



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **94108**

(13) **U**

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 05866**

(22) Дата подання заявки: **30.05.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **27.10.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **27.10.2014, Бюл.№ 20**

(72) Винахідник(и):

**Багмут Ірина Юріївна (UA),
Клименко Микола Олексійович (UA),
Жуков Віктор Іванович (UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,
вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)**

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ТВАРИН В ПІДГОСТРОМУ ДОСЛІДІ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ендогенної інтоксикації у тварин в підгострому досліді шляхом дослідження показників сироватки крові. При цьому діагностику здійснюють за спектром вільних плазмових кислот.

UA 94108 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до експериментальної медицини, для діагностики проявів ендогенної інтоксикації (EI). EI - це неспецифічний синдром, який супроводжує ряд патологічних процесів внаслідок накопичення у концентраціях значно більших за фізіологічні токсичних продуктів метаболізму на тлі зсувів з боку функціонального стану систем детоксикації.

Проблема збільшеного хімічного навантаження на людину і навколишнє середовище є однією з пріоритетних в останні десятиліття. Це ставить перед медициною цілий комплекс завдань по подальшому і всебічному вивченню питань адаптації, реактивності і резистентності організму до кризових умов навколишнього середовища. Результати еколого-гігієнічного моніторингу підтверджують, що хімічна промисловість органічного синтезу, що займає лідируюче місце в світі за об'ємом і асортиментом продукції, що випускається, є чинником різного рівня ризику для здоров'я населення (Козуля Т.В. Корпоративна основа нормування якості навколишнього середовища, еколого-гігієнічна оцінка ризику здоров'ю населення / Т.В. Козуля, Н.В. Шаронова // Системний аналіз та інформаційні технології. Матер. XII Міжнародн. науково- практ. конф. 25-29.05.2010 р. - К., 2010. - С. 100-101). Це повною мірою належить і до виробництв поліоксипропіленполіолів (різні марки олігоєфірів). Багато олігоєфірів досить добре вивчені в токсиколого-гігієнічному відношенні (Жуков В.И. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / В.И. Жуков, Л.Д. Попова, О.В. Зайцева [и др.]. - Харьков: Торнадо, 2000. - 438 с.). Проте щорічно синтезуються нові групи цих речовин, які можуть бути потенційно небезпечними для людини, відповідно, потрібне оперативне вивчення їх біологічної активності, розробка прогностичної оцінки небезпеки для фауни і флори. Сучасні досягнення медицини свідчать, що в основі формування патохімічних механізмів розвитку екологічно обумовлених патологічних станів провідна роль належить структурно-метаболічним порушенням, і насамперед, дисбалансу в білковому обміні, який інтегрує і координує всі види обмінів речовин і енергії (Рахманин Ю.А. Методологические проблемы диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием факторов окружающей среды / Ю.А. Рахманин, Г.И. Румянцев, СМ. Новиков // Гигиена и санитария. - 2001. - № 5. - С. 3-7).

Найбільш важкі прояви EI виявлені у хворих із тяжкими станами (сепсис, опіки, травми, інфекційні хвороби тощо). Але, в останній час, доведено, що прояви EI визначаються і при хронічних станах (захворювання суглобів, артеріальна гіпертензія, хронічний психоемоційний стрес тощо). Наявність EI значно посилює патологічний процес, що потребує застосування інформативних методів діагностики.

Існує декілька способів лабораторної діагностики EI. Відомий спосіб діагностики EI (Тогайбаев А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тогайбаев, А.В. Кургузкин, И.В. Рикун, Р.М. Карибжанова // Лабораторное дело. - 1988. - № 9. - С. 22-24), заснований на властивості еритроцитів периферійної крові абсорбувати продукти метаболізму, що накопичуються в крові хворих. Спосіб виконують шляхом додавання до 1 мл еритроцитарної маси зразка крові, що досліджується, розчину вітального барвника і після процедури інкубації та центрифугування визначають оптичну щільність розчину.

За думкою авторів, абсорбційна здатність еритроцитів наростає залежно від важкості перебігу процесу. Так, найбільший відсоток поглинання барвника було виявлено у щурів з моделлю калового перитоніту ($64,1 \pm 5,0$ % при нормі $45,2 \pm 5,1$ %, $p < 0,05$), тоді як у щурів з моделлю інфаркту міокарда цей показник складав усього $44,1 \pm 5,8$ % та не відрізнявся від норми ($p > 0,5$).

Разом з тим цей метод має ряд суттєвих недоліків:

1. Спосіб інформативний тільки при його використанні в умовах тяжких проявів EI та невідповідний для встановлення проявів EI в умовах хронічних процесів.

2. Спосіб відображає тільки інтенсивність накопичення токсичних продуктів і не відображає стан систем детоксикації (АОС, імунологічні показники, фільтраційна здатність нирок).

Існує спосіб (Патент RU № 2378991, МПК А61В 10/00, G01N 1/28.) діагностики ендогенної інтоксикації. Для виявлення наявності EI досліджують сироватку та плазму крові методом клиновидної дегідратації і при наявності у мазку під мікроскопом особливих структур, як то - штрихованість, паралельні, концентричні багатопроменеві та інші риси, які можуть бути у вигляді чорної сітки, у вигляді риб'ячих лусочок тощо. Спосіб рекомендований для діагностики EI, її етіології та ступеня токсичного процесу. Разом з цим, метод має ряд суттєвих недоліків:

1. Критерії оцінки, які пропонують автори, носять дуже суб'єктивний характер.

2. Дані мікроскопії залежать від того, яке поле знаходиться під окуляром мікроскопа і яке дослідник бачить у полі зору мікроскопа.

3. Відсутність кількісних критеріїв ознак EI.

4. Не відомо, як розраховують бали, у яких представлені результати.

5. Спосіб не відображає стан систем детоксикації.

Найбільш близьким до заявленого є спосіб визначення молекул середньої маси у сироватці крові тварин (Попов А.Н. Эндотоксемия при экспериментальной ахолии / А.Н. Попов, М.М. Минненбаев // БЗБ иМ. - 1997. - Т. 1. - С. 101-102).

В основі даного способу діагностики ЕІ лежить визначення в сироватці крові тварин (модель експериментальної ахолії) комплексу показників: вмісту МСМ, креатиніну, білірубіну та кількості лейкоцитів периферійної крові. Визначення МСМ проводили наступним чином: сироватку крові обробляли 10 % розчином ТХО (співвідношення компонентів 1:0,5), суміш центрифугували при 3000 об./хв., до 0,5 нм надосадової рідини додавали 4,5 мл дистильованої води та проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 254 нм.

Недоліки методу:

1. Спосіб розроблений для виявлення ознак ЕІ в умовах моделі гострого стану (ахолия - виведення жовчі), для якого характерна наявність запального процесу, про що свідчить суттєве підвищення кількості лейкоцитів периферійної крові.

2. Не досліджуються системи детоксикації, які суттєво впливають на розвиток ЕІ.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу оцінки ендогенної інтоксикації у тварин в підгострому досліді, в якому за рахунок зміни досліджуваних показників досягається визначення профілю білкового обміну і його метаболітів у білих щурів в експериментальних умовах при підгострій дії олігоефірами з подальшим обґрунтуванням провідних ланок метаболічних порушень.

Поставлена задача вирішується в способі оцінки ендогенної інтоксикації у тварин в підгострому досліді, який здійснюють шляхом дослідження показників сироватки крові, згідно з корисною моделлю, діагностику здійснюють за спектром вільних плазматичних кислот.

У роботі використана нова група олігоефірів з регламентованими фізико-хімічними властивостями наступних марок: Л-501-2-100 (ацеталі монометилового ефіру поліоксietиленгліколю), Л-1601-2-5 "Б" (бутилаліловий ефір поліоксипропіленоксietиленгліколю) і Л-1601-2-50 "Р" (ацеталі монобутилового ефіру поліоксипропіленоксietиленгліколю). На підставі оцінки параметрів гострої токсичності дані сполуки належать до помірно- і малотоксичних сполук, що не мають кумулятивних властивостей. Відповідно для Л-501-2-100, Л-1601-2-50 "Б" і Л-1601-2-50 "Р" середньосмертельні дози LD50 для білих щурів встановлені на рівнях 3,46; 3,85 і 5,17 грама/кг маси тварини, а коефіцієнти кумуляції на рівнях 9,8; 9,17 і 7,13.

Програма досліджень передбачає проведення підгострого токсикологічного експерименту на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г, яких тримали в умовах віварію на стандартному раціоні. Дослідній тварині (n=30) впродовж 45 діб щодня вранці, до годування, перорально за допомогою металевого зонда внутрішньошлунково вводилися водні розчини олігоефірів з розрахунку 1/100 LD50. Контрольна група тварин (n=10) отримувала такі ж об'єми питної води. Експерименти проводили при дотриманні вимог біоетики і принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і інших наукових цілей" (Страсбург, 1986) (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg - 1986. - № 123. - 52 p.). По закінченню підгострого періоду в сироватці крові визначався вміст загального білка; Альбуміну; продуктів азотистого обміну - креатиніну, сечовини, аміаку; гострофазних білків - гаптоглобіну, церулоплазміну; амінокислот - гліцину, гама-аміномасляної кислоти (ГАМК), таурину, аспартату, глутамату, цистеїну, цистатионіну, метіоніну, ізолейцину, тирозину, лейцину, триптофану, лізину, фенілаланіну, аланіну, проліну, оксипроліну, валіну, гістидину, треоніну, серину, аргініну, глутаміну, орнітину, аспарагіну, лактату, піровиноградної кислоти (піруват), альфа-аміномасляної кислоти. Для дослідження амінокислот в плазмі крові застосовувався метод іонообмінної хроматографії на іонітах з подальшим їх визначенням на автоматичному аналізаторі амінокислот ТЗ39 (Чехія). Визначення загального білка, альбуміну, креатиніну, лактату, пірувату, сечовини здійснювалося за допомогою набору реактивів фірм "Cone lab" (Фінляндія), "Roche" (Швеція) на біохімічному автоматичному поліаналізаторі "Cobasmira" фірми "Хофман-лярош" (Австрія-Швейцарія). Рівень гострофазного білка гаптоглобіну визначався в сироватці крові по О.Г. Архиповій (Архипова О.Г. Методы исследования в профпатологии / О.Г. Архипова, Н.Н. Шицкая, Я.С. Семенова. - М.: Медицина, 1968. - С. 15-17). Концентрація церулоплазміну визначалася методом Н.А. Rawin в модифікації Г.А. Бабенко (Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях / Г.О. Бабенко. - К.: Здоров'я, 1968. - 136 с.). Нейромедіаторна амінокислота ГАМК досліджувалася по Е. Cormana (Cormana E. Purification of GABA on small column of Dowex: combination with a method for separation of biogenic amines / E. Cormana, C. Vomes, V.Trolin // Acta

pharm. et toxicol. - V. 46. - P. 235-240), глутамінова амінокислота по E. Bernt (Bernt E. Methoodeene der enzymatisschen analize / E. Bernt, H.U. Bergmeyer // Acta pharm. et taxic. - 1981. - V. 48. - P. 1659-1665). Результати дослідження статистично оброблялися методами варіаційної статистики з оцінкою достовірності відмінностей по t-критерію Ст'юдента-Фішера.

5 Визначалися середньоарифметичні значення (M), стандартні помилки (m), рівень значущості (p).

Результати дослідження показників обміну сіркувмісних і глюкогенних амінокислот в плазмі крові експериментальних тварин під впливом олігоефірів дозою 1/100 LD50 представлені в табл. 1.

10

Таблица 1

Вплив олігоефірів дозою 1/100 LD50 на показники обміну сіркувмісних і глюкогенних амінокислот в плазмі крові експериментальних тварин в підгострому періоді

Показники (нмоль/мл)	Група спостереження, M±m			
	Контроль n=10	Л-501-2-100 n=10	Л-1601-2-50 "Б" n=10	Л-1601-2-50 "Р" n=10
сіркувмісні амінокислоти				
Цистеїн	2,16±0,14	1,34±0,12*	1,44±0,18*	1,38±0,15*
Метіонін	6,20±0,43	4,23±0,35*	4,56±0,44*	4,47±0,38*
Цистеїнова кислота	0,87±0,1	1,76±0,18*	1,53±0,12*	1,68±0,14*
Таурин	25,62±1,83	36,18±1,97*	32,54±2,15*	37,82±3,62*
Цистатіонін	10,95±0,87	18,74±1,23*	16,25±1,43*	15,96±1,38*
глюкогенні амінокислоти				
Треонін	36,52±2,86	20,35±1,42*	23,47±1,65*	19,84±1,57*
Серин	46,38±2,37	25,67±1,84*	27,19±1,68*	23,76±1,84*
Гліцин	45,4±3,17	33,4±2,35*	29,60±2,74*	34,53±1,76*
Аланін	62,56±2,44	43,8±3,52*	45,63±3,14*	42,16±3,58*

Примітка: * відмінності з контролем достовірні, p<0,05.

Виявлено, що у досліджених тварин в порівнянні з контрольною групою серед сіркувмісних амінокислот спостерігається зниження рівнів цистеїну і метіоніну на тлі збільшення вмісту їх метаболітів таурину, цистеїнової кислоти і цистатіоніну. Так, при дії Л-501-2-1001 рівень цистеїну знижувався на - 37,97 %; метіоніну - 31,78 %, при цьому концентрація таурину підвищувалася на - 43,16 %; цистеїнової кислоти -102,3 %; цистатіоніну - 71,14 %. Схожа динаміка показників мала місце і при дії Л-1601-2-50 "Б" і Л-1601-2-50 "Р". Отримані дані можуть указувати на підвищену потребу в сіркувмісних амінокислотах для відновних синтезів, антирадикального і антиперекисного захисту організму в умовах токсифікації олігоефірами. Слід вважати, що олігоефіри, що вивчаються, активують вільнорадикальні процеси і перекисне окислення ліпідів, які виснажують активність антиоксидантної системи, що призводить до зниження вмісту сіркувмісних амінокислот.

Дослідження обміну глюкогенних амінокислот виявило зниження вмісту треоніну, серину, гліцину, аланіну. Ці амінокислоти метаболізуються через піровиноградну кислоту (Березов Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. - М.: Медицина, 2004. - 610 с.) і можуть бути джерелом для синтезу глюкози як в здоровому організмі, так і при багатьох патологічних станах - цукровий діабет, тиреотоксикоз, стероїдний діабет, емоційний стрес, інтоксикації, тривале голодування і ін. Олігоефіри Л-501-2-100, Л-1601-2-50 "Б" і Л-1601-2-50 "Р" знижували, відповідно, рівень треоніну на - 44,28 %; 35,88 % і 45,68, серину - 44,66 %; 41,38 % і 48,78 %, гліцину - 26,44 % 34,81 % і 23,95 %, аланіну - 29,99 %; 27,07 % і 32,61 %, цистеїну - 37,97 %; 32,88 % і 43,06 %. Встановлена динаміка вмісту глюкогенних амінокислот в плазмі крові може свідчити про посилення катаболічних процесів, а також посилене використання даних амінокислот для синтезу глюкози і відновних синтезів, тобто як захисно-адаптаційна реакція організму.

Оцінка вмісту глюкогенних амінокислот в плазмі крові на тлі збільшення в ній концентрації лактату і пірувату (табл. 2) дає підставу робити висновок про те, що олігоефіри активують їх розпад і, можливо, прискорюють глюконеогенез.

Таблиця 2

Вплив олігоєфірів на основні показники білкового обміну і їх метаболіти в підгострому досліді під впливом 1/100 LD50

Показники	Група спостереження, M±m			
	Контроль n=10	Л-501-2-100 n=10	Л-1601-2-50 «Б» n=10	Л-1601-2-50 «Р» n=10
Сечовина (нмоль /мл)	32,54±1,76	47,53±2,63*	48,74±1,86*	45,63±2,75*
Аміак (нмоль /мл)	18,44±1,35	35,76±2,15*	37,28±2,68*	34,43±2,58*
Лактат (ммоль /мл)	1,67±0,14	3,25±0,26*	3,77±0,31*	3,85±0,24*
Піруват (мкмоль /мл)	65,8±5,92	136,7±8,16*	143,5±9,2*	156,8±10,3*
Оксипролін (нмоль /мл)	13,7±1,14	27,54±1,67*	29,35±1,42*	23,46±1,53*
Гаптоглобін (г/л)	0,67±0,08	2,35±0,24*	2,47±0,19*	2,56±0,27*
Церулоплазмін (мг/л)	460,8±14,6	980,5±20,3*	965,3±21,8*	956,7±25,4*
Орнітин (нмоль/мл)	10,95±0,83	6,87±0,54*	7,22±0,66*	5,96±0,52*
Альфа-аміномасляна кислота (нмоль /мл)	13,46±1,15	7,38±0,76*	6,57±0,44*	7,18±0,65*
Гама-аміномасляна кислота (нмоль /мл)	43,60±2,57	19,35±1,64*	21,73±1,86*	24,33±1,48*
Креатинін (мкмоль /мл)	68,35±4,23	42,65±2,53*	39,82±2,16*	44,56±3,17*
Альбумін (г/л)	53,42±4,10	31,76±2,44*	34,56±1,97*	29,63±2,58*
Загальний білок(г/л)	75,23±4,36	49,53±2,15*	43,87±3,65*	46,25±2,96*

Примітка: * - відмінності з контролем достовірні, p<0,05

- Дослідження вмісту кетогенних амінокислот, які метаболізуються через ацетоацетил-КоА (фенілаланін, лейцин, тирозин, лізин) і амінокислоти, які перетворюються на ацетил-КоА з подальшою його участю в циклі Кребса (лейцин, фенілаланін, триптофан), виявило значне їх підвищення в досліджених групах в порівнянні з інтактними тваринами (табл. 3). Так, рівень фенілаланіну підвищувався на - 63,10 %; 53,98 % і 34,63 %, лізину - 55,33 %; 28,45 % і 40,23 %, тирозину - 47,7 %; 36,03 % і 70,99 %, лейцину - 67,02 %; 43,08 % і триптофану - 47,58 %; 66,22 % і 57,89 %, відповідно, під впливом Л-501-2-100, Л-1601-2-50 "Б" і Л-1601-2-50 "Р". Динаміка вмісту кетогенних амінокислот може свідчити як про посилення катаболізму білків, так і про зниження ступеня використання їх для відновних синтезів. Слід зазначити, що в таких метаболічних умовах олігоєфіри можуть індукувати утворення кетонових тіл і приводити до розвитку кетоацидозу на тлі підвищення концентрації лактату і пірувату (табл. 3).

Таблиця 3

Вплив олігоєфірів на вміст в плазмі крові амінокислот, які надходять в цикл Кребса через ацетил-КоА, альфа-кетоглутарову кислоту і сукциніл-КоА

Показники (нмоль/мл)	Група спостереження, M±m			
	Контроль n=10	Л-501-2-100 n=10	Л-1601-2-50 "Б" n=10	Л-1601-2-50 "Р" n=10
Через ацетил-КоА				
Фенілаланін	9,65±0,83	15,74±1,23*	14,86±1,35*	12,79±0,96*
Лізин	15,36±1,27	23,86±1,75*	19,73±1,42*	21,54±1,85*
Тирозин	9,24±0,72	13,65±0,87*	12,57±1,20*	15,80±1,43*
Лейцин	3,76±0,24	6,28±0,49*	5,38±0,37*	6,10±0,54*
Триптофан	4,56±0,38	6,73±0,52*	7,58±0,63*	7,20±0,68*
Через альфа-кетоглутарову кислоту				
Аргінін	22,45±1,66	16,54±1,37*	17,20±1,24*	14,85±1,18*
Гістидін	11,40±0,73	8,12±0,64*	6,95±0,59*	7,56±0,72*
Пролін	52,46±2,87	39,8±2,16*	35,46±3,24*	32,65±2,74*
Глутамат	10,56±0,73	6,54±0,86*	7,10±0,65*	6,23±0,57*
Глутамін	385,7±9,44	276,5±8,32*	268,7±9,10*	245,7±10,35*

Таблиця 3

Вплив олігоефірів на вміст в плазмі крові амінокислот, які надходять в цикл Кребса через ацетил-КоА, альфа-кетоглутарову кислоту і сукциніл-КоА

Показники (нмоль/мл)	Група спостереження, М±m			
	Контроль n=10	Л-501-2-100 n=10	Л-1601-2-50 "Б" n=10	Л-1601-2-50 "Р" n=10
Через сукциніл-КоА				
Ізолейцин	2,63±0,18	4,16±0,36*	3,85±0,27*	4,25±0,43*
Валін	15,72±1,24	38,29±1,67*	32,65±2,43*	28,74±1,74*
Метіонін	6,20±0,43	4,23±0,35*	4,56±0,44*	4,47±0,38*
Треонін	36,52±2,86	20,35±1,42*	23,47±1,65*	19,84±1,57*

Примітка: * відмінності з контролем достовірні, p<0,05

Аналіз вмісту в плазмі крові амінокислот, які метаболізуються через альфа-кетоглутарову кислоту (Б-КГ) в цикл Кребса, виявив зниження рівнів аргініну, гістидину, проліну, глутамату і глутаміну. Так, концентрація аргініну знижувалася на - 26,33 %; 23,39 % і 33,86 %, гістидину - 28,78 %; 39,04 % і 33,69 %, проліну - 24,14 %; 32,41 % і 37,77 %, глутамату - 38,07 %; 32,77 % і 41,07 %, глутаміну - 28,32 %; 30,34 % і 36,30 %, відповідно, при дії на організм Л-501-2-100, Л-1601-2-50 "Б" і Л-1601-2-50 "Р". Відомо, що ці протеїногені амінокислоти здатні перетворюватися на Б-КГ, яка в циклі Кребса окислюється з утворенням Co2, Сукциніл - КоА і НАДН2. Разом з тим, Б-КГ може перетворюватися на щавлево-оцетову кислоту і використовуватися для синтезу глюкози. Дослідження показують, що зниження вмісту цих амінокислот в плазмі крові може бути пов'язане як з посиленням синтезу глюкози, використанням їх для синтетичних потреб, так і з прискоренням катаболізму даних амінокислот в інтегрованому циклі Кребса, що свідчить про напругу адаптаційних і захисно-приспосувальних механізмів, направлених на підтримку гомеостазу.

Вивчення впливу олігоефірів на обмін плазмових амінокислот, які метаболізуються і надходять в цикл Кребса через Сукциніл-коа, виявило підвищення вмісту ізолейцину, валіну і зниження метіоніну і треоніну. Було встановлено збільшення рівнів ізолейцину на - 58,17 %; 46,38 % і 61,59 %, валіну - 143,57 %; 107,69 % і 82,82 % на тлі зниження концентрації метіоніну на - 31,78 %; 26,46 % і 27,91 %, треоніну - 44,28 %; 35,08 % і 45,68 % в порівнянні з контролем, відповідно під впливом Л-501-2-100, Л-1601-2-50 "Б" і Л-1601-2-50 "Р". Така динаміка вмісту плазмових амінокислот може бути зв'язана як з посиленням розпаду білків, так і з інгібуванням процесів використання їх для синтетичних цілей.

При визначенні вмісту амінокислот, які перетворюються на оксалоацетат, виявлено зниження в плазмі крові концентрації аспартату і аспарагіну відповідно на - 40,1 %; 51,79 %; 43,84 % і 39,47 %; 46,19 %; 40,28 % при дії Л-501-2-100, Л-1601-2-50 "Б" і Л-1601-2-50 "Р" (табл. 4).

Отримані результати по аспартату і аспарагіну можуть указувати як на посилення їх катаболізму в циклі Кребса, так і на активацію процесів, пов'язаних з синтезом глюкози.

Таблиця 4

Вплив олігоефірів на метаболізм амінокислот, які перетворюються на оксалоацетат

Показники (нмоль/мл)	Група спостереження, М±m			
	Контроль n=10	Л-501-2-100 n=10	Л-1601-2-50 "Б" n=10	Л-1601-2-50 "Р" n=10
Аспартат	3,65±0,34	2,15±0,18*	1,76±0,21*	2,05±0,28*
Аспарагін	8,64±0,92	5,23±0,46*	4,65±0,37*	5,16±0,42*

Примітка: * - відмінності з контролем достовірні, p<0,05.

При дослідженні вмісту метаболітів амінокислот, продуктів азотистого обміну і білків виявлено підвищення рівнів сечовини, аміаку, лактату, пірувату, оксипроліну, гаптоглобіну, церулоплазміну і зниження орнітину, альфа- і гама-аміномасляної кислоти, креатиніну, альбуміну, загального білка (табл. 4). Було встановлене збільшення концентрації сечовини на -

46,06 %; 49,78 % і 40,22 %, аміаку - 93,92 %; 102,16 % і 86,71 %, лактату - 94,6 %; 125,7 % і 130,5 %, пірувату - 107,6 %; 117,9 % і 138,15 %, оксипроліну - 101,02 %; 114,23 % і 71,24 %, гаптоглобіну - 250,7 %; 268,65 % і 282,08 %, церулоплазміну - 112,78 %; 109,48 % і 107,6 % на тлі зниження рівнів орнітину на - 37,23 %; 34,07 % і 45,58 %, альфа-аміномасляної кислоти - 45,18 %; 51,19 % і 46,64 %, гама-аміномасляної кислоти - 55,62 %; 50,17 % і 44,20 %, креатиніну - 37,61 %; 41,75 % і 34,81 %, альбуміну 40,55 %; 35,31 % і 44,54 %, загального білка - 34,17 %; 41,69 % і 38,53 % в порівнянні з контролем при дії, відповідно Л-501-2-100, Л-1601-2-50 "Б" і Л-1601-2-50 "Р". Ці дані свідчать, що олігоефіри приводять до розвитку в організмі ендогенної інтоксикації; ацидозу; порушують функцію печінки, підшлункової залози, нирок; викликають структурні зміни в сполучній тканині, порушення балансу замінимих, незамінних і нейромедіаторних амінокислот; інгібують процеси біоенергетики, відновні синтези, а також процеси знешкодження продуктів азотистого обміну на тлі розвитку гострофазних запальних реакцій, що указує на дисфункцію метаболізму.

Результати проведених досліджень об'єктивно свідчать, що олігоефіри Л-501-2-100, Л-1601-2-50 "Б" і Л-1601-2-50 "Р" при дозі 1/100 LD50 в організмах експериментальних тварин порушують всі метаболічні шляхи обміну амінокислот, структурно-метаболічні процеси у внутрішніх органах і тканинах, приводять до розвитку ендогенної інтоксикації, посилення катаболічних механізмів, пов'язаних з розпадом білків, амінокислот на тлі інгібування відновних синтезів і активації острофазних запальних реакцій. Дія даних ксенобіотиків приводить до десинхронізації системно-антисистемних метаболічних процесів в організмі.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ендогенної інтоксикації у тварин в підгострому досліді, який здійснюють шляхом дослідження показників сироватки крові, який **відрізняється** тим, що діагностику здійснюють за спектром вільних плазмових кислот.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601