

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 16804

(13) С1

(46) 2013.02.28

(51) МПК

A 61K 31/195 (2006.01)

A 61K 31/315 (2006.01)

A 61P 37/02 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ, ОБЛАДАЮЩАЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

(21) Номер заявки: а 20110315

(22) 2011.03.14

(43) 2012.10.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Шейбак Владимир Михайлович; Павлюковец Анастасия Юрьевна; Горецкая Марианна Викторовна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) ВУ 11513 С1, 2009.

RU 2338541 С1, 2008.

RU 2182806 С2, 2002.

RU 2120298 С1, 1998.

(57)

Композиция, обладающая иммуномодулирующей активностью, содержащая аргинин, таурин, цинка аспарагинат и триптофан при количественном соотношении 10:6,25:1,75:1.

Изобретение относится к области медицины, а именно к лекарственным средствам. Известно немало иммуномодулирующих средств, созданных на основе аминокислот. Глутоксим - пептидное иммуномодулирующее средство, содержащее аминокислоты глутамин, цистеин, глицин и микроэлемент натрия, обладающий иммуномодулирующей активностью. Он относится к адаптогенам иммунорегуляторного и гемопоэтического характера. Обладает способностью препятствовать угнетению кроветворения, усиливает иммунную защиту при различных инфекциях и опухолевых процессах, способствует торможению распространения опухолей [Борзенко А.С., Попкова Н.Л. Использование глутоксима в патогенетической терапии туберкулеза легких // Аллергология и иммунология. - 2007. - № 8. - С. 160-163]. Глутоксим вводят только парентерально (системно внутривенно, внутримышечно, подкожно или регионально внутрибрюшинно, внутривенно, интраплеврально). (Глутоксим разрешен к медицинскому применению Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации за № 279 от 22.09.1998).

Недостатком известного препарата является то, что у ряда больных может повышаться температура и появляться болезненность в месте инъекций, отмечены случаи индивидуальной непереносимости препарата, противопоказано введение препарата в период лактации и беременности. Необходимость парентерального введения глутоксима при длительных курсах терапии с наличием вышеперечисленных побочных реакций и противопоказаний ограничивает применение этого препарата [Инструкция по медицинскому применению препарата Глутоксим® (glutoxim®). Регистрационный номер Р№ 002010/01-2003].

Известен пептидный иммуномодулирующий препарат Бестим, используемый для терапии вторичных иммунодефицитов, содержащий аминокислоты триптофан и глутамин.

ВУ 16804 С1 2013.02.28

Оказывает регулирующее влияние на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма, стимулирует процессы регенерации в случае их угнетения, улучшает течение процессов клеточного метаболизма. Усиливает процессы дифференцировки лимфоидных клеток, индуцируя экспрессию дифференцировочных генов на лимфоцитах, нормализует количество Т-хелперов, Т-супрессоров и их соотношение у больных с различными иммунодефицитными состояниями [Петров А.В., Пигарева Н.В., Котов А.Ю. и др. Изучение влияния бестима (scv-07) на дифференцировку Т-лимфоцитов у мышей // Цитокины и воспаление. - 2007. - № 3. - С. 27-31; патент РФ 2120298].

Предосторожностью к применению препарата являются гиперчувствительность, беременность, неконтролируемая артериальная гипертензия, инфекционные заболевания в острой фазе [Инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № 003335/03, 2006].

Наиболее близкой к предлагаемой композиции является композиция, содержащая таурин и цинка сульфат в количественном соотношении 4:1 в дозах, не превышающих 100 мг/кг в отношении таурина и 25 мг/кг в отношении цинка сульфата, обладающая низкой токсичностью и высоким терапевтическим индексом [Шейбак В.М., Смирнов В.Ю., Сухоцкая Г.М., Горечкая М.В. Влияние композиции, состоящей из таурина и цинка сульфата на уровень свободных аминокислот плазмы крови и печени // Эксп. и клиническая фармакология. - 2007. - Т.70. - № 5. - С. 27-29; патент РБ 11513].

Задачей изобретения является расширение арсенала иммуномодулирующих средств.

Поставленная задача решается путем создания композиции, содержащей аргинин, таурин, цинка аспарагинат и триптофан в количественном соотношении 10:6,25:1,75:1.

Аминокислоты играют важную роль в функционировании иммунной системы. Так, аргинин, являясь стимулятором иммунной системы, обеспечивает пролиферацию Т-лимфоцитов, экспрессию рецепторных комплексов и формирование механизмов иммунологической "памяти" [Petar J. Arginine and Immunity. / Popovic, Herbert J., Zeh J. // J. Nutr. 137:1681S-1686S, June 2007]. Триптофан является иммуносупрессором, благоприятно влияет на развитие иммунологической толерантности, подавляет аутоиммунные реакции [Frumento G., Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase / Rotondo R., Tonetti M., Damonte G., Benatti U., Ferrara G.B. // J. Exp. Med. - 2002. - V. 196. - No. 4. - P. 459-468]. Таурин - аминокислота, содержащаяся в клетках иммунной системы в большом количестве. Реакция таурина с хлорноватистой кислотой приводит к образованию таурохлорамина, бактерицидного агента, который синтезируется активированными моноцитами и нейтрофилами [Fazzino F. Taurine transporter in lymphocytes of patients with major depression treated with venlafaxine plus psychotherapy / Obregyn F., Morles M., Rojas A., Arocha L., Mata S., Lima L. // Adv Exp Med Biol. 2009; 643:217-24]. Микроэлементы обладают иммуномодулирующим эффектом. Цинк стимулирует пролиферативную активность клеток эпителиальных тканей и иммунцитов. Различные этапы фагоцитоза, инициация антителообразования, гиперчувствительности замедленного типа зависят от адекватности содержания цинка в организме [Ковальчук Л.В. Иммунная реактивность организма в условиях естественного дефицита цинка / Сусликов В.Л., Карзакова Л.М., Соколова Е.В. // Иммунология. - 2004. - № 6. - С. 336-349; Prasad A.S. Zinc: mechanisms of host defense // J. Nutr. 2007. - V.137. - P.1345-1349.]

Приводим результаты экспериментов, подтверждающих возможность осуществления изобретения.

В табл. 1 представлены данные о влиянии предлагаемой аминокислотной композиции на фагоцитарную активность нейтрофилов *in vitro*. Из табл. 1 видно, что при добавлении в инкубируемую среду аминокислотной композиции в дозах 1 и 0,1 мг/мл происходит снижение фагоцитарного индекса, а в дозе 0,01 мг/мл, увеличение фагоцитарного индекса до 74 (против 69,4 в контроле), а также увеличение фагоцитарного числа на 22,4 %. Следует подчеркнуть, что влияние препарата на процесс фагоцитоза зависит от дозы препарата.

Влияние предлагаемой аминокислотной композиции на фагоцитарную активность нейтрофилов *in vitro*

	Фагоцитарный индекс	Фагоцитарное число
Контроль	$69,4 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,14$
Композиция 1 мг/мл	$53,0 \pm 1^*$	$7 \pm 0,1$
Композиция 0,1 мг/мл	$64 \pm 1,9^*$	$6,2 \pm 0,3$
Композиция 0,01 мг/мл	$74 \pm 2^*$	$7,6 \pm 0,2^*$

* - достоверно относительно контрольных значений ($p < 0,05$)

Из полученных результатов видно, что композиция в дозе 0,01 мг/мл оказывает стимулирующее действие на фагоцитарную активность нейтрофилов *in vitro*. Наблюдается дозозависимая модуляция иммунного ответа в зависимости от используемой дозы, характерная для соединений, обладающих иммуномодулирующим действием. Исходя из этих данных, можно предполагать наличие иммуномодулирующего эффекта предлагаемой аминокислотной композиции.

В табл. 2 отражено изменение содержания свободных аминокислот в лимфоцитах, выделенных из крови после однократного внутривенного введения предлагаемой композиции в дозе 350 мг/кг через 3 ч и 24 ч. Активация клеток иммунной системы сопровождается стимуляцией биосинтетических процессов, которые, в свою очередь, зависят от обеспеченности клетки свободными аминокислотами. Выраженность и длительность иммунного ответа во многом определяются метаболической активностью лимфоцитов крови и основных органов иммунной системы - селезенки и тимуса (ссылка). В лимфоцитах, выделенных из крови через 3 ч после введения предлагаемой композиции, происходит достоверное повышение уровней следующих аминокислот: глутаминовой кислоты в 2,2 раза, аспарагина в 2,3 раза, серина в 2,3 раза, глутамина в 8 раз, гистидина в 2,8 раза, глицина в 2,2 раза, треонина в 3,6 раза, аргинина в 3,6 раза, аланина в 2,8 раза, тирозина в 2,3 раза, валина в 2,8 раза, метионина в 2,8 раза, изолейцина в 2,2 раза, фенилаланина в 2,3 раза, лейцина в 3 раза, пролина в 1,4 раза, цистатионина в 1,9 раза, фосфозаноламина в 1,8 раза, гидроксипролина в 1,7 раза. Через сутки после введения аминокислотной композиции остаются повышенными концентрации глутаминовой кислоты в 1,6 раза, серина в 3,8 раза, глутамина в 2,9 раза, треонина в 2,6 раза, аланина в 1,9 раза.

В табл. 3 отражено изменение содержания свободных аминокислот в лимфоцитах, выделенных из селезенки после однократного внутривенного введения предлагаемой композиции в дозе 350 мг/кг через 3 ч и 24 ч. В лимфоцитах, выделенных из селезенки через 3 ч после введения предлагаемой аминокислотной композиции, наблюдается повышение уровней аспарагиновой кислоты в 2,5 раза, глутаминовой кислоты в 5,8 раза, аспарагина в 5 раз, серина в 3,1 раза, глутамина в 5 раз, гистидина в 3,7 раза, глицина в 4,4 раза, треонина в 3,4 раза, аргинина в 2,8 раза, аланина в 3,2 раза, валина в 3 раза, метионина в 3 раза, триптофана в 5 раз, изолейцина в 3 раза, фенилаланина в 3 раза, лейцина в 2,4 раза, лизина в 3,4 раза, таурина в 6 раз, фосфозаноламина в 4,5 раза, в-аминомасляной кислоты в 3,3 раза, орнитина в 2,3 раза. Через сутки после введения композиции в лимфоцитах селезенки повышены концентрации гистидина в 2 раза, таурина в 2,2 раза, цистатионина в 5 раз, фосфозаноламина в 1,6 раза, этаноламина в 3 раза.

В табл. 4 представлены данные об изменении содержания свободных аминокислот в лимфоцитах, выделенных из тимуса после внутривенного введения композиции в дозе 350 мг/кг через 3 ч и 24 ч. В лимфоцитах тимуса через 3 ч после введения композиции регистрируется повышение аспарагиновой кислоты в 2,7 раза, глутаминовой кислоты в 8 раз, аспарагина в 3,5 раза, серина в 5,4 раза, глутамина в 4,3 раза, гистидина в 7 раз, глицина в 4 раза, метионина в 5 раз, триптофана в 10 раз, изолейцина в 4 раза, лизина в 3 раза, таурина в 6,9 раза, б-аминоадипиновой кислоты в 4,7 раза, фосфозаноламина в

ВУ 16804 С1 2013.02.28

3 раза, в-аланина в 3,4 раза, этаноламина в 2,3 раза. Через 24 ч выше контрольных значений уровни аспарагиновой кислоты в 2,7 раза, глутамина в 3,8 раза, тирозина в 5 раз, метионина в 2,3 раза, триптофана в 10 раз, фенилаланина в 2 раза и снижается содержание б-аминоадипиновой кислоты на 33 %, гамма-аминомаслянной кислоты на 70 %. б-аминомаслянной кислоты на 60 %.

Таблица 2

Содержание аминокислот в лимфоцитах, выделенных из крови после внутрижелудочного введения тритарга (350 мг/кг), нмоль/10⁶ клеток М ± m

Аминокислота	Контроль	3 ч	24 ч
Аспарагиновая кислота	6,3 ± 0,99	7,5 ± 0,82	9 ± 1
Глутаминовая кислота	3,6 ± 0,65	7,9 ± 1,07*	5,8 ± 0,62*
Аспарагин	1,2 ± 0,23	2,7 ± 0,45*	1,2 ± 0,31
Серин	5,4 ± 0,37	12,3 ± 1,57*	20,7 ± 4,22*
Глутамин	1,1 ± 0,24	8,9 ± 2,73*	3,2 ± 0,86*
Гистидин	1 ± 0,22	2,8 ± 0,49*	2 ± 0,4
Глицин	10,4 ± 0,57	22,4 ± 2,94*	15,4 ± 2,14
Треонин	2 ± 0,4	7,1 ± 1,72*	5,1 ± 0,88*
Аргинин	1,4 ± 0,16	5 ± 1,1*	1,8 ± 0,4
Аланин	4,1 ± 0,73	11,3 ± 1,96*	7,8 ± 1,26*
Тирозин	0,7 ± 0,14	1,6 ± 0,36*	0,8 ± 0,2
Валин	2,9 ± 0,33	8,2 ± 1,36*	2,5 ± 0,42
Метионин	0,5 ± 0,09	1,4 ± 0,33*	0,4 ± 0,07
Триптофан	0,4 ± 0,19	0,95 ± 0,28	0,3 ± 0,05
Изолейцин	1,4 ± 0,31	3,1 ± 0,55*	0,9 ± 0,16
Фенилаланин	0,6 ± 0,15	1,4 ± 0,31*	0,8 ± 0,14
Лейцин	1,1 ± 0,25	3,3 ± 0,73*	1,4 ± 0,2
Лизин	8 ± 1,5	10,9 ± 1,91	4,9 ± 0,9
Пролин	16,4 ± 0,98	22,2 ± 2,33*	17,5 ± 2,81
Таурин	30,6 ± 3,97	47 ± 7,63	24,9 ± 2,6
Цистатионин	15,4 ± 2,62	29,9 ± 5,01*	14,7 ± 2,5
б-аминоадипиновая кислота	0,3 ± 0,08	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,04
Фосфоэтаноламин	5,4 ± 0,84	9,5 ± 1,41*	5,5 ± 0,64
в-аланин	0,4 ± 0,12	0,4 ± 0,05	0,4 ± 0,08
в-аминомаслянная кислота	0,1 ± 0,04	0,1 ± 0,04	0,1 ± 0,02
г-аминомаслянная кислота	0,6 ± 0,16	0,7 ± 0,16	1,4 ± 0,57
б-аминомаслянная кислота	0,2 ± 0,05	0,1 ± 0,02	0,1 ± 0,02
Этаноламин	0,7 ± 0,16	1,2 ± 0,23	1,1 ± 0,14
Гидроксипролин	1,3 ± 0,21	2,2 ± 0,28*	1,6 ± 0,29
Орнитин	10,4 ± 2,45	9,9 ± 1,03	6,3 ± 0,56

* - достоверно относительно контрольных значений (p<0,05).

В табл. 5 отражено содержание свободных аминокислот в ткани селезенки после введения предлагаемой аминокислотной композиции в дозе 300 мг/кг 10 дней (нмоль/г). В ткани селезенки отмечаются достоверные повышения уровней аспарагиновой кислоты в 1,2 раза, глутаминовой кислоты в 1,2 раза, аспарагина в 1,5 раза, серина в 1,3 раза, глутамина в 1,7 раза, аргинина в 1,4 раза, аланина в 1,3 раза, тирозина в 1,4 раза, валина в 1,4 раза, метионина в 1,5 раза, изолейцина в 1,5 раза, фенилаланина в 1,5 раза, лейцина в 1,6 раза, пролина в 1,5 раза, в-аланина в 1,7 раза, этаноламина в 1,6 раза, гидроксипролина в 1,2 раза, б-аминоадипиновой кислоты в 1,1 раза и снижаются концентрации цистатионина на 44 %, в-аминомаслянной кислоты на 49 %

Содержание аминокислот в лимфоцитах, выделенных из селезенки после внутривенного введения тритарга (350 мг/кг), нмоль/10⁶ клеток М ± m

Аминокислота	Контроль	3 ч	24 ч
Аспарагиновая кислота	2,8 ± 0,32	7,1 ± 1,17*	4,4 ± 0,84
Глутаминовая кислота	1,3 ± 0,14	7,6 ± 2,30*	2,1 ± 0,57
Аспарагин	0,3 ± 0,03	1,5 ± 0,36*	0,5 ± 0,09
Серин	1,4 ± 0,26	4,4 ± 1,02*	2,3 ± 0,61
Глутамин	0,4 ± 0,07	1,5 ± 0,34*	0,97 ± 0,35
Гистидин	0,3 ± 0,05	1,1 ± 0,28*	0,6 ± 0,10*
Глицин	2,9 ± 0,35	12,8 ± 3,40*	4,7 ± 0,82
Треонин	0,7 ± 0,09	2,4 ± 0,57*	1,4 ± 0,41
Аргинин	0,7 ± 0,1	1,97 ± 0,36*	1,01 ± 0,17
Аланин	1,4 ± 0,14	4,5 ± 1,07*	2,8 ± 0,90
Тирозин	0,8 ± 0,33	1 ± 0,2	0,6 ± 0,22
Валин	0,70 ± 0,07	2,1 ± 0,45*	1,5 ± 0,53
Метионин	0,2 ± 0,01	0,6 ± 0,13*	0,2 ± 0,03
Триптофан	0,08 ± 0,02	0,4 ± 0,08*	0,2 ± 0,07
Изолейцин	0,4 ± 0,04	1,2 ± 0,27*	0,5 ± 0,1
Фенилаланин	0,3 ± 0,03	0,9 ± 0,19*	0,4 ± 0,06
Лейцин	0,7 ± 0,06	1,7 ± 0,37*	0,9 ± 0,17
Лизин	1,3 ± 0,15	4,4 ± 0,65*	1,6 ± 0,27
Пролин	2,1 ± 0,21	4,5 ± 1,29	3 ± 0,8
Таурин	3,9 ± 0,46	24 ± 6,8*	8,5 ± 0,93*
Цистатионин	0,9 ± 0,20	1,5 ± 0,41	5,1 ± 2,61
б-аминоадипиновая кислота	0,03 ± 0,01	0,06 ± 0,02	0,03 ± 0,01
Фосфоэтаноламин	4,4 ± 0,46	19,7 ± 3,71*	6,8 ± 0,81*
в-аланин	0,05 ± 0,01	0,2 ± 0,09	0,07 ± 0,02
в-аминомаслянная кислота	0,03 ± 0,002	0,1 ± 0,01*	0,04 ± 0,01
г-аминомаслянная кислота	0,1 ± 0,04	0,3 ± 0,17	0,3 ± 0,16
б-аминомаслянная кислота	0,04 ± 0,02	0,1 ± 0,05	0,02 ± 0,01
Этаноламин	0,1 ± 0,01	2,3 ± 1,15	0,3 ± 0,08*
Гидроксипролин	0,2 ± 0,06	0,4 ± 0,11	0,2 ± 0,03
Орнитин	0,7 ± 0,19	1,6 ± 0,35*	0,9 ± 0,15

* - достоверно относительно контрольных значений (p<0,05).

В табл. 6 отражено содержание свободных аминокислот в плазме крови после введения композиции аминокислот в дозе 300 мг/кг 10 дней (мкмоль/л). В плазме крови происходит достоверное повышение концентраций глутаминовой кислоты в 2,1 раза, аспарагина в 1,5 раза, серина в 1,6 раза, глицина в 1,5 раза, аргинина в 1,7 раза, аланина в 1,8 раза, тирозина в 1,8 раза, валина в 1,9 раза, метионина в 2 раза, триптофана в 1,8 раза, изолейцина в 1,9 раза, фенилаланина в 1,8 раза, лейцина в 2,2 раза, лизина в 2,6 раза, пролина в 1,7 раза, таурина в 1,6 раза, цистатионина в 2,7 раза, фосфоэтанолamina в 2 раза, цитрулина в 1,6 раза, в-аланина в 1,9 раза, этанолamina в 1,9 раза, б-аминомаслянной кислоты в 1,4 раза. Из приведенных выше данных видно, что однократное и курсовое введение аминокислотной композиции в организм животных вызывает существенные изменения обмена свободных аминокислот, наблюдаются однонаправленные изменения их концентраций в лимфоцитах не только крови, но и лимфоцитах, локализованных в основных иммунокомпетентных органах - селезенке и тимусе.

**Содержание аминокислот в лимфоцитах, выделенных из тимуса
после внутрижелудочного введения тритарга (350 мг/кг), нмоль/10⁶ клеток М ± m**

Аминокислота	Контроль	3 ч	24 ч
Аспарагиновая кислота	2,1 ± 0,23	4,7 ± 0,57*	4,7 ± 0,41 *
Глутаминовая кислота	0,9 ± 0,08	7,4 ± 2,2*	3,4 ± 0,36*
Аспарагин	0,4 ± 0,06	1,4 ± 0,43*	0,5 ± 0,09*
Серин	0,5 ± 0,05	2,7 ± 0,83*	3,8 ± 0,99
Глутамин	0,3 ± 0,04	1,3 ± 0,2*	1,8 ± 0,37
Гистидин	0,1 ± 0,01	0,7 ± 0,2*	0,9 ± 0,21
Глицин	2,5 ± 0,28	10,1 ± 2,4*	8,2 ± 1,73
Треонин	0,5 ± 0,02	2,2 ± 0,76	1,3 ± 0,35
Аргинин	0,5 ± 0,04	1,4 ± 0,47	0,5 ± 0,06
Аланин	1,1 ± 0,06	4,4 ± 1,5	4,1 ± 0,87
Тирозин	0,1 ± 0,004	0,4 ± 0,13	0,5 ± 0,06*
Валин	0,3 ± 0,02	1,4 ± 0,44*	1,5 ± 0,36
Метионин	0,08 ± 0,004	0,4 ± 0,13*	0,18 ± 0,02*
Триптофан	0,01 ± 0,002	0,1 ± 0,03*	0,1 ± 0,01 *
Изолейцин	0,2 ± 0,02	0,8 ± 0,25*	0,7 ± 0,15
Фенил аланин	0,2 ± 0,02	0,4 ± 0,14	0,4 ± 0,09*
Лейцин	0,6 ± 0,14	1,2 ± 0,3	1,7 ± 0,89
Лизин	0,98 ± 0,12	2,9 ± 0,8*	2,7 ± 0,53
Пролин	0,9 ± 0,11	3 ± 1,6	12,7 ± 3,36
Таурин	2,4 ± 0,36	16,6 ± 5,5*	3,2 ± 0,20
Цистатионин	0,4 ± 0,07	1,7 ± 0,72	0,5 ± 0,11
б-аминоадипиновая кислота	0,03 ± 0,003	0,14 ± 0,05*	0,02 ± 0,003*
Фосфоэтаноламин	4,9 ± 0,52	14,5 ± 1,9*	5,55 ± 0,56
в-аланин	0,05 ± 0,01	0,17 ± 0,06*	0,03 ± 0,003
в-аминомасляная кислота	0,01 ± 0,003	0,07 ± 0,03	0,02 ± 0,01
г-аминомасляная кислота	0,1 ± 0,03	0,1 ± 0,06	0,03 ± 0,003*
б-аминомасляная кислота	0,01 ± 0,001	0,03 ± 0,01	0,004 ± 0,001*
Этаноламин	0,3 ± 0,07	0,7 ± 0,16*	0,3 ± 0,07
Гидроксипролин	0,1 ± 0,01	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,02
Орнитин	0,4 ± 0,07	1,7 ± 0,6	0,4 ± 0,08

* - достоверно относительно контрольных значений (p<0,05)

Повышение концентраций аминокислот отражает активацию метаболических процессов, происходящих в лимфоцитах и органах иммунной системы, что может говорить об изменении их функционального состояния, что, по данным литературы, влияет на активность протекания иммунных реакций.

Таким образом, внесение предлагаемой композиции аминокислот *in vitro* в зависимости от дозы модулирует функциональную активность нейтрофилов, а при однократном и курсовом внутрижелудочном введении *in vivo* существенным образом влияет на метаболизм свободных аминокислот (а значит, и на скорость синтеза белка) в лимфоцитах, что позволяет утверждать о наличии у данной композиции иммуномодулирующего эффекта.

**Содержание аминокислот в ткани селезенки после введения тритарга
в дозе 300 мг/кг 10 дней (нмоль/г), М ± m**

Аминокислота	Контроль	10 дней
Аспарагиновая кислота	3207 ± 110	3882 ± 205*
Глутаминовая кислота	4696 ± 144	5509 ± 185*
Аспарагин	325 ± 23	470 ± 37*
Серин	964 ± 59	1242 ± 94*
Глутамин	1316 ± 59	2235 ± 181*
Гистидин	284 ± 26	363 ± 30
Глицин	3055 ± 192	3203 ± 166
Треонин	456 ± 61	565 ± 50
Аргинин	323 ± 21	451 ± 23*
Аланин	1646 ± 98	2101 ± 115*
Тирозин	217 ± 13	304 ± 20*
Валин	371 ± 27	520 ± 21*
Метионин	112 ± 13	171 ± 19*
Триптофан	43 ± 4	53 ± 3
Изолейцин	171 ± 14	260 ± 13*
Фенилаланин	174 ± 15	268 ± 18*
Лейцин	357 ± 34	579 ± 38*
Лизин	735 ± 67	749 ± 68
Пролин	615 ± 25	929 ± 49*
Таурин	14070 ± 708	15690 ± 436
Цистатионин	39 ± 3	22 ± 1*
Фосфоэтаноламин	8122 ± 277	7517 ± 481
Цитрулин	158 ± 11	157 ± 8
в-аланин	74 ± 8	124 ± 9*
в-аминомаслянная кислота	67 ± 4	34 ± 16*
γ-аминомаслянная кислота	31 ± 3	38 ± 9
β-аминомаслянная кислота	29 ± 4	40 ± 12
Этаноламин	260 ± 18	425 ± 47*
Гидроксипролин	101 ± 4	118 ± 7*
Орнитин	1023 ± 168	1330 ± 458
β-аминоадипиновая кислота	11,9 ± 0,4	13,6 ± 0,6*

* - достоверно относительно контрольных значений (p<0,05).

**Содержание свободных аминокислот в плазме крови
после введения тритарга в дозе 300 мг/кг 10 дней (мкмоль/л), М ± m**

Аминокислота	Контроль	Тритарг
Аспарагиновая кислота	23 ± 3	30 ± 2
Глутаминовая кислота	150 ± 17	320 ± 12*
Аспарагин	40 ± 5	59 ± 3*
Серин	199 ± 16	310 ± 17*
Глутамин	868 ± 176	773 ± 31
Гистидин	72 ± 8	92 ± 5
Глицин	193 ± 11	285 ± 10*

Аминокислота	Контроль	Гритарг
Треонин	111 ± 22	144 ± 26
Аргинин	117 ± 9	204 ± 12*
Аланин	331 ± 33	592 ± 55*
Тирозин	50 ± 4	89 ± 5*
Валин	98 ± 7	184 ± 11*
Метионин	26 ± 2	54 ± 3*
Триптофан	39 ± 4	69 ± 6*
Изолейцин	49 ± 4	94 ± 5*
Фенилаланин	41 ± 3	75 ± 2*
Лейцин	112 ± 14	251 ± 7*
Лизин	236 ± 40	617 ± 32*
Пролин	185 ± 21	310 ± 27*
Таурин	141 ± 16	228 ± 11*
Цистатионин	2,1 ± 0,4	5,7 ± 1,6*
Фосфоэтаноламин	6 ± 1	12 ± 1*
Цитрулин	65 ± 5	107 ± 11*
в-аланин	1,1 ± 0,1	2,1 ± 0,2*
γ-аминомасляная кислота	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,2
β-аминомасляная кислота	9 ± 1	21 ± 6
Этаноламин	23 ± 3	44 ± 3*
Гидроксипролин	27 ± 4	44 ± 2*
Орнитин	61 ± 14	94 ± 8
β-аминомасляная кислота	1,7 ± 0,2	2,4 ± 0,2*

* - достоверно относительно контрольных значений (p<0,05).