced by pesticide exposure / M.K. Gilbertson, G.D. Haffner, K.G. Drouillard et al. // Environ. Toxicol. and Chem. — 2003. — Vol. 22. — N1. — P. 101-110.
 36. Yang Y.L. Role of endogenous arginine vasopressin in soman — induced hypothermia in rats / Y.L. Yang, L.H. Liu, Y. Zhang // Zhongguo bingli shengli zazhi = Chin. J. Pathophysiol. — 2003. — Vol. 19, N2. — P. 240-243.
 37. Махаева Г.Ф. Оценка нейротоксического потенциала ряда метил — и фенилфосфонатов с использованием стабильного препарата нейротоксической эстеразы мозга кур / Г.Ф. Махаева, В.В. Малыгин, И.В. Мартынов // Докл. РАН. — 2001. — Т. 377, №1. — С. 125-128.
 38. A clinical neurological, neurophysiological and neuropsychological study of sheep farmers and dippers exposed to organophosphate pesticides / G.A. Jamal, S.Hansen, A. Pilkington [et al.] // Occup. and Environ. Med. — 2002. — Vol. 59, N7. — P. 434-441.
 39. Клиника и патогенез отставленной нейро-эндокринной токсичности VX, подлежащего уничтожению на территории России / В.Я. Шульга, В.А. Петрунин, С.Н. Шокин и др. // Мат-лы Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. "Современные проблемы военной и экстремальной терапии". — С-Пб. — 2005. — С. 78-84.
 40. Лисовец Д.Г. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика токсической гепатологии при острых пероральных отравлениях дихлорэтаном, карбофосом и этиленгликолем (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание научн.степени канд. наук. — С-Пб, 2001. — 20 с.
 41. Amifostine protects against acute soman toxicity in rats / S. Dobrie, M. Jokanovic, S.R. Milovanovic, [et al.] // 23 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Rome, May 20-23, 2003 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2003. — Vol. 41, N4. — P. 443-444.
 42. A study to establish an efficient means for delivering antidotal therapy at nerve agent destruction facilities / S.P. Nechiporenko, E.P. Zatcepin / North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, Chicago, Sept.4-9, 2003 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2003. — Vol. 41, N5. — P. 723.
 43. Loke W.-K. O — substituted derivatives of pralidoxime : Muscarinic properties and protection against soman effects in rats / W.-K. Loke, M.-K. Sim, M.L. Go // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 442, N3. — P. 279-287.
 44. On the atropine demand in organophosphate poisoned patients / H. Thiermann, F. Worek, I. Szinicz [et al.] // 23 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Rome, May 20-23, 2003 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2003. — Vol. 41, N4. — P. 455-456.
 45. Профилактика и интенсивная терапия острых отравлений у детей и подростков / В.И. Черный, Б.С. Шейман, Н.П. Гребняк [и др.] // Киев. — 110 с.
 46. Okudera H. Clinical features on nerve gas terrorism in Matsumoto / P. Okudera // J. Clin. Neurosci. — 2002. — Vol. 9, N1. — P. 17-21.
 47. Kassa J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents / J. Kassa // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2002. — Vol. 40, N6. — P. 803-816.
 48. Atropine modulated myocardial repolarisation in acute organophosphate poisonings / Z. Peteska, D.G. Naumovski, Gj. Pilibski [et al.] // EUROTOX 2002, Budapest, 15-18 Sept., 2002 // Toxicol. Lett. — 2002. — Vol. 135, N1. — P. 78-79.
 49. Atropine therapy in organophosphate intoxication / M.E.C. Leenders, J.W. Fijen, F. Spoelstra [et al.] // 23 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Rome, May 20-23, 2003 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2003. — Vol. 41, N4. — P.454-455.
 50. Effectiveness of obidoxime in organophosphate poisoning / H. Thiermann, F. Worek, I. Szinicz [et al.] // North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, Chicago, Sept.4-9, 2003 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2003. — Vol. 41, N5. — P. 647.
 51. Dishovsky C. Pharmacology and toxicology of oxime reactivators of cholinesterase : 41 Congress of the European Societies of Toxicology 'EUROTOX 2003', Florence, Sept. 28 — Oct.1, 2003 / C. Dishovsky // Toxicol. Lett. — 2003. — Vol. 14, N1. — P. 90.
 52. Kirti S Pawar et al. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning a randomized controlled trial / Kirti S Pawar [et al.] // Lancet. Dec. 16, 2006. — Vol. 368. — P. 2136-2142.
 53. Антитоты фосфорорганических отравляющих веществ / А.Н. Петров, Г.А. Софронов, С.П. Нечипоренко [и др.] // Росс. хим. ж-л, 2004. — Vol. XXLVIII, №2. — С. 110-116.
 54. The use of physostigmine in anticholinergic syndrome / J. Kes, A. Sturer, Th. Heddaus [et al.] // 23 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Rome, May 20-23, 2003 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2003. — Vol. 41, N4. — P. 474.
 55. Acute organophosphate insecticide poisoning : Antidotes and intensive care management / S. Vucinic, D. Joksovic, V. Todorovic [et al.] // 23 International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Rome, May 20-23, 2003 // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2003. — Vol. 41, N4. — P. 444-445.
 56. Efficiency of phenylimidazolium and guinuclidinium oxime in organophosphorus and carbamates intoxication / B. Radie, A.-M. Domijan, A. Lucie [et al.] // EUROTOX 2002, Budapest, 15-18 Sept., 2002 // Toxicol. Lett. — 2002. — Vol. 135, N1. — P. 87.
 57. Особенности цитокинового профиля при подостром отравлении токсичными химикатами / П.Ф. Забродский, В.Г. Мандыч, Е.П. Забродская [и др.] // Токсикол. вест., 2008. — №6. — С. 9-13.
 58. Антитела-антитоты при нейтрализации фосфорорганических соединений / И.Н. Куркова, А.В. Решетняк, О.М. Дурова [и др.] // Доклады Академии Наук, 2009. — Т. 425, №4. — С. 549-552.

Надійшла до редакції 15.05.2010