1. **Кучерявченко М.О. Вплив Лапроксиду Л-303 на стан нейромедіаторів, рецепторний апарат і систему медіаторної регуляції внутріклітинного метаболізму / М.О. Кучерявченко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. - № 1 (86). – С. 47-51.**

УДК: 616-088.9-099-092.9:543.395:577.175.82

**Вплив лапроксиду л-303 на стан нейромедіаторів, рецепторний апарат і систему медіаторної регуляції внутріклітинного метаболізму.**

Кучерявченко М.О.

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: ксенобіотики, лапроксиди, нейромедіатори, біогенні аміни, гомеостаз.

Нормальна життєдіяльність організму характеризується ланцюгом адаптаційних реакцій, що спрямовані на збереження сталості внутрішнього середовища. У процесі еволюції сформувались і закріпились лише специфічні відповідні реакції на кожен із безчисельної множини подразнювачів фізіологічного або патологічного характеру. Скоріше можна думати про еволюційне закріплення відносно невеликої кількості елементарних стереотипних реакцій спрямованих на відновлення порушеного гомеостазу. В основі формування багатьох патологічних станів і хвороб лежить порушення метаболічних процесів, як результат зриву адаптаційно-пристосувальних реакцій спрямованих на збереження гомеостазу. При цьому, велика роль у підтримці сталості внутрішнього середовища організму належить гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі і, поєднаній з нею, симпато-адреналовій системі, які відіграють провідну роль у забезпеченні захисно-пристосувальних реакцій в умовах впливу несприятливих факторів. Відомо, що реалізація нейрон-гуморальних стимулів здійснюється через рецепторний ланцюг і вторинні медіаторні системи: аденілатциклаза (АЦ) → циклічний-3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) → цАМФ-залежна протеїнкіназа (ПК) → синтез та фосфорилювання білків, а також гуанілатциклаза (ГЦ) → циклічний-3',5'-гуанозинмонофосфат (цГМФ) → цГМФ-залежна протеїнкіназа → фосфорилювання і синтез білків, які змінюють внутрішньоклітинний метаболізм і приймають участь у формуванні та забезпеченні гомеостатичної функції організму [1, 2, 3].

 Зростаючі об’єми виробництва хімічної продукції, нових груп і класів ксенобіотиків створюють реальну загрозу здоров’ю населення. У зв’язку з цим, актуальним є вивчення патофізіологічних механізмів формування структурно-метаболічних порушень в організмі, що виникають внаслідок тривалого субтоксичного впливу хімічних сполук та патогенетичне обґрунтування принципів ранньої діагностики і корекції порушення гомеостатичної функції.

 Враховуючи вищенаведене, метою роботи було дослідження впливу лапроксида Л-303 на реалізацію нейромедіаторних ефектів через циклазний каскад і систему ,,вторинних месенджерів” в умовах тривалого субтоксичного надходження до організму даного ксенобіотика.

 **Матеріали та методи дослідження.**

Програма дослідження передбачала вивчення впливу нового ксенобіотика – Лапроксида з молекулярною масою 303 (Л-303), що має хімічну назву тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріола на біогенні моноаміни та їх попередники, систему ГАМК / глутамат, параметри рецепторного зв’язування і внутрішньоклітинний медіаторний циклазний каскад в умовах субтоксичної тривалої дії на організм теплокровних тварин.

 За результатами гострого експерименту Л-303 відноситься до малотоксичних речовин. Середньолетальна доза (ДЛ50) для даного ксенобіотика була встановлена на рівні 5,75 г/кг маси тіла тварини.

Експерименти виконувались на статевозрілих білих щурах масою 180 – 200 г, яким перорально на протязі 45 діб натщесерце вводилась металевим зондом речовина у вигляді водних розчинів у дозах 1/100 и 1/1000 ДЛ50. Всі етапи наукового експерименту виконувались у відповідності до правил гуманного ставлення до тварин і вимог ,,Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються у науковому експерименті. – Страсбург, 1986.

Біогенні моноаміни у печінці і головному мозку (адреналін, норадреналін, серотонін та їх попередники - ДОФА, дофамін, триптофан) визначались за методом Y. Endo, Y. Ogura [4]. Для зв’язування моноамінів та їх попередників була використана карбоксиметилцелюлоза (КМЦ) фірми ,,Reanal” ємністю 0,6- 0,3 мекв/г. Окислення досліджуваних субстратів проводили по G. Slabo та спвіавт. [5]. Дослідження рівнів моноамінів та їх попередників здійснювалось на спектрофотометрі МПР-4 фірми ,,Хітачі”, після колоночної хроматографії. Кількісний вміст оцінювався по калібрувальним кривим. Гама-аміномасляна кислота визначалась по E. Cormana, C. Vomes. G. Trolin [6], глутамінова по H.U. Bergmeyer, E. Bernt [7]. Нейромедіаторні амінокислоти гліцин, таурин, аспартат, глутамат визначались у плазмі крові хроматографічним методом на автоматичному аналізаторі амінокислот Т-339 (Чехословакія) по доданим інструкціям і порівняні із стандартними розчинами амінокислот по калібрувальним графікам. Вміст циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ) у мембранах синаптосом головного мозку і мікросомах гепатоцитів печінки визначався радіоімунним методом за допомогою наборів реактивів фірми ,,Amersham” Великобританія [1, 2, 3]. Активність у головному мозку і печінці аденілат- і гуанілатциклази оцінювалось по накопиченню продуктів ферментативної реакції – цАМФ, цГМФ. Вміст білка визначався по Лоурі [8]. Активність фосфодіестерази (ФДЕ) визначалась по кількості неорганічного фосфату, який утворюється в реакції гідролізу цАМФ. Поглинання іонів Са2+ мембранами клітин печінки і головного мозку досліджувалось радіоізотопним методом [3, 9].

Серед великої кількості хімічних сполук є такі, що володіють властивостями конкурентного зв’язування з гормонами, нейромедіаторами, порушуючи тим самим функцію рецепторного апарату. Це явилось підставою для включення до програми досліджень вивчення стану параметрів рецепторного зв’язування помічених агоністів і антагоністів С1-, С2-серотонінових, α1-, α2-, β-адренорецепторів, D2-дофамінових та глюкокортикоїдних рецепторів у різних органах і тканинах з використанням радіоізотопних методів [3, 8, 9]. Величину специфічного радіолігандного зв’язування оцінювали по різниці поміж загальним і неспецифічним зв’язуванням. Отримані результати аналізували в координатах Скетчарда. Кінетичні характеристики визначали у величинах Kg (рівноважна константа дисоціації) і Вmax (кількість місць зв’язування) [3, 9].

Результати отриманих даних підлягали статистичному опрацюванню з використанням критерію Стьюдента-Фішера.

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Результати дослідження біогенних моноамінів та їх попередників свідчили, що лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ50 знижував у печінці вміст ДОФА, підвищував норадреналін, триптофан, серотонін та не впливав на дофамін, адреналін (табл. 1). В головному мозку спостерігалось підвищення дофаміну, норадреналіну, адреналіну, серотоніну. В цій дозі лапроксид не впливав на вміст попередників моноамінів у головному мозку (ДОФА, триптофан). Аналіз динаміки моноамінів та їх попередників вказує, що лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ50 активує у печінці ерготропну і трофотропну функцію. Більш суттєвого значення набувають ці процеси у головному мозку, як захисно-пристосувальна реакція нервової тканини на пошкоджуючу дію ксенобіотика.

Таблиця 1.

**Вплив лапроксида Л-303 на обмін біогенних моноамінів та їх попередників в печінці та головному мозку (мкг/г тканини)**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Органи, М±m, ДЛ50 |
| Печінка  | Головний мозок |
| Контроль  | 1/100 | 1/1000 | Контроль | 1/100 | 1/1000 |
| ДОФА | 12,2±1,3 | 7,3±0,84\* | 13,4±1,56 | 3,7±0,42 | 3,6±0,32 | 3,5±0,37 |
| Дофамін | 6,3±0,48 | 5,4±0,38\* | 6,2±0,53 | 1,76±0,15 | 2,75±0,34\* | 1,82±0,23 |
| Норадреналін | 0,32±0,014 | 1,79±0,14\* | 0,34±0,02 | 0,85±0,07 | 2,84±0,26\* | 0,84±0,08 |
| Адреналін | 0,39±0,05 | 0,37±0,06\* | 0,37±0,06 | 0,14±0,02 | 0,25±0,04\* | 0,16±0,03 |
| Триптофан | 8,7±0,63 | 12,93±1,12\* | 8,5±0,74 | 5,6±0,64 | 6,1±0,48 | 5,3±0,48 |
| Серотонін | 5,4±0,47 | 8,6±0,65\* | 5,3±0,62 | 2,2±0,18 | 4,7±0,32\* | 2,3±0,26 |

Примітка: \* - різниця вирогідна, р<0,05

Велика роль в підтримці гомеостазу належить нейротрансміттерам – цАМФ та цГМФ. Відомий тісний зв'язок між вмістом нейромедіаторів і циклічними нуклеотидами. Виходячи із цього, суттєвий інтерес мало вивчення вмісту в органах і тканинах під впливом Л-303 ,,вторинних месенджерів”. Відомо, що будь який гормон, нейромедіатор, токсин, метаболіт обміну речовин впливає на клітину через систему циклічних нуклеотидів та впливає на механізми забезпечення процесів адаптації і гомеостазу. Внутрішньоклітинні медіатори оперативно реагують на підвищення вимог, що полягає в необхідності більш інтенсивного функціонування органів, систем або цілісного організму. Циклічні нуклеотиди виступають у якості ланцюга мобілізації внутрішніх резервів – перебудови метаболізму на новий більш високий рівень функціонування. Підвищення вмісту цАМФ – найбільш рання ознака стрес-реакції клітини. Тому, надмірна активація системи циклічних нуклеотидів часто призводить до розвитку патологічних процесів. Вплив Лапроксида Л-303 на циклічні нуклеотиди характеризувався динамічними змінами активності поєднаних систем: аденілатциклаза – цАМФ, гуанілатциклаза – цГМФ у різних органах і тканинах. Так, Лапроксид Л-303 в 1/100 ДЛ50 знижував у головному мозку та печінці активність аденілатциклази і вмісту цАМФ та підвищував у цих органах гуанілатциклазу і цГМФ. Фосфодіестразна активність підвищувалась на фоні зростання інтенсивності поглинання іонів 45Са2+ мембранними фракціями клітин печінки і головного мозку (табл. 2).

Аналіз вказує, що Лапроксид Л-303 впливає на внутрішньоклітинні метаболічні процеси через систему пригнічення АЦ → цАМФ та активації ГЦ → цГМФ, що свідчить про значну напругу відновлювальних синтезів, як реакції на суттєві структурно-функціональні зміни у клітинному апараті. Результати дослідження дають змогу судити, що Лапроксиду Л-303 властиві мембранотропні ефекти, які поєднані з підвищенням швидкості старіння організму. У дозі 1/1000 ДЛ50 тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріолу не впливає на нейромедіаторний обмін, циклазний каскад, систему ,,вторинних месенджерів” і внутріклітинний метаболізм.

 Відомий тісний зв'язок між станом адренергічної і ГАМК-ергічної нейромедіаторними системами. Тому, в умовах тривалої субтоксичної дії ксенобіотиків значний інтерес представляє дослідження механізмів, що забезпечують рівновагу організму із навколишнім середовищем, його адаптацію та компенсацію втраченої функції. До таких метаболічних систем відноситься система глутамат / ГАМК. З ГАМК-ергічною системою пов’язують ефекти гальмування, тоді як з глутаматом – збудження. Переконливо доказано взаємний вплив цих нейромедіаторів один на одного, наявність багатьох зв’язків з серотонін-, норадреналін-, дофамін-, адреналін-ергічними системами, які тісно поєднані з процесами забезпечення гомеостатичної функції організму. Результати дослідження стану глутамат / ГАМК поєднаної метаболічної системи у печінці виявили зростання, як глутамату, так і ГАМК під впливом 1/100 ДЛ50. Зовсім інша динаміка вмісту нейромедіаторів спостерігалась у головному мозку – глутамат знижувався, тоді як ГАМК підвищувався (табл. 3).

 Таблиця 2.

**Вплив лапроксида Л-303 на внутрішньоклітинний медіаторний циклазний каскад і систему ,,вторинних месенджерів”**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники, органи | ДЛ50, М±m |
| Контроль | 1/100 | 1/1000 |
| АЦ – головний мозок (нмоль цАМФ / мг білка ∙ хв) + ізопротеринол + NaF | 8,4±0,571,45±0,111,76±0,14 | 3,2±0,26\*0,73±0,08\*0,82±0,09\* | 7,9±0,631,47±0,151,65±0,18 |
| АЦ – печінка (нмоль цАМФ / мг белка ∙ хв) + ізопротеринол + NaF | 2,4±0,172,8±0,244,3±0,28 | 1,33±0,16\*0,76±0,08\*2,65±0,24\* | 2,53±0,242,7±0,224,4±0,35 |
| Поглинання 45Са2+ мембранами гепатоцитів (імп / хв ∙ мг білка) * базальне
* К+-стимульоване
 | 5794,3±42,77264,8±57,3 | 9838,4±67,2\*12417,6±73,8\* | 6815,6±57,47310,5±65,8 |
| Поглинання 45Са2+ мембранами клітин головного мозку (імп / хв ∙ мг білка) * Базальне
* К+-стимульоване
 | 9430,7±48,615927,4±78,5 | 12580,4±67,3\*20787,4±88,6\* | 9385,6±52,716102,3±96,8 |
| АЦ – кора головного мозку (нмоль цАМФ / мг білка ∙ хв) | 112,5±6,7 | 72,3±5,8\* | 107,4±8,6 |
| цАМФ – кора головного мозку (фмоль / мг тканини) | 480,6±9,3 | 236,7±8,4\* | 495,3±12,7 |
| ГЦ – кора головного мозку (нмоль цГМФ / мг білка ∙ хв) | 0,77±0,08 | 2,43±0,17\* | 0,81±0,09 |
| цГМФ – кора головного мозку (фмоль / мг тканини) | 54,3±2,75 | 85,6±4,13\* | 52,6±3,65 |
| ФДЕ – головний мозок (фмоль / мг білка ∙ хв) | 4,30±0,37 | 8,7±0,62\* | 4,53±0,46 |
| ГЦ – печінка (нмоль цГМФ / мг белка ∙ хв) | 5,4±0,48 | 12,6±1,14\* | 6,10±0,57 |
| ГЦ – головний мозок (нмоль цГМФ / мг білка ∙ хв) | 3,6±0,23 | 7,6±0,65\* | 3,8±0,34 |

Примітка: \* - різниця вирогідна, р<0,05

Оскільки, ці медіаторні системи тісно метаболічно поєднані, то співвідношення у печінці ГАМК / глутамат контрольної групи тварин складало 1: 34,45, тоді як у експериментальних 1 : 63,03. Ці дані свідчать, що у печінці активовані ГАМК-ергічні впливи на метаболічні процеси, як результат підвищення захисно-пристосувальних і адаптаційних механізмів. У головному мозку контрольної групи тварин співвідношення ГАМК / глутамат було на рівні 1 : 9,63, тоді як під впливом 1/100 ДЛ50 воно зростало до величин 1 : 128,11, що вказує на ще більш високий рівень захисних механізмів спрямованих на забезпечення гомеостатичної функції організму. Дослідження свідчать, що активація гальмівних процесів, як у печінці, так і у головному мозку спрямована на підтримку гомеостазу.

Таблиця 3.

**Вплив лапроксида Л-303 на глутамат / ГАМК-ергічну метаболічну систему в умовах підгострого експерименту**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Група, ДЛ50 | Печінка (нмоль / г тканини) | Головний мозок (нмоль /г тканини) |
| Глутамат | ГАМК | Глутамат | ГАМК |
| Контроль | 0,92±0,08 | 31,7±2,14 | 2,72±0,24 | 26,2±2,4 |
| 1/100 | 1,45±0,16\* | 91,4±5,8\* | 1,38±0,12\* | 176,8±7,3\* |
| 1/1000 | 0,93±0,09 | 32,5±2,63 | 2,83±0,34 | 25,8±2,7 |

Примітка: \* - різниця вирогідна, р<0,05

Слід зазначити, що у плазмі крові визначалось зниження, як гальмівних нейромедіаторних амінокислот (гліцин, таурин), так і збуджувальних (аспартат, глутамат) під впливом 1/100 ДЛ50, що може бути поєднано з підвищенням відновлювальних синтезів, спрямованих на підтримку гомеостазу в умовах токсифікації організму (табл. 4). Ці дані свідчать, що при субтоксичній дії лапроксидів на білих щурів, виникає глибока перебудова азотистого обміну, яка проявляється кількісними і якісними змінами пула вільних плазмових амінокислот.

Таблиця 4.

**Вміст збуджувальних і гальмівних амінокислот у плазмі крові білих щурів під впливом субтоксичної дози лапроксиду (нмоль / мл)**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Група спостереження, ДЛ50, М±m |
| Контроль | 1/100 | 1/1000 |
| Таурин | 22,16±1,57 | 13,75±1,26\* | 23,27±0,84 |
| Гліцин | 49,54±3,68 | 31,16±2,58\* | 51,60±4,25 |
| Аспартата | 4,23±0,43 | 2,38±0,32\* | 4,47±0,56 |
| Глутамат | 15,10±1,52 | 7,95±0,83\* | 15,84±1,63 |

Примітка: \* - різниця вирогідна, р<0,05

 Аналіз параметрів рецепторного зв’язування виявив, що Лапроксид Л-303 знижував спорідненість α1-адренорецепторів до лігандів, як у печінці, так і у головному мозку в порівняння з групою контролю (табл. 5). Подібна динаміка спостерігалась і для β-адренорецепторів. Вплив Лапроксиду Л-303 на α2-адренорецептори проявлявся в зниженні рівноважної константи дисоціації та підвищенні кількості місць зв’язування радіоліганда, що вказує на зростання його спорідненості до даного типу рецепторів у продовгуватому мозку. Дослідження свідчать, що ксенобіотик по різному впливає на спорідненість і місця зв’язування радіолігандів до α1- і α2-адренорецепторів.

Таблиця 5.

**Вплив лапроксида Л-303 на параметри рецепторного зв’язування**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники, об’єкти дослідження | Група, ДЛ50, М±m |
| Контроль | 1/100 | 1/1000 |
| Адренорецептори (Кд – нмоль, В max – фмоль /мг білка), кора головного мозку | α1 | Кд | 2,78±0,13 | 39,5±1,7\* | 2,62±0,17 |
| В max | 0,64±0,05 | 1,4±0,12\* | 0,67±0,06 |
| β | Кд | 1,7±0,08 | 24,3±1,5\* | 1,73±0,12 |
| В max | 0,21±0,014 | 1,45±0,27\* | 0,24±0,06 |
| Адренорецептори (Кд – нмоль, В max – фмоль /мг білка), печінка | α1 | Кд | 7,0±0,65 | 68,2±3,4\* | 7,15±0,74 |
| В max | 0,58±0,06 | 1,3±0,14\* | 0,61±0,07 |
| β | Кд | 4,2±0,35 | 40,2±1,6\* | 4,3±0,28 |
| В max | 0,26±0,03 | 0,68±0,07\* | 0,28±0,04 |
| Адренорецептори (Кд – нмоль, В max – фмоль /мг білка), продовгуватий мозок | α2 | Кд | 6,3±0,27 | 3,8±0,24\* | 6,4±0,35 |
| В max | 0,06±0,003 | 0,45±0,03\* | 0,07±0,004 |
| Дофамінові рецептори (Кд – нмоль, В max – фмоль /мг білка), кора головного мозку | D2 | Кд | 0,38±0,016 | 0,23±0,009\* | 0,42±0,017 |
| В max | 81,4±3,5 | 56,1±2,7\* | 82,7±4,6 |
| Серотонінові рецептори(Кд – нмоль, В max – фмоль /мг білка), кора головного мозку  | C1 | Кд | 1,83±0,09 | 1,4±0,08\* | 1,94±0,13 |
| В max | 279,4±6,2 | 217,3±6,1\* | 281,5±7,6 |
| C2 | Кд | 0,46±0,012 | 0,17±0,005\* | 0,45±0,07 |
| В max | 30,7±1,6 | 17,3±1,65\* | 28,6±1,73 |
| Глюкокортикоїдні рецептори другого типу (фмоль /мг білка) | Печінка | 465,4±8,3 | 775,6±14,8\* | 472,3±9,2 |
| Мозочок | 487,6±11,5 | 910,3±17,2\* | 494,6±12,8 |
| Стовбур мозку | 920,3±42,4 | 1795,4±72,3\* | 935,3±16,4 |
| Кора мозку | 365,4±18,7 | 840,6±16,5\* | 358,2±14,6 |

Примітка: \* - різниця вирогідна, р<0,05

Що стосується кінетичних характеристик дофамінових рецепторів, слід зазначити, що лапроксид знижував рівноважну константу дисоціації і кількість місць зв’язування дофамінових рецепторів D2 типу. Ці данні свідчать, що ксенобіотик на фоні підвищення спорідненості радіоліганда до D2-рецепторів призводив до зменшення кількості місць його зв’язування у корі головного мозку. Однотипна характеристика кінетичних параметрів була властива для серотонінових рецепторів першого (С1) і другого (С2) типу у корі головного мозку. Ця реакція супроводжувалась зниженням рівноважної константи дисоціації і місць зв’язування серотонінових рецепторів.

 Аналіз глюкокортикоїдних рецепторів другого типу виявив їх підвищення у печінці, мозочку, стовбурі мозку і корі головного мозку,відповідно на 66,6 %, 86,6 %, 95,08 % і 130,05 % у тварин які були токсифіковані 1/100 ДЛ50 в порівнянні із групою контролю.

 **Висновок.** Таким чином, Лапроксид Л-303 у субтоксичній дозі 1/100 ДЛ50 при тривалому надходженні пероральним шляхом до організму здійснює глибоку перебудову систем регуляції внутрішньоклітинного метаболізму, порушуючи обмін нейромедіаторів, кінетичні характеристики параметрів рецепторного зв’язування радіолігандів на фоні пригнічення аденілатциклазного і активації гуанілатциклазного медіаторного каскаду, що віддзеркалює мембранотропну дію ксенобіотика та значну напругу адаптаційно-пристосувальних механізмів спрямованих на забезпечення гомеостатичної функції організму. В 1/1000 ДЛ50 лапроксид не впливає на системи регуляції внутрішньоклітинного метаболізму.

**ВЛИЯНИЕ ЛАПРОКСИДА Л-303 НА СОСТОЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ, РЕЦЕПТОРНЫЙ апарат И СИСТЕМУ МЕДИАТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА.**

Кучерявченко М.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: ксенобиотики, лапроксиды, нейромедиаторы, биогенные амины, медиаторный каскад.

Изучено влияние лапроксида Л-303 на моноамины и их предшественников, систему ГАМК / глутамат, параметры рецепторного связывания и внутриклеточный медиаторный циклазный каскад в условиях субтоксического длительного действия на организм теплокровных животных. Установлено, что Л-303 осуществляет глубокую перестройку систем регуляции внутриклеточного метаболизма, нарушая обмен нейромедиаторов, кинетические характеристики параметров рецепторного связывания радиолигандов на фоне угнетения аденилатциклазного и активации гуанилатциклазного медиаторного каскада.

**THE EFFECT OF LAPROXIDE L-303 ON THE STATE OF NEUROMEDIATORS, RECEPTOR APPARATUS AND MEDIATOR REGULATORY SYSTEM OF INTRACELLULAR METABOLISM.**

Kucheriavchenko M.

Kharkov National Medical University

**Keywords:** laproxides, xenobiotics, neuromediators, biogenic monoamines, mediator cascade.

The article deals with investigation of the effect of laproxide L-303 on biogenic monoamines and their precursors, guanylate cyclase mediator cascade / glutamate system, indices of receptor connection and intracellular mediator cyclase cascade in prolonged subtoxic exposure of homoithermic animals. L-303 has been found to invoke a profound reconstruction of intracellular metabolism regulation systems, violating neuromediators exchange, kinetic properties of radioligand receptor connection indices associated with inhibition of adenylate cyclase and activation of guanylate cyclase mediator cascade.

**Література**

1. Глозман, Ж.М. Нейропсихологическая диагностика : качественная и количественная оценка данных / Ж.М. Глозман. – Москва : Смысл, 2012. – 264 с.
2. Зайко С.Д. Определение биогенных аминов в лабораторной практике // Клинико-лабораторный консиліум. – 2009. - № 4 (29). – С. 54-60.
3. Таганович, А.Д. Патологическая биохимия / А.Д. Таганович, Э.И. Олецкий, И.Л. Котович. – Москва : Бином, 2013. – 448 с.
4. Endo Y. Rapid and simple determination of histamine and poliamines / Y.Endo, Y. А. Ogura // Japan J. Pharmacol. – 1975. – №25. – P.610-612.
5. Slabo G. Modified screening method for repid simultaneous determination of dopamine, noradrenalin and serotonin in the brain region / G. Slabo, G.L. Kovacs, G.A. Telegdy // Acta Physiol. – 1983. – Vol. 61, №1-2. – P.51-57.
6. Cormana E. Purification of GABA on small columns of Dowex 50W: Combination with a Method for Separation of Biogenic Amines / E. Cormana, C. Vomes, V.Trolin // Acta Pharm. et toxic. – 1980. - №46. – P.235-240.
7. Bernt E., Bergmeyer H.U. Methoden der ensymatischen analyze / E. Bernt, H.U. Bergmeyer. – Berlin, 1970. –Bd.3 – S.1659-1665.
8. Цыганенко А.Я. Структурно-метаболические механизмы формирования атеросклероза / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, К.М. Сокол [и др.]. – Белгород: Белвитамин, 2001. – 523 с.
9. Евдокимов В.И. Влияние оксиэтилированного крилата на нейромедиаторный обмен подопытных животных в условиях подострого токсикологического эксперимента / В.И. Евдокимов, В.А. Телегин // Научные ведомости. – 2011. - № 4 (99), Вип. 13. – С. 132-135.