

УДК 57.084.1

DOI 10.37279/2413-1725-2020-6-2-267-280

ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С МЕТАЛЛАМИ

Чуян Е. Н., Миронюк И. С., Раваева М. Ю., Чертаев И. В., Гришина Т. В.

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

В работе исследовалось действие ацетилсалициловой кислоты и ацетилсалицилатов кобальта (Co^{2+}), цинка (Zn^{2+}), никеля (Ni^{2+}) и марганца (Mn^{2+}) в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг на показатели кардиореспираторной системы крыс. Установлено, что координационные соединения ацетилсалициловой кислоты с кобальтом, цинком, никелем и марганцем не только обладают выраженным биологическим эффектом по сравнению с исходным соединением, но и проявляют некоторые новые свойства, что делает перспективным дальнейший поиск биологической и фармацевтической активности у данных координационных соединений. Результаты этих экспериментов позволят в дальнейшем более глубоко исследовать терапевтический потенциал ацетилсалицилатов металлов, создавая новые соединения для анализа.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, координационные соединения ацетилсалицилатов, показатели кардиореспираторной системы.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в фармацевтическую практику новых технологий получения высокоактивных лекарственных средств позволило в последнее время достичь некоторого прогресса в различных областях медицины, в том числе в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые занимают лидирующее место по распространенности у людей современного общества. Отчасти этого удалось добиться благодаря поиску новых эффективных веществ и изучению механизма их действия с применением комплексообразования с металлами – технологии позволившей увеличивать и модифицировать биологическую активность уже основательно изученных медицинских препаратов. Применительно к патологиям сердечно-сосудистой системы перспективным является исследование такого традиционного лекарственного препарата как ацетилсалициловая кислота и его координационных соединений с s, p и 3d-металлами. Это связано с тем, что остаток салициловой кислоты позволяет синтезировать различные комплексообразования, характеризующиеся уникальной комбинацией биологической активности. Ранее комплексы на основе производных аспирина уже были исследованы в качестве противоопухолевых, противовоспалительных и противомикробных препаратов [1–

3]. Это позволяет считать, что более эффективным является подход, предполагающий соединение салицилатов с двухвалентными металлами [4], поскольку комплексные производные с биметаллами (Fe, Zn, Co, Cd и др.) имеют меньше побочных эффектов и более выраженные эффекты, чем обычный аспирин.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось установление эффектов ацетилсалицилатов $ACCo^{2+}$, $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ на показатели кардиореспираторной системы (КРС) 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 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 подстиле «Рехофикс МК 2000» (на основе початков кукурузы) с естественным 12-часовым светотемновым 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.

Экспериментальные исследования проводились на белых крысах самцах, 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 [5], в том числе и тестируемых химических соединений.

В ходе эксперимента проведено 2 серии исследований:

1 серия – исследование реакции кардиореспираторной системы крыс на внутрибрюшинное введение ацетилсалициловой кислоты и координационных соединений ацетилсалициловой кислоты с катионами кобальта и цинка в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг;

2 серия – исследование реакции кардиореспираторной системы крыс на внутрибрюшинное введение координационных соединений ацетилсалициловой кислоты с катионами никеля и марганца в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг.

Для этого животных после предварительного отбора разделили на 7 групп по 10 крыс в каждой.

1 серия экспериментов:

1 группа – контрольная (К) – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора (NaCl, 0,9 %), объем 0,2 мл;

2–3 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции ацетилсалициловой кислоты в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг, объем 0,2 мл;

4–5 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции ацетилсалицилата кобальта в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг, объем 0,2 мл;

6–7 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции ацетилсалицилата цинка в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг, объем 0,2 мл.

Схема второй серии экспериментов была идентичной первой, однако группы 4–5 и 6–7 составляли животные, которым производились инъекции ацетилсалицилатов никеля и марганца в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг, объем 0,2 мл.

Тестируемые вещества были синтезированы на кафедре общей и неорганической химии факультета биологии и химии Таврической академии ФГАОУ «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» под руководством проф. Гусева А. Н. (химическая чистота составляла не менее 98,0 %).

Биоскрининг ацетилсалицилатов проводился через 20 минут после внутрибрюшинного введения соединений в указанных концентрациях, поскольку в этот период наблюдается максимальная их концентрация [6].

При этом у животных всех групп регистрировали следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД), систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД). На основании разницы показателей САД и ДАД вычислялось пульсовое артериальное давление (ПАД).

Следует отметить, что ЧСС, ЧД, систолическое, диастолическое и пульсовое давление крови служат важными показателями функционального состояния всей кардиореспираторной системы и деятельности сердца в определенный период времени и являются одними из основных и старейших биомаркеров состояния организма в целом.

АД, ЧСС и ЧД у крыс регистрировали с помощью системы NIBP200A («Viorac Systems, Inc.», США). АД и ЧСС фиксировалось с хвостовой артерии путем наложения манжеты на основание хвоста. Для записи ЧД датчик фиксировался на область грудной клетки. При регистрации показателей животные помещались в индивидуальный пенал и переносились в камеру Viorac с постоянной поддерживаемой температурой 33 °С для создания комфортных условий для животного.

Запись показателей проводилась в течение 5 минут от момента стабилизации сигналов от датчиков. Этого времени достаточно для 5-тикратного измерения АД, при этом ЧСС и ЧД регистрировались непрерывно. Запись и обработка данных производилась на компьютере с помощью программы «Acq Knowledge 4.2 for MP150» (рис. 1).

Расчеты, статистическая обработка и графическое оформление полученных в работе данных проводились с использованием программы Microsoft Excel и программного пакета StatSoft\STATISTICA 8. Применялись непараметрические методы статистики, поскольку распределение значений переменных отличалось от нормального. Достоверность статистических различий между контрольной (внутрибрюшинное введение физиологического раствора) и экспериментальными группами с различными дозами введения ацетилсалициловой кислоты и ацетилсалицилатов $ACCo^{2+}$, $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ (5 и 10 мг/кг) определяли с помощью критерия Манна-Уитни.

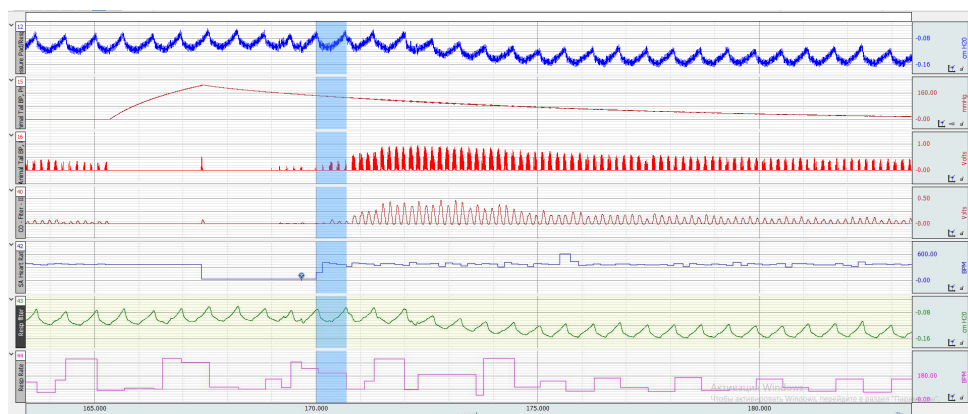


Рис. 1. Пример записи показателей сердечно-сосудистой системы (АД, ЧСС и ЧД) крыс при действии $ACSZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг с помощью программы «Asc Knowledge 4.2 for MP150».

Для анализа эффективности биологического действия соединений АСК с металлами по сравнению с молекулой предшественницей (ацетилсалициловой кислотой) проводился расчет коэффициента эффективности (КЭ) по формуле:

$$КЭ = (АС_{мет.} - АСК) / АСК, \quad (1)$$

где $АС_{мет.}$ – показатели кардиореспираторной системы, зарегистрированные у животных при введении ацетилсалицилатов металлов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} ;

АСК – показатели кардиореспираторной системы, зарегистрированные у животных при введении ацетилсалициловой кислоты.

$АС_{мет.}$ и АСК являлись результатом усреднения данных измерений на 10 животных в каждой экспериментальной группе.

КЭ приближается к нулю, если эффективность изучаемого соединения ($АС_{мет.}$) в отношении изучаемого показателя соответствует таковой для АСК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у животных контрольной группы при введении физраствора исследуемые показатели кардиореспираторной системы (КРС) были в пределах физиологической нормы [7] (см. табл. 1, 2).

Изменение показателей кардиореспираторной системы животных при действии ацетилсалициловой кислоты.

В 1-ой серии экспериментального исследования введение АСК в дозе 5 мг/кг привело к достоверному снижению показателя ЧСС на 22,5 % ($p \leq 0,05$) по отношению к таковому в контрольной группе животных. Аналогичная динамика показателей зарегистрирована и при повышении дозы АСК до 10 мг/кг: ЧСС снизилась на 21,8 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этих показателей в контрольной группе животных (см. табл. 1; рис. 2-А). Остальные показатели КРС животных при введении тестируемых соединений в дозе 5 мг/кг и 10 мг/кг достоверно не изменялись.

Таблица 1

Показатели кардиореспираторной системы у крыс при введении ацетилсалициловой кислоты и ацетилсалицилатов Co^{2+} и Zn^{2+} в концентрациях 5 и 10 мг/кг

Группа	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	ПАД мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин	ЧД, ч.д./мин	
Контроль (1)	118,41±1,66	74,32±1,49	44,11±1,56	468,19±9,22	98,14±4,34	
АСК	5 мг/кг (2)	114,20±1,86	76,53±1,05	37,71±2,33	363,25±10,72 $p_1 \leq 0,05$	98,42±3,27
	10 мг/кг (3)	117,71±1,89	79,21±1,03	38,55±1,85	366,15±10,73 $p_1 \leq 0,05$	100,15±3,23
АС Co^{2+}	5 мг/кг (4)	114,73±4,01	72,07±1,02	42,66±1,14	403,00±7,92 $p_1 \leq 0,05$	97,53±5,15
	10 мг/кг (5)	111,67±0,61	68,13±0,26 $p_3 \leq 0,05$	43,54±1,31	436,87±2,75 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	95,73±1,46
АС Zn^{2+}	5 мг/кг (6)	114,73±0,72	78,40±1,60	36,13±3,53	389,40±6,14 $p_1 \leq 0,05$	99,53±2,43
	10 мг/кг (7)	112,47±0,32 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	85,27±0,38 $p_1 \leq 0,05$	27,12±1,05 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	402,27±0,34 $p_1 \leq 0,05$	153,87±0,46 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$

Примечание: $p_{1-7} \leq$ – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в группах, обозначенных 1 – 7; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – частота дыхания.

Результаты 2-ой серии эксперимента подтвердили полученные в 1-ой серии данные, о чем свидетельствовало достоверное снижение показателя ЧСС на 12 % ($p \leq 0,05$) при введении животным АСК в дозе 5 мг/кг по отношению к значению данного показателя в контрольной группе животных (см. табл. 2, рис. 2-В). При увеличении дозы АСК до 10 мг/кг направленность реакции КРС животных на ведение тестируемого вещества сохранилась идентичной таковой при введении дозы 5 мг/кг, т.е. при введении АСК ЧСС достоверно снизилась на 8 % ($p \leq 0,05$), по сравнению со значениями в контрольной группе животных (см. рис. 2 А, В). Остальные показатели КРС животных при введении АСК в дозе 5 и 10 мг/кг достоверно не изменялись.

Таким образом, при действии АСК у животных при внутрибрюшинном введении АСК в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг наблюдается урежение частоты сердечных сокращений – брадикардия. Причем, данный эффект был практически идентичен в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг, т.е. не зависел от дозы.

Изменение показателей кардиореспираторной системы животных при действии ацетилсалицилата Co^{2+} .

При введении $ASCo^{2+}$ в дозе 5 мг/кг ЧСС снизилась на 14,1 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям данного показателя в контрольной группе животных. Увеличение дозы $ASCo^{2+}$ до 10 мг/кг привело также к достоверному снижению ЧСС на 6,9 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям в контрольной группе животных (см. табл. 1; рис. 2-А).

Таблица 2
Показатели кардиореспираторной системы у крыс при введении ацетилсалициловой кислоты и ацетилсалицилатов Mn^{2+} и Ni^{2+} в концентрациях 5 и 10 мг/кг

Группа		САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	ПАД мм рт. ст.	ЧСС, уд.мин	ЧД, ч.д./мин
Контроль (1)		113,14±1,32	72,20±0,91	41,12±0,98	378,24±15,23	109,67±4,38
АСК	5 мг/кг (2)	114,06±1,18	70,17±1,07	43,09±0,99	334,08±16,72 $p_1 \leq 0,05$	109,19±3,59
	10 мг/кг (3)	112,11±1,18	70,07±0,94	41,93±0,90	347,63±6,31 $p_1 \leq 0,05$	106,8±4,38
АС Mn^{2+}	5 мг/кг (4)	114,60±1,94	75,73±1,25 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	38,87±1,41	396,13±11,85 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	126,07±8,26 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$ $p_5 \leq 0,05$ $p_6 \leq 0,05$
	10 мг/кг (5)	112,40±2,08	75,07±0,79 $p_3 \leq 0,05$	37,33±1,23	406,73±9,86 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$ $p_7 \leq 0,05$	94,53±1,79 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$ $p_7 \leq 0,05$
АС Ni^{2+}	5 мг/кг (6)	113,73±1,95	73,53±1,07 $p_2 \leq 0,05$	40,12±0,98	412,87±16,56 $p_7 \leq 0,05$	93,13±2,71 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$ $p_7 \leq 0,05$
	10 мг/кг (7)	111,20±2,09	75,67±1,08 $p_3 \leq 0,05$	35,53±1,11	333,13±12,89 $p_5 \leq 0,05$ $p_6 \leq 0,05$	81,01±2,16 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$ $p_5 \leq 0,05$ $p_6 \leq 0,05$

Примечание: те же, что в табл. 1.

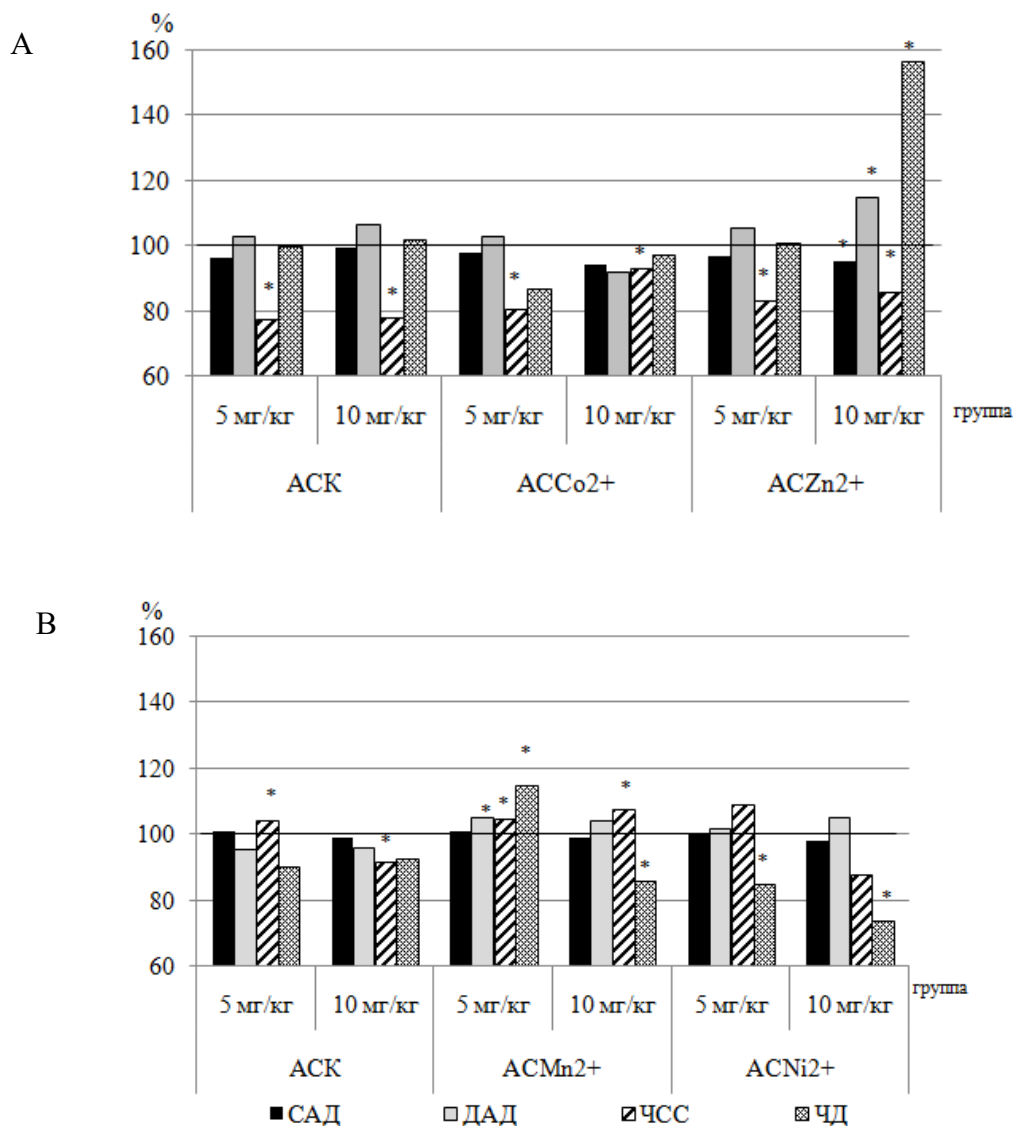


Рис. 2. Изменения показателей кардиореспираторной системы при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ацетилсалицилатов кобальта ($АССо^{2+}$) и цинка ($АСZn^{2+}$) (А); никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$) (В) в концентрации 5 мг/кг и 10 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %).

Примечание: * – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в контроле; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧД – частота дыхания.

При этом показатели артериального давления и частоты дыхания у животных, которым вводился $ASCo^{2+}$, достоверно не изменялись.

Следовательно, при введении $ASCo^{2+}$ в дозе 5 мг/кг наблюдали аналогичный эталонному веществу (АСК) эффект, выражающийся только в снижении ЧСС относительно контроля, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий регистрируемых показателей у животных относительно таковых в группе крыс при введении АСК в дозе 5 мг/кг. Подтверждением этому является сравнительный анализ эффективности $ASCo^{2+}$ с исходным веществом (АСК): КЭ приближается к нулю, т.е. эффективность $ASCo^{2+}$ соответствует АСК (рис. 3).

Однако при увеличении дозы $ASCo^{2+}$ до 10 мг/кг зарегистрировано достоверное увеличение ЧСС на 19,2 % ($p \leq 0,05$) и достоверное снижение ДАД на 14 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей у животных, получавших инъекции АСК той же дозировки. Об этом свидетельствует и коэффициент эффективности, который для ЧСС составил 0,19, а для ДАД -0,13 (см. рис. 3).

Таким образом, $ASCo^{2+}$ в дозах 5 мг/кг и особенно 10 мг/кг уменьшает отрицательный хронотропный эффект, характерный для АСК.

Изменение показателей кардиореспираторной системы животных при действии ацетилсалицилата Zn^{2+} .

Введение животным ацетилсалицилата Zn^{2+} также, как и при введении АСК, и $ASCo^{2+}$, сопровождалось снижением ЧСС относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (см. табл. 1, рис. 2-А). Так, при введении животным ацетилсалицилата Zn^{2+} в дозе 5 мг/кг зарегистрировано достоверное снижение ЧСС на 17 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям данных показателей в контрольной группе животных.

Увеличение дозы данного соединения до 10 мг/кг привело также к снижению ЧСС на 14,3 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных. Однако, наряду с этим, произошло повышение ЧД на 56,3 % ($p \leq 0,05$), снижение САД на 5,1 % ($p \leq 0,05$), повышение ДАД на 14,7 %, что привело к значительному уменьшению ПАД на 38,3 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе животных (см. табл.1, рис. 2-А).

Сравнительный анализ координационного соединения $ACZn^{2+}$ с исходным веществом АСК показал, что в дозе 5 мг/кг наблюдали аналогичный эталонному веществу эффект, на что указывает и коэффициент эффективности, близкий к нулю для всех показателей. Однако при увеличении дозы до 10 мг/кг зарегистрировано достоверное увеличение ЧД на 53 % ($p \leq 0,05$), снижение САД на 5,2 % ($p \leq 0,05$) и ПАД на 29,7 % ($p \leq 0,05$) относительно значений, зарегистрированных в группе животных, получавших инъекции АСК в этой же дозе (см. табл. 1). Подтверждением этому является коэффициент эффективности для $ACZn^{2+}$, который для ЧД составил 0,53, для САД -0,05 и ПАД -0,29 (см. рис. 3).

Таким образом, реакция КРС животных на введение $ACZn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг носила односторонний с АСК характер, который проявлялся в отрицательном хронотропном действии. Увеличение дозы до 10 мг/кг приводило к снижению выраженности отрицательного хронотропного влияния на сердечный ритм

тестируемого соединения, а также к появлению новых свойств у $АСZn^{2+}$ в отличие от АСК, а именно достоверному увеличению ДАД и ЧД и снижению САД и ПАД.

Изменение показателей кардиореспираторной системы животных при действии ацетилсалицилата Mn^{2+} .

При введении животным ацетилсалицилата Mn^{2+} в дозе 5 мг/кг происходили наиболее выраженные изменения показателей КРС у крыс, причем, отличные как от АСК, так и от $АСCo^{2+}$ и $АСZn^{2+}$, что выражалось в достоверном увеличении ЧСС на 5 % ($p \leq 0,05$), ДАД – на 5 % ($p \leq 0,05$), ЧД – на 15% ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных (см. табл. 2; рис. 2-А).

При увеличении дозы $АСMn^{2+}$ до 10 мг/кг ЧСС увеличилась на 7 % ($p \leq 0,05$), однако ЧД, напротив, снизилась на 14 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных, а остальные показатели достоверно не изменялись (см. табл. 2; рис. 2-А). При этом ЧД у животных при введении $АСMn^{2+}$ 10 мг/кг была на 25 % ($p \leq 0,05$) меньше по сравнению с таковой у крыс при введении того же соединения в дозе 5 мг/кг (см. табл. 2).

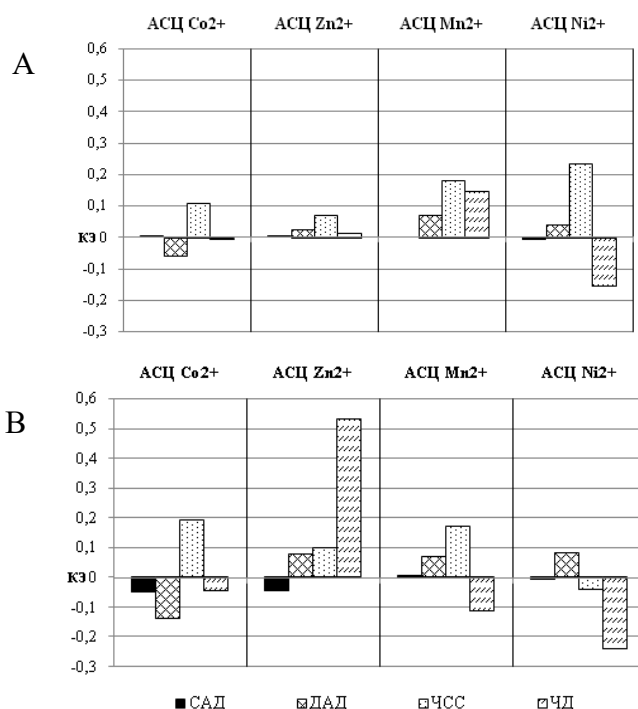


Рис. 3. Коэффициент эффективности (КЭ) показателей кардиореспираторной системы, зарегистрированных у животных при введении ацетилсалицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} в сравнении с показателями у животных при введении ацетилсалициловой кислоты в дозах 5 мг/кг (А) и 10 мг/кг (В).

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

Анализ эффективности АСМn²⁺ по отношению к АСК показал (см. табл. 2), что при введении АСМn²⁺ в дозе 5 мг/кг у животных достоверно увеличилась ЧСС на 18,0 % (p≤0,05), ДАД на 7,1 % (p≤0,05) и ЧД на 14,7 % (p≤0,05) относительно значений в группе животных, получавших инъекции АСК в этой же дозе, что наглядно демонстрирует КЭ для данных показателей (см. рис. 3-А). При увеличении дозы до 10 мг/кг зарегистрировано аналогичное увеличение ЧСС на 17,3 % (p≤0,05), ДАД на 8,5 % (p≤0,05) на фоне снижения ЧД на 7 % (p≤0,05) относительно значений, зарегистрированных в группе животных, получавших инъекции АСК в этой же дозе (см. табл. 2; рис. 3-В).

Таким образом, введение АСМn²⁺ животным привело к эффектам отличным от молекулы-предшественницы (АСК), что проявлялось, прежде в положительном хронотропном эффекте и увеличении ДАД. При этом выявленные эффекты АСМn²⁺ проявляли дозозависимость: в дозе 5 мг/кг зарегистрировано тахипноэ, а в дозе 10 мг/кг тахипноэ сменялось на брадипноэ.

Изменение показателей кардиореспираторной системы животных при действии ацетилсалицилата Ni²⁺.

При введении АСNi²⁺ в дозе 5 мг/кг наблюдалось достоверное снижение ЧД на 15 % (p≤0,05) по сравнению с таковым в контрольной группе животных. При увеличении дозы тестируемого соединения до 10 мг/кг направленность реакции КРС животных на введение АСNi²⁺ сохранилась, однако выраженность снижения ЧД увеличилась и составила 74 % (p≤0,05) от такового в контрольной группе животных (см. табл. 2; рис. 2-Б).

При сравнении эффективности АСNi²⁺ с эталонным веществом обращает на себя внимание, что в дозе 5 мг/кг достоверно увеличилось только ДАД на 4 % (p≤0,05) относительно значений, в группе животных, получавших инъекции АСК (см. табл. 2; рис. 3-А). Увеличение дозы до 10 мг/кг вызвало не только увеличение ДАД на 9,5 % (p≤0,05), но и снижение ЧД на 20,5 % (p≤0,05) относительно значений в группе животных, получавших инъекции АСК, что отражено в отрицательном значении КЭ (-0,20) (см. рис. 3-В).

Таким образом, АСNi²⁺, в отличие от АСК не влияет на ЧСС, но приводит к увеличению ДАД в обеих тестируемых дозах и снижению ЧД, особенно выраженному в дозе 10 мг/кг, т.е. к развитию брадипноэ.

Как показали результаты настоящего исследования, координационные соединения ацетилсалициловой кислоты с кобальтом, цинком, никелем и марганцем не только обладают выраженным биологическим эффектом, но и по сравнению с исходным соединением проявляют некоторые новые свойства.

Экспериментально установлено, что АССo²⁺ и АСZn²⁺ в обеих тестируемых дозах вызывает однонаправленный с АСК эффект, который проявлялся в снижении ЧСС, однако указанные координационные соединения значительно уменьшают отрицательный хронотропный эффект, характерный АСК. При этом применение АСZn²⁺ в дозе 10 мг/кг приводит к появлению новых свойств, отличных от АСК, а именно увеличению ДАД и ЧД на фоне снижения САД и ПАД. Введение животным АСМn²⁺ привело также к эффектам, отличным от молекулы-предшественницы, что проявлялось, прежде в положительном хронотропном эффекте и увеличении ДАД.

При этом выявленные эффекты АСМп²⁺ проявляли дозозависимость: в дозе 5 мг/кг зарегистрировано тахипноэ, а в дозе 10 мг/кг тахипноэ сменялось на брадипноэ. АСNi²⁺, в отличие от АСК и координационных соединений АСК с Со²⁺, Zn²⁺ и Mn²⁺, не влияет на ЧСС, но приводит к увеличению ДАД в обеих тестируемых дозах и снижению ЧД, особенно выраженному в дозе 10 мг/кг, т.е. к развитию брадипноэ. Следовательно, АСZn²⁺, АСMn²⁺, АСNi²⁺, в отличие от исходного соединения, вызывают изменение артериального давления у животных, прежде всего, связанное с увеличением ДАД и разнонаправленное изменение ЧД (увеличение при действии АСZn²⁺ в дозе 10 мг/кг и АСMn²⁺ в дозе 5 мг/кг и снижение при действии АСMn²⁺ в дозе 10 мг/кг и АСNi²⁺ в дозах 5 и 10 мг/кг).

Экспериментальные данные, полученные в наших исследованиях, подтверждают литературные, в которых показано, что в процессе комплексообразования отмечается не только появление новых свойств производных веществ, но и усиление определенных эффектов, которые свойственны молекулам предшественницам – салицилатам [8, 9]. Так, показано, что комплексные производные АСК, в основе которых лежат биметаллы (Fe, Zn, Co, Cd и др.) превосходят по противовоспалительному действию аспирин и имеют меньше побочных эффектов [3, 10, 11]. О проявлении более выраженных эффектов ацетилсалицилатов металлов по сравнению с АСК показано и в исследованиях Z. Chohan и соавт. на каолиновой модели воспаления у крыс, в моделировании острого инфаркта миокарда у крыс [12].

Возможно, полученные в настоящем исследовании эффекты комплексов АСК с металлами могут быть связаны с их способностью взаимодействовать с металлоферментами и/или с их способностью изменять активность ряда ферментов [11], в т.ч. аргиназы [13–15], супероксиддисмутазы-1, глутатионпероксидазы-4, Na⁺/K⁺/АТФазы [16] и, таким образом, ингибировать провоспалительные простаноиды и усиливать активность антиоксидантных ферментов [12].

Таким образом, выбранный нами подход в создании новых координационных соединений, в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует переходный металл-микроэлемент, позволил получить новые соединения, модулирующие имеющиеся биологические свойства АСК и проявляющие новые.

Таким образом, полученные новые координационные соединения являются перспективными для дальнейших исследований их биологического и фармакологического действия. Результаты этих экспериментов позволяют в дальнейшем более глубоко исследовать терапевтический потенциал АСТ металлов, создавая новые соединения для анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Внутривентриальное введение АСК животным, независимо от дозы (5 мг/кг и 10 мг/кг) приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений – брадикардии.
2. АССо²⁺ в дозах 5 мг/кг и особенно 10 мг/кг уменьшает отрицательный хронотропный эффект, характерный АСК.

3. Реакция кардиореспираторной системы животных на введение АСЗп²⁺ в дозе 5 мг/кг носит однонаправленный с АСК характер, который проявляется в отрицательном хронотропном действии. Увеличение дозы до 10 мг/кг приводит к снижению выраженности отрицательного хронотропного влияния на сердечный ритм, а также к появлению новых, отличных от АСК свойств, а именно увеличению ДАД и ЧД на фоне снижения САД и ПАД.
4. Введение АСМп²⁺ животным приводит к эффектам, отличным от АСК, что проявляется в положительном хронотропном эффекте и увеличении ДАД. Выявленные эффекты АСМп²⁺ в отношении ЧД проявляют дозозависимость: в дозе 5 мг/кг развивается тахипноэ, а в дозе 10 мг/кг – брадипноэ.
5. АСNi²⁺, в отличие от АСК и других тестируемых координационных с АСК соединений, не влияет на ЧСС, но приводит к увеличению ДАД в обеих тестируемых дозах и снижению ЧД, особенно выраженному в дозе 10 мг/кг, т.е. к развитию брадипноэ.
6. Координационные соединения ацетилсалициловой кислоты с кобальтом, цинком, никелем и марганцем не только обладают выраженным биологическим эффектом по сравнению с исходным соединением, но и проявляют некоторые новые свойства, что делает перспективным дальнейший поиск биологической и фармацевтической активности у данных координационных соединений.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70142 на экспериментальном оборудовании Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврической академии (структурное подразделение) ФГАОУВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Список литературы

1. Гилман А. Г. Клиническая фармакология / А. Г. Гилман. – Т. 4. – М.: Практика. – 2006. – 336 с.
2. Черетаев И. В. Нейротропные, психотропные и анальгетические эффекты салицилатов, их физиологические механизмы / И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов, И. И. Коренюк // Молодой ученый. – 2015. – №10. – С. 485–491.
3. Григорьева А. С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП / Григорьева А. С. // Микроэлементы в медицине. – 2000. – № 1. – С. 17–22.
4. Bica K. In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid / K. Bica, C. Rijksen, M. Nieuwenhuysena [et al.]. // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2010. – Vol. 12. – P. 2011–2017.
5. Чуян Е. Н. Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивного эми квч. / Е. Н. Чуян, Н. А. Темурьянц, О. Б. Московчук: монография. – Симферополь: ЧП «Эльиньо». – 2003. – 448 с.
6. Левых А. Э. Ацетилсалициловая кислота как эффективная и безопасная основа антиагрегантной терапии / А. Э. Левых, В. И. Мамчур // Артериальная гипертензия. – 2015. – №6 (44). – С. 57–63.
7. Кузнецов С. В. Сердечная, дыхательная и моторная деятельность в норме и после активации катехоаминаргических систем у новорожденных крысят. / С. В. Кузнецов, Л. Е. Дмитриева, В. А. Сизонов // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2012. – 48(4) – С. 367– 379.

8. Ignatyev I. Synthesis and characterization of cobalt (II) complexes with triethanolamine and succinate and/or nitrate anions / Ignatyev I. [et. al.]. // J. Transition Metal Chemistry. – 2018. – 43 (2). – P. 127–136.
9. Кондратенко Ю. А. Синтез, строение и термическое поведение комплекса $\{Co_2[N(CH_2CH_2OH)_3]_2Cl_2\}Cl_2$ / Ю. А. Кондратенко // ЖОХ. – 2017. – № 87 (4). – С. 698–700.
10. Sokolik J. Anti-inflammatory activities of copper (II) and zinc (II) 3,6-dimethylsalicylates and their equimolar mixture / J. Sokolik, I. Tumova, M. Blahova [et al.] // Acta Facult. Farm. Univ. comeniana. – 2006. – No 53 (1). – P. 224–228.
11. Алёхин Е. К. Аспирин: новая жизнь старого лекарства / Е. К. Алёхин // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – Т. 5, № 7. – С. 85–90.
12. Chohan Z. H. Transition metal acetylsalicylates and their anti-inflammatory activity / Z. H. Chohan, M. S. Iqbal, H. S. Iqbal [et al.] // Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 87–91.
13. Boer J. L. Nickel-dependent metalloenzymes / J. L. Boer, S. B. Mulrooney, R. P. Hausinger // Archives of biochemistry and biophysics. – 2014. – No 544. – P. 142–152.
14. Christianson D. W. Structural chemistry and biology of manganese metalloenzymes / D. W. Christianson // Progress in biophysics and molecular biology. – 1997. – No 67(2-3). – P. 217–252.
15. Lindskog S. Cobalt (II) in metalloenzymes / Lindskog S. // A reporter of structure-function relations. Biochemistry. – Springer, Berlin, Heidelberg, 1970. – P. 153–196.
16. Mc Call K. A. Function and mechanism of zinc metalloenzymes / K. A. Call, C. Huang, C. A. Fierke // The Journal of nutrition. – 2000. – No 130 (5). – P. 1437–1446.

INDICATORS OF THE RAT CARDIORESPIRATORY SYSTEM UNDER THE ACTION OF ACETYLSALICYLIC ACID AND ITS COMPLEX COMPOUNDS WITH METALS

Chuyana E. N., Mironyuk I. S., Ravaeva M. Yu., Cheretaev I. V., Grishina T. V.

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

The paper researches the effect of cobalt ($ACCo^{2+}$) and zinc ($ACZn^{2+}$), nickel (Ni^{2+}) and manganese (Mn^{2+}) acetylsalicylates in doses of 5 and 10 mg/kg on the characteristics of the rats' cardiorespiratory system.

The study was carried out on the basis of the Center for collective use of scientific equipment "Experimental Physiology and Biophysics" of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University.

The research of the biological effect of the acetylsalicylic acid, $ACCo^{2+}$, $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$, $ACMn^{2+}$ was carried out during their intraperitoneal injection into rats in doses of 5 mg/kg and 10 mg/kg. Simultaneously the following characteristics of all the groups' animals were registered: heart rate (HR), respiratory rate (RR), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). The pulse pressure (PP) was calculated on the basis of the SBP and DBP indices difference. BP, HR and RR of the rats were registered with the help of the system NIBP200A («BiopacSystems, Inc.», USA).

The results of the current research allowed to determine that the coordinating compounds of the acetylsalicylic acid with such metals as Co, Zn, Ni^{2+} , Mn^{2+} not only have more pronounced biological effect in comparison with the acetylsalicylic acid, but

demonstrate new properties; the most effect on the cardiorespiratory system was achieved by $ACZn^{2+}$.

Thus, the results of the current research allow us to claim that the salts of the acetylsalicylates, having the metal-complexing in its molecules' composition, have more pronounced and qualitatively new properties in comparison with the acetylsalicylic acid precursor's properties; this makes the further search for biological and pharmaceutical activity of these coordinating compounds more perspective, as well as it makes the technology of complexing an inexpensive and highly efficient approach to the creation of new medicines.

The reported study was funded by RFBR, project number 20-33-70142

Keywords: acetylsalicylic acid, coordination compounds of acetylsalicylates, cardiorespiratory system indicators.

References

1. Gilman A. G., *Klinicheskaja farmakologija*, Tom 4, 336 (M., Praktika, 2006).
2. Cheretaev I. V., Husainov D. R., Korenjuk I. I., Nejtropnye, psihotropnye i anal'geticheskie jeffekty salicilatov, ih fiziologicheskie mehanizmy, *Molodoj uchenyj*, **10**, 485 (2015).
3. Grigor'eva A. S., Optimizacija farmakoterapevticheskoj aktivnosti biometallov pri kompleksoobrazovanii s NPVP, *Mikrojelementy v medicine*, **1**, 17, (2000)
4. Bica K., In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **12**, 2011 (2010).
5. Chuyan E. N., Temur'yants N. A., Moskovchuk O. B. *Fiziologicheskiye mekhanizmy biologicheskikh effektov nizkointensivnogo EMI KVCH*, 448 p. (CHP «El'in'o», Simferopol» 2003).
6. Levyh A. J., *Acetilsalicilovaja kislota kak jeffektivnaja i bezopasnaja osnova antiagregantnoj terapii*. Arterial'naja gipertenzija, **6 (44)**, 57 (2015).
7. Kuznecov S. V., Dmitrieva L. E., Sizonov V. A. Serdechnaja, dyhatel'naja i motornaja dejatel'nost' v norme i posle aktivacii katehoaminergicheskikh sistem u novorozhdennyh kryssjat, *Zhurnal jevoljucionnoj bihimii i fiziologii*, **48(4)**, 367 (2012).
8. Ignatyev I. Synthesis and characterization of cobalt (II) complexes with triethanolamine and succinate and/or nitrate anions, *J. Transition Metal Chemistry*, **43 (2)**, 127 (2018).
9. Kondratenko J. A. *Sintez, stroenie i termicheskoe povedenie kompleksa $\{Co_2[N(CH_2CH_2OH)_3]_2Cl_2\}Cl_2, ZhOH$* , **87 (4)**, 698, (2017).
10. Sokolik J., Tumova I., Blahova M., Anti-inflammatory activities of copper (II) and zinc (II) 3,6-dimetylsalicylates and their equimolar mixture, *Acta Facult. Farm. Univ.comeniana*, **53 (1)**, 224 (2006).
11. Aljohin E. K. Aspirin: novaja zhizn' starogo lekarstva, *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal*, **5(7)**, 85 (1999).
12. Chohan Z. H., Iqbal M. S., Iqbal H. S. [et al.] Transition metal acetylsalicylates and their anti-inflammatory activity, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **17, 2**, 87 (2002).
13. Boer J. L. Mulrooney S. B., Hausinger R. P. Nickel-dependent metalloenzymes, *Archives of biochemistry and biophysics*, **544**, 142 (2014).
14. Christianson D. W. Structural chemistry and biology of manganese metalloenzymes, *Progress in biophysics and molecular biology*, **67(2-3)**, 217 (1997).
15. Lindskog S. Cobalt (II) in metalloenzymes, *A reporter of structure-function relations*. Biochemistry, 153 (Springer, Berlin, Heidelberg. 1970).
16. Mc Call K. A., Huang C., Fierke C. A. Function and mechanism of zinc metalloenzymes, *The Journal of nutrition*, **130 (5)**, 1437 (2000).