

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет

БАГМУТ Ірина Юріївна

УДК 616 - 092.9 - 008.9 - 07 + 615.27] 620.266.1

**СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ ТА ЇХ МЕХАНІЗМИ
ПРИ ДІЇ ОЛІГОЕФІРІВ НА ОРГАНІЗМ І ПАТОГЕНЕТИЧНЕ
ОБҐРУНТУВАННЯ ПРИНЦИПІВ ЇХ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ І
КОРЕКЦІЇ**

14.03.04 - патологічна фізіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Суми 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор **Клименко Микола Олексійович**, завідувач кафедри клінічної патофізіології, топографічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, доцент **Атаман Юрій Олександрович**, Сумський державний університет МОН України, доцент кафедри сімейної медицини з курсами пропедевтики внутрішніх хвороб та ендокринології;
доктор медичних наук, професор **Гудима Арсен Арсенович**, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини;
доктор медичних наук, професор **Абрамов Андрій Володимирович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться «06» листопада 2015 року об 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40018, м. Суми, вул. Санаторна,31).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2).

Автореферат розісланий «05» жовтня 2015 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, доцент



М.В. Погорелов

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Однією з актуальних проблем патологічної фізіології в сучасних умовах є патогенна дія на організм факторів зовнішнього середовища, зокрема, хімічних чинників, які спричиняють в організмі різноманітні порушення внаслідок інтоксикації. Отже, вивчення патогенезу є відправною точкою для обґрунтування принципів й методів ранньої діагностики та терапії.

Щороку хімічна промисловість усього світу створює майже 1000 нових синтетичних сполук. Наприклад, в США на даний час використовується близько 80000 найменувань хімікатів й лише 600 з них пройшли експериментальну перевірку на предмет впливу на здоров'я людини. Слід зауважити, що багато з використовуваних хімічних речовин надходять у навколишнє середовище як промислові продукти або відходи господарювання. В Україні в народному господарстві та на підприємствах промислового сектору використовується близько 70000 найменувань хімікатів (Манок І.А. із співавт., 2003). Отже, нагальним є вивчення впливу на організм досі не досліджених, але задіяних у виробництві, а також нових хімічних сполук.

Не зважаючи на наявність загальних закономірностей інтоксикації, прояви й наслідки цього процесу можуть бути надзвичайно різноманітними, оскільки залежать від характеру токсичної речовини, її фізико-хімічних властивостей, здатності споріднюватися з певними органами, фізіологічними системами, тканинами, субклітинними структурами, рецепторами, ферментами тощо (Байматов В.Н. й співавт., 2002). Виділяють, зокрема, психотропні, гепатотропні, кардіотропні, ліпотропні, кров'яні, ототоксичні, мутагенні, канцерогенні та інші токсичні речовини (Гуляева Л.Ф. та співавт., 2000; Зербіно Д.Д. та співавт., 2004). Велике значення при екзогенній інтоксикації має доза (концентрація) токсичної речовини, режим (кратність і тривалість) дії та ін. (Валеева Е.Т., 2008). Тому детальній характеристиці повинен підлягати кожен клас, група чи кожна окрема хімічна речовина.

З урахуванням можливостей сучасної біології та медицини, здатних вивчати розвиток різних патологічних процесів на рівні тонких молекулярних механізмів, дослідження дії інтоксикації, спричиненої хімічними речовинами, також має вийти на новий якісний рівень (Нечай О.С. та співавт., 2003).

Аналіз літератури показав практичну відсутність відомостей про ефекти й механізми біологічної дії нової групи олігоєфірів на основі окису етилену та пропілену (Вабик І.А. із співавт., 2003). Ці олігоєфіри знайшли широке застосування у виробництві пінопластів, термопластів, пластмас, епоксидних смол, поліуретанів, емалей, лаків, гідравлічних і гальмівних рідин. Їх використовують також для отримання штучної шкіри, тощо. Широкий асортимент продукції на основі олігоєфірів обумовлює великі обсяги виробництва вихідного матеріалу, а отже, й значний контакт населення з маловивченою хімічною речовиною.

Хімічні речовини викликають, перш за все, порушення метаболізму, структури і функцій організму (Чурмантаева С.Х., 2003). Ці порушення відбуваються на різних рівнях. Тяжкість інтоксикації в значній мірі визначається реактивністю організму (Жумабекова Б.К., 2005), яка залежить від стану регуляторних систем (нервової, ендокринної, імунної, фізіологічно активних речовин-медіаторів). Велике значення мають також функціональні можливості механізмів резистентності (систем ендогенної хімічної детоксикації та ін.).

Отже важливим є дослідження структурно-метаболічних порушень, спричинених дією на організм олігоєфірів на основі окису етилену та пропілену, механізмів їх впливу на рівні біомембран, позаклітинних та внутрішньоклітинних медіаторів, вищих регуляторних систем, з'ясування активності систем детоксикації, та, на цій підставі, обґрунтування принципів ранньої діагностики та корекції виявлених порушень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано по проблемі «Вивчення механізмів біологічної дії простих полієфірів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища», державний реєстраційний номер 0110U001812, науково-дослідної роботи «Наукове обґрунтування біохімічної моделі структурно-метаболічних порушень внаслідок впливу шкідливих чинників, як прогностичної основи діагностики донозологічних патологічних станів» № ДР 0199U001763 в рамках загальної наукової проблеми «Біохімія і патохімія обміну речовин, механізми їхньої регуляції та медична ензимологія» № ДР 0103U004546.

Мета дослідження – з'ясування структурно-метаболічних порушень та їх механізмів при дії олігоєфірів на основі окису етилену та пропілену на організм і патогенетичне обґрунтування принципів їх ранньої діагностики та корекції.

Завдання дослідження:

1. Визначити стан фізико-хімічних і структурно-метаболічних властивостей біологічних мембран за умови тривалого впливу олігоєфірів у різних дозах.

2. Дослідити вплив олігоєфірів на стан вільнорадикальних процесів, перекисного окислення ліпідів, білків та антиоксидантної системи.

3. З'ясувати стан білкового, вуглеводного, ліпідного, мінерального, нуклеїнового і вітамінного видів обміну за умови впливу олігоєфірів на організм.

4. Дослідити стан гідроксилюючої монооксигеназної системи детоксикації, показники тканинного дихання, окисного фосфорилування і біоенергетичного стану при дії олігоєфірів на організм.

5. З'ясувати стан знешкоджуючої функції печінки експериментальних тварин за умови впливу олігоєфірів на організм.

6. Визначити вміст макроергічних сполук, стан дихальної та фосфорилуючої функції мітохондрій гепатоцитів під впливом олігоєфірів.

7.З'ясувати вплив олігоєфірів на показники функціонального стану нервової, ендокринної та імунної систем.

8.Виявити критеріально значимі показники досліджуваних структурно-метаболических порушень та їх механізмів, які можуть бути використані для ранньої діагностики патогенної дії олігоєфірів на організм.

9.Дослідити вплив нутритивного антирадикального і антиоксидантного комплексу на досліджувані ефекти і механізми дії олігоєфірів, який може бути використано для корекції виниклих порушень.

Об'єкт дослідження: патогенна дія олігоєфірів на основі окису етилену і пропілену на організм, рання діагностика та корекція порушень.

Предмет дослідження: структурно-метаболическі порушення та їх механізми, патогенетичне обґрунтування принципів їх ранньої діагностики та корекції.

Методи дослідження: в роботі були використані патофізіологічні, біохімічні, біофізичні, флуоресцентні, радіоімунні, радіоізотопні, спектрофотометричні, хемілюмінесцентні, фосфоресцентні, хроматографічні, імуноферментні та статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше отримані дані про структурно-метаболическі порушення та їх механізми при дії на організм нової групи хімічних сполук – олігоєфірів на основі окису етилену і пропілену.

Встановлено, що олігоєфіри, які, за результатами токсикологічних досліджень, є малотоксичними хімічними речовинами, що відносяться до IV класу токсикологічної небезпеки, при тривалому застосуванні (щодня протягом 45 діб) викликають структурно-функціональні зміни біологічних мембран, їх рецепторного апарату, активності внутрішньоклітинного медіаторного циклазного каскаду. Виникають також порушення білкового, ліпідного, вуглеводного, мінерального, нуклеїнового, вітамінного і енергетичного обміну.

При цьому в дозі 1/100 LD₅₀ олігоєфіри підвищують вільнорадикальні процеси, перекисне окислення ліпідів та активність системи антиоксидантного захисту, що свідчить про активацію захисно-приспосувальних реакцій організму. У дозі 1/10 LD₅₀ олігоєфіри пригнічують систему антирадикального і антиперекисного захисту, сприяють розвитку дистрофічних і деструктивних процесів на тлі переважання катаболічних процесів над анаболічними, що вказує на розвиток інтоксикації.

Показано дозозалежне виснаження активності механізмів детоксикації організму під впливом різних доз олігоєфірів: тканинного дихання, окисного фосфорилування, гідроксилюючої монооксигеназної системи; дезінтоксикаційної функції печінки, її антиоксидантної системи, мікросомального окислення, вмісту макроергічних сполук, дихальної та фосфорилуючої функції мітохондрій гепатоцитів.

Виявлено пригнічення нервової та імунної систем, дезінтеграцію ендокринної системи.

Встановлено, що найбільш значущими показниками виявлених структурно-метаболических порушень, які можуть бути використані для ранньої діагностики патогенної дії олігоєфірів на організм, є: активація вільнорадикальних процесів, перекисного окислення ліпідів, білків, нуклеїнових кислот; активація антиоксидантної системи при дозі 1/100 LD₅₀ і виснаження її при дозі 1/10 LD₅₀; пригнічення біоенергетики, тканинного дихання і окисного фосфорилування, які посилюють молекулярно-мембранну патологію.

Показано, що під впливом нутритивного антирадикального і антиоксидантного комплексу знижується вираженість встановлених структурно-метаболических порушень, викликаних олігоєфірами, що свідчить про патогенетичне значення вільнорадикальних і оксидативних процесів і можливості використання антиоксидантів в корекції виниклих порушень.

Практичне значення отриманих результатів. Робота відноситься до фундаментальних досліджень. Отримані результати значно розширюють і поглиблюють існуючі уявлення про патогенну дію хімічних речовин на організм і механізми інтоксикації.

Встановлено інформативні високочутливі показники раннього виявлення патогенної дії олігоєфірів.

Показано можливість використання антиоксидантів в корекції порушень, що виникають при дії олігоєфірів на організм.

Отримані результати покладені в основу розробки заходів з охорони здоров'я працівників виробництва олігоєфірів і населення: методики вивчення рівня ендогенної інтоксикації та біоенергетичного гомеостазу; рекомендацій з використання біофізичних методів – біохемілюмінісценції і фосфоресценції – у моніторингу стану здоров'я населення; програми профілактичних та лікувально-оздоровчих заходів для робітників виробництв ПАР (акти впровадження № 1/2, 1/3, 1/4 від 21 лютого 2012 р.); методики визначення низькомолекулярних домішок у стічних водах виробництв поліоксипропіленполіолів (акт впровадження № 1/5 від 21 лютого 2012 р.); гігієнічних нормативів в якості ГДК (акт впровадження № 1/6 від 08.09.2014 р.).

Результати обґрунтування механізмів біологічної дії олігоєфірів покладені в основу розробки 2 патентів на корисну модель зі способів оцінки ендогенної інтоксикації в експерименті.

Особистий внесок здобувача. Автором визначені напрямки, мета і завдання дослідження, проведено патентний пошук, огляд і узагальнення літературних даних за темою дисертації. Розроблено програму досліджень, визначені і сформовані групи лабораторних тварин, проведений експеримент. Здійснено статистичну обробку даних, аналіз та узагальнення результатів досліджень, сформульовані висновки та практичні рекомендації, написані всі розділи дисертації.

У дисертаційній роботі використані власні наукові публікації, в тому числі написані у співавторстві. У дисертаційній роботі не використовувалися ідеї або розробки, що належать співавторам публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені на V міжнародній науково-практичній конференції «Наукові вісті - 2009/2010» (Чехія, Прага, 2010); міжнародній науково-практичній конференції «Клініко-епідеміологічні аспекти боротьби та профілактики інфекційних і неінфекційних хвороб серед дітей і дорослих» (Харків, 2010); IX міжнародній науково-практичній конференції «Освіта і наука 21 століття - 2013» (Болгарія, Софія, 2013); міжнародній науково-практичній конференції «Здобутки вищої школи» (Болгарія, Софія, 2013); IX міжнародній науково-практичній конференції «Новини наукової думки» (Чехія, Прага, 2013); IX міжнародній науково-практичній конференції «Наукова індустрія європейського континенту - 2013» (Чехія, Прага, 2013); IX міжнародній науково-практичній конференції «Освіта і наука без кордонів - 2013» (Польща, Пржемишль, 2013); IX міжнародній науково-практичній конференції «Перспективи освіти в науці і техніці - 2013» (Польща, Пржемишль, 2013); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми функціональної морфології», присвяченої 110-річчю з дня народження Е.Д. Бромберга, у рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Медична наука – в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2014); науково-практичній конференції «Напрямки реалізації Європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні» (Полтава, 2014); науково-практичній конференції «Актуальні питання дерматології, венерології і ВІЛ / СНІД інфекції», присвяченій 130-річчю кафедри дерматології, венерології і СНІДу (Харків, 2014); науково-практичній конференції «Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи» (Харків, 2014); Всеукраїнській навчально-науковій конференції з міжнародною участю «Досягнення і перспективи впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладів України», присвяченій 160-річчю з дня народження І.Я. Горбачевського (Тернопіль, 2014); X міжнародній науково-практичній конференції «Дні знань» (Чехія, Прага, 2014); X міжнародній науково-практичній конференції «Науковий вісник» (Чехія, Прага, 2014); IX міжнародній науково-практичній конференції «Стратегічні питання світової науки - 2014» (Польща, Пржемишль, 2014); X міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання в сучасній науці - 2014» (Болгарія, Софія, 2014); на засіданні Харківського наукового товариства патофізіологів (Харків, 2014); на науково-практичній конференції «Актуальні питання дерматології, венерології і ВІЛ/СНІД інфекції» (Харків, 2015).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 56 робіт, із них 1 монографія, 32 статті, 2 патенти на корисну модель, 21 теза. Статей у журналах, рекомендованих МОН України – 21, в журналах, що входять до наукометричних баз – 31, за кордоном – 9.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 9 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, 7 додатків. Матеріали дисертації викладені на 386 сторінках комп'ютерного тексту. Робота ілюстрована 76 таблицями і 9 рисунками, які займають 32 повні сторінки. Список використаної літератури складає 377 джерел, з яких 36 – латиницею, займає 27 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Досліди були проведені на щурах популяції Вістар (880), мишах гібридних ліній (СВАхС57BL)F1, BALB/C, BALB/Lac (140). У дослідних групах щурів (75 груп) та мишей (7 груп) нараховувалося по 10-20 тварин. Аналогічна кількість тварин була і в контрольних групах мишей та щурів.

Досліджували в підгострому експерименті механізм дії на організм нової групи олігоефірів, яка має товарну назву «Лапроли», з регламентованими фізико-хімічними властивостями. Обираючи дози олігоефірів, враховували результати параметрів токсичності їхніх середньо-летальних доз (LD_{50}). Тваринам протягом 45 днів щоденно вранці перорально вводили розчини речовин за допомогою металевого зонду із розрахунку 1/10; 1/100 і 1/1000 LD_{50} . Контрольна група тварин отримувала відповідні об'єми питної води. Для дослідження використовували цільну кров, плазму, сироватку крові, гомогенати органів і тканин.

У відповідності до завдань дослідження оцінювали вплив різних доз олігоефірів на білкові та ліпідні компоненти клітинних мембран. Вміст фракцій фосфоліпідів в еритроцитах і гепатоцитах визначали методом двовимірної тонкошарової хроматографії. Вивчення фосфоліпідного складу гепатоцитів, синапсом гіпокампу головного мозку, мембранної фракції лейкоцитів і суспензії спленоцитів, екстракцію ліпідів проводили за методом М. Кейтса.

Для виявлення змін в проникності мембран еритроцитів використовували метод потенціометричного визначення концентрації іонів K^+ за допомогою скляного іоноселективного електроду $2407K^+$.

Вимірювання мікров'язкості мембран еритроцитів і лімфоцитів проводили за допомогою латеральної дифузії гідрофобного флуоресцентного зонду – пірену.

Для оцінки ВРП, ПОЛ, окислювальної модифікації білків, використовували також біофізичні методи – БХЛ і фосфоресценцію.

Вміст білка в пробах визначали методом Лоурі і співавт. в модифікації Міллера.

Рівні у крові цистеїну, відновленого і окисленого глутатіону, малонового діальдегіду (МДА), дієнових коніюгатів (ДК), активність каталази,

супероксидисмутази (СОД), глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Ф-ази), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), НАДФ-редуктази, НАДФН-редуктази, вміст глікогену, вільних жирних кислот визначали загальноприйнятими методами (В.В. Меньшиков).

Стан окисної NO-синтазної системи вивчали відповідно до методичних рекомендацій «Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азоту».

Визначення в сироватці крові загального білка, альбумінів, креатиніну, сечовини, лактату і пірувату здійснювали за допомогою наборів реактивів фірм «Cone lab» (Фінляндія), «Roche» (Швеція) на біохімічному автоматичному поліаналізаторі «Cobasmi8a» фірми «Хофман-Лярош» (Австрія-Швейцарія).

Для дослідження вмісту амінокислот у плазмі крові застосовували метод іонообмінної хроматографії на іонітах з подальшим їх визначенням на автоматичному аналізаторі амінокислот ААА Т339 (Чехія). Для проведення калібрувальних тестів, а також кількісної оцінки хроматограм використовували промислові стандартні розчини амінокислот виробництва фірми «Lachema», які поставляються в наборі реактивів до автоматичного аналізатора амінокислот.

Визначення кількості білків, РНК і ДНК, а також питомої їх радіоактивності проводили радіоізотопним методом в толуоловому сцинтиляторі на лічильнику «Векман» - 7800.

Вміст аміаку (NH_3) у сироватці крові визначали методом іонообмінної хроматографії на іонітах на автоматичному аналізаторі амінокислот ААА Т339 (Чехія). Триптофан і його метаболіти обміну – серотонін, 5-ОІУК – визначали за Atack С., Magnusson Т. Мелатонін досліджували імуноферментним методом за допомогою моноклональних антитіл. Для цього використовували набори реактивів Melatonin ELISA (Hamburg), Kat-N2RE 54021. Активність ТДО визначали за Badawy А.А. - В., Evans М.

Вміст глікозаміногліканів і колагенолітичну активність (КЛІА) сироватки крові визначали фотометричним методом. Активність еластази досліджували імуноферментним методом за допомогою моноклональних антитіл і набору реактивів (Elastase Elisa RD 19121100) за доданою інструкцією фірми «Biovendor», Німеччина.

Вивчення впливу олігоефірів на обмін іонів металів в органах і тканинах експериментальних тварин здійснювали атомно-абсорбційним методом.

Вміст вітаміну Е (α -токоферолу) в сироватці крові визначали за Кибардином. Вітамін А досліджували спектрофотометричним методом. Вітамін С (аскорбінову кислоту) вивчали методом візуального титрування. Вміст вітаміну В₁ – тіаміну – оцінювали за ТДФ-ефектом. Визначення вітаміну В₂ – рибофлавіну – здійснювали за ФАД-ефектом. Вітамін РР – нікотинамід, нікотинову кислоту і вітамін В₉ (фолієву кислоту) досліджували мікробіологічними методами. Піридоксин – вітамін В₆ – визначали спектрофотометричним методом.

Швидкість витрати кисню суспензією мікросом досліджували за допомогою закритого платинового кисневого електроду Кларка полярографічним методом. Швидкість окислення НАДФ·Н₂ визначали за допомогою флуорометричного метода. Кількісне визначення цитохромів В₅ і Р-450 проводили в суспензії мікросом спектрофотометричним методом за допомогою двопроменевого реєструючого спектрофотометру «Specord UV VIS».

Вміст кетонових тіл в крові з'ясовували методом зв'язування ацетону саліциловим методом. Глікоген в печінці досліджували методом Зейфтера. Активність УДФ-глюкуронілтрансферази мікросомальної фракції печінки оцінювали за швидкістю кон'югації пара-нітрофенолу; N-ацетилтрансферази в постмітохондріальній фракції – за швидкістю кон'югації пара-амінобензойної кислоти. Активність глутатіон-S-трансферази вивчали за утворенням кон'югатів глутатіону з 1-хлор-2,4-динітробензолом. Сумарний вміст КоА визначали методом ацетилювання пара-амінобензойної кислоти. Вміст Г-SH і окисленого глутатіону визначали у глутатіонтрансферазній реакції, цистеїн – за реакцією з нінгідрином в трихлороцтовому фільтраті. Сумарну РНК виділяли фенольно-термічним методом. Глобуліни визначали за методом Б.І. Збарського і Г.П. Георгієва, гістони за методом E.W.Johns, A.V. Butter.

Оцінку метаболічного стану мітохондрій проводили полярографічним методом за Чансом. Вміст аденозинтрифосфату в тканинах печінки досліджували за E. Beutler, аденозиндифосфату – за D. Jaworek, креатинфосфату – за методом Е.Д. Соніна, неорганічного фосфату – за методом, описаним Н.П. Мешковою і С.Є. Северіним. Після отримання результатів обчислювали значення енергетичного потенціалу (ЕП) за формулою D.E. Atrinson. Вміст циклічних нуклеотидів та простагландинів у структурах головного мозку і тканині серця вивчали радіоімунним методом з використанням тест-систем фірми Habersham International plus (Велика Британія).

При визначенні ПГФ_{2α} використовували набір ізотопів для радіоімуннологічного аналізу тест-системи фірми Advanced magnetics sinc. (США). Вміст лейкотрієнів В₄ та С₄ визначали за допомогою наборів реактивів фірми Amersham International plc. (Велика Британія).

Параметри рецепторного зв'язування мічених агоністів і антагоністів вивчали методом радіолігандного зв'язування. Для характеристики функціонального стану рецепторів розраховували константу дисоціації (Кд) і максимальну кількість місць зв'язування (Вmax) – за методом U Prichard.

Вміст біогенних моноамінів: адреналіну, норадреналіну і дофаміну у печінці, серці, надниркових залозах визначали за методом Y. Endo, Y.A. Ogura. Окислення катехоламінів і дофаміну здійснювали за методом, описаним G. Slabo et al. Спектрофотометричне визначення рівнів біогенних моноамінів проводили на спектрофлуориметрі «Hitachi MPF-4A» після колонкової хроматографії по калібрувальних графіках.

Вміст тирозину, ДОФА, дофаміну, адреналіну, норадреналіну, триптофану і серотоніну в головному мозку визначали після їх виділення хроматографічним методом. Вимірювання проводили на спектрофлюориметрі «Hitachi MPF-4A».

Вивчення гормонального обміну у білих щурів проводили радіоімуннологічними методами за допомогою відповідних тест-систем. Вміст у крові прогестерону, тироксіну (T_4), трийодтироніну (T_3), інсуліну, глюкагону визначали, використовуючи реактиви інституту біоорганічної хімії АН Білорусі; пролактину, АКТГ, лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормону, естрадіолу, тестостерону – реактиви фірми Oris industrie SA (Франція); ТТГ, СТГ – реактиви фірми Mallinckard Diagnostica (Німеччина); кальцитоніну і паратирину – реактиви фірми Amersham (Велика Британія).

При вивченні імунологічної реактивності використовували імунофлюоресцентний метод. Визначали загальну популяцію Т-лімфоцитів ($CD3+$), субпопуляції Т-лімфоцитів – Т-хелпери ($CD4+$), Т-супресори ($CD8+$) – і В-лімфоцити ($CD19+$) в крові мишей. Активність Т- і В- лімфоцитів крові визначали методом розеткоутворення. Медіатори імунної системи – інтерлейкіни (ІЛ) 1β , 2, 4, 6 і фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) – визначали в сироватці крові за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу.

Гуморальну ланку імунітету мишей оцінювали за вмістом імуноглобулінів А, М, G, D, Е в сироватці крові методом імуноферментного аналізу за прикладеними інструкціями на імуноферментному аналізаторі STAT FAX 303 (США). Нутритивний антирадикальний і антиоксидантний комплекс вбирав: 1500 УО ретінолу, 4,5 мг α -токоферолу, по 15 мг – метіоніну, глутамінової, лимонної та аскорбінової кислот, 15 мг - зеленого чаю та 75 мг фосфатідного концентрату на добу на 1 тварину.

До першої групи було включено 60 білих щурів, які підлягли впливу олігоєфіру та знаходилися на стандартному раціоні віварію (білки забезпечували 18%, жири – 26 %, вуглеводи – 56% енергетичної цінності).

До другої групи було включено 60 тварин, що підлягли впливу олігоєфіру й отримували нутритивний антирадикальний і антиоксидантний комплекс.

Третя група була представлена контролем – 15 білих щурів. Динамічне спостереження стану тварин відбувалося на 15, 30, 45 та 60 добу.

До кожної дослідної і контрольної групи входили по 15 білих щурів. На 135 білих щурах вивчено дію олігоєфіру Л - 501 - 2 - 100 у дозі $1/100 LD_{50}$ за умови застосування нутритивного комплексу на стан оксидантно-антиоксидантного метаболізму. Вивчали стан вільнорадикальних процесів, ПОЛ, активність АОС та стан біологічних мембран до токсичного впливу олігоєфіру.

Цифровий матеріал, отриманий в результаті дисертаційного дослідження, оброблений математично за допомогою пакету програм для обробки та аналізу статистичної інформації Statistica 6.0. Для порівняння двох

нормальних розподілів використовували t-критерій Ст'юдента. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Вивчення активності ВРП і ПОЛ виявило збільшення у підгострому експерименті інтенсивності спонтанної хемілюмінісценції (СХЛ) та індукованої хемілюмінісценції перекисом водню (H_2O_2 -ІХЛ), хлорним залізом ($FeCl_3$ -ІХЛ) сироватки крові тварин, підданих пероральному впливу олігоферів у дозах 1/100 та 1/1000 LD_{50} . Найбільш високі рівні БХЛ сироватки крові спостерігалися в умовах індукції ВРП і ПОЛ люмінолом, тобто при люмінол-залежній хемілюмінісценції (табл.1).

Таблиця 1

Вплив олігоферциклокарбонату на інтенсивність БХЛ сироватки крові в підгострому досліді

Показники	Група тварин, LD_{50} , $M \pm m$ (імп/сек)		
	Контроль	Лт – 803	
		1/100	1/1000
СХЛ	118,4±7,5	305,7±11,6*	274,8±9,7*
H_2O_2 -ІХЛ	615,3±12,8	1388,7±31,5*	1263,7±21,2*
Лт – 803 – ІХЛ	573,8±9,3	1523,8±33,6*	1325,6±18,3*
Люмінол-залежна H_2O_2 -ІХЛ	1417,5±22,4	2174,5±42,3*	1228,4±23,6*
Люмінол залежна $FeCl_3$ -ІХЛ	1346,2±27,5	2105,6±39,7*	1815,7±32,4*

Примітка: * відмінності достовірні, $p < 0,05$.

Високі енергетичні рівні триплетного стану електронів у білках підтверджувалися вивченням фосфоресценції сироватки крові дослідних і контрольних тварин. Виявлені істотні відмінності її рівнів при довжинах хвиль збудження 297, 313, 334, 365, 404 і 434 нм. Особливо значущим було підвищення інтенсивності фосфоресценції в довгохвильовій ($\lambda = 434$ нм) і короткохвильовій ($\lambda = 313$ нм) областях збудження (табл. 2).

Таблиця 2

Інтенсивність фосфоресценції сироватки крові тварин, підданих впливу олігоферу у дозі 1/100 LD_{50} в підгострому досліді

Спектри збудження (нм)	Група тварин, $M \pm m$ (імп/сек)	
	Контроль	Лт – 803
297	4270,6±58,2	4826,3±48,2*
313	262,4±36,7	3857,2±54,8*
334	638,7±24,8	893,4±21,5*
365	1890,4±41,7	2236,8±28,2*
404	442,5±20,3	695,3±16,7*
434	605,3±17,2	995,4±15,8*

Примітка: * відмінності достовірні, $p < 0,05$.

На тлі збільшення рівнів інтенсивності БХЛ і фосфоресценції, відзначалося підвищення вмісту в сироватці крові та печінці МДА і ДК в дослідних групах тварин, що піддавалися впливу олігоефірів в дозі 1/100 LD₅₀. Доза 1/1000 LD₅₀ не чинила впливу на динаміку продуктів ПОЛ (табл. 3).

Таблица 3

Вплив олігоефіру на стан ПОЛ у підгострому досліді

Показники	Група тварин, LD ₅₀ , M±m		
	Контроль	Лт – 803	
		1/100	1/1000
МДА (мкмоль /кг), печінка	51,7±2,4	168,7±8,3*	49,8±2,63
МДА (мкмоль/л), сироватка	5,15±0,42	15,3±1,1*	4,97±0,46
ДК (мкмоль/л), сироватка	24,3±1,65	47,3±4,10*	25,6±2,10

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

Олігоефір Лт – 803 в дозі 1/100 LD₅₀ порушував динаміку процентного вмісту фракцій фосфоліпідів мембран еритроцитів і гепатоцитів. Його дія на фосфоліпіди характеризувалася зниженням вмісту ФЕА, СМ, ФІ, ФС і підвищенням вмісту ФГ, ЛФХ, ЛФЕА і КЛ. Характерною особливістю цих змін стало підвищення вмісту лізоформ фосфоліпідів, що стало важливим підтвердженням структурних порушень мембран і появи високотоксичних метаболітів обміну ліпідів. Олігоефір викликав більш значущі зміни співвідношення фракцій фосфоліпідів в еритроцитах в порівнянні з гепатоцитами (табл. 4).

Таблица 4

Вплив олігоефіру Лт - 803 у дозі 1/100 LD₅₀ на процентний вміст фосфоліпідів

Показники	Клітини, група тварин, M±m			
	Еритроцити		Гепатоцити	
	Контроль	Лт - 803	Контроль	Лт – 803
ФЕА	22,53±1,1	18,2±0,83*	20,2±1,02	15,3±0,79*
ФХ	40,1±1,32	46,5±1,41*	37,6±1,2	48,2±1,3*
СМ	16,3±0,9	14,2±0,72*	15,5±1,1	12,4±0,72*
ФС	11,83±0,71	8,1±0,53*	15,3±1,2	11,2±0,67*
ЛФЕА	1,12±0,06	3,9±0,52*	1,2±0,07	3,7±0,26*
ЛФХ	1,41±0,05	3,5±0,33*	1,13±0,05	4,13±0,33*
ФІ	6,24±0,65	3,72±0,28*	7,26±0,63	3,65±0,26*
КЛ	0,52±0,03	1,32±0,03*	0,46±0,05	1,580,128

Примітка: * відмінності достовірні, p < 0,05

Встановлено, що олігофір Lt – 803 по закінченні підгострого досліду призводив до зниження текучості мембран і коефіцієнту ексімеризації пірену в цитоплазматичних мембранах клітин (еритроцити, лімфоцити) в порівнянні з контролем. До цього більш схильними були еритроцитарні мембрани, в яких істотні зміни встановлені в ліпідному бішарі і в зоні білок-ліпідних контактів. Залежно від дози впливу речовини текучість мембран могла знижуватися до 70% (табл. 5).

Таблиця 5

Вплив олігофірів у дозі 1/100 LD₅₀ на текучість мембран (коефіцієнт ексімеризації λ випуск. - 470 нм / λ випуск. - 393 нм)

Група спостереження	Показники, M±m			
	Лімфоцити		Еритроцити	
	Білок-ліпідні контакти	Ліпідний бішар	Білок-ліпідні контакти	Ліпідний бішар
Контроль	3,82±0,27	3,76±0,22	2,98±0,06	2,94±0,04
Lt – 803	1,82±0,06*	1,76±0,13*	1,36±0,05*	1,43±0,03*

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

У лімфоцитах зниження текучості мембран стосувалося переважно ліпідного бішару. Крім того, було помічено й підвищення заглибленості білків в ліпідний бішар мембран еритроцитів і лімфоцитів.

Дослідження виявили більш значущі зміни текучості й заглибленості білків в ліпідний матрикс мембран еритроцитів, ніж це проявляється в лімфоцитарних мембранах. Виявлене падіння рівня флуоресценції може свідчити про розвиток гіперполяризації клітинних мембран та зміну їх фізико-хімічних властивостей. Зниження рівнів інтенсивності флуоресценції знаходилося в інтервалі від 30 до 90%. Підгостре надходження олігофірів в організм дослідних тварин стимулювало окислювальну модифікацію білків, що підтверджувалося збільшенням в сироватці крові альдо- і кетогідразонів і було свідченням активації ВРП, а також пов'язаного з ними ПОЛ (рис.1.).

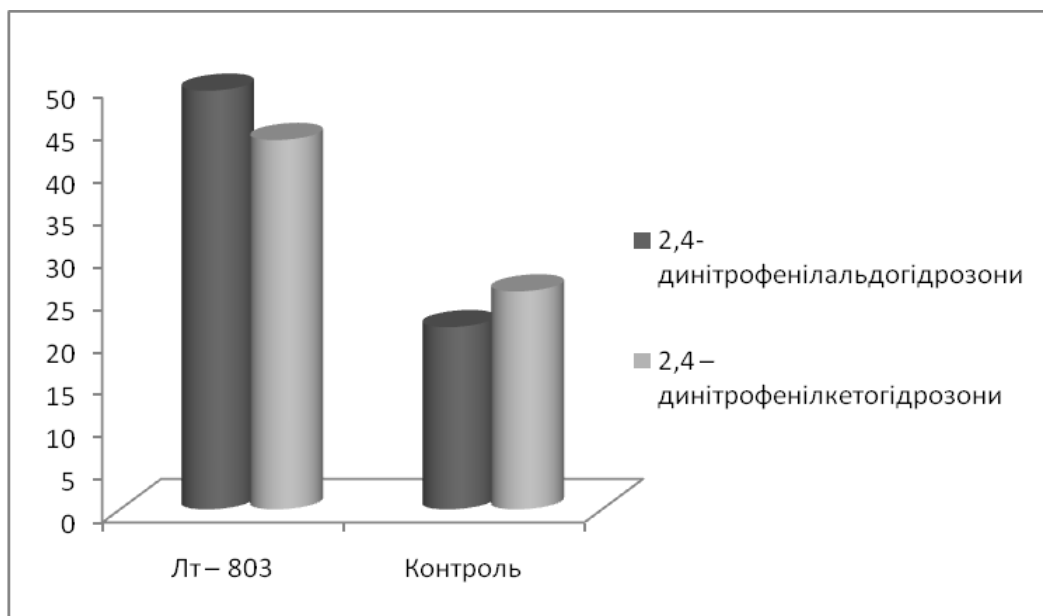


Рис.1. Вплив олігоферів у дозі 1/100 LD₅₀ у підгострому досліді на окислювальну модифікацію білків.

Дослідження виявили, що олігофері в дозі 1/100 LD₅₀ підвищували мимовільний й індукований валіноміцином вихід іонів K⁺ з еритроцитів, що в комплексі зі встановленими змінами свідчило про порушення структурно-функціональної організації їх мембран (табл. 6).

Таблиця 6

Вплив олігоферів Лт - 803 в дозі 1/100 LD₅₀ на мимовільний й індукований валіноміцином вихід K⁺ із еритроцитів, M ± m (хв.)

Група спостереження	Швидкість мимовільного виходу іонів K ⁺ з еритроцитів	Швидкість індукованого валіноміцином виходу іонів K ⁺ з еритроцитів	Сумарна кількість іонів K ⁺ на 1 млн. еритроцитів
Контроль	0,54±0,012	6,4±0,38	17,80±1,65
Лт – 803	6,59±0,48*	15,32±1,44*	90,38±5,65*

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

Слід зазначити, що потоки мимовільного виходу іонів K⁺ підвищувалися в порівнянні з контрольною групою більш ніж в 6 разів. Було встановлено, що олігофері значно сильніше впливали саме на мимовільний вихід іонів K⁺ з еритроцитів. У меншому ступені речовини змінювали індукований валіноміцином вихід з еритроцитів іонів K⁺.

Дослідження виявило суттєві зміни активності прооксидантної та антиоксидантної систем у щурів, що підлягали впливу олігоферів у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀.

За умови впливу на організм Лт - 803 і Л - 2501-2-50 в 1/10 LD₅₀ спостерігалось підвищення в крові вмісту ДК, МДА, вільних SH-груп і зниження рівня гаптоглобіну, церулоплазміну, Г - SH. При цьому

відзначалося зниження активності ферментів антирадикального і антиперекисного захисту – СОД, ГП, каталази, пероксидази (табл. 7).

Таблиця 7

Вплив олігоєфірів на стан ПОЛ-АОС білих щурів при дозі 1/10 LD₅₀

Показники	Група спостереження, M±m		
	Контроль	Лт – 803	Л - 2501-2-50
ДК (мкмоль/л), сироватка	32,7±3,8	65,2±5,3*	68,4±5,7*
МДА (мкмоль/л), сироватка	10,6±1,2	29,6±1,8*	34,6±3,2*
Каталаза (мкат/г Нв), кров	6,4±0,57	3,5±0,43*	3,9±0,37*
Пероксидаза (мкат/г Нв), кров	8,8±0,82	6,2±0,48*	5,7±0,43*
СОД (мкат/г Нв), кров	0,64±0,07	0,28±0,02*	0,36±0,04*
ГП(мкат/г Нв), кров	7,1±0,65	4,7±0,35*	5,2±0,46*
Церулоплазмін (мкмоль/л), сироватка	2,4±0,12	0,87±0,06*	1,4±0,08*
Г – SH (ммоль/л), кров	1,7±0,06	1,1±0,07*	1,2±0,06*
SH-групи (ммоль/л), кров	27,5±1,8	41,61,5*	44,7±1,8*
Гаптоглобін (г/л), сироватка	1,9±0,07	0,790,06*	0,85±0,05*

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

Динаміка досліджених показників може свідчити про те, що олігоєфіри в дозі 1/10 LD₅₀ призводять до виснаження АОС і розвитку дистрофічних та деструктивних процесів.

У дозі 1/100 LD₅₀ олігоєфіри Лт - 803 і Л - 2501-2-50 підвищували в крові вміст ДК, МДА, гаптоглобіну, активність каталази, пероксидази, СОД, ГП і знижували рівень SH-груп.

Ці дані свідчать про те, що олігоєфіри в дозі 1/100 LD₅₀ стимулюють ВРО та ПОЛ на тлі посилення активності АОС, що слід розглядати як напругу захисно-приспосувальних і адаптаційних механізмів, спрямованих на забезпечення гомеостатичної функції організму за умови дії олігоєфірів.

Вивчення впливу олігоєфірів Л-501-2-100, Л-1601-2-50«Б» Л-1601-2-50«Р» у субтоксичній дозі (1/100 LD₅₀) на білковий обмін дослідних тварин виявило підвищення в сироватці крові вмісту креатиніну – відповідно на 76,14%; 64,05% і 65,03%, сечовини – на 155,1%; 169,5% і 124,3% і активності ферментів: АсАТ – на 370,5%; 317,6% і 364,7%, АлАТ – на 442,6%; 405,6% і 425,9% (табл. 8).

Таблиця 8

Вплив олігоєфірів у дозі 1/100 LD₅₀ на показники білкового, ліпідного та вуглеводного обміну

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
Білковий обмін				
Креатинін (мкмоль/л), сироватка	71,14±3,56	125,3±6,20*	116,7±8,14*	117,4±7,15*

Сечовина (ммоль/л), кров	4,86±0,35	12,4±0,83*	13,10±1,26*	10,9±1,12*
АсАТ (мкмоль/л·год), сироватка	0,68±0,05	3,2±0,43*	2,84±0,21*	3,16±0,27*
АлАТ (мкмоль/л·год), сироватка	0,54±0,06	2,93±0,35*	2,73±0,22*	2,84±0,33*
Ліпідний обмін				
Кетоніві тіла (ммоль/л), сироватка	0,29±0,014	1,95±0,08*	1,72±0,05*	1,83±0,12*
Вільні жирні кіслоти (ммоль/л), сироватка	0,57±0,06	1,35±0,06*	1,22±0,09*	1,27±0,08*
Холестерин (ммоль/л), сироватка	1,35±0,12	2,76±0,17*	2,95±0,14*	2,68±0,15*
МДА (нмоль/мг білку), мікросомальна фракція печінки	8,37±0,74	17,95±1,36*	18,75±1,42*	16,53±1,36*
ДК (нмоль/мг білку), мікросомальна фракція печінки	34,52±2,16	57,32±3,75*	54,28±4,15*	58,63±3,76*

продовж. табл.8

Вуглеводний обмін				
Глюкоза (ммоль/л), кров	5,60±0,20	2,74±0,18*	3,46±0,24*	3,25±0,31*
Глікоген (мкмоль глюкози/г печінки)	128,4±7,30	25,6±1,3*	29,8±1,7*	34,6±2,8*
Г-6-Ф-аза (нмоль/хв·мг білку), мікросомальна фракція печінки	9,76±0,83	2,44±0,32*	2,85±0,26*	2,37±0,23*

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

Дослідження ліпідного обміну у білих щурів виявило, що олігоефіри підвищують в сироватці крові вміст кетонових тіл, вільних жирних кислот, холестерину, а в печінці – МДА і ДК, що свідчить про активацію процесів катаболізму ліпідів, ВРП і ПОЛ.

Вивчення показників вуглеводного обміну у піддослідних тварин виявило зниження вмісту глюкози в крові, глікогену в печінці та активності Г-6-Ф-ази в мікросомальній фракції печінки.

Отже, олігоефіри у дозі 1/100 LD₅₀ активують в печінці розпад білків, жирів і вуглеводів, діють гепатотоксично, прискорюють ВРП і ПОЛ на тлі пригнічення знешкоджуючої, антиоксидантної, біосинтетичної і депонууючої функцій.

Дисфункція вказаних видів метаболізму і печінки виявлена також у тварин, які отримували дозу 1/10 LD₅₀. Вплив дозою 1/1000 LD₅₀ не спричиняв істотних відмінностей з групою контролю.

Отримані дані свідчать, що олігоєфіри в токсичній дозі 1/10 LD₅₀ інгібують процеси синтезу ДНК, РНК і білка (табл. 9).

Таблиця 9

Підгострий вплив олігоєфірів у 1/10 і 1/100 LD₅₀ на показники нуклеїнового та білкового обміну в печінці білих щурів

Показники	Група спостереження, M±m						
	Конт-роль	Л-501-2-100		Л-1601-2-50 «Б»		Л-1601-2-50 «Р»	
		1/10 LD ₅₀	1/100 LD ₅₀	1/10 LD ₅₀	1/100 LD ₅₀	1/10 LD ₅₀	1/100 LD ₅₀
Сумарні білки (імп/хв·мг тканини)	1286±53	467±42*	1694±46*	479±38*	1725±48*	425±23*	1864±57*
Негістонові білки (імп/хв·мг тканини)	1395±34	628±26*	1757±62*	682±17*	1816±77*	563±28*	1943±68*
Гістони (імп/хв·мг тканини)	1054±33	349±15*	1123±76	374±26*	1094±65	324±31*	1115±59

продовж. табл. 9

Фракція РНК(0-10°C) (імп/хв·мг тканини)	653±27	390±22*	874±35*	376±19*	946±28*	345±16*	896±32*
Фракція РНК(10-65°C) (імп/хв·мг тканини)	1326±43	705±29*	1579±64*	683±32*	1625±53*	654±25*	1678±68*
ДНК (імп/хв·мг тканини)	418±16	227±18*	453±22	242±14*	464±37	215±12*	472±44
Гістони, ядерна фракція (імп/хв·мг білку)	257±13	152±6*	182±14*	164±11*	179±16*	146±7*	186±20*
Глобуліни, ядерна фракція (імп/хв·мг білку)	208±8	127±7*	165±11*	143±8*	174±8*	130±6*	167±12*

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

Слід підкреслити, що олігоєфіри у дозі 1/100 LD₅₀ активують процеси обміну білків і нуклеїнових кислот. Одним з найважливіших факторів, що забезпечують пластичні реакції, є наявність нуклеозидтрифосфатів, для утворення яких, у свою чергу, необхідні пентози. Використання як міченого попередника 2-С¹⁴-глюкози дозволило виявити цю мітку у фракції РНК печінки. При цьому питома радіоактивність РНК печінки була значно вищою за рівні контрольної групи тварин (рис. 2).

Так, сумарна фракція РНК (0-65°C) збільшувалася в печінці дослідних груп тварин – на 68,6%; 77,67% і 76,27%, відповідно, під впливом Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» і Л-1601-2-50 «Р».

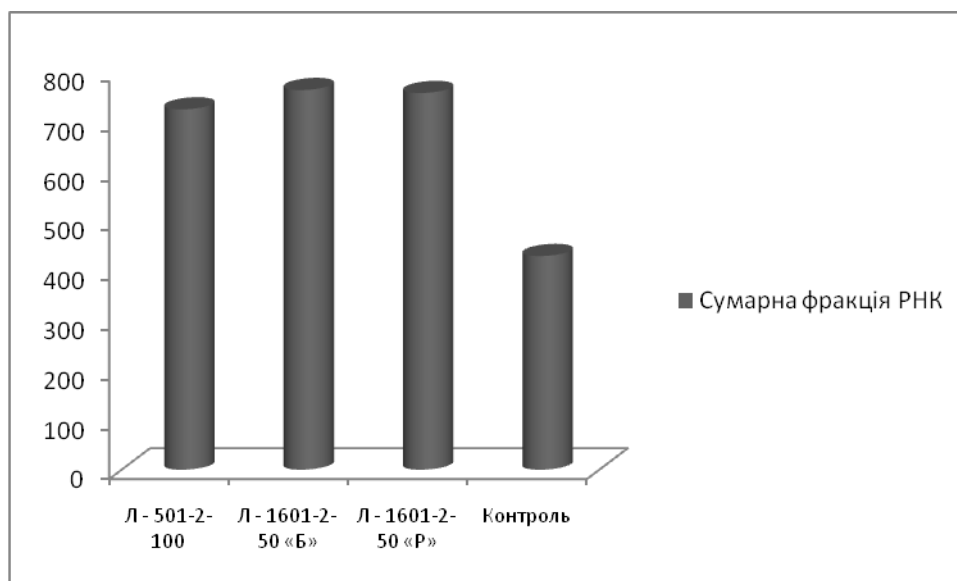


Рис. 2. Вплив олігоєфірів у дозі 1/100 LD₅₀ на питому радіоактивність РНК (0-65°C) печінки при використанні міченого попередника – 2-С¹⁴-глюкози

Вивчення впливу олігоєфірів на МОС гепатоцитів і активність мембраноструктурованих ферментів виявило при дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ підвищення активності О-деметилази, НАДФ•Н цитохром С-редуктази і НАД•Н-цитохром С-редуктази (табл. 10). У дозі 1/1000 LD₅₀ ксенобіотики не впливали на дані показники.

Таблиця 10

О-деметилазна (нмоль р-нітрофенолу / хв • мг білка) і НАД • Н; НАДФ • Н цитохром с-редуктазна (нмоль цитохрому с / хв • мг білку) активності мікросом печінки щурів у підгострому досліді

Речовини, доза LD ₅₀		Показники, M±m		
		О-деметилаза	НАДФ•Н-цитохром С-редуктаза	НАД•Н-цитохром С-редуктаза
Л-501-2-100	1/10	17,8±1,43*	350,4±56,7*	1483,5±46,2*
	1/100	16,20±1,35*	280,6±35,4*	1376,2±60,3*
	1/1000	7,15±0,68	210,3±21,6	917,4±34,8
Л-1601-2050 «Б»	1/10	18,6±1,22*	363,2±65,8*	1397,3±41,5*
	1/100	14,76±1,28*	264,5±27,3*	1283,7±57,2*
	1/1000	6,84±0,73	205,4±18,7	853,6±42,4
Л-1601-2050 «Р»	1/10	16,53±1,47*	324,6±39,4*	1523,8±62,6*
	1/100	13,46±1,15*	285,3±17,6*	1415,8±53,6*
	1/1000	6,45±0,62	186,4±20,8	865,3±38,6
Контроль		6,72±0,58	190,5±16,3	873,6±57,4

Примітка: * відмінності достовірні, p < 0,05

Дослідження показують, що олігоєфіри є індукторами гідроксилуючої МОС мікросом гепатоцитів, що може мати пристосувальний характер. Олігоєфіри не тільки впливали на активність двох електронно-транспортних ланцюгів мікросом, але і значно активували швидкість ендogenousного дихання в мікросомах, швидкість окислення НАДФ • Н, швидкість окислення НАДФ • Н у присутності ЕДТА і швидкість ПОЛ, що може свідчити про посилення ВРП, накопичення АФК і можливий розвиток вільнорадикальної патології за умови підгострого впливу олігоєфірів на організм (табл. 11).

Досліджувані олігоєфіри у 1/100 LD₅₀ підвищували вміст цитохрому Р-450 – на 63,9%; 73,2% і 41,24%, цитохрому В₅ - на 74,6%; 85,8%; і 90,1%, відповідно при впливі Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» і Л-1601-2-50 «Р» (табл. 12).

Аналіз результатів вивчення стану біоенергетичних процесів при впливі Л - 501-2-100, Л - 1601-2-50 «Б» і Л - 1601-2-50 «Р» в 1/10 LD₅₀ виявив зниження в печінці вмісту АТФ, АДФ, креатинфосфату, цГМФ, сумарної кількості аденіннуклеотидів на тлі підвищення рівня АМФ, неорганічного фосфору і цАМФ (табл. 13).

Таблиця 11

Споживання кисню мікросомами печінки під впливом олігоєфірів в 1/100 LD₅₀ за умови підгострого досліджу

Показники	Група тварин, М±m			
	Контроль	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601-2-50 «Р»
Швидкість ендogenousного дихання (нмоль O ₂)	1,35±0,26	4,25±0,47*	3,60±0,54*	3,05±0,43*
Швидкість ендogenousного дихання НАДФ•Н (нмоль O ₂)	3,16±0,37	5,42±0,63*	5,28±0,46*	5,02±0,64*
Швидкість ендogenousного дихання НАДФ•Н у присутності ЕДТА (нмоль O ₂)	2,80±0,43	5,60±0,54*	5,15±0,37*	4,87±0,54*
Швидкість перекисного окислення ліпідів (нмоль O ₂)	0,39±0,08	2,16±0,18*	2,10±0,35*	1,24±0,11*

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

Таблиця 12

Вплив олігоєфірів у дозі 1/100 LD₅₀ на вміст мікросомальних цитохромів (нмоль/мг білка)

Показники	Група тварин, М±m			
	Контроль	Л - 501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601 -2-50 «Р»
Цитохром Р ₄₅₀	0,970±0,035	1,590±0,17*	1,680±0,14*	1,370±0,12*
Цитохром В ₅	0,650±0,027	1,135±0,08*	1,208±0,07*	1,235±0,14*

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

Таблиця 13

Стан біоенергетичних процесів у білих щурів під впливом олігоефірів у дозі 1/100 LD₅₀

Показники	Група спостереження, М±m			
	Контроль	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601- 2-50 «Р»
АТФ (мкмоль/г печінки)	2,40±0,13	0,72±0,06*	0,83±0,07*	0,92±0,08*
АДФ (мкмоль/г печінки)	1,17±0,08	0,64±0,04*	0,73±0,05*	0,56±0,04*
Креатинфосфат (мкмоль/г печінки)	1,24±0,06	0,58±0,03*	0,65±0,06*	0,47±0,05*

продовж. табл.13

цГМФ (нмоль/г печінки)	38,2±4,3	21,6±2,5*	25,4±1,7*	19,3±1,56*
Сума аденіннуклеотидів (мкмоль/г печінки)	4,25±0,08	2,60±0,06*	2,68±0,06*	2,80±0,07*
АМФ (мкмоль/г печінки)	0,68±0,03	1,24±0,08*	1,12±0,07*	1,32±0,09*
Неорганічний фосфор (мкмоль/г печінки)	6,20±0,37	8,95±0,56*	8,52±0,64*	9,35±0,86*
цАМФ (нмоль/г печінки)	563,4±48,2	874,6±39,5*	853,7±41,2*	910,4±53,8*

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

Олігоефіри марок Л-501-2-100, Л-1601-2-50 «Б» і Л-1601-2-50 «Р» в дозі 1/100 LD₅₀ інгібують процеси біоенергетики, роз'єднують процеси тканинного дихання і окисного фосфорилування на тлі превалювання катаболічних реакцій над анаболічними синтезами.

Дослідження вмісту в печінці макроергічних сполук і метаболітів енергетичного обміну виявило зниження під впливом Лт - 803 в 1/100 LD₅₀ рівня АТФ, АДФ і підвищення кількості АМФ і неорганічного фосфату (табл. 14).

Таблиця 14

Вплив олігоєфірциклокарбонату в 1/100 LD₅₀ у підгострому досліді на енергетичний метаболізм

Показники	Групи дослідження, LD ₅₀ , M±m,		
	Контроль	Лт – 803	
		1/100	1/1000
АТФ (мкмоль/г печінки)	2,16±0,08	0,68±0,05*	2,14±0,06
АДФ (мкмоль/г печінки)	1,14±0,05	0,55±0,03*	1,18±0,08
АМФ (мкмоль/г печінки)	0,78±0,03	1,42±0,07*	0,75±0,06
Неорганічний фосфор (мкмоль/г печінки)	6,28±0,43	3,48±0,68*	6,33±0,47
цАМФ (нмоль/г печінки)	630,4±37,5	896,7±43,2*	628,7±32,5
цГМФ (нмоль/г печінки)	35,3±6,2	19,68±1,85*	36,9±4,80
Сума аденіннуклеотидів (мкмоль/г печінки)	4,08±0,08	2,65±0,05*	4,07±0,06
Креатинфосфат (мкмоль/г печінки)	1,15±0,05	0,52±0,03*	1,14±0,06
Енергетичний потенціал: АТФ+1/2АДФ АТФ+АДФ+АМФ	0,669±0,05	0,36±0,03*	0,67±0,06

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

Речовини у дозі 1/1000 LD₅₀ не чинили впливу на ці показники.

Результати дослідження метаболічного стану мітохондрій гепатоцитів щурів, що підлягали впливу ксенобіотиків в дозі 1/10 LD₅₀, наведені в табл. 15.

Таблиця 15

Метаболічний стан мітохондрій гепатоцитів щурів за умов підгострого досліді під впливом олігоєфірів у дозі 1/10 LD₅₀

Показники	Група спостереження, M±m			
	Контроль	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601-2-50 «Р»
Дихання мітохондрій після додавання сукцинату (V4) (нмоль O ₂ /хв·мг білку)	1,83±0,16	1,12±0,05*	1,18±0,07*	1,15±0,06*
Дихання мітохондрій після додавання АДФ (V3) (нмоль O ₂ /хв·мг білку)	6,35±0,57	3,14±0,18*	3,26±0,22*	3,17±0,25*
Дихання після додавання роз'єднувача 2,4-ДНФ (V4 ^P) нмоль	7,68±0,73	3,28±0,24*	3,37±0,33*	3,19±0,28*

$O_2/xv \cdot \text{мг білку}$				
Дихальний коефіцієнт, $DK=V_3/V_4$, отн. ед.	3,46±0,36	2,80±0,12*	2,76±0,20*	2,75±0,15*
Коефіцієнт фосфорилування, ADP/O_2	2,86±0,25	1,18±0,05*	1,32±0,07*	1,10±0,04*
Mg^{2+} -АТФ-аза (мкмоль Рн/мг білку · 1 год)	84,32±6,10	41,73±3,44*	43,80±2,96*	39,76±3,52*
Ca^{2+} - АТФ-аза (мкмоль Рн/мг білку · 1 год)	69,84±4,53	32,46±2,75*	35,42±2,58*	43,62±3,78*
H^+ - АТФ-аза (мкмоль Рн/мг білку · 1 год)	77,54±5,83	34,27±2,56*	36,43±3,25*	31,66±3,15*

Примітка: * відмінності достовірні, $p < 0,05$.

Виявлено інгібування дихання мітохондрій. Ці процеси супроводжувалися зменшенням величини дихального коефіцієнту і коефіцієнту фосфорилування. Ксенобіотики у дозі 1/100 LD₅₀ теж порушували процеси тканинного дихання і окисного фосфорилування. У дозі 1/1000 LD₅₀ олігоєфіри не впливали на процеси біоенергетики.

Падіння величин дихального коефіцієнту і коефіцієнту фосфорилування дає підставу судити про роз'єднання дихання і окисного фосфорилування на тлі пригнічення продукції АТФ, що може бути пов'язано з порушенням фізико-хімічних і структурно-метаболических властивостей мітохондріальних мембран. Ці дані підтверджувалися також зниженням ферментативної активності Ca^{2+} -АТФ-ази, Mg^{2+} -АТФ-ази і H^+ -АТФ-ази, що в комплексі виявлених змін вказує на інгібування процесів біоенергетики і тканинного дихання під впливом олігоєфірів. Олігоєфіри у дозі 1/100 LD₅₀ виявили зниження швидкості окислення субстрату сукцинату ферментом СДГ в метаболічному стані дихального електронно-транспортного ланцюга мітохондрій V₄, в порівнянні з групою контрольних тварин, що пов'язано, можливо, зі значним дефіцитом АДФ.

Білки відіграють ключову роль в процесі детоксикації, кон'югуючи без додаткових енерговитрат. Вони взаємодіють з токсикантами і змінюють їх кінетичні характеристики, пов'язують вільні жирні кислоти і білірубін в крові. Крім цього, амінокислоти входять до складу ферментів (цитохром Р-450), які забезпечують детоксикацію в мікросомах печінки; вони – складові нейромедіаторів. Результати дослідження показників обміну сірковмісних і глюкогенних амінокислот в плазмі крові експериментальних тварин під впливом олігоєфірів у дозі 1/100 LD₅₀ представлені в табл.16.

Таблиця 16

Вплив олігоєфірів у дозі 1/100 LD₅₀ на показники обміну сірковмісних і глюкогенних амінокислот у плазмі крові експериментальних тварин в підгострому досліді

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
Сірковмісні 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*
Цистатіанін	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*
Глицин	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 дослідних тварин порівняно з контрольною групою серед сірковмісних амінокислот спостерігається зниження рівнів цистеїну і метіоніну на тлі збільшення вмісту їх метаболітів – таурину, цистеїнової кислоти і цистатіоніну.

Вивчення обміну біогенних моноамінів в головному мозку під впливом субтоксичних доз олігофірциклокарбонату виявило підвищення рівня ДОФА – попередника дофаміну – при дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ (табл. 17). У дозі 1/1000 LD₅₀ ксенобіотик не порушував обмін моноамінів у головному мозку.

Таблиця 17

Вплив олігофірциклокарбонату Лт-803 в субтоксичних дозах на обмін моноамінів у головному мозку в підгострому досліді (мкг/г тканини)

Показники	Група спостереження, LD ₅₀ , M±m			
	Контроль (n=10)	1/10(n=10)	1/100(n=10)	1/1000(n=10)
ДОФА	2,13±0,12	2,86±0,17*	2,73±0,21*	2,25±0,23
Дофамін	3,40±0,37	2,32±0,28*	2,44±0,26*	3,48±0,27
Норадреналін	0,78±0,06	0,42±0,04*	0,63±0,07*	0,75±0,14
Адреналін	0,43±0,08	0,13±0,015*	0,28±0,09*	0,45±0,16

Примітка: * відмінності достовірні, $p < 0,05$.

Вивчення впливу олігоєфірів на обмін ПГ виявило зниження вмісту ПГЕ в серці та печінці і підвищення в цих органах рівня ПГФ_{2α} (табл. 18).

Таблиця 18

Вплив олігоєфірів в 1/100 LD₅₀ на вміст гістогормонів

Показники	Група спостереження, M±m			
	Контроль	Л-501-2-100	Л-1601-2-50 «Б»	Л-1601-2-50 «Р»
ПГЕ (нг/г тканини), серце	1,68±0,09	0,84±0,09*	0,93±0,06*	0,72±0,05*
ПГФ _{2α} (нг/г тканини), серце	1,24±0,07	2,66±0,17*	2,35±0,22*	2,54±0,28*
ПГЕ (нг/г тканини), печінка	3,17±0,24	1,43±0,12*	1,73±0,16*	1,57±0,14*
ПГФ _{2α} (нг/г тканини), печінка	2,54±0,18	3,96±0,24*	3,28±0,18*	3,52±0,26*

Примітка: * відмінності достовірні, $p < 0,05$.

У всіх випадках спостерігалось зниження рівнів ПГЕ, цАМФ, активності АЦ і підвищення вмісту ПГФ_{2α}, цГМФ та активності ГЦ. Ці зміни спостерігалися на тлі пригнічення симпатoadреналової системи і активації трофотропної функції, яка спрямована на відновлені синтезу в умовах шкідливої дії олігоєфірів на біосистеми.

Всі досліджувані олігоєфіри у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ знижували вміст у сироватці крові СТГ і ТТГ і значно підвищували рівень АКТГ (табл. 19). У дозі 1/1000 LD₅₀ речовини не чинили помітного впливу на вміст даних гормонів. Найбільш вагомими зміни рівня гормонів були виявлені у тварин, які підлягали впливу олігоєфіров в дозі 1/10 LD₅₀.

Таблиця 19

Вплив олігоєфірів на вміст тропних гормонів у сироватці крові щурів

Речовини, доза LD ₅₀		Показники, M±m		
		СТГ (нг/мл)	ТТГ (мкЕД/мл)	АКТГ (пкг/мл)
Л-501-2-100	1/10 LD ₅₀	12,3±0,98*	5,6±0,83*	280,8±14,5*
	1/100 LD ₅₀	14,5±1,2*	7,2±0,65*	120,4±9,3*
	1/1000LD ₅₀	17,8±1,6	10,7±1,4	48,2±6,7
Л-1601-2-50	1/10 LD ₅₀	10,6±1,3*	6,10±0,42*	257,2±18,6*

«Б»	1/100 LD ₅₀	13,8±0,95*	8,3±0,74*	105,7±6,2*
	1/1000LD ₅₀	19,4±1,5	14,1±1,3	45,7±5,8
Л-1601-2-50 «Р»	1/10 LD ₅₀	12,5±1,7*	5,8±0,54*	210,6±17,3*
	1/100 LD ₅₀	14,2±1,3*	8,5±0,63*	95,4±7,6*
	1/1000LD ₅₀	17,3±1,6	13,7±1,5	43,5±5,2
Контроль		18,4±1,5	12,3±1,2	37,65±4,1

Примітка: * відмінності достовірні, $p < 0,05$.

Зниження рівня ТТГ і підвищення концентрації глюкози свідчить про напруження енергетичного обміну, можливе посилення теплопродукції.

Вивчення впливу лапролату Лт-803 і олігоефіру Л-501-2-100 на клітинний і гуморальний імунітет виявило, що ксенобіотики в дозі 1/10 LD₅₀ за умов підгострого впливу в експерименті приводили до зниження в сироватці крові вмісту Т- і В-лімфоцитів, імуноглобулінів та досліджуваних цитокінів. У дозі 1/100 LD₅₀ ксенобіотики в меншій мірі вплинули на показники клітинного та гуморального імунітету.

У ході експерименту на білих щурах встановлено виражене пригнічення окисно-відновних процесів, зниження рівнів біоенергетичного гомеостазу. Отже, саме ці процеси лежать в основі пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Механізм біологічної дії хімічних сполук на організм теплокровних тварин має багато спільного в розвитку дистрофічних і деструктивних змін у внутрішніх органах тварин. Володіючи властивостями біологічно активних сполук, олігоефіри перш за все діють на мембрани клітин, активують та пошкоджують їх. Клітини активуються, в тому рахунку в них значно посилюється утворення активних форм кисню, які стимулюють процеси окислення білків, ліпідів, викликають накопичення перекисів, гідроперекисів, вільних радикалів, ДК, МДА. Їх вивільнення з органел та клітин призводить до вторинного пошкодження мембран. Тривала активація ВРО в тканинах організму щурів під впливом олігоефірів у різних дозах, подібно радіоміметичному ефекту, призводить до характерних змін, які становлять собою вільнорадикальну патологію.

Основними проявами її є: накопичення в організмі вільних радикалів, проміжних продуктів – ДК і кінцевих – МДА, активація ПОЛ: збільшення вмісту вільних жирних кислот, кетонових тіл, зниження рівня глікогену, цистеїну, відновленого глутатіону, підвищення вмісту окисленого глутатіону, активності НАДФ•Н редуктази, НАД•Н редуктази, зниження активності Г-6-Ф-ази, Г-6-ФДГ, збільшення активності каталази.

Результати оцінки стану оксидантно-антиоксидантних процесів у групі тварин, які додатково отримували антирадикальний і антиперекисний комплекс, виявили істотне зниження в сироватці крові, в порівнянні з основною групою спостереження, МДА і дієнів та більш тривалу активацію ферментів антирадикального захисту.

Використання нутритивного антирадикального, антиперекисного комплексу інгібує ВРП, ПОЛ, активує АОС і підвищує стійкість біологічних мембран до токсичного впливу олігоферів, володіючи мембранопротекторними і антигіпоксичними властивостями, що дозволяє рекомендувати його для робітників виробництв олігоферів як фактор мембранопротекторної дії.



Рис. 3. Модель структурно-метаболических механизмов формирования нарушений при действии олигоэфиров на организм

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі надано теоретичне узагальнення і вирішення актуальної наукової медичної проблеми – структурно-метаболических порушень та їх механізмів при дії олигоэфиров на основі окису етилену і пропілену на организм і патогенетичного обґрунтування принципів ранньої діагностики та корекції виявлених змін.

Встановлено ряд біохімічних і клітинних механізмів дії олигоэфиров з обґрунтуванням концептуальної моделі патогенезу структурно-метаболических порушень. Показана дозозалежність реакцій організму на дію олигоэфиров. Встановлено інформативні показники виявлених змін, що дозволяє здійснювати їх ранню діагностику. Показано ефективність певного комплексу антиоксидантів в корекції виявлених змін.

1. Олігоефіри в дозах $1/10$ і $1/100$ LD₅₀ порушують бар'єрні властивості мембран клітин, приводячи до підвищення проникності їх для протонів і іонів кальцію, втрати мембранної електричної стабільності, що проявляється зниженням потенціалу електричного пробоя мембран. Встановлено зміни структурного розподілу фракцій фосфоліпідів у гепатоцитах та еритроцитах при дозі олигоэфиров $1/100$ LD₅₀, що свідчить про підвищення в 2,5-3,5 рази вмісту лізоформ.

2. Дія олигоэфиров у дозах $1/10$ і $1/100$ LD₅₀ виражається також у порушенні фізико-хімічного стану ліпідного бішару біологічних мембран, що проявляється зниженням мікрров'язкості ліпідної фази, мікрров'язкості білок-ліпідних контактів, зниженням текучості мембран лімфоцитів і еритроцитів – коефіцієнту ексімеризації пірену у лімфоцитах та еритроцитах, який зменшується у 2 рази, значним зростанням – у 12 разів – швидкості мимовільного виходу іонів K⁺ з еритроцитів, збільшенням більш ніж в 2 рази швидкості індукованого валиноміцином виходу іонів K⁺ з еритроцитів, збільшенням в 5 разів сумарної кількості іонів K⁺. Це веде до зменшення гідрофобного об'єму і зростання негативного заряду мембран.

3. Олігоефіри виступають у ролі прискорювачів ВРП, ПОЛ, про що свідчить інтенсивність БХЛ, як в дозі $1/100$ LD₅₀, так і $1/1000$ LD₅₀. Продукти ВРП і ПОЛ – АФК, перекиси, гидроперекиси, вільні радикали – інгібують АОС і формують молекулярну мембранну патологію. Надмірна некомпенсована активація ПОЛ посилює вищевказані порушення структури і функцій мембран клітин, викликані безпосередньою дією хімічних агентів на біомембрани. Поєднання посилення ПОЛ, інтенсивності флуоресценції сироватки крові (поява в довгохвильовій області збудження підвищеної кількості молекул у триплетному стані) дозволяє судити про стійко розвинені патологічні порушення і може бути використано як моніторингові дані при оцінці впливу факторів довкілля на организм.

4. Встановлено, що олігоєфіри у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ викликають дефіцит багатих енергією фосфорних сполук (АТФ), обумовлений, в основному, зниженням інтенсивності окисного ресинтезу АТФ в мітохондріях. Виявлено роз'єднання процесів тканинного дихання мітохондрій гепатоцитів – зменшення дихального коефіцієнту V₃/V₄, зниження у 2 рази коефіцієнту окисного фосфорилування АДФ/O₂, активності ферментів – Mg²⁺-, Ca²⁺- і H⁺-залежних АТФ-аз в мітохондріях різних тканин, яке супроводжується зменшенням накопичення в них іонів кальцію і магнію, під дією олігоєфірів у дозі 1/100 LD₅₀. Зниження окисного фосфорилування відбувається за рахунок споживання енергії транспорту електронів у дихальному ланцюзі на накопичення Ca²⁺ мітохондріями.

5. Виразність процесів окисного фосфорилування в клітині визначає швидкість протікання процесів гліколізу – зниження при дозі 1/10 LD₅₀ і підвищення при 1/100 LD₅₀ активності ферментів гліколізу – гексокінази, фосфофруктокінази, піруваткінази. При дії олігоєфірів в дозі 1/100 LD₅₀ відзначається збільшення глікогенолізу, що є постачальником АТФ.

6. При дії олігоєфірів у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ виявлено порушення одного зі способів контролю функції білків в клітині – регуляції активності білків нітрозилуванням. Встановлено збільшення більше ніж у 2 рази вмісту в сироватці крові метаболітів обміну оксиду азоту – нітритів, нітратів, S-нітрозотіолів – і активності ендотеліальної та індукцибельної NOS. Найбільш значущі порушення спостерігалися під впливом дози 1/10 LD₅₀. При дозі 1/10 LD₅₀ знижується вміст сумарних, негістонових білків, гістонів у 2 - 3 рази, при дозі 1/100 LD₅₀ посилюється окислювальна модифікація білків, ДНК, РНК, що становить собою провідний патогенетичний механізм у розвитку вторинних структурно-метаболических порушень.

7. У електронно-транспортних ланцюгах МОС мікросом гепатоцитів окислювальна біотрансформація олігоєфірів при дозі 1/100 LD₅₀ супроводжується утворенням АФК і індукцією ПОЛ, підвищенням активності мікросомальних монооксигеназ, збільшенням швидкості утворення супероксидного радикала у НАДФН-цитохром Р-450-залежній системі гідроксилування, при дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ – збільшенням більш ніж у 2 рази О-деметилазної активності мікросом печінки. Цей комплекс змін свідчить про посилення ВРО ліпідів під впливом олігоєфірів. При дозі 1/100 LD₅₀ олігоєфіри у 3 рази збільшують швидкість ендогенного дихання в мікросомах печінки, майже у 2 рази підвищують швидкість окислення НАДФ•Н і швидкість окислення НАДФ•Н у присутності ЕДТА, у 5 разів – швидкість окислення ліпідів.

8. При дослідженні обміну речовин встановлені зменшення вмісту амінокислот у крові, зниження кількості білку при дозі 1/10 LD₅₀ і підвищення - при дозі 1/100 LD₅₀, зменшення концентрації глюкози, збільшення рівнів холестерину, триацилгліцеринів і кетонових тіл. Спостерігаються підвищення вмісту іонів кальцію і зниження – іонів натрію, калію і фосфору у сироватці крові, печінці і сім'яниках. Змінюються концентрації циклічних нуклеотидів у печінці (цАМФ ↑, цГМФ ↓) і

головному мозку (цАМФ ↓, цГМФ ↑). Знижуються більш ніж у 2 рази рівні вітаміну С, тіаміну, рибофлавіну, ніацин-нікотинаміду, піридоксину, фолієвої кислоти в сироватці крові. Підвищуються більше ніж в 3 рази активність еластази, вміст глікозаміногліканів і колагенолітична активність сироватки крові.

9. При дії олігоєфірів у дозі 1/100 LD₅₀ зменшується вміст в крові збуджуючих ЦНС амінокислот – гліцину, глутамату, аспартату, а також гальмівних амінокислот – ГАМК, проліну, серину, і підвищується кількість таурину і лейцину. Знижується вміст дофаміну, адреналіну і норадреналіну в серці, надниркових залозах і головному мозку. Зменшуються рівні СТГ, ТТГ, кальцитоніну, інсуліну, тестостерону і збільшуються концентрації АКТГ, паратирину, глюкагону в крові. Знижуються параметри рецепторного зв'язування адренорецепторів, дофамінових та глюкокортикоїдних рецепторів головного мозку, змінюються параметри серотонінових рецепторів (С1 – підвищення, С2 – зниження). Відповідно, утруднюється стимулюючий вплив ейкозаноїдів на цАМФ і цГМФ. У печінці підвищуються майже у 2 рази параметри спорідненості α2-адренорецепторів. При дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ відбувається пригнічення імунної системи.

10. Застосування певного нутритивного антиоксидантного комплексу, що містить зелений чай і вітаміни, інгібує ПОЛ і активує АОС при дії на організм тварин найбільш потужного олігоєфіру – Л-501-2-100, що дозволяє рекомендувати цей комплекс для робітників виробництв олігоєфірів як фактор мембранопротекторної дії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки стану біомембран при дії на організм олігоєфірів в різних дозах доцільно використовувати такі інтегральні показники, як інтенсивність біохемілюмінесценції і фосфоресценції сироватки крові. Структурно-функціональний стан клітинних мембран може бути також діагностовано за структурними змінами мембранних ліпідів (зміна ліпідного складу мембран, співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот, що входять до складу ліпідів, розвиток перекисного окислення ліпідів) і мембранних білків (глікування, карбонілювання).

2. Для оцінки дії на організм олігоєфірів у різних дозах доцільно використовувати показники стану процесів ПОЛ за кількістю вільних радикалів, АФК та інших реакційноздатних молекул – альдегідів, кетонів, епоксидів, які можуть ковалентно взаємодіяти з окремими функціональними групами білків і нуклеїнових кислот. Це здатне призводити до їх полімеризації, руйнування, модифікації, зміни активності, конформаційних властивостей, що неминує формує метаболічні порушення. Окислювальний стрес, порушення вуглеводного, ліпідного, білкового обміну та молекулярно-мембранна патологія здатні окислювати гемоглобін у метгемоглобін, порушувати бар'єрні і матричні функції біомембран, посилювати окислювальну модифікацію білків, ДНК, РНК, що становить собою

провідний патогенетичний механізм у розвитку вторинних структурно-метаболічних порушень.

3. Визначення ерготропної і трофотропної функцій організму, прозапальних і протизапальних факторів, стану гальмівної і збудливої систем ЦНС, стимуляторів та інгібіторів імунної системи, активаторів та інгібіторів анаболічних і катаболічних процесів, пов'язаних з синтезом та використанням макроергічних сполук, є важливим при обґрунтуванні патохімічних механізмів ушкоджуючої дії ксенобіотиків.

4. Для оцінки механізмів регуляції життєдіяльності органів-мішеней при дії олігоефірів на організм доцільне дослідження зміни активності гормональних і нейромедіаторних систем, особливо системи біогенних моноамінів, які виконують гормональну, нейромедіаторну, трансмітерну, антиоксидантну функцію, беруть участь і відіграють важливу роль в стабілізації клітинних мембран. Ці системи впливають на різні ланки обміну речовин і енергії, відіграють важливу роль у формуванні відповідних реакцій на стресові токсичні подразники, забезпечуючи адаптивні процеси в організмі і захисно-приспосувальні реакції.

5. Патогенетично обґрунтованим принципом корекції структурно-метаболічних порушень, під впливом хімічних речовин на основі окису етилену і пропілену – олігоефірів, є застосування антиоксидантів. Нами в раціоні годівлі тварин додатково застосовувався комплекс, який знижував вираженість перекисного окислення ліпідів і підвищував активність антиоксидантної системи: 1500 МО ретинолу, 4,5 мг α -токоферолу, по 15 мг – метіоніну, глутамінової, лимонної та аскорбінової кислот, 15 мг зеленого чаю та 75 мг фосфатидного концентрату на добу на 1 тварину протягом 60 днів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Жуков В. И. Роль регуляторных механизмов в развитии поврежденной миокарда и головного мозга/ В.И.Жуков , Н.А. Клименко, И.Ю.Багмут // Saarbrücken, Germany: Lambert Academic Publishing, 2014. – 120 С. – www.lap-publishing.ru, проект № 11511, ISBN: 978-3-659-66772-5.

2. Багмут И.Ю. Влияние полиоксипропилена М.м. 200 и полиоксипропилена М.м. 400 на иммунологическую реактивность в подостром опыте / Багмут И.Ю. // Вісник проблем біології та медицини. – Полтава, 2009. – Випуск 2. – С. 44-45.

3. Бондаренко В.А. Динаміка вмісту іонів натрію та калію в крові та органах тварин в умовах стресорного впливу ксенобіотиків / В.А. Бондаренко, В.Н.Зовський, С.А. Наконечна, І.Ю.Багмут, Л.В. Коба // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. – Харків. – 2009. – № 878. – Серія: біологія – Випуск 10. – С. 98-101.*(Автором проведено експериментальне дослідження, підготовлено статтю до друку)*

4. Багмут И.Ю. Влияние полиоксипропиленполиола с М.м. 600 на иммунобиологическую реактивность теплокровных животных в

експерименте / И.Ю. Багмут // *Досягнення біології та медицини*. Одеса. – 2010. – № 1 – С.21-25.

5. Багмут І.Ю. Вплив поліоксіпропіленполіолу М.м. 500 на клітинний і гуморальний імунітет у підгострому досліді / І.Ю.Багмут // *Одеський медичний журнал*. – Одеса, 2010. – Випуск 1 (117). – С. 16-19.

6. Бондаренко В.А. Изменение фонда ионов железа в организме крыс при воздействии ксенобиотиков и его влияние на антиоксидантные ферменты. В.А.Бондаренко, В.Н. Зовський, О.А. Наконечная, И.Ю., Багмут, Л.В. Коба // *Експериментальна і клінічна медицина*. – Харків, 2010. – №1. – С. 98-104. *(Автором проведено експериментальне дослідження, підготовлено статтю до друку)*

7. Багмут И.Ю. Влияние олигоэфиров на состояние белкового обмена в организме теплокровных животных в подостром опыте /И.Ю.Багмут, О.В.Зайцева, В.И.Жуков, В.Г.Книгавко // *Вісник проблем біології і медицини*. – Полтава. – 2013. – Вип. 3. – Том 2 (103). – С. 115 – 120. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку)*.

8. Багмут І.Ю. Структурно-функціональний стан мембран під впливом поліетиленоксидів в експерименті/В.И.Жуков, О.А. Наконечная, И.Ю. Багмут // *Харківський медичний журнал. Теоретична та експериментальна медицина, електронне видання*: – Харків. – 2013. – № 1. – С. 18-24. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку)*.

9. Бондарева А.В. Влияние полиоксипропиленполиолов на метаболические процессы и функцию детоксикации / А.В. Бондарева, Л.И.Артюгина, И.Ю.Багмут, Т.В. Полищук, В.И.Жуков // *Вісник проблем біології і медицини*. – Полтава. – 2014. – Вип. 3. – Том 2 (111). – С. 110 - 114. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку)*.

10. Багмут И.Ю. Состояние обмена циклических нуклеотидов и простагландинов в головном мозге белых крыс, подвергавшихся подострому воздействию олигоэфиров / И.Ю.Багмут // *Вісник проблем біології і медицини*. – Полтава. – 2014. – Вип. 4. – Том 2 (114). – С. 83 – 88.

11. Багмут И.Ю. Динамика показателей ионного обмена в организме крыс под влиянием олигоэфиров в подостром опыте / И.Ю.Багмут, В.И.Жуков, О.В.Зайцева, В.Г.Книгавко // *Проблеми екології та медицини*. – Полтава. – 2013. – Т. 17. – № 5-6. – С. 32-34. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку)*.

12. Наконечная О.А. Состояние гормонального обмена у белых крыс, подвергавшихся воздействию олигоэфирциклокарбонатом и олигоэфирмоноэпоксидом в подостром опыте / О.А. Наконечная, В.Г.Гопкалов, И.Ю.Багмут, И.А.Вышницкая // *Український медичний альманах*. – Луганськ. – Т. 17. – №3. – 2014. – С. 112-116. *(Автором*

безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).

13. Багмут И.Ю. Подострое воздействие олигоэфиров на показатели нуклеинового и белкового обмена в печени экспериментальных животных/ И.Ю. Багмут // Світ медицини та біології. – Полтава. - № 4 (47). – 2014. – С. 83-86.

14. Багмут И.Ю. Влияние олигоэфира L – 501 – 2 – 100 на состояние оксидантно-антиоксидантного метаболизма в условиях использования антирадикального и антиперекисного комплекса / И.Ю.Багмут, Т.В.Полищук, В.И.Жуков, Н.А. Клименко // Світ медицини та біології. – Полтава. - № 1 (48). – 2015. – С. 105-110. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

15. Зайцева О. Підгострий токсикологічний вплив нової групи синтезованих олігоефірів на проксидантно-антиоксидантний гомеостаз білих щурів / О.Зайцева, В. Книгавко, І.Багмут, В.Жуков, Т. Кочарова // ISSN 0206-5657. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2014. – Вип. 68. – С. 286 -292. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

16. Багмут И.Ю. Влияние Лапролата Lt – 803 и олигоэфира L – 501 – 2 – 100 на иммунологическую реактивность в подостром опыте/ И.В.Багмут // Світ медицини та біології. – Полтава. - № 2 (50). – 2015. – С.107-112.

17. Багмут И.Ю. Влияние в подостром опыте олигоэфирциклокарбоната на обмен моноаминов и активность процессов дезаминирования в субтоксических дозах/ Т.В. Багмут // Проблеми екології та медицини. – Полтава. – 2014. – Т. 18. –№ 3-4. – С. 58 -63.

18. Багмут И.Ю. Состояние обмена L – триптофана в условиях подострого опыта под влиянием олигоэфирциклокарбоната в субтоксических дозах/ И.Ю.Багмут // Проблеми екології та медицини. – Полтава. – 2014. – Т. 18. –№ 1-2. – С. 32-37.

19. Багмут И.Ю. Сопряженность антиоксидантной и прооксидантной системы у белых крыс при подостром воздействии олигоэфиров / И.Ю. Багмут //Проблеми екології та медицини. – Полтава. – 2014. – Т. 18. – № 5-6. – С. 3-9.

20. Клименко Н.А.Состояние функции детоксикации и основных видов обмена веществ у животных, подвергавшихся пероральному субтоксическому влиянию лапроксидами/ Н.А.Клименко, М.А. Кучерявченко, И.Ю.Багмут, В.И. Жуков В.И. //Вісник проблем біології і медицини. – Выпуск 3. – Том 2 (111). – Полтава, 2014. – С. 138-144. *(Здійснено проведення експерименту та інтерпретація даних дослідження сумісно з науковим консультантом, підготовлено статтю до друку).*

21. Клименко Н.А. Влияние лапроксидов на развитие нарушения энергетического обмена в субтоксических дозах при длительном поступлении в организм теплокровных животных/ Н.А.Клименко,

М.А.Кучерявченко, И.Ю.Багмут, В.И. Жуков // Одеський медичний журнал. - №5(145). – 2014 р. – С. 5-10. *(Здійснено проведення експерименту та інтерпретація даних дослідження сумісно з науковим консультантом, підготовлено статтю до друку).*

22. Клименко М.О. Тривалий субтоксичний вплив лапроксидів на метаболічну активність монооксигеназної системи гепатоцитів у підгострому досліді/ М.О. Клименко, М.О.Кучерявченко, І.Ю.Багмут, В.І.Жуков //Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2014. – 4 [16] – С. – 57-60. *(Здійснено проведення експерименту та інтерпретація даних дослідження сумісно з науковим консультантом, підготовлено статтю до друку).*

23. Багмут И.Ю. Влияние олигоэфирциклокарбоната на состояние соединительной ткани в условиях подострого опыта / И.Ю.Багмут // Приднепровский научный вестник. – Днепропетровск. – 2014. – №5 (152). – С. 43-47.

24. Багмут И.Ю. Метаболический статус теплокровных животных при воздействии олигоэфиров в условиях подострого опыта / И.Ю. Багмут, О.В.Зайцева, В.И.Жуков, В.Г.Книгавко // Альманах современной науки и образования. – Тамбов: Грамота. – 2013. - №12 (79). – С. 30-35. ISSN 1993 – 5552. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

25. Наконечная О.А. Влияние олигоэфирмоноэпоксида и олигоэфирциклокарбоната на антиоксидантную систему и процессы детоксикации в подостром опыте / О.А.Наконечная, И.Ю. Багмут, С.А.Стеценко, А.В.Бондарева // Современный научный вестник. – Белгород. – 2013. – № 52 (191). – С. 48-55. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

26. Жуков В.И. Влияние олигоэфирциклокарбоната и олигоэфирмоноэпоксида на структурно-метаболическое состояние мембран в подостром опыте / В.И.Жуков, О.А. Наконечная, С.А. Стеценко, И.Ю. Багмут, И.Г. Максимова // Современный научный вестник. – Белгород. – 2013. – № 56 (195). – С. 51-60. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

27. Багмут И.Ю. Вплив субтоксичних доз олігоєфірів на імунобіологічну реактивність експериментальних тварин/ І.Ю.Багмут // Оралдын ғылым жаршысы (Уральский научный вестник). – Казахстан. - 2014. – Том 3 (82). – С. 10 -15.

28. Багмут И.Ю. Влияние олигоэфирциклокарбоната П-803 и бутилаллилового эфира полиоксиэтиленоксипропиленгликоля П – 2501 – 2 – 50 в субтоксических дозах на рецепторный аппарат и внутриклеточный метаболизм/ И.Ю.Багмут // Современный научный вестник. – Белгород. – 2014. - № 31 (227). – С. 39-49.

29. Багмут И.Ю. Влияние субтоксических доз олигоэфирциклокарбоната в подостром опыте на витаминный обмен / И.Ю.Багмут // Оралдын гылым жаршысы (Уральский научный вестник). – Казахстан. – 2014. – Том 22 (101). – С. 10-17.

30. Багмут И.Ю. Влияние субтоксических доз олигоэфиров на метаболизм биогенных аминов и циклических нуклеотидов / И.Ю.Багмут // Оралдын гылым жаршысы (Уральский научный вестник). – Том 3 (82) – Казахстан – 2014. – С. – 56-61.

31. Багмут И.Ю. Влияние олигоэфиров на циклазный медиаторный каскад, симпатoadреналовую систему и гистогормоны в подостром опыте/ И.Ю.Багмут // Современный научный вестник. – Белгород. – 2014. - № 31 (227). – С. 77 – 84.

32. Bagmut I. Yu., Zhukov V.I., Zaitseva O.V., Knigavko V.G. Kocharova T.R. Oligoethers influence on warm-blooded animals ionic metabolism under subacute experiment condition // Nauka i studia. – 8 (118). – Polska, Przemysl: «Nauka i studia», 2014. – С. 15 -21. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

33. Багмут И.Ю. Влияние олигоэфиров новой группы на активность простагландинов группы F в эксперименте / И.Ю.Багмут, Н.А. Клименко, В.И. Жуков, Ю.К. Резуненко, Т.В. Полищук //Актуальні питання дерматології, венерології і ВІЛ/СНІД інфекції: Збірник наукових праць. – Х.: Издательство «С.А.М.», 2014. – С. – 234-238. *(Автором безпосередньо проведено експериментальне дослідження, здійснено статистичну обробку даних, підготовлено статтю до друку).*

34. Патент на корисну модель № 94108 Спосіб оцінки ендогенної інтоксикації у тварин в підгострому досліді. – 27.10.2014. U 2014 05866 – Багмут І. Ю., Клименко М.О., Жуков В.І.

35. Патент на корисну модель № 96039 Спосіб діагностики ендогенної інтоксикації тварин олігоефірами в експерименті. – 12.01. 2015. – U 2014 09130 – Багмут І. Ю., Клименко М.О., Жуков В.І.

36. Жуков В.И. Влияние полиэтиленгликолей на иммунитет теплокровных животных в эксперименте / В.И. Жуков, И.Ю. Багмут // «Veda a vznik – 2009/2010». Praha – Publishing House «Education and Science» s.r.o – 2009/2010, p. 36-40.

37. Клименко Н.А.Влияние субтоксических доз лапроксидов на основные виды обмена веществ у животных в эксперименте / Н.А. Клименко, М.А. Кучерявченко, И.Ю. Багмут, В.И. //Напрямки реалізації європейської стратегії здоров'я 2020 в Україні:матер. всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (Полтава, 29-30 травня 2014). Полтава, 2014. – С. 43-45.

38. Bagmut I.Yu. Action of oligoethers on the metabolism of biogenic amines and cyclic nucleotides //Досягнення і перспективи впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладах України, присвяченої 160-річчю з

дня народження І.Я. Горбачевського: матеріали Всеукраїнської навчально-наукової конференції з міжнародною участю (з дистанційним під'єднанням ВМ(Ф)НЗ України за допомогою відеоконференцзв'язку) (Тернопіль, 15-16 травня 2014).- Тернопіль, 2014.– Р. 577-578.

39. Багмут І.Ю. Підгостра дія олігоєфірів на показники нуклеїнового та білкового обміну у печінці експериментальних тварин // Актуальні проблеми функціональної морфології», присвяченої 110 річниці з дня народження Е.Д. Бромберг в рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Медична наука в практику охорони здоров'я: матеріали науково-практичної інтернет конференції (Полтава, 21 листопада 2014). – Полтава, 2014. – С. 4.

40. Влияние разных доз олигоэфиров новой группы на продукцию эйкозаноидов в эксперименте / Багмут И.Ю., Клименко Н.А., Жуков В.И. // «Образование и наука 21 века - 2013»: материалы IX международной научно-практической конференции (Болгария, София, 17-25 октября 2013) София, «Бял ГРАД-БГ» ООД, –2013. – Т. 11. – С. 34-39.

41. Влияние разных доз олигоэфиров новой группы на продукцию эйкозаноидов в эксперименте / Багмут И.Ю., Клименко Н.А., Жуков В.И. //Достижения высшей школы: материалы международной научно-практической конференции (Болгария, София, 17-25 ноября 2013) . – Болгария, София: «Бял ГРАД-БГ» ООД. – 2013. – Т. 35. – С. 24-29.

42. Состояние гидроксилующей монооксигеназной системы гепатоцитов под влиянием разных доз олигоэфиров / Багмут И.Ю., Клименко Н.А., Жуков В.И. //Достижения высшей школы 2013: материалы IX международной научно-практической конференции (Болгария, София, 17-25 ноября 2013) . – Болгария, София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013. – Т. 37. – С. 15-20.

43. Состояние NO-синтазной окислительной системы под воздействием малых доз олигоэфиров у крыс / Багмут И.Ю., Жуков В.И., Клименко Н.А. // Новости научной мысли: материалы IX международной научно-практической конференции (Чехия: Praha Publishing, 27 октября-5 ноября 2013) .- Чехия: Praha Publishing House «Education and Science» s.r.o., 2013. – Т. 18. – С. 3 – 7.

44. Состояние NO – синтазной окислительной системы под воздействием малых доз олигоэфиров у крыс / Багмут И.Ю., Жуков В.И., Клименко Н.А. // Достижения высшей школы 2013: материалы IX международной научно-практической конференции (Болгария, София, 17-25 ноября 2013) Болгария, София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013. – Т. 37. – С. 3-7.

45. Влияние олигоэфиров на содержание гонадотропинов и половых гормонов в сыворотке крови крыс / Багмут И.Ю., Клименко Н.А., Жуков В.И. // Достижения высшей школы 2013: материалы IX международной научно-практической конференции (Болгария, София 17-25 ноября 2013)– Болгария, София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013.– Т. 37. – С. 7-10.

46. Влияние малых доз олигоэфиров на углеводный и энергетический обмен Багмут И.Ю., Жуков В.И., Клименко Н.А. / Научная индустрия Европейского континента 2013: материалы IX международной научно-

практической конференции (Чехия, Praha: Publishing 27 ноября-5 декабря 2013) . –Чехия, Praha: Publishing House «Education and Science» s.r.o., 2013. – Т. 27. – С. 9-14.

47. Влияние малых доз олигоэфиров на углеводный и энергетический обмен / Багмут И.Ю., Жуков В.И. Клименко Н.А. // Достижения высшей школы 2013: материалы IX международной научно-практической конференции (Болгария, София 17-25 ноября 2013). – Болгария, София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013. – Т. 37. С. 10 -14.

48. Влияние разных доз олигоэфиров новой группы на продукцию эйкозаноидов в эксперименте / Багмут И.Ю., Клименко Н.А., Жуков В.И. // Образование и наука 21 века – 2013: материалы IX международной научно-практической конференции (Болгария, София 17-25 октября 2013) .- Болгария, София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013. – Т. 11. – С. 34-39.

49. Состояние гидроксимирующей монооксигеназной системы гепатоцитов под влиянием разных доз олигоэфиров / Багмут И.Ю., Клименко Н.А., Жуков В.И. // Образование и наука без границ – 2013: материалы IX международной научно-практической конференции (Polska, Przemysl, 7 декабря-15 декабря 2013) .– Polska, Przemysl: «Nauka i studia», 2013. – Т. 27. – С. 62-67.

50. Влияние олигоэфиров на содержание гонадотропинов и половых гормонов в сыворотке крови крыс / Багмут И.Ю., Клименко Н.А., Жуков В.И. // Перспективы образования в науке и технике – 2013: материалы IX международной научно-практической конференции (Polska, Przemysl 7 ноября-15 ноября 2013) .– Polska, Przemysl: «Nauka i studia», 2013. – Т. 28. С. 3 – 6.

51. Багмут И.Ю. Стан клітинного та гуморального імунітету в експерименті під впливом олігоєфірів в субтоксичних дозах // Дни знаний: материалы X международной научно-практической конференции (Чехия, Praha: Publishing House, 27 марта-5 апреля 2014). – Чехия, Praha: Publishing House «Education and Science» s.r.o., 2014. – Т. 25. – С. 16 -21.

52. Багмут И.Ю. Вплив олігоєфірів на стан мікросомальної монооксигеназної системи гепатоцитів білих щурів в експерименті / И.Ю.Багмут // Стратегические вопросы мировой науки – 2014: материалы IX международной научно-практической конференции (Polska, Przemysl: «Nauka i studia» 7-15 февраля 2014) –Polska, Przemysl: «Nauka i studia», 2014. – Т. 26. – С. 41-45.

53. Жуков В.И. Влияние олигоэфирмоноэпоксида и олигоэфирциклокарбоната на окислительно-восстановительные и энергетические процессы в подостром опыте /Жуков В.И., Багмут И.Ю., Наконечная О.А., Артюгина Л.И., Овечин П.В. // Научный вестник: материалы X международной научно-практической конференции (Чехия, Praha: Publishing House , 27 декабря 2013 -5 января 2014). – Чехия, Praha: Publishing House «Education and Science» s.r.o., 2013 – 2014. – Т. 25. – С. 17-24.

54. Багмут И.Ю. Подострое влияние олигоэфиров на антиокислительную активность печени у белых крыс / Багмут И.Ю., Зайцева О.В., Жуков В.И., Книгавко В.Г. // Ключевые вопросы в современной науке – 2014: материалы X международной научно-практической конференции (Болгария, София, 17-25 апреля 2014). – Болгария, София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2014. – Т. 28. - С. 80-85.

55. Багмут И.Ю. Влияние новой группы олигоэфиров на продукции лейкотриенов в сыворотке крови крыс/ Багмут И.Ю., Клименко Н.А., Жуков В.И., Полищук Т.В // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матеріали міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (Харків, 17-20 березня 2014).- Харків, 2014.- С. 300 -302.

56. Багмут И.Ю. Динамика изменения кофакторных обменных показателей в условиях подострого опыта / Багмут И.Ю., Клименко Н.А., Жуков В.И. // Актуальні питання дерматології, венерології і ВІЛ/СНІД інфекції: науково-практична конференція з міжнародною участю (Харків, 4 – 6 червня 2015). – Харків, 2015.- С.264-269.

АНОТАЦІЯ

Багмут І.Ю. Структурно-метаболическі порушення та їх механізми при дії олігоєфірів на організм і патогенетичне обґрунтування принципів їх ранньої діагностики та корекції. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Суми, 2015.

Дисертація присвячена проблемі патогенної дії хімічних чинників на організм. Метою дослідження було з'ясування структурно-метаболических порушень та їх механізмів при дії олігоєфірів на основі окису етилену та пропілену на організм і патогенетичне обґрунтування принципів їх ранньої діагностики та корекції. Вперше показано дозозалежне порушення стану фізико-хімічних і структурно-метаболических властивостей біологічних мембран; виснаження активності механізмів детоксикації організму: тканинного дихання, окисного фосфорилування, гідроксилуючої монооксигеназної системи; дезінтоксикаційної функції печінки, її антиоксидантної системи, мікросомального окислення, вмісту макроергічних сполук, дихальної та фосфорилуючої функції мітохондрій гепатоцитів. Встановлено зниження обміну вітамінів і кофакторної функції, що пов'язане з порушенням білкового, нуклеїнового, жирового, вуглеводного, мінерального обміну і біоенергетичних процесів. Виявлено пригнічення нервової та імунної систем, дезінтеграція ендокринної системи. Результати проведених досліджень покладені в основу розробки заходів з охорони здоров'я працівників виробництва олігоєфірів і населення: методики вивчення рівня

ендогенної інтоксикації та біоенергетичного гомеостазу; рекомендацій з використання біофізичних методів – біохемілюмінісценції і фосфоресценції – у моніторингу стану здоров'я населення; програми профілактичних та лікувально-оздоровчих заходів для робітників виробництв ПАР. Результати обґрунтування механізмів біологічної дії олігоєфірів покладені в основу розробки 2-х патентів на корисну модель за способами оцінки ендогенної інтоксикації в експерименті.

Ключові слова: олігоєфіри, структурно-метаболичні порушення, біологічні мембрани, механізми детоксикації, діагностика, корекція, щури, миші.

АННОТАЦІЯ

Багмут И.Ю. Структурно-метаболические нарушения и их механизмы при воздействии олигоэфиров на организм и патогенетическое обоснование принципов их ранней диагностики и коррекции. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Сумы, 2015.

Диссертация посвящена проблеме патогенного действия химических веществ на организм.

Целью исследования было выяснение структурно-метаболических нарушений и их механизмов под воздействием олигоэфиров на основе окиси этилена и пропилена на организм, и патогенетическое обоснование принципов их ранней диагностики и коррекции.

В диссертации изучено влияние олигоэфиров на состояние биологических мембран, а также на защитно-приспособительные реакции организма, состояние и механизмы функции детоксикации.

Впервые показано дозозависимое нарушение состояние физико-химических и структурно-метаболических свойств биологических мембран; истощение активности механизмов детоксикации организма: тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, гидроксидирующей монооксигеназной системы; дезинтоксикационной функции печени, её антиоксидантной системы, микросомального окисления, содержания макроэргических соединений, дыхательной и фосфорилирующей функции митохондрий гепатоцитов. В дозе 1/100 LD₅₀ олигоэфиры повышают свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов и активность системы антиоксидантной защиты, что свидетельствует об активации защитно-приспособительных реакций организма. В дозе 1/10 LD₅₀ олигоэфиры угнетают систему антирадикальной и антиперекисной защиты, способствуют развитию дистрофических и деструктивных процессов на фоне преобладания катаболических процессов над анаболическими синтезами, что указывает на развитие интоксикации.

Влияние олигоэфирциклокарбоната в дозах 1/10 и 1/100 LD₅₀ на обмен витаминов и кофакторную функцию показало снижение содержания в организме ретинола, α-токоферола, аскорбиновой кислоты, что сопряжено с нарушением белкового, нуклеинового, жирового, углеводного, минерального обмена и биоэнергетических процессов, которые протекают на фоне развития дисбиоза, тканевой гипоксии и ингибирования системы антирадикальной, антиперекисной защиты организма. Обнаруженные изменения в обмене L-триптофана и активности ТДО свидетельствуют о нарушении сопряженных метаболических процессов, связанных с анаболическими и катаболическими превращениями белков, нейромедиаторов, гормонов, индукторов дифференцировки и пролиферации, конечных метаболитов обмена.

Результаты динамики серотонина (↑) и мелатонина (↓) указывают на серьёзную дисфункцию нейроэндокринной системы в регуляции структурно-метаболических процессов и механизмах развития патологических явлений.

Изучение состояния обмена соединительной ткани в условиях эксперимента показало высокую активность эластазы, коллагенолитическую активность плазмы крови и повышение содержания в сыворотке гликозаминогликанов – в дозе 1/100 LD₅₀ меньше, чем в дозе 1/10 LD₅₀, что показывает дозозависимость действия олигоэфиров и многообразие патологических проявлений. Выявлено угнетение нервной и иммунной систем, дезинтеграция эндокринной системы.

Установлено, что наиболее значимыми показателями обнаруженных структурно-метаболических нарушений, которые могут быть использованы для ранней диагностики патогенного действия олигоэфиров на организм, являются: активация свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот; активация антиоксидантной системы при дозе 1/10 и истощение ее при дозе 1/100 LD₅₀; угнетение биоэнергетики, тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, которые усугубляют молекулярно-мембранную патологию.

Показана возможность использования антиоксидантов в коррекции нарушений, возникающих при действии олигоэфиров на организм.

Результаты проведенных исследований положены в основу разработки мероприятий по охране здоровья работников производства олигоэфиров и населения: методики изучения уровня эндогенной интоксикации и биоэнергетического гомеостаза; рекомендаций по использованию биофизических методов – биохемилюминисценции и фосфоресценции – в мониторинге состояния здоровья населения; программы профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий для рабочих производств ПАВ. Результаты обоснования механизмов биологического действия олигоэфиров положены в основу разработки 2-х патентов на полезную модель по способам оценки эндогенной интоксикации в эксперименте.

Ключевые слова: олигоэфиры, структурно-метаболические нарушения, биологические мембраны, механизмы детоксикации, диагностика, коррекция, крысы, мыши.

ABSTRACT

Bagmut I.Yu. Structural and metabolic disorders and their mechanisms in action of oligoethers on the organism and pathogenetic substantiation of principles of their early diagnosis and correction. – A manuscript.

The thesis for the degree of doctor of medical sciences in speciality 14.03.04 – Pathologic Physiology. - Sumy, 2015.

The dissertation is devoted to the problem of pathogenic action of chemicals on the organism. The aim of the study was to determine the structural and metabolic disorders and their mechanisms under the influence of oligoether based on ethylene and propylene oxide on the body and pathogenetic substantiation of principles of their early diagnosis and correction. For the first time it is demonstrated a dose-dependent disorders of the physico-chemical, structural, and metabolic properties of biological membranes; the depletion of active mechanisms to detoxication the body: tissue respiration, oxidative phosphorylation, hydroxylating monooxygenase system; detoxification of the liver, its antioxidant system of microsomal oxidation, content-rich compounds, respiratory and phosphorylation functions of mitochondries of hepatocytes. A reduction in metabolism of vitamins and cofactor function is established, which is connected with disturbances in protein, nucleic acid, lipid, carbohydrate, mineral metabolism and bioenergetic processes. It is revealed depression of the nervous and immune systems, the disintegration of the endocrine system. The results of these studies form the basis for the development of measures to protect the health of workers and the production of oligoethers population: methods of studying the level of endogenous intoxication and bioenergy homeostasis; recommendations on the use of biophysical methods – biohemilyuministsentsice and phosphorescence – in monitoring the health status of the population; program of preventive and therapeutic measures for workers of production of surfactants. The results of studies of the biological mechanisms of oligoether action were the basis for the development of 2 utility model patents on methods for evaluating endogenous intoxication in the experiment.

Keywords: oligoethers, structural and metabolic disorders, biological membranes, detoxification mechanisms, diagnostics, correction, rats, mice.

Список скорочень

АДФ	-	аденозиндифосфорна кислота
АКТГ	-	адренкортикотропний гормон
АлАТ	-	аланінова амінотрансфераза
АОС	-	антиоксидантна система

АсАТ	-	аспарагінова амінотрансфераза
АТФ	-	аденозинтрифосфорна кислота
АФК	-	активні форми кисню
АЦ	-	аденілатциклаза
БХЛ	-	біохемілюмінісценція
ГАМК	-	гама-аміномасляна кислота
ГП	-	глутатіонпероксидаза
ГТ	-	глутатинтрансфераза
ГР	-	глутатіонредуктаза
ГК	-	гексокіназа
Г-6-ФДГ	-	глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа
ГЦ	-	гуанілатциклаза
2,4-ДНФАГ	-	карбонілований білок – 2,4-дінітрофеніл-альдогідрозон
2,4-ДНФКГ	-	2,4-дінітрофеніл-кетогідрозон
ДОФА	-	дігідроксифінілаланін
ДК	-	дієнові кон`югати
ДНК	-	дезоксирібонуклеїнова кислота
КФК	-	креатинфосфокіназа
КоА	-	коензім А
ЛДГ	-	лактадегідрогеназа
ЛФХ	-	лізофосфатидилхолін
МАО	-	моноамінооксидаза
МАО-В	-	тромбоцитарна моноамінооксидаза
МОС	-	монооксигеназна система
МДА	-	малоновий діальдегід
МДГ	-	малатдегідрогеназа
НАД·Н	-	нікотинамідаденіндіуклеотид
НАДФ·Н	-	нікотинамідаденіндіуклеотидфосфат
НАДФ·Н ₂	-	відновлений нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
5-ОИУК	-	5 – оксіндолоцтова кислота
ПАР	-	поверхньо-активні речовини
ПГ	-	простагландин
ПОЛ	-	перекисне окислення ліпідів
ПНЖК	-	поліненасичені жирні кислоти
РНК	-	рібонуклеїнова кислота
СДГ	-	сукцинатдегідрогеназа
СОД	-	супероксиддісмутаза
ВРО	-	вільнорадикальне окислення
ВРП	-	вільнорадикальні процеси
СТГ	-	соматотропний гормон
ТДО	-	триптофан-2,3-діоксигеназа
ТТГ	-	тиреотропний гормон
ФДЭ	-	фосфодіестераза

ФНП	-	фактор некроза пухлини
ФС	-	фосфатиділсерін
ФФК	-	фосфофруктокіназа
ФХ	-	фосфатиділхолін
цАМФ	-	циклічний 3',5'-аденозінмонофосфат
цГМФ	-	циклічний 3',5'-гуанозінмонофосфат
ЦНС	-	центральна нервова система
ІІ	-	інтерлейкін
CD3	-	T-лімфоцити загальні
CD4	-	T-лімфоцити хелпери
CD8	-	T-лімфоцити супресори/кілери
CD16	-	NK-кілери
CD20	-	B-лімфоцити
Ig A	-	імуноглобулін класу A
Ig D	-	імуноглобулін класу D
Ig E	-	імуноглобулін класу E
Ig G	-	імуноглобулін класу G
Ig M	-	імуноглобулін класу M
SH	-	сульфгідрильні групи
γ-ГТ	-	гама-глутаматтрансфераза