

УДК 57.084.1

**ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ
ДЕЙСТВИИ СПЕЙСЕРИРОВАННОГО КОМПЛЕКСА БИС(2-ПИРИДИЛ)-3-
(1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ)ПРОПАНА И 11-ГИДРОКСИ-1,1-
ЭТИЛИДЕНДИФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ**

Раваева М. Ю., Чуян Е. Н., Чертаев И. В., Придатко А. И., Шульгин В. Ф.

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: ravaevam@yandex.ru*

В работе исследовалась реакция кардиореспираторной системы крыс на введение спейсерованного комплекса бис(2-пиридил)-3-(1,2,4-триазолил)пропана и 11-гидрокси-1,1-этилидендифосфоновой кислоты (БТП+ГДК). Показано, что при однократном введении в дозах 5 и 50 мг/кг проявляет дозозависимое гипотензивное и вазорелаксирующее действие, отрицательное хронотропное влияние, причем, максимальный эффект достигается при введении дозы 50 мг/кг. При длительном введении (в отличие от однократного) БТП+ГДК демонстрирует гипертензивное и положительное хронотропное действие, наступление которого зависит от дозы и кратности введения соединения: при введении БТП+ГДК в дозе 5 мг/кг данный эффект наступает после 15-тикратного, а в дозе 50 мг/кг – после 10-тикратного введения.

Ключевые слова: биоскрининг, 1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновая кислота, кардиореспираторная система, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление, показатели микроциркуляции.

ВВЕДЕНИЕ

Широкий спектр биологического действия и разноплановый характер производных триазола и дифосфоновых кислот привлекает внимание ученых для дальнейшего направленного синтеза и модификации их структуры с целью создания новых лекарственных препаратов. Среди производных триазола наибольший интерес представляет бис(2-пиридил)-3-(1,2,4-триазол) пропан (БТП) – новосинтезированное производное триазола, биологические свойства которого были исследованы в наших предыдущих работах [1, 2]. В частности, показано, что БТП в дозе 50 мг/кг проявляет гипотензивное, вазорелаксирующее и отрицательное хронотропное действия. В дозе 100 мг/кг БТП, наоборот, оказывает гипертензивный, вазоконстрикторный и положительный хронотропный эффекты. В более высоких дозах (150 и 200 мг/кг) БТП не проявляет выраженной активности на показатели кардиореспираторной системы. Среди производных дифосфона нами исследована 1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновая кислота (ГДК) и показано [3], что ГДК в дозах 5 и 50 мг/кг оказывает гипотензивное, вазодилатирующее действия на уровне микрорусла, отрицательное хронотропное влияние, урежает

частоту дыхания. Высокие дозы ГДК оказывают гипертензивное, положительное хронотропное влияние и повышают частоту дыхания.

В целом, результаты наших предыдущих исследований убедительно продемонстрировали перспективность дальнейших исследований в области целенаправленного синтеза и биоскрининга данных соединений. Действительно, дифосфонатные лиганды способны реализовывать различные способы связывания с катионами металлов, что создает предпосылки для получения координационных соединений с оригинальными молекулярными и супрамолекулярными структурами, а 1,2,4-триазолы являются удобной матрицей для сборки координационных соединений различной ядерности и топологии. Исходя из этого, на основе 1-гидрокси-1,1-этилидендифосфоновой кислоты (ГДК) и бис(2-пиридил-1,2,4-триазолил-3)пропана (БТП) был получен их аддукт (БТП+ГДК) – гибридное соединение нового поколения, которое может обладать новыми биологическими свойствами. В связи с этим целью настоящего исследования является установление влияния соединения БТП+ГДК на показатели кардиореспираторной системы крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики КФУ имени В. И. Вернадского.

Для эксперимента отбирали здоровых половозрелых самцов и самок лабораторных крыс массой 180–200 г линии Вистар («ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»), прошедших карантин не менее 14 дней. Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18–22 °С на подстилке «Рехофикс МК 2000» (на основе початков кукурузы) с естественным 12-часовым свето-темновым циклом, свободным доступом к воде (ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур») и полноценному гранулированному корму ГОСТ Р-50258-92.

Исследования проводили на животных, характеризующихся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте «открытого поля», которые составляют большинство в популяции, и поэтому у них развивается наиболее типичная реакция на действие различных факторов [4], в том числе и тестируемых химических соединений.

В исследованиях острой токсичности на животных после однократного введения комплекса БТП+ГДК было установлено, что LD₂₀, при которой наблюдалась первая смертность животных, составила 200 мг/кг; LD₅₀ – 350 мг/кг, а абсолютная летальная доза, которая рассчитывалась методом пробит-анализа, составила 570 мг/кг, что позволяет отнести этот комплекс к 3 классу опасности – умеренно токсичным веществам.

Экспериментальные исследования проводились в два этапа. На первом этапе исследований использовались 70 крыс (35 самцов и 35 самок), которых разделили на 5 групп по 14 особей в каждой, 7 из которых самцы, 7 – самки. Первая группа являлась биологическим контролем (К); вторая – пятая группы животных –

экспериментальные (Э), получавшие ГДК+БТП однократно внутривенно (объем 0,2 мл) в концентрациях, согласно исследованию острой токсичности, 5, 50, 100 и 200 мг/кг (Э-5, Э-50, Э-100, Э-200 соответственно). Животным контрольной группы одновременно с экспериментальными, вводили физиологический раствор (NaCl, 0,9 %) того же объема.

На втором этапе экспериментов исследовались изменения функционирования кардиореспираторной системы крыс при длительном (21-кратном) введении БТП+ГДК. Перед началом исследования отбирали животных, у которых уровень САД и ДАД превышал средние значения АД, характерные для нормотензивных крыс линии Вистар (> САД 105±2 мм. рт. ст., ДАД 66±3мм. рт. ст.).

Учитывая результаты первого этапа исследований, БТП+ГДК вводили ежедневно в одно и то же время суток (с 10.00 до 12.00) в дозах 5 и 50 мг/кг. Исследования проводились на 30 крысах-самцах, которые были разделены на 3 группы: контрольная (n=10, животным вводили физиологический раствор (NaCl, 0,9 %), экспериментальные Э-5 (n=10) и Э-10 (n=10), животным которых вводили 5 и 50 мг/кг соединения соответственно.

Тестируемое вещество БТП+ГДК создано на кафедре общей и неорганической химии факультета биологии и химии (профессор Шульгин В. Ф.) Таврической академии ФГАОУ «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (химическая чистота составляла не менее 98,0 %).

Биоскрининг БТП+ГДК проводился через 1 час после его внутривенного введения в указанных концентрациях, поскольку в данный период времени достигается максимальная концентрация ГДК и БТП в крови. После этого у животных всех групп регистрировали показатели кардиореспираторной системы: частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД), систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), а также показатели микроциркуляции (Мц). В первой серии исследований показатели кардиореспираторной системы регистрировали после однократного введения, а во второй серии – после 1-, 5-, 10, 15, и 21-кратного введения БТП+ГДК.

АД, ЧСС и ЧД у крыс регистрировали с помощью системы NIBP200A («Biorac Systems, Inc.», США). Запись и обработка данных производилась на компьютере с помощью программы «AcqKnowledge 4.2 for MP150».

Регистрация Мц проводилась при помощи лазерного анализатора кровотока «Лазма-МЦ» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL. В качестве параметров, анализируемых методом ЛДФ, регистрировали неосцилляторные показатели базального кровотока: показатель перфузии (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флак, СКО, перф. ед.), коэффициент вариации (КВ, %) [5]. С помощью вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала определяли амплитуды колебаний кровотока разных частотных диапазонов. Наиболее низкая частота (0,0095–0,02 Гц) характерна для эндотелиальных колебаний (Аэ), обусловленных периодическими сокращениями цитоскелета эндотелиоцитов. Эндотелиальные колебания отражают воздействие гуморально-метаболических факторов на микрососудистое русло и характеризуют состояние нутритивного кровотока [5]. Колебания в частотах 0,07–0,15 Гц, или миогенные колебания (Ам),

обусловлены периодической активностью гладкомышечных волокон артериол, приводящих к изменению диаметра их просвета (вазомоции) [6]. На такую периодичность констрикции и дилатации микрососудов накладываются нейрогенные колебания (A_n) (0,02–0,046 Гц), отражающие симпатическую регуляторную активность [7]. К высокочастотным колебаниям относятся дыхательные (A_d , 0,15–0,4 Гц) и пульсовые (A_c , 0,8–0,16 Гц). Дыхательные волны представлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемыми дыхательными экскурсиями грудной клетки [7]. Пульсовые колебания кровотока обусловлены перепадами внутрисосудистого давления, которые в большей или меньшей степени синхронизированы с кардиоритмом [7].

Подробная методика регистрации параметров АД, ЧСС, ЧД и Мц подробно описана в [3].

Для статистической обработки были использованы данные трёх повторений эксперимента. Применялись непараметрические методы статистики, поскольку распределение значений переменных отличалось от нормального. Расчеты, статистическая обработка и графическое оформление полученных в работе данных по действия тестируемых соединений проводились с использованием программы Microsoft Excel и программного пакета StatSoft\STATISTICA 8. Достоверность статистических различий между контрольной и экспериментальными группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведения первого этапа исследований с однократным введением БТП+ГДК установлено, что показатели систолического и диастолического артериального давления при введении 5 мг/кг комплекса БТП+ГДК снижаются недостоверно, в дозе 50 мг/кг снижаются на 7,4 % ($p \leq 0,05$) и 19,2 % ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с таковыми в контрольной группе животных (табл. 1). ЧСС при введении БТП+ГДК в дозе 5 мг/кг достоверно снижается на 5,5 % ($p \leq 0,05$), а в дозе 50 мг/кг достоверно не изменяется. Частота дыхания при использовании комплекса БТП+ГДК в дозе 5 мг/кг снижается на 7,1 % ($p \leq 0,05$), а в дозе 50 мг/кг достоверно не изменяется. Использование комплекса БТП+ГДК в дозах 100 мг/кг и 200 мг/кг привело к повышению артериального давления и ЧСС ($p \leq 0,05$).

Исследования показателей Мц при введении комплекса БТП+ГДК показали (рис. 1), что при введении дозы 5 мг/кг у животных зарегистрировано повышение амплитуд эндотелиальных ($A_э$, на 13 %, $p \leq 0,05$) и пульсовых колебаний (A_c , на 12 %, $p \leq 0,05$), а также ПМ – на 8 % ($p \leq 0,05$) по отношению к таковым в контрольной группе животных. При повышении дозы комплекса БТП+ГДК до 50 мг/кг происходило значительное увеличение перфузии тканей (на 27 %, $p \leq 0,05$) за счет достоверного увеличения активности всех регуляторных механизмов контроля микроциркуляции: $A_э$ увеличился на 47 % ($p \leq 0,01$), A_n – на 20 % ($p \leq 0,01$), A_m – на 24 % ($p \leq 0,01$), ($p \leq 0,05$), A_c – на 14 %, ($p \leq 0,05$), ПМ на 26 % ($p \leq 0,05$), а A_d снизился на 15 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе животных. Повышение дозы производного до 100 и 200 мг/кг привело к снижению всех показателей Мц, однако данные изменения были не достоверны.

Таблица 1.
Показатели кардиореспираторной системы у крыс при однократном введении аддукта бис(2-пиридил)-3-(1,2,4-триазолил)пропана и 11-гидрокси-1,1-этилидендифосфоновой кислоты в разных концентрациях

Дозы (мг/кг) / группы	Пол (количество особей)	Показатели сердечно-сосудистой системы (M±m) и % от контроля			
		САД	ДАД	ЧСС	ЧД
контроль	Самцы (n=10)	135,7±2,01 100 %	82,4±1,16 100 %	377,4±1,79 100 %	90,66±2,10 100 %
	Самки (n=10)	135,37±1,59 100 %	80,30±0,93 100 %	364,20±1,75 100 %	88,57±1,25 100 %
	Среднее	135,53±1,25 100 %	81,35±0,76 100 %	370,80±1,94 100 %	89,61±1,21 100 %
Э-5	Самцы (n=10)	129,20±3,58 95,2 %	60,13±3,48 72,9 %	347,47±5,28 92,1 % p≤0,05	84,20±1,07 92,9 % p≤0,05
	Самки (n=10)	130,00±4,71 95,9 %	63,20±5,60 78,7 %	353,20±6,15 96,9 % p≤0,05	82,80±1,24 93,48 % p≤0,05
	Среднее	130,20±4,59 96,1 %	61,90±5,9 76,1 %	350,3±5,61 94,5 % p≤0,05	83,50±0,81 92,9 % p≤0,05
Э-50	Самцы (n=10)	123,60±2,14 91,08 % p≤0,05	65,20±2,35 79,1 % p≤0,05	357,80±1,98 94,8 %	82,20±6,20 90,7 %
	Самки (n=10)	125,80±2,48 92,9 % p≤0,05	66,40±2,48 82,7 % p≤0,05	357,00±4,16 98,1 %	82,00±5,82 92,6 %
	Среднее	125,5±1,82 92,6 % p≤0,05	65,8±2,18 80,8 % p≤0,05	357,4±3,34 96,5 %	83,50±5,16 93,2 %
Э-100	Самцы (n=10)	150,00±6,16 110,5 % p≤0,05	104,00±3,06 126,2 % p≤0,05	408,33±4,91 108,2 % p≤0,05	94,67±1,45 104,4 %
	Самки (n=10)	150,67±6,19 111,3 % p≤0,05	103,00±3,21 128,3 % p≤0,05	402,33±2,96 110,5 % p≤0,05	96,00±3,06 108,4 %
	Среднее	150,37±6,03 111 % p≤0,05	103,5±2,98 127,2 % p≤0,05	405,3±3,70 106,9 % p≤0,05	95,17±2,35 106 %
Э-200	Самцы (n=10)	150,67±7,19 111,0 % p≤0,05	103,00±3,21 125,0 % p≤0,05	402,33±2,96 106,6 % p≤0,05	96,00±3,06 105,9 %
	Самки (n=10)	157,67±7,76 116,4 % p≤0,05	112,33±1,45 139,8 % p≤0,05	420,00±2,89 115,3 % p≤0,05	92,67±1,45 104,6 %
	Среднее	154,17±7,87 113,8 % p≤0,05	110,50±1,06 135,8 % p≤0,05	411,17±3,40 110,9 % p≤0,05	94,67±2,52 104,7 %

Примечание: M – среднее арифметическое значение, M±m – ошибка среднего, p – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно контроля;

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – частота дыхания.

Поскольку Аэ синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов [5, 6], то повышение данного показателя свидетельствует об увеличении секреции NO эндотелием и, как следствие, развитии эндотелий-зависимой вазодилатации. Повышение амплитуд колебаний ЛДФ-граммы в нейрогенном диапазоне (Ан), которые связаны с симпатическими адренергическими влияниями на гладкие мышцы артериол и артериоларных участков артериовенулярных анастомозов [5, 6] отражает снижение периферического сопротивления в данных областях микроула, следствием чего является улучшение нутритивного кровотока. Увеличение амплитуд миогенных ритмов (Ам) отражает снижение тонуса прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол [7]. Поскольку известно, что ритмы данного диапазона обусловлены колебаниями концентрации Ca^{2+} через мембраны мышечных клеток [6], следовательно, повышение Ам свидетельствует о снижении тонуса прекапилляров вследствие развития Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации под влиянием исследуемых веществ.

Полученные результаты свидетельствуют, что в дозах 5 и 50 мг/кг происходит дозозависимое повышение перфузии тканей за счет увеличения эндотелий-зависимой вазодилатации, снижения периферического сопротивления, увеличения притока крови в нутритивное микрососудистое русло, улучшения веноулярного оттока.

Выявлены и половые различия реакции микроциркуляции на действие БТП+ГДК. В дозе 100 и 200 мг/кг у самок не происходило достоверных изменений Мц (кроме Ам, который снижался на 38 %, $p \leq 0,05$), в то же время у самцов при введении соединения в дозе 100 мг/кг происходило достоверное снижение всех показателей Мц, а при дозе 200 мг/кг – наоборот, значительное повышение всех исследуемых показателей Мц.

Таким образом, БТП+ГДК при однократном введении в дозах 5 и 50 мг/кг проявляет дозозависимое гипотензивное и вазорелаксирующее действие, отрицательное хронотропное влияние, причем, максимальный эффект достигается при введении дозы 50 мг/кг.

Исходя из этого, на втором этапе исследования было уделено внимание реакциям кардиореспираторной системы на длительное 21-дневное введение данного соединения в дозах 5 и 50 мг/кг.

В ходе 21-кратного ежедневного введения БТП+ГДК установлено (рис. 2), что после однократного введения соединения направленность развития реакции кардиореспираторной системы была идентичной таковой в первой серии экспериментов. В тоже время установлено, что изменения показателей кардиореспираторной системы зависят от дозы и кратности введения соединения. Так, в дозе 5 мг/кг показатели систолического и диастолического артериального давления после 5-ти и 10-кратного введения находились в пределах показателей в контрольной группе, однако после 15-тикратного введения БТП+ГДК наблюдалось достоверное повышение САД и ДАД на 12 % ($p \leq 0,05$) и 33 % ($p \leq 0,05$), а после 21-

кратного введения – на 14,9 % ($p \leq 0,05$) и 14,2 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно таковых в контрольной группе животных. При введении дозы 50 мг/кг достоверное повышение САД и ДАД происходило уже после 10-тикратного введения соединения, а максимальное повышение (на 31 % ($p \leq 0,05$) и 51 % ($p \leq 0,05$)) – после 21-кратного введения соединения.

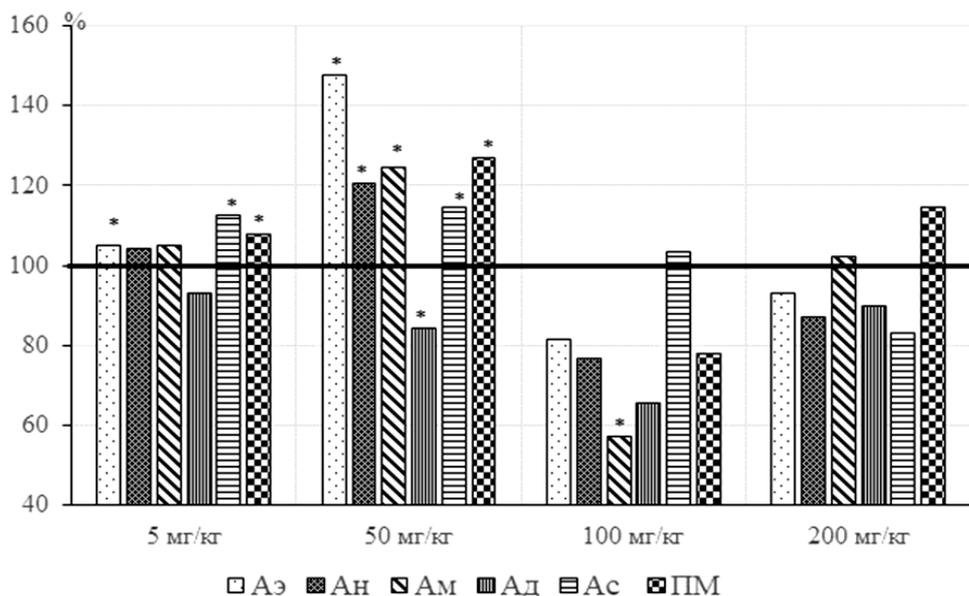


Рис. 1. Показатели микроциркуляции при однократном введении бис(2-пиридил)-3-(1,2,4-триазолил)пропана и 1-гидрокси-1,1-этилидендифосфоновой кислоты в разных концентрациях (в % по отношению к значениям в контрольной группе, принятым за 100 %).

Примечания: * – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно контроля при $p \leq 0,05$; Аэ – амплитуды эндотелиального генеза, АН – амплитуды нейрогенных колебаний, АМ – амплитуды миогенных колебаний, АД – амплитуды дыхательных колебаний, АС – амплитуды пульсовых колебаний, ПМ – показатель перфузии.

Показатели ЧСС (рис. 2) при введении БТП+ГДК в дозе 5 мг/кг достоверного уровня изменений не достигали. После 15-тикратного введения БТП+ГДК в дозе 50 мг/кг ЧСС увеличивалась на 5,8 % ($p \leq 0,05$), а после 21-кратного – на 8,4 % ($p \leq 0,05$) по отношению к таковым в контрольной группе животных.

Частота дыхания у животных при использовании комплекса БТП+ГДК в дозе 5 мг/кг не превышала значение данного показателя в контрольной группе животных, а в дозе 50 мг/кг постепенно увеличивалась и после 21-кратного введения возрастала на 12,3 % ($p \leq 0,05$) по отношению к контрольным значениям.

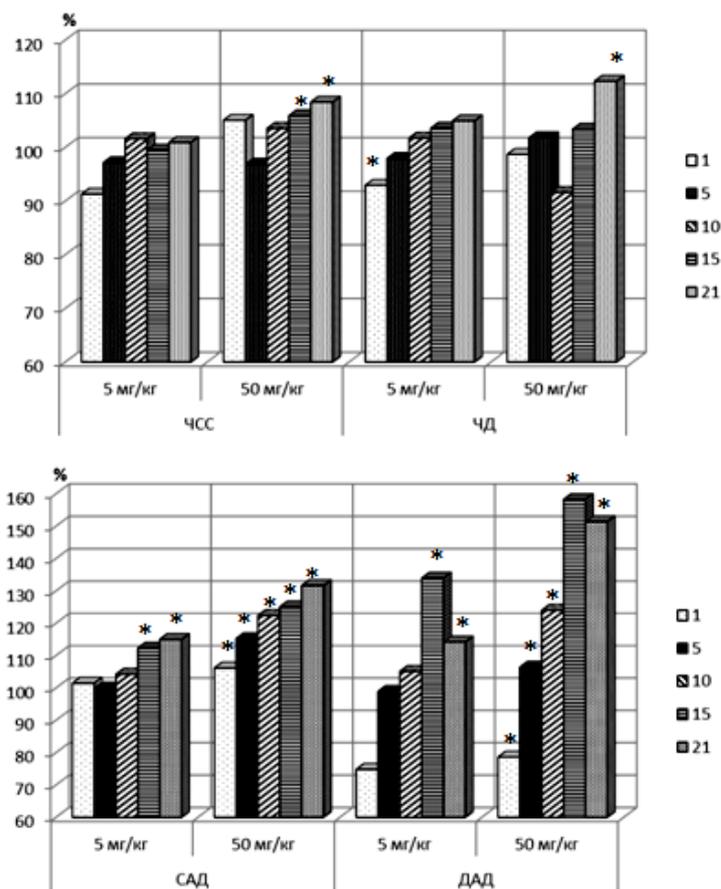


Рис. 2. Показатели кардиореспираторной системы у крыс при длительном введении аддукта бис(2-пиридил)-3-(1,2,4-триазалил)пропана и 11-гидрокси-1,1-этилидендифосфоновой кислоты в дозах 5 и 50 мг/кг в % по отношению к таковым в контрольной группе животных.

Примечания: 1, 5, 10, 15 и 21 – кратность введения тестируемого соединения, остальные сокращения те же, что в табл. 1.

Таким образом, при длительном введении (в отличие от однократного) БТП+ГДК демонстрирует гипертензивное действие и положительное хронотропное действие, наступление которого зависит от дозы и кратности введения соединения: при введении БТП+ГДК в дозе 5 мг/кг данный эффект наступает после 15-тикратного, а в дозе 50 мг/кг – после 10-тикратного введения.

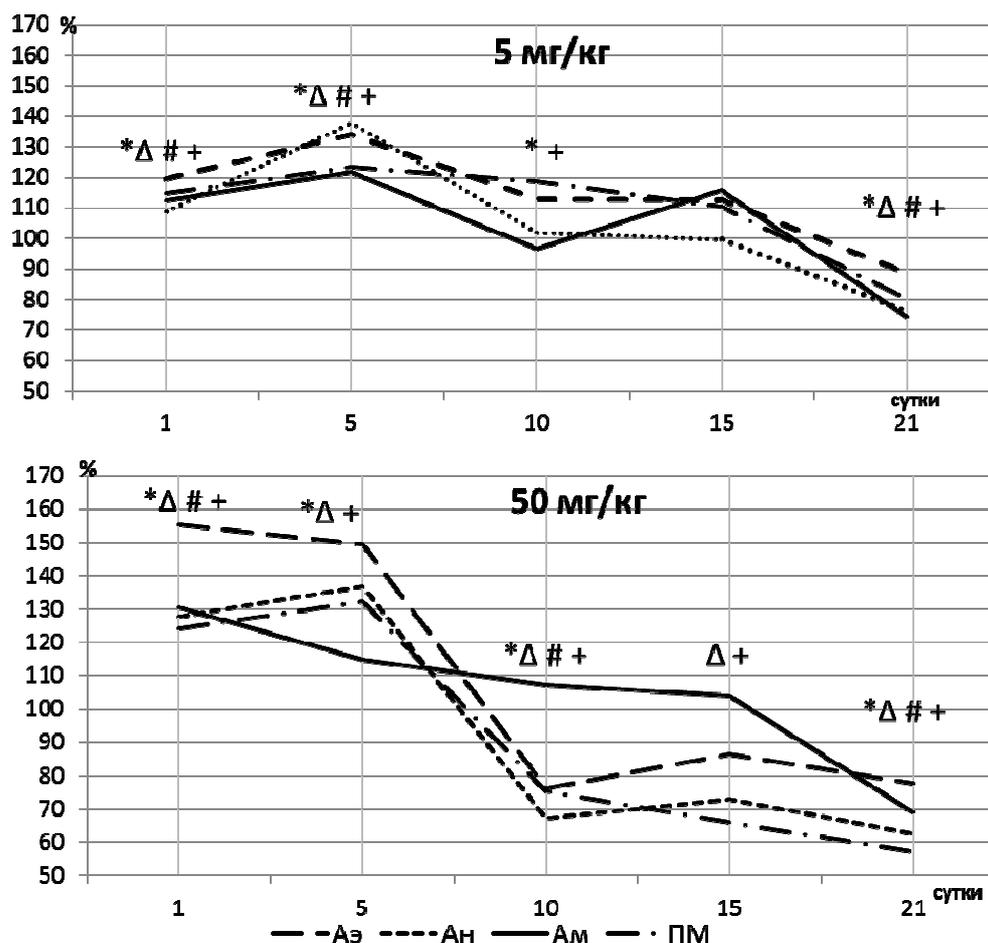


Рис. 3. Показатели микроциркуляции у крыс при действии БТП+ГДК в концентрациях 5 и 50 мг/кг (в % по отношению к таковым в контрольной группе животных).

Примечания: * – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни Аз – амплитуд эндотелиального генеза, Δ – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни Ан – амплитуд нейрогенных колебаний, # – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни Ам – амплитуд миогенных колебаний, + – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни ПМ – показателя перфузии.

Исследования процессов Мц показали (рис. 3), что при введении БТП+ГДК в дозе 5 мг/кг максимальное повышение показателей Мц зарегистрировано после 5-тикратного введения, о чем свидетельствовало повышение Аз на 33 % ($p \leq 0,05$), Ан – на 37 % ($p \leq 0,01$), Ам – на 21 % ($p \leq 0,01$), ПМ на 23 % ($p \leq 0,05$) по отношению к таковым в контрольной группе животных. После 10-тикратного введения выраженность вазодилатации снижалась: ПМ превышал таковые в контрольной группе животных на 18,7 % ($p \leq 0,01$), а Аз – на 12,8 % ($p \leq 0,01$). При повышении

кратности введения БТП+ГДК эффективность его действия снижалась и после 10- и 15-тикратного не достигала уровня значимости, а после 21-кратного введения наблюдалось развитие вазоконстрикции, о чем свидетельствовало снижение Аэ на 11,4 % ($p \leq 0,01$), Ан – на 24 % ($p \leq 0,01$), Ам – на 26 % ($p \leq 0,01$), ПМ на 20 % ($p \leq 0,05$) по отношению к таковым в контрольной группе животных.

При введении комплекса БТП+ГДК в дозе 50 мг/кг максимальное увеличение показателей перфузии тканей регистрировалось после 5-тикратного введения соединения: Аэ увеличился на 49 % ($p \leq 0,01$), Ан – на 36 % ($p \leq 0,01$), Ам – на 24 % ($p \leq 0,01$), ПМ – на 32,4 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с таковыми показателями в контрольной группе животных. Однако уже после 10-тикратного введения БТП+ГДК наблюдалось незначительное снижение показателей Мц, которое достигало значимого уровня после 15 введения БТП+ГДК, а после 21-кратного введения интегральный показатель перфузии тканей составил 57,2 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с таковым в контрольной группе животных.

Следовательно, при длительном введении доз 5 и 50 мг/кг комплекса БТП+ГДК у животных наблюдалось постепенное снижение амплитуд всех ритмов Мц. Изменения показателей Мц более выражены при введении БТП+ГДК в дозе 50 мг/кг, поскольку вазодилатация, наблюдающаяся после 5-тикратного введения, сменялась вазоконстрикцией, наступающей после 15-тикратного введения.

Таким образом, реакция Мц на длительное введение БТП+ГДК выражалась в постепенном развитии вазоконстрикции за счет снижения метаболической активности эндотелия, увеличения периферического сопротивления и уменьшения притока крови в нутритивное микрососудистое русло. Скорость и выраженность развития вазоконстрикции напрямую зависела от дозы введения соединения: при применении дозы 50 мг/кг вазоконстрикция регистрировалась после 10-тикратного введения, а после 21-кратного перфузия тканей составляла 57,3 % от контрольных значений, а применение дозы 5 мг/кг сопровождалось менее выраженной вазоконстрикцией, развивающейся после 21-кратного введения БТП+ГДК.

Можно заключить, что эффекты комплекса БТП+ГДК при длительном введении меняют знак реакции кардиореспираторной системы организма на противоположный: гипотензивное и вазорелаксирующее действие, отрицательное хронотропное действие соединения при однократном его применении модифицируется в гипертензивное, вазоконстрикторное и положительное хронотропное. Поскольку данные эффекты характерны для высоких (100–200 мг/кг), близких к токсическим дозам БТП+ГДК (при однократном введении), можно предположить, что данное соединение способно накапливаться в организме и оказывать токсическое действие.

В целом, БТП+ГДК обладает противоишемическим (антиангинальным) эффектом, максимально выраженном при однократном применении в дозе 50 мг/кг и при более длительном (5-тикратном) – в дозе 5 мг/кг. БТП+ГДК проявляет выраженные вазорелаксирующие (противоишемические, антиангинальные) свойства, которые в сочетании с незначительным кардиотоническим и гипотензивным действием создают предпосылки для дальнейшего изучения этих

свойств БТП+ГДК в различных моделях патологии сердечно-сосудистой системы (например, ишемии, гипертензии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. БТП+ГДК при однократном введении в дозах 5 и 50 мг/кг проявляет дозозависимое гипотензивное и вазорелаксирующее действие, отрицательное хронотропное влияние, причем, максимальный эффект достигается при введении дозы 50 мг/кг.
2. При однократном введении БТП+ГДК в дозах 5 и 50 мг/кг происходит дозозависимое повышение перфузии тканей за счет увеличения эндотелий-зависимой вазодилатации, снижения периферического сопротивления, увеличения притока крови в нутритивное микрососудистое русло, улучшения веноулярного оттока.
3. При длительном введении (в отличие от однократного) БТП+ГДК демонстрирует гипертензивное и положительное хронотропное действие, наступление которого зависит от дозы и кратности введения соединения: при введении БТП+ГДК в дозе 5 мг/кг данный эффект наступает после 15-тикратного, а в дозе 50 мг/кг – после 10-тикратного введения.
4. Реакция микроциркуляции на длительное введение БТП+ГДК выражалась в постепенном развитии вазоконстрикции за счет снижения метаболической активности эндотелия, увеличения периферического сопротивления и уменьшения притока крови в нутритивное микрососудистое русло, причем скорость и выраженность развития вазоконстрикции напрямую зависела от дозы введения соединения.
5. Эффекты комплекса БТП+ГДК при длительном введении меняют знак реакции кардиореспираторной системы организма на противоположный: гипотензивное и вазорелаксирующее действие, отрицательное хронотропное действие соединения при однократном его применении модифицируется в гипертензивное, вазоконстрикторное и положительное хронотропное.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ No 18-13-00024 «Координационные соединения дифосфонатов металлов со спейсерированными 1,2,4-триазолами как основа новых гибридных материалов и лекарственных препаратов» на экспериментальном оборудовании центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврической академии (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Список литературы

1. Черетаев И. В. Влияние 1-гидрокси-1,1-этилиден-дифосфоновой кислоты и бис(2-пиридил-1,2,4-триазолил-3)пропана на болевую чувствительность самок крыс / И. В. Черетаев, Е. Н. Чуян, М. Ю. Раваева, В. Ф. Шульгин // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. – № 7 (85), Ч. 1. – С. 92–97. doi: 10.23670/IRJ.2019.85.7.018.

2. Черетаев И. В. Влияние бис(2-пиридил)-3-(1,2,4-триазолил)пропана на болевую чувствительность самцов и самок крыс / И. В. Черетаев, Е. Н. Чуян, М. Ю. Раваева, В. Ф. Шульгин // Сборник научных трудов VI Съезда биофизиков России: в 2 т., Т. 2. – Краснодар: Полиграфическое объединение «Плехановец», 2019 – С. 85–86. doi: 10.31429/SbR6.2019.001
3. Чуян Е. Н. Показатели кардиореспираторной системы крыс при действии 1-гидроксиэтан-1,1-дифосфоновой кислоты / Е. Н. Чуян, М. Ю. Раваева, А. И. Придатко, И. В. Черетаев, В. Ф. Шульгин // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология, химия. – 2019. – Т. 5 (71), № 1. – С. 179–192.
4. Чуян Е. Н. Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ. / Е. Н. Чуян, Н. А. Темурьянц, О. Б. Москвичук : монография. – Симферополь: ЧП «Эльиньо», 2003. – 448 с.
5. Козлов В. И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии / Козлов В. И., Мач Э. С., Литвин Ф. Б., Терман О. А., Сидоров В. В. // Пособие для врачей. – 2001. – 22 с.
6. Крупаткин А. И. Пульсовые и дыхательные осцилляции кровотока в микроциркуляторном русле кожи / А. И. Крупаткин // Физиология человека. – 2008. – 34(3). – С. 70.
7. Stefanovska A. Physics of the human cardiovascular system / A. Stefanovska, M. Bracic // Contemporary Physics. – 1999. – 40 (1). – P. 31.

**INDICATORS OF THE RAT CARDIORESPIRATORY SYSTEM UNDER THE
ACTION OF THE SPACER COMPLEX
BIS(2-PYRIDYL)-3-(1,2,4-TRIAZOLYL)PROPANE
AND 11-HYDROXY-1,1-ETHYLIDENDIPHOSPHONIC ACID**

Ravaeva M. Yu., Chuyan E. N., Cheretaev I. V., Pridatko A. I., Shulgin V. F.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia
E-mail: ravaevam@yandex.ru*

The reaction of the cardiorespiratory system of rats to the introduction of a spacer complex bis(2-pyridyl)-3-(1,2,4-triazolyl)propane and 11-hydroxy-1,1-ethylidendiphosphonic acid (BTP+GDK) was investigated. It was established that BTP + GDK with a single administration at doses of 5 and 50 mg/kg exhibits dose-dependent hypotensive and vasorelaxing effect, negative chronotropic effect. The maximum effect is achieved with a dose of 50 mg/kg. With a single administration of BTP+GDK at doses of 5 and 50 mg/kg, a dose-dependent increase in tissue perfusion occurs due to an increase in endothelium-dependent vasodilation, a decrease in peripheral resistance, an increase in blood flow to the nutritive microvascular bed, and an improvement in venular outflow. With long-term administration of BTP + GDK shows hypertensive and positive chronotropic effect, the onset of which depends on the dose and multiplicity of the compound: with the introduction of BTP + GDK at a dose of 5 mg / kg, this effect occurs after 15-fold, and at a dose of 50 mg/kg-after 10-fold administration. The reaction of microcirculation to prolonged administration of BTP + GDK was expressed in the gradual development of vasoconstriction by reducing the metabolic activity of the endothelium, increasing peripheral resistance and reducing blood flow to the nutritive microvascular bed, and the speed and severity of vasoconstriction directly depended on the dose of the compound. The effects of the BTP+GDK complex with prolonged administration change

the sign of the reaction of the cardiorespiratory system of the body to the opposite: hypotensive and vasorelaxing action, the negative chronotropic action of the compound with its single application is modified into hypertensive, vasoconstrictor and positive chronotropic.

Keywords: screening, 1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid, cardiorespiratory system, heart rate, respiratory rate, blood pressure, microcirculation indicators.

References

1. Cheretaev I. V., Chuyan E. N., Ravaeva M. Yu., Shulgin V. F. Influence of 1-hydroxy-1,1-ethylidene-diphosphonic acid and bis (2-pyridyl-1,2,4-triazolyl-3)propane on pain sensitivity of female rats, *international scientific research journal*, **7 (85)**, 92 (2019).
2. Cheretaev I. V., Chuyan E. N., Ravaeva M. Yu., Shulgin V. F. Influence of bis (2-pyridyl) - 3-(1,2,4-triazolyl)propane on pain sensitivity of male and female rats, *Proceedings of the VI Congress of biophysicists of Russia: in 2 vols*, 85-86 p. (2019).
3. Chuyan E. N., Temur'yants N. A., Moskovchuk O. B. *Fiziologicheskiye mekhanizmy biologicheskikh effektov nizkointensivnogo EMI KVCH*, monografiya, 448 p (CHP «El'in'o», Simferopol', 2003).
4. Chuyan E. N., Ravaeva M. Yu., Pridatko A. I., Cheretaev I. V., Shulgin V. F. Indicators of the rat cardiorespiratory system under the action of 1-hydroxyethane-1,1-diphosphonic acid, *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky. "Biology, Chemistry"*, **5 (71)**, 179 (2019).
5. Kozlov V. I., Mach E. S., Litvin F. B., Terman O. A., Sidorov V. V. Metod lazernoy dopplerovskoy floumetrii, *Manual for doctors*, 22 p. (2001).
6. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system, *Contemporary Physics*, **40 (1)**, 31 p. (1999).
7. Krupatkin A. I. Pul'sovyye i dykhatel'nyye ostsillyatsii krovotoka v mikrotsirkulyatornom rusle kozhi, *Fiziologiya cheloveka*, **34(3)**, 70 p. (2008).