**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**Кафедра физиологии человека и животных**

Рожко

Анастасия Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ экспериментального препарата из группы РЕГУЛЯТОРов РОСТА РАСТЕНИЙ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ лабораторных животных**

Дипломная работа

Научный руководитель:

кандидат биологических наук,

доцент С.А. Руткевич

Допущена к защите

«\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2018 г.

Зав. кафедрой физиологии человека и животных

доктор биологических наук, профессор А.Г. Чумак

Минск, 2018

**РЕФЕРАТ**

Дипломная работа: 63 страницы, 7 рисунков, 16 таблиц, 3 формулы, 89 источников.

Ключевые слова: ГЭ-АЛК, морфофункциональные показатели крови, морфометрические показатели внутренних органов, показатели поведения, суммационно-пороговый показатель возбудимоти, местно-раздражающее действие, токсическое действие.

Объекты исследования: ГЭ-АЛК, лабораторные животные – крысы.

Предмет исследования: биологические эффекты действия ГЭ-АЛК на клетки, субклеточные структуры и организм лабораторных крыс.

Цель работы – установить особенности и механизмы биологического действия гексилового эфира 5-аминолевулиновой кислоты на экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro.*

Методы исследования: биохимические, цитологические, метод препарирования, электрофизиологические методы и метод для изучения поведения животных в условиях эксперимента – открытое поле.

Дипломная работа посвящена исследованию эффектов, вызываемых регулятором роста растений ГЭ-АЛК при различных режимах, дозах и путях поступления в организм лабораторных животных, на физиологические процессы. В работе дана токсикологическая оценка экспериментального препарата из группы регуляторов роста растений, позволившая установить параметры его токсикометрии, особенности биологического действия, проявляющиеся кожно-резорбтивными, кумулятивными свойствами, установлены ведущие механизмы токсического действия ГЭ-АЛК на организм, опосредованные мембранотропными и цитотоксическими эффектами; определены в хроническом эксперименте критерии и лимитирующие показатели вредного действия ГЭ-АЛК. Кумулятивный эффект развивался только на фоне поступления массивных доз (кратных 1/5 и 1/10 от DL50) ГЭ-АЛК. Максимально переносимая доза ГЭ-АЛК для крыс в подостром опыте установлена на уровне 440 мг/кг (1/20 от DL50). Внутрижелудочное введение белым крысам ГЭ-АЛК в дозах от 1/10 до 1/80 от DL50 в субхроническом эксперименте приводит к дозозависимым изменениям функционирования нервной системы, которое выражается в дозозависимом увеличении суммационно-порогового показателя и изменении поведенческой активности.

Внутрижелудочное введение ГЭ-АЛК (в диапазоне доз от 2000 до 12500 мк/кг) характеризовалось глыбчатым распадом и очаговым некрозом кардиомиоцитов, дистрофически-некротическими измененими гепатоцитов, дистрофии эпителия проксимальных канальцев, развитии бронхопневмонита, гиперплазии слизистой желудка и коры надпочечников. При повторном в течение 30 дней эпикутанном воздействии изучаемого препарата в виде 50 % раствора развивается дозозависимое повышение активности АЛТ, увеличение уровня мочевины в сыворотке крови и сдвигом в кислую сторону рН мочи подопытных животных. При этом морфометрически зарегистрированы дозозависимые повреждения кожных покровов у крыс, с развитием реактивной гиперплазии многослойного плоского эпителия, сопровождаемой гиперкератозом, отеком дермы и атрофией сальных желез. Хроническое интрагастральное введение ГЭ-АЛК (в дозах 110, 30 и 11 мк/кг) в организм белых крыс оказывает влияние на функционирование нервной системы, что отражается в дозозависимых изменениях поведения животных по показателю груминга. При этом состояние животных характеризуется нарушением выделительной функции почек и сдвигом реакции мочи в кислую сторону. В условиях 6-месячного внутрижелудочного введения экспозиционная доза 11 мг/кг ГЭ-АЛК не вызывает отклонений учитываемых показателей состояния животных и является максимально недействующей (подпороговой), доза 30 мг/кг ГЭ-АЛК является наименьшей действующей (пороговой).

**ABSTRACT**

Thesis: 63 pages, 7 drawings, 16 tables, 3 formulas, 89 sources.

Keywords: GE-ALK, morfofunktsionalny indicators of blood, morphometric indicators of internals, behavior indicators, summatsionno-threshold indicator of a vozbudimota, local irritant action, toxic action.

Research objects: GE-ALK, laboratory animals – rats.

Object of research: biological effects of action of GE-ALK on cages, subcellular structures and an organism of laboratory rats.

The work purpose – to establish features and mechanisms of biological effect of geksilovy air of 5-aminolevulinovy acid on the experimental in Vivo and in vitro models.

Research methods: biochemical, cytologic, a preparation method, electrophysiological methods and a method for studying of behavior of animals in experimental conditions – the open field.

The thesis is devoted to a research of the effects caused by the regulator of growth of plants of GE-ALK at various regime, doses and ways of receipt to an organism of laboratory animals on physiological processes. In work the toxicological assessment of experimental medicine from group of regulators of growth of plants which has allowed to set parameters of his toksikometriya, features of biological effect which are shown skin resorptive cumulative properties is given the leading mechanisms of toxic action of GE-ALK on an organism mediated by membranotropny and cytotoxic effects are installed; criteria and the limiting indicators of harmful action of GE-ALK are defined in a chronic experiment. the Cumulative effect developed only against the background of receipt of massive doses (multiple 1/5 and 1/10 from DL50) GE-ALK. the Most transferable dose of GE-ALK for rats in subsharp experience is established at the level of 440 mg/kg (1/20 from DL50). Intragastric introduction to white rats of GE-ALK in doses from 1/10 to 1/80 from DL50 in a subchronic experiment leads to dose-dependent changes of functioning of nervous system which is expressed in dose-dependent increase in a summatsionno-threshold indicator and change of behavioural activity. Intragastric introduction to white rats of GE-ALK in doses from 1/10 to 1/80 from DL50 in a subchronic experiment leads to dose-dependent changes of functioning of nervous system which is expressed in dose-dependent increase in a summatsionno-threshold indicator and change of behavioural activity. Intragastric introduction of GE-ALK (in the range of doses from 2000 to 12500 ¼/kg) was characterized by glybchaty disintegration and a focal necrosis of kardiomiotsit, dystrophic - necrotic izmeneny hepatocytes, dystrophy of an epithelium of proximal tubules, development of the bronkhopnevmonit, a giperplaziya mucous a stomach and bark of adrenal glands. At epikutanny influence, repeated within 30 days, of the studied medicine in the form of 50% of solution dose-dependent increase in activity of ALT, increase in level of urea in serum of blood develops and shift in the sour party рН wet experimental animals. At the same time dose-dependent damages of integuments at rats, with development of the jet giperplaziya of a multilayered flat epithelium accompanied giperkeratozy, hypostasis terms and an atrophy of sebaceous glands are morphometric registered. Chronic intragastralny introduction of GE-ALK (in doses 110, 30 and 11 ¼/kg) in an organism of white rats exerts impact on functioning of nervous system that is reflected in dose-dependent changes of behavior of animals on a grooming indicator. At the same time the condition of animals is characterized by violation of secretory function of kidneys and shift of reaction of urine in the sour party. In the conditions of 6-month intragastric introduction the exposition dose of 11 mg/kg of GE-ALK doesn't cause deviations of the considered indicators of a condition of animals and is the most invalid (subthreshold), the dose of 30 mg/kg of GE-ALK is the smallest acting (threshold).

**РЭФЕРАТ**

Дыпломная праца: 63 старонкі, 7 малюнкаў, 16 табліц, 3 формулы, 89 крыніц.

Ключавыя словы: ГЭ-АЛК, морфафункцыянальныя паказчыкі крыві, морфаметрычныя паказчыкі ўнутраных органаў, паказчыкі паводзін, сумацыонна-парогавы паказчык устрывожанасці, мясцова-раздражняльнае дзеянне, таксічнае дзеянне.

Аб'екты даследавання: ГЭ-АЛК, лабараторныя жывёлы - пацукі.

Прадмет даследавання: біялагічныя эфекты дзеяння ГЭ-АЛК на клеткі, субклетачныя структуры і арганізм лабараторных пацукоў.

Мэта працы - усталяваць асаблівасці і механізмы біялагічнага дзеяння гексілавага эфіру 5-аміналевуленавай кіслаты на эксперыментальных мадэлях in vivo і in vitro.

Метады даследавання: біяхімічныя, цыталагічныя, метад прэпаравання, электрафізіялагічныя метады і метад для вывучэння паводзінаў жывёл ва ўмовах эксперыменту - адкрытае поле.

Дыпломная праца прысвечана даследаванню эфектаў, выкліканых рэгулятарам росту раслін ГЭ-АЛК пры розных рэжымах, дозах і шляхах паступлення ў арганізм лабараторных жывёл, на фізіялагічныя працэсы. У працы дадзена таксікалагічная адзнака эксперыментальнага прэпарата з групы рэгулятараў росту раслін, якая дазволіла ўсталяваць параметры яго токсікометрыі, асаблівасці біялагічнага дзеяння, якія праяўляюцца скурна-резарбтыўнымі, кумулятыўнымі ўласцівасцямі, устаноўлены вядучыя механізмы таксічнага дзеяння ГЭ-АЛК на арганізм, апасродкаваныя мембранотропнымі і цытатаксічнымі эфектамі; вызначаны ў хранічным эксперыменце крытэрыі, якія абмяжоўваюць паказчыкі шкоднага дзеяння ГЭ-АЛК. Кумулятыўны эфект развіваўся толькі на фоне паступлення масіўных доз (кратных 1/5 і 1/10 ад DL50) ГЭ-АЛК. Максімальна пераносная доза ГЭ-АЛК для пацукоў у падостром вопыце ўстаноўлена на ўзроўні 440 мг / кг (1/20 ад DL50). Унутрыжалудкавае ўвядзенне белым пацукам ГЭ-АЛК у дозах ад 1/10 да 1/80 ад DL50 ў субхранічным эксперыменце прыводзіць да дозазавісімых зменаў функцыянавання нервовай сістэмы, якое выяўляецца ў дозазавісімым павелічэнні сумацыонна-парогавага паказчыка і змене паводніцкай актыўнасці. Унутрыжалудкавае ўвядзенне ГЭ-АЛК (у дыяпазоне доз ад 2000 да 12500 мк / кг) характарызавалася глыбчатым распадам і ачаговым некрозам кардыяміяцытаў, дыстрафічна-некратычных змен гепатацытаў, дыстрафіі эпітэлія праксімальных канальчыкаў, развіцці бронхапневмоніта, гіперплазіі слізістай страўніка і кары наднырачнікаў. Пры паўторным на працягу 30 дзён эпікутанным уздзеянні вывучаемага прэпарату ў выглядзе 50% раствора развіваецца дозазавісімае павышэнне актыўнасці АЛТ, павелічэнне ўзроўню мачавіны ў сыроватцы крыві і зрухам у кіслы бок рН мачы паддоследных жывёл. Пры гэтым морфаметрычна зарэгістраваныя дозазавісімыя пашкоджанні скурных пакроваў ў пацукоў, з развіццём рэактыўнай гіперплазіі шматслойнага плоскага эпітэлія, якая суправаджаецца гіперкератозам, ацёкам дэрмы і атрафіяй сальных залоз. Хранічнае інтрагастральнае ўвядзенне ГЭ-АЛК (у дозах 110, 30 і 11 мк / кг) у арганізм белых пацукоў аказвае ўплыў на функцыянаванне нервовай сістэмы, што адлюстроўваецца ў дозазавісімых зменах паводзін жывёл па паказчыку грумінга. Пры гэтым стан жывёл характарызуецца парушэннем вылучальнай функцыі нырак і зрухам рэакцыі мачы ў кіслы бок. Ва ўмовах 6-месячнага унутрыжалудачнага ўвядзення экспазіцыйная доза 11 мг / кг ГЭ-АЛК не выклікае адхіленняў якія ўлічваюцца як паказчыкі стану жывёл і з'яўляецца максімальна нядзеючай (подпороговай), доза 30 мг / кг ГЭ-АЛК з'яўляецца найменшай дзеючай (парогавай).