

DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-55-61

УДК 612.353:616.153.478.6:615.356:547.854.9  
03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология  
© Коллектив авторов, 2021



## Кровеносное микроциркуляторное русло печени при гипергомоцистеинемии и введении таутомерных форм оротовой кислоты

Н. Н. Чучкова<sup>1\*</sup>, К. А. Пазиненко<sup>1</sup>, М. В. Сметанина<sup>1</sup>, О. А. Пазиненко<sup>1</sup>,  
К. Э. Пантелеев<sup>1</sup>, В. М. Чучков<sup>2</sup>, Н. В. Кормилиная<sup>1</sup>, О. М. Канунникова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия

<sup>3</sup>ФГБУН УдмФИЦ УрО РАН «Научный центр металлургической физики и материаловедения», Ижевск, Россия

**Цель** исследования – провести анализ микрососудистого русла печени при введении таутомерных форм оротовой кислоты на фоне метионин-индуцированной патологии печени для оценки эффективности применения модифицированных препаратов и возможности их клинического использования.

**Материал и методы.** Работа проведена на белых беспородных крысах (n=30), которым формировали метионин-обусловленную гипергомоцистеинемию введением в пищу метионина в течение 4 недель в дозе 0.15 г / 100 г массы тела. Экспериментальных животных делили на 4 группы: 1 – получала оротовую кислоту (ОА – Orotic acid, Калия оротат, ОАО АВВА РУС, Россия) в исходной форме (оксо-таутомер), 2-я – получала гидрокси-таутомер ОА после механомодификации в течение 1 часа, 3-я – получала дигидрокси-таутомер ОА после механомодификации в течение 6 часов. На гистологических препаратах печени оценивали площадь гепатоцитов; диаметр и площадь центральной вены, междольковой вены и артерии, желчного протока; рассчитывали коэффициент Визотто.

**Результаты.** Морфометрические данные анализа микрососудистого кровеносного русла печени при метионин-обусловленной гипергомоцистеинемии свидетельствуют об общем увеличении диаметра и площади, изменения затрагивают как системы притока, так и оттока крови на органном уровне. Введение ОА оказывает нормализующий эффект на сосудистое русло печени, однако результат от воздействия неодинаков: наиболее выраженным действием обладает гидрокси-таутомерная форма препарата, что объясняется изменением дисперсности препарата (без изменения кристаллической решетки), увеличением скорости растворения в воде и водных растворах, повышением числа функционально активных групп в гетероцикле гидрокси-формы ОА. Таким образом, наибольшую эффективность в отношении гипергомоцистеинемической вазодилатации микрососудов кровеносного русла печени проявляет гидрокси-таутомер оротовой кислоты, что предполагает целесообразность дальнейшего ее изучения в условиях клинической апробации.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия, печень, кровеносное микрососудистое русло, оротовая кислота, таутомерные формы оротовой кислоты, механомодифицированные препараты.

### Microcirculatory Liver Bloodstream in Hyperhomocysteinemia and Administration of Tautomeric Forms of Orotic Acid

© N.N. Chuchkova<sup>1\*</sup>, K.A. Pazinenko<sup>1</sup>, M.V. Smetanina<sup>1</sup>, O.A. Pazinenko<sup>1</sup>, K.E. Panteleev<sup>1</sup>, V.M. Chuchkov<sup>2</sup>,  
N.V. Kormilina<sup>1</sup>, O.M. Kanunnikova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup>Udmurt State University, Izhevsk, Russia

<sup>3</sup>Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy «Scientific center of metallurgical physics and materials science», Izhevsk, Russia

**The aim** of the study was to analyze the microvasculature of the liver in administration of tautomeric forms of orotic acid for a methionine-induced liver pathology to assess the efficacy of the modified drugs and the potential of their clinical use.

**Material and methods.** The study included 30 white outbred rats, that were simulated methionine-induced hyperhomocysteinemia by the administration of methionine, dosage 0.15 g/100 g of the body weight, via food during 4 weeks. Animals with hyperhomocysteinemia were divided into 4 groups: animals of group 1 received orotic acid (OA) in the initial form (oxo-tautomer), animals of group 2 received hydroxy-tautomer OA after mechanomodification for 1 hour, animals of group 3 received dihydroxy-tautomer OA after mechanomodification for 6 hours. Histological preparations of the liver were used to evaluate the area of hepatocytes; diameters and areas of the central vein, the interlobular vein and artery, the bile duct, and the Visotto coefficient were calculated.

**Results.** Morphometric data of the hepatic microvascular bloodstream with simulated hyperhomocysteinemia evidenced a general increase in the diameter and area of blood vessels, changes affected the system of blood inflow and outflow at the organ level. Administration of OA had a normalizing effect on the liver bloodflow, but the effects were different: the most pronounced effect was detected in administration of the hydroxy-form of the preparation, this can be explained by a modification in the dispersion of the preparation (without changing the

crystal lattice), an increase in the rate of dissolution in water and aqueous solutions, an increase in the number of functionally active groups in the heterocycle of the hydroxy-form of OA. Thus, the hydroxy-tautomer of orotic acid had the greatest efficacy relating to vasodilation of microvessels of the liver bloodstream in hyperhomocysteinemia; the fact suggesting feasibility of its further study in the clinical environment.

**Key words:** hyperhomocysteinemia, liver, bloodflow, orotic acid, tautomeric forms of orotic acid, mechanomodified preparations.

**\*Автор для переписки:**

Чучкова Наталья Николаевна  
Ижевская государственная медицинская академия, ул.  
Коммунаров, 281, Ижевск, 426034, Российская Федерация

**\*Corresponding author:**

Natal'ya Chuchkova  
Izhevsk State Medical Academy, ul. Kommunarov, 281,  
Izhevsk, 426034, Russian Federation

E-mail: mig05@inbox.ru

## Введение

Печень играет ключевую роль в метаболизме метионина и гомоцистеина [15, 18]. Изменение режима питания (потребление продуктов, богатых метионином), прием ряда лекарственных препаратов (например, в спорте, бодибилдинге) приводят к изменению состояния печеночной ткани, следствием которых является повышение уровня гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия, ГГЦ). Состояние печени во многом определяет метаболизм ферментов, связанных с преобразованием метионина и гомоцистеина. Основные исследования, обозначающие взаимосвязь повышенного уровня гомоцистеина и сосудистой патологии касаются, главным образом, кровеносного русла сердечно-сосудистой системы [10, 12, 13], головного мозга [9]. В настоящее время большое внимание начинают уделять изменениям регионального кровообращения [20].

Для профилактики состояния ГГЦ и связанной с ней патологии предлагаются различные, в том числе вновь разработанные лекарственные средства [16]. Оротовая кислота (Orotic acid (OA), калия оротат) является известным препаратом с анаболическими свойствами, показаниями к применению которой является патология печени. Ее недостатком является низкая всасываемость из желудочно-кишечного тракта, которая составляет не более 10%. OA имеет несколько таутомерных форм, которые отличаются по ряду физико-химических свойств, наличие функциональных групп в молекуле, что дает различный фармакологический эффект. Способом получения таутомерных форм является метод механоактивации (механомодификации) [1, 11]. В ряде работ [7–8] показано, что механомодифицированная форма магния оротата, полученная механообработкой исходного препарата «Магнерот», обладает большей биологической активностью при воздействии как на изолированные клетки, так и при введении в организм экспериментальных животных.

Цель исследования: провести анализ микрососудистого русла печени при введении таутомерных форм оротовой кислоты на фоне

метионин-индуцированной патологии печени для оценки эффективности применения механомодифицированных препаратов и возможности их клинического использования.

## Материал и методы исследования

Работа проведена на белых крысах *Rattus norvegicus* Berk обоего пола  $n=30$  с массой тела 200–220 г. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (аппликационный № 656). Животные содержались в стандартных условиях вивария, при естественном-искусственном освещении. Эксперименты проводились в осенний период (октябрь–ноябрь), во второй половине дня. Группа интактных крыс включала 6 особей, находящихся на стандартном питании экструдированным кормом со свободным доступом к воде, 24 особям для формирования гипергомоцистеинемии с кормом вводили пищевую добавку DL-метионин (DL-метионин кормовой 99%, Бельгия) из расчета 0.15 г/100 г массы тела в течение 4 недель. Уровень гомоцистеина в крови животных определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы AxisSheld (Великобритания). Через 4 недели животных с метионин-спровоцированной гипергомоцистеинемией (метГГЦ) разделяли на группы: 1-я группа ( $n=6$ ) являлась независимым контролем, животные препарат не получали, 2-я группа ( $n=6$ ) перорально получала исходный препарат оротовой кислоты, оксо-таутомер (OA-1) (Калия оротат (ОАО АВВА РУС, Россия); 3-я группа ( $n=6$ ) получала гидрокси-таутомер, полученный после механомодификации в течение 1 часа (OA-2); 4-я группа ( $n=6$ ) животных получала дигидрокси-таутомер, полученный после механомодификации в течение 6 часов (OA-3). Длительность курса введения препаратов составила 3 недели, доза препарата – 5 мг/кг массы тела, что соответствует применяемой в клинике дозировке лекарства. Механомодифицированные образцы калия оротата были получены на шаровой планетарной мельнице АГО-2 в лаборатории Удмуртского ФИЦ УрО РАН (директор УдмФИЦ УрО РАН – Альес М.Ю.).

Животных содержали с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Министрства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984 г.) и Межгосударственного стандарта «Руководство

Таблица 1

**Морфометрические показатели кровеносного микрососудистого русла печени контрольных и экспериментальных животных с гипергомоцистеинемией**

Контрольные показатели		
Вид	Интервальные значения	Средний показатель (M±m)
Диаметры сосудов, мкм		
центральная вена	63.39–80.28	72.9±2.04
междольковая вена	26.69–42.88	35.42±1.86
междольковая артерия	25.85–40.65	32.97±2.13
желчный проток	9.23–19.70	13.44±1.23
Площади сосудов (мкм <sup>2</sup> )		
центральная вена	3033.69–5082.69	4202.96±215.69
междольковая вена	612.69–1431.20	1009.91±104.28
междольковая артерия	528.96–1298.46	886.13±111.10
желчный проток	68.24–308.37	152.50±27.88
Общая S синусоидов в 100 мкм <sup>2</sup>	-	1617.96±65.56
Площадь гепатоцитов, приходящихся на 100 мкм <sup>2</sup>	169605.85±110.4	169605.85±110.4
Коэффициент Визотто		0.010±0.008
Метионин-индуцированная гипергомоцистеинемия		
Диаметры сосудов, мкм		
центральная вена	93.68–227.53	165.3±11.66**
междольковая вена	29.1–76.21	49.53±3.78*
междольковая артерия	43.29–93.46	60.89±3.64**
желчный проток	10.76–32.31	18.33±1.55*
Площади сосудов (мкм <sup>2</sup> )		
центральная вена	7667.04–56367.33	23499.51±3264.01**
междольковая вена	406.34–4563.13	2139.91±296.94*
междольковая артерия	1472.23–6395.30	3109.56±375.53**
желчный проток	110.8–831.25	299.61±52.72*
Общая S синусоидов в 100 мкм <sup>2</sup>	-	3099.43±111.23*
Площадь гепатоцитов, приходящихся на 100 мкм <sup>2</sup>	-	68354.16±112.8*
Коэффициент Визотто		0.045±0.01

Примечание: различия достоверны в сравнении с экспериментальной группой крыс с метионин-индуцированной гипергомоцистеинемией: \* – при  $p < 0.05$ ; \*\* – при  $p < 0.01$ .

по содержанию и уходу за лабораторными животными (2016). После эвтаназии животных эфирным наркозом, печень извлекали, фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафиновую среду Histomix, готовили серийные срезы органа, окрашивали гематоксилином и эозином. При увеличении в 400 и 1000 крат оценивали гистоструктурные особенности органа, проводили морфометрический расчет следующих параметров: количества гепатоцитов, средней площади гепатоцита, общей площади гепатоцитов, приходящихся на 100 мкм<sup>2</sup>; диаметра (Ø, мкм) и площади (S, мкм<sup>2</sup>): центральной вены (S<sub>цв</sub>), междольковой вены (S<sub>мв</sub>), междольковой артерии (S<sub>ма</sub>), междолькового желчного протока (S<sub>жп</sub>), совокупную площадь синусоидов в 100 мкм<sup>2</sup> (S<sub>с</sub>/100 мкм<sup>2</sup>), рассчитывали коэффициент Визотто [13]. Морфометрии подвергали каждый 10-й срез, на котором проводили подсчет в 6 полях зрения, выбранных случайным движением объектива. Данные переводили на 100 мкм<sup>2</sup>.

В работе использовался статистический метод с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m). Результаты исследования были проверены на нормальность рас-

пределения с использованием критерия Shapiro-Wilk's. Данные при сравнении показателей групп анализировали с помощью многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) с использованием программного обеспечения SPSS. Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

**Результаты и их обсуждение**

Введение метионина в течение 4 недель приводило к формированию устойчивой гипергомоцистеинемии: у экспериментальных животных уровень гомоцистеина составлял  $28.9 \pm 2.65$  мкмоль/л vs интактных крыс –  $8.5 \pm 0.6$  мкмоль/л, нарушению маркерных ферментов печени [5].

В печени экспериментальных животных на фоне сформированной метГТЦ отмечались выраженные изменения кровеносного микрососудистого русла. У таких крыс отмечалось расширение сосудов (табл. 1, рис. 1, 2), выявлялись лимфоцитарные очаги, дистрофия отдельных гепатоцитов. Отмечалось как опустошение, так и полнокровие венозных сосудов, что сопровождалось формированием

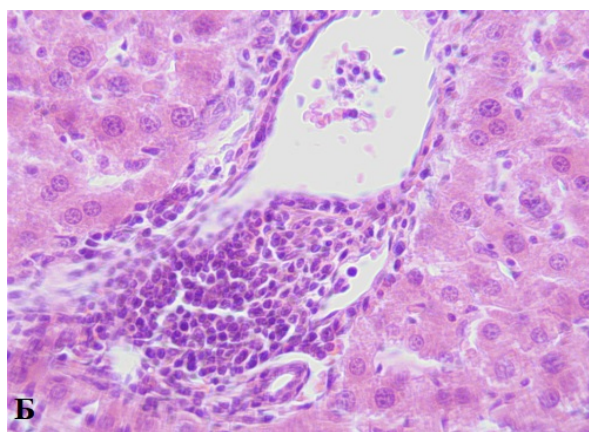
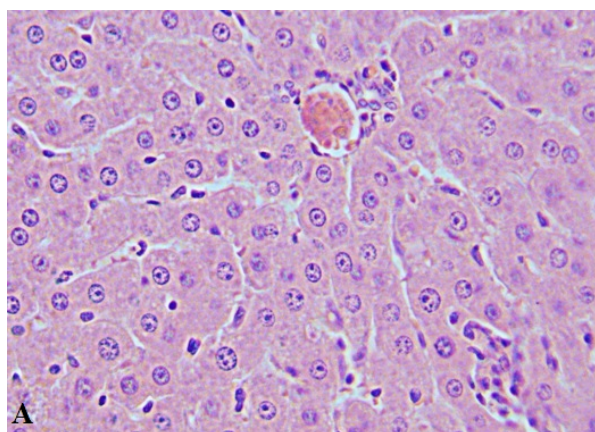


Рис. 1. А – печень контрольных животных; Б – при гипергомоцистеинемии. Расширение сосудов печеночной триады. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40; ок. 10.

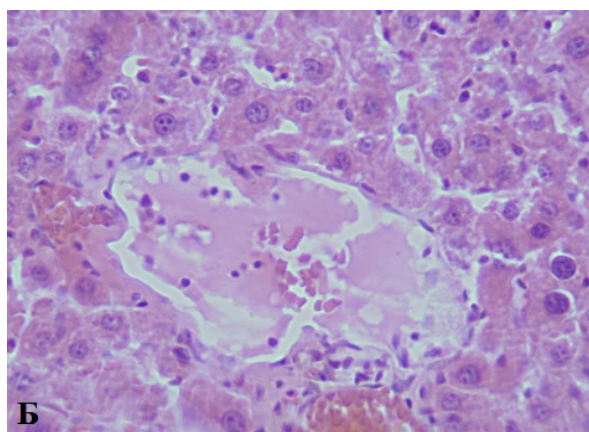
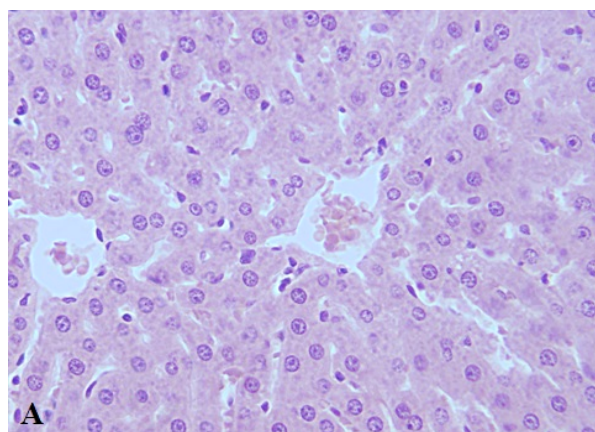


Рис. 2. Центральная вена. А – контроль; Б – гипергомоцистеинемия. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40; ок. 10.

сладж-феномена. При метГГЦ значительно увеличивались как диаметр, так и площадь сосудов. Так, диаметр центральной вены (ЦВ) увеличивался в 2.27 раза, междольковой артерии (МА) – в 1.85 раза ( $p < 0.05$ ). Площадь ЦВ возрастала в 5.59 ( $p < 0.01$ ), междольковой вены (МВ) – в 2.21 ( $p < 0.05$ ), МА – в 3.51 раза ( $p < 0.01$ ). Изменялся также диаметр желчного протока (увеличение составляло 36.38% от нормы, ( $p < 0.01$ )) и его площадь (возрастала в 1.96 раза ( $p < 0.05$ )). Наблюдалась выраженная синусоидальная дилатация: общая площадь синусоидов, приходящихся на 100 мкм<sup>2</sup> площади среза, увеличивалась в 1.92 раза ( $p < 0.05$ ). Однако внутри печеночных долек отмечалось чередование участков расширенных синусоидных капилляров с участками их спазмирования.

При метГГЦ в 4.5 раза (с  $0.010 \pm 0.008$  в контроле до  $0.045 \pm 0.01$  – в опытной группе) повышался коэффициент Визотто (площадь синусоидов/площадь гепатоцитов [21]). Это могло быть связано как со снижением общей площади гепатоцитов, приходящихся на 100 мкм<sup>2</sup>, так и с расширением синусоидного русла, что, в совокупности с расширением Сцв, могло свидетельствовать о дисбалансе системы оттока и притока крови к органу.

Таким образом, сформированная в эксперименте гипергомоцистеинемия приводит у

лабораторных животных к выраженному изменению печеночных кровеносных микрососудов, преобладающим морфологическим вариантом является их дилатация.

Введение животным препаратов оротовой кислоты приводит к снижению в сравнении с данными экспериментальной группы с гипергомоцистеинемией исследованных параметров микрососудистого русла в экспериментальных группах с введением таутомерных форм оротовой кислоты (табл. 2).

Проведенный многофакторный анализ (MANOVA) выявил статистически значимые различия в площади сосудов в зависимости от группы:  $F(16.280) = 4.203$ ,  $p < 0.0001$ ; След Пиллаи = 0.775, частичная эта-квадрат = 0.194. Принадлежность к группе оказывала статистически значимое влияние на площадь междольковых артерий  $F(4.70) = 19.210$ ,  $p < 0.0001$ ; частичная эта-квадрат = 0.523, междольковых вен  $F(4.70) = 7.645$ ,  $p < 0.0001$ ; частичная эта-квадрат = 0.304, желчных протоков  $F(4.70) = 5.330$ ,  $p < 0.001$ ; частичная эта-квадрат = 0.233, центральных вен  $F(4.70) = 16.878$ ,  $p < 0.0001$ ; частичная эта-квадрат = 0.491.

Так, диаметры сосудов уменьшались в сравнении с экспериментальной группой метГГЦ у всех групп животных, независимо от формы таутомера, который им вводился.



Таблица 2

**Морфометрические показатели кровеносного микроциркуляторного русла печени при введении таутомерных форм оротовой кислоты**

Параметры		Введение таутомеров оротовой кислоты		
		ОА-1	ОА-2	ОА-3
центральная вена	Ø	87.78±6.9*	78.92±5.32*	63.55±7.47* #
	S	6800.13±1104.31*	5314.55±730.37*	3566.79±999.77* #
междольковая вена	Ø	37.56±1.89*	34.34±1.63*	32.08±2.5*
	S	1161.45±105.52*	956.03±87.3*	852.58±133.2* #
междольковая артерия	Ø	39.51±2.13*	34.23±1.36* #	28.18±1.19* #
	S	1262.27±101.04	946.11±71.8* #	644.84±53.35 #
желчный проток	Ø	13.19±0.73*	13.06±0.66*	12.7±0.65*
	S	144.45±14.82*	140.72±14.37*	131.64±13.43*
Общая S синусоидов в 100 мкм <sup>2</sup>		2642.89±78.64*	1525.28±64.32* #	1372.58±65.52* #
Общая S гепатоцитов (на 100 мкм <sup>2</sup> )		73200.39±118.7*	90186.31±125.4* #	62901.3±112.53* #
Коэффициент Визотто		0.036±0.01*	0.017±0.006* #	0.022±0.006* #

Примечание: \* – различия статистически значимы в сравнении с данными экспериментальной группы крыс с метионин-индуцированной гипергомоцистеинемией,  $p < 0.05$ ; # – различия статистически значимы в сравнении с данными экспериментальной группы крыс с введением исходной формы оротовой кислоты,  $p < 0.05$ . Ø – диаметр, мкм; S – площадь сосудов, мкм<sup>2</sup>.

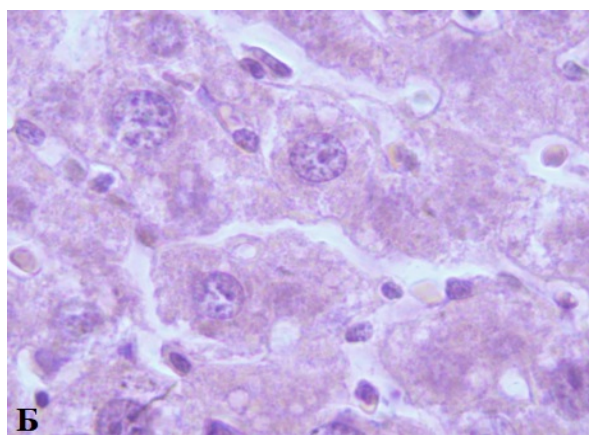
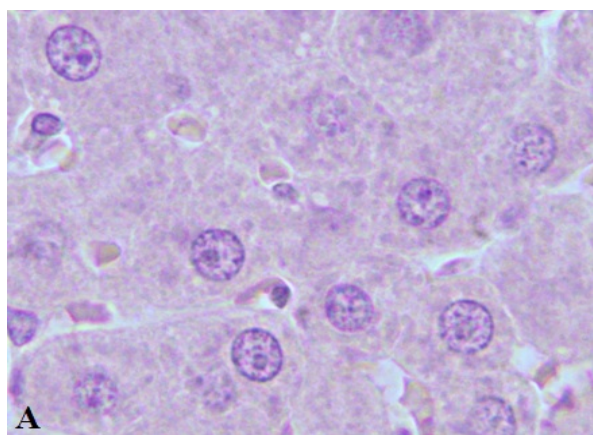


Рис. 3. Синусоидные капилляры печени. А – контроль, Б – гипергомоцистеинемия. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 100; ок. 10.

Однако сравнимы с показателями контрольных животных во всех группах только показатели диаметров междольковой вены и желчного протока. Диаметр ЦВ и междольковой артерии приближался к данным контрольных животных только в группе с введением ОА-2 (табл. 1, 2).

Площадь ЦВ достоверно снижалась в сравнении с метГГЦ в группах: с ОА-1 в 3.46 раза, с введением ОА-2 – в 4.42 раза, в группе с ОА-3 – в 6.59 раз ( $p < 0.05$ ), но данные, тем не менее, во всех группах оставались выше контрольных значений. Например, в группе с введением исходной формы ОА, в сравнении с данными контроля, площадь ЦВ оставалась выше на 61.18% ( $p < 0.05$ ). Площадь междольковой артерии при введении ОА-1 также снижалась в сравнении с группой метГГЦ, но не достигала данных контрольных показателей, оставаясь выше на 25% ( $p < 0.05$ ). В группе животных, получавших дигидроксиформу оротовой кислоты, полученную механической обработкой исходного препарата в течение

6 часов, наблюдались тенденции к снижению показателей ниже контрольных уровней в системе притока крови (междольковая вена и артерия), площади синусоидов. Особенно это касается МВ, площадь которой была снижена в сравнении с данными интактного контроля на 37.4% ( $p < 0.05$ ). Совокупная площадь синусоидов и коэффициент Визотто оставались повышенными в сравнении с данными контроля в группе с введением исходного препарата, наиболее близки к исходному контролю были показатели в группе с ОА-2 (табл. 1, 2).

Таким образом, анализ полученных данных позволяет констатировать, что показатели микрососудистого кровеносного русла печени были наиболее близки к показателям контрольных крыс у животных, получавших гидрокси-таутомер ОА (длительность механомодификации 1 час). В целом, эффективность действия таутомеров оротовой кислоты при лечении гомоцистеин-индуцированного поражения печени составляла следующую последовательность: ОА-2 (гидрокси-таутомер)

> ОА-1 (оксо-таутомер) > ОА-3 (дигидрокси-таутомер).

### Заключение

Полученные нами морфометрические данные анализа микрососудистого кровеносного русла печени при сформированной метГГЦ свидетельствуют об общем увеличении диаметра и площади сосудов, при этом, изменения затрагивают как системы притока, так и оттока крови на органном уровне, отражая, по всей видимости, системные поражения сосудистого русла. Считается доказанным, что гомоцистеин оказывает первичное и выраженное на влияние эндотелий кровеносных сосудов, приводя к микроангиопатии, снижая активность эндотелиального производного – оксида азота [13, 20, 17]. Метаболиты из гипергомоцистеинемического эндотелия могут изменять компоненты нижележащих мышечных клеток, приводя к сосудистой дисфункции [20, 17]. Эффект вазодилатации сосудистого русла в печени может быть обусловлен сложным сочетанием повышенного содержания гомоцистеина в крови и влиянием его на различные системы организма (и печень в том числе), а также возможным токсическим повреждением самого органа избыточными дозами метионина.

Введение препаратов оротовой кислоты в различных вариантах (оксо-, гидрокси- и дигидрокси-таутомеры) оказывали нормализующее влияние на микрососудистое русло печени. Однако эффект от воздействия неодинаков: он был наиболее выражен у препарата ОА-2 (гидрокси-таутомер), полученного при механомодификации исходного лекарственного препарата в течение 1 часа. Оротовая кислота, являясь промежуточным звеном в биосинтезе пиримидина, обеспечивает широкий спектр полезных эффектов, оказывает гепатопротекторный и ангиопротекторный эффекты [2, 14, 19]. Однако эффективность действия ОА во многом ограничена ее низкой адсорбцией в желудочно-кишечном тракте. Этот недостаток можно преодолеть за счет изменения, например, растворимости препаратов. Так, ранее показано, что скорость растворения механомодифицированных форм ОА в воде и растворах с рН=2 и рН=8.6 заметно выше, чем исходного препарата за счет снижения размеров кристаллитов порошка, перехода частиц в нанодисперсное состояние (без изменения кристаллической решетки) [4, 6]. Увеличение скорости растворения повышает скорость ответа на вводимый препарат, а переход в нанодисперсное состояние повышает адсорбцию лекарственного средства в кишечнике. Повышенный биологический эффект гидрокси-формы ОА можно связать также с наличием большего количества функционально активных групп в молекуле тауто-

мера [3], что обеспечивает большее количество мест связывания с плазмолеммой энтероцитов. Известно, что фармакологические свойства лекарственного средства зависят от фармакофорной части молекулы (функциональных групп), необходимых для взаимодействия с биологической мишенью, которые могут вызвать или блокировать ее биологический ответ. Так, при исследовании изолированных клеток (буккальных эпителиоцитов, эритроцитов человека и животных) установлено, что электрофоретическая подвижность клеток наиболее высока при погружении их в раствор, содержащий гидрокси-таутомер оротовой кислоты [7].

Таким образом, наиболее выраженным нормализующим эффектом в отношении гипергомоцистеинемической вазодилатации микрососудов кровеносного русла печени обладает гидрокси-таутомер оротовой кислоты (препарат, полученный механообработкой исходного порошка ОА в течение 1 часа), что предполагает целесообразность дальнейшего исследования ее в условиях клинической апробации.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список литературы / References

1. Болдырев В.В., Авакумов Е.Г. Фундаментальные основы механической активации, механосинтеза и механохимических технологий. Новосибирск; 2009 [Boldyrev VV, Avvakumov EG. Fundamental'nye osnovy mekhanicheskoi aktivatsii, mekhanosinteza i mekhanokhimicheskikh tekhnologii. Novosibirsk; 2009] (in Russian).
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. Метаболический компендиум по магнию оротату. Эффективная фармакотерапия. 2015;44:14–26 [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG. Metabolomic compendium on magnesium orotate. Effective pharmacotherapy. 2015;44:14–26] (in Russian).
3. Канунникова О.М., Карбань О.В., Чучкова Н.Н., и др. Получение, физико-химические и биологические свойства таутомерных наночастиц препарата «МАГНЕРОТ». Нанотехнологии. Наука и производство. 2014;4(31):80–88 [Kanunnikova OM, Karban OV, Chuchkova NN i dr. Poluchenie, fiziko-khimicheskie i biologicheskie svoystva tautomerny'x nanoform preparata «MAGNEROT». Nanotechnologies. Science and production. 2014;4(31):80–88] (In Russian).
4. Карбань О.В., Канунников М.М., Чучкова Н.Н., Савинова Н.В., Мухалин В.В., и др. Влияние механоактивации на структуру, физико-химические и биологические свойства наноразмерного препарата «магнерот». Химическая физика и мезоскопия. 2014; 4:546–556 [Karban OV, Kanunnikov MM, Chuchkova N.N., Savinova NV, Muhgalin VV, et al. Effect of ball-milling on the structure, physical-chemical and

- biological properties of the nanoscale "magnerot". Chemical physics and mesoscopy. 2014;16(4):546–56]. (In Russian).
5. Пазиненко К.А., Сметанина М.В., Чучкова Н.Н., Канунникова О.М. и др. Механомодифицированная форма оротовой кислоты в коррекции гепатопатии, вызванной гипергомоцистеинемией. Молекулярная медицина. 2021;19(1):35–40 [Pazinenko KA, Smetanina MV, Chuchkova NN, Kanunnikova OM, Kormilina NV. Mechano-modified form of orotic acid in the correction of hepatopathy caused by hyperhomocysteinemia. Molekulyarnaya Meditsina (Molecular medicine). 2021;19(1):35–40] (In Russian).
6. Тукмачева К.А., Чучкова Н.Н., Канунникова О.М., Аксенова В.В. и др. Взаимосвязь физико-химических и биологических свойств таутомеров оротата калия. XXII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков с международным участием. Нижний Новгород; 2019:193. [Tukmacheva K.A., Chuchkova N.N., Kanunnikova O.M., Aksenova V.V. i dr. Vzaimosvyaz' fiziko-khimicheskikh i biologicheskikh svoystv tautomerov orotata kaliya. XXII Vserossiiskaya konferentsiya molodykh uchenykh-khimikov s mezhdunarodnym uchastiem. Nizhnii Novgorod; 2019:193]. (In Russian).
7. Чучкова Н.Н., Канунников М.М., Сметанина М.В., Комиссаров В.Б., Соловьев А.А. Сравнительное исследование эффективности применения таутомеров оротата магния для компенсации дефицита магния. Часть I. Влияние таутомеров магния оротата на изолированные клетки лабораторных животных и человека. Уральский медицинский журнал. 2018; 159: 141–146 [Chuchkova NN, Kanunnikov MM, Smetanina MV, Komissarov VB, Solovyev AA. A comparative study of the effectiveness of magnesium orotate tautomers to compensate magnesium deficiency. part i. the influence of magnesium orotate tautomers on laboratory animals and humans isolated cells. Ural medical journal. 2018;4(159):141–6]. (In Russian).
8. Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Комиссаров В.Б., Канунникова О.М., Аксенова В.В., Кормилина Н.В. Сравнительное исследование эффективности применения таутомеров оротата магния для компенсации дефицита магния. Часть II. Влияние оксо- и гидроксиформы оротата магния на элементный состав крови и тканей органов лабораторных животных. Уральский медицинский журнал. 2018;159:147–53 [Chuchkova NN, Smetanina MV, Komissarov VB, Kanunnikova OM, Aksenova VV, Kormilina NV. A comparative study of the effectiveness of magnesium orotate tautomers to compensate magnesium deficiency. II. The influence of oxo- and hydroxyforms of magnesium orotate on laboratory animals blood and tissues elemental composition. Ural medical journal. 2018;4(159):147–53] (in Russian).
9. Aleksandrin VV, Ivanov AV, Virus ED, Bulgakova PO, Kubatiev AA. Application of wavelet analysis to detect dysfunction in cerebral blood flow autoregulation during experimental hyperhomocysteinemia. Lasers in Medical Science. 2018 Apr 3;33(6):1327–33.
10. Barcelos A, Tibirica E, Lamas C. Evaluation of microvascular endothelial function and capillary density in patients with infective endocarditis using laser speckle contrast imaging and video-capillaroscopy. Microvascular Research. 2018 Jul;118:61–8. doi: 10.1016/j.mvr.2018.02.007
11. de Cássia Zaghi Compri J, Andres Felli VM, Lourenço FR, Takatsuka T, Fotaki N, Löbenberg R, et al. Highly Water-Soluble Orotic Acid Nanocrystals Produced by High-Energy Milling. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019 May;108(5):1848–56.
12. Karmin O, Siow YL. Metabolic Imbalance of Homocysteine and Hydrogen Sulfide in Kidney Disease. Current Medicinal Chemistry. 2018 Jan 30;25(3):367–77.
13. Koller A, Szenasi A, Dornyei G, Kovacs N, Lebach A, Kovacs I. Coronary Microvascular and Cardiac Dysfunction Due to Homocysteine Pathometabolism; A Complex Therapeutic Design. Current Pharmaceutical Design. 2018 Nov 8;24(25):2911–20.
14. Löffler M, Carrey EA, Zameitat E. Orotate (orotic acid): An essential and versatile molecule. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. 2016 Dec;35(10-12):566–77.
15. Pacana T, Cazanave S, Verdianelli A, Patel V, Min H-K, Mirshahi F, et al. Dysregulated Hepatic Methionine Metabolism Drives Homocysteine Elevation in Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Rodriguez-Ortigosa CM, editor. PLOS ONE. 2015 Aug 31;10(8):e0136822.
16. Qureshi SS, Gupta JK, Goyal A, Narayan Yadav H. A novel approach in the management of hyperhomocysteinemia. Medical Hypotheses. 2019 Aug;129:109245.
17. Sen U, Mishra PK, Tyagi N, Tyagi SC. Homocysteine to Hydrogen Sulfide or Hypertension. Cell Biochemistry and Biophysics. 2010 Apr 13;57(2-3):49–58.
18. Stead LM, Brosnan ME, Brosnan JT. Characterization of homocysteine metabolism in the rat liver. Biochem. J. 2000; 350Pt 3(Pt 3):685–92.
19. Stepura OB, Tomaeva FE, Zvereva TV. Orotic acid as a metabolic agent. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2002;(2):39–41.
20. Toda N, Okamura T. Hyperhomocysteinemia impairs regional blood flow: involvements of endothelial and neuronal nitric oxide. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. 2016 Jul 14;468(9):1517–25.
21. Vizzotto L, Romani F, Ferrario VF, Degna CT, Aseni P. Characterization by morphometric model of liver regeneration in the rat. American Journal of Anatomy. 1989 Aug;185(4):444–54.

Поступила в редакцию 29.12.2020

Принята в печать 12.05.2021

Received 29.12.2020

Accepted 12.05.2021

Для цитирования: Чучкова Н.Н., Пазиненко К.А., Сметанина М.В., Пазиненко О.А., Пантелеев К.Э., Чучков В.М., Кормилина Н.В., Канунникова О.М. Кровеносное микроциркуляторное русло печени при гипергомоцистеинемии и введении таутомерных форм оротовой кислоты. Журнал анатомии и гистопатологии. 2021; 10(2): 55–61. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-55-61

For citation: Chuchkova N.N., Pazinenko K.A., Smetanina M.V., Pazinenko O.A., Panteleev K.E., Chuchkov V.M., Kormilina N.V., Kanunnikova O.M. Microcirculatory Liver Bloodstream in Hyperhomocysteinemia and Administration of Tautomeric Forms of Orotic Acid. Journal of Anatomy and Histopathology. 2021; 10(2): 55–61. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-55-61