

УДК 57.084.1

DOI 10.37279/2413-1725-2020-6-4-175-196

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ КАРДИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛАТОВ

**Чуян Е. Н., Миронюк И. С., Раваева М. Ю., Черетаев И. В., Гришина Т. В.,
Аблаева Р. Н.**

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

В работе исследовалось действие ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами кобальта (Co^{2+}), цинка (Zn^{2+}), никеля (Ni^{2+}) и марганца (Mn^{2+}) в дозах 5, 10 и 20 мг/кг на показатели кардиореспираторной системы крыс. Показано, что в процессе комплексообразования ацетилсалициловой кислоты с биметаллами отмечается не только усиление или ослабление определенных эффектов, свойственных молекуле предшественнице – ацетилсалициловой кислоте, но и появление новых свойств, проявление которых дозозависимо.

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

ВВЕДЕНИЕ

Распространенной проблемой современности являются патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), что предопределяет необходимость, как поиска новых эффективных лекарственных средств, так и возможность использования традиционных терапевтических препаратов при условии повышения их эффективности на фоне снижения нежелательного побочного действия. Несмотря на более, чем 100-летнюю историю использования, перспективным остается создание новых лекарственных средств на основе ацетилсалициловой кислоты (АСК; 2-ацетилоксибензойная кислота, $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ или $\text{CH}_3\text{COOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$), лишённых её отрицательных побочных эффектов [1, 2]. Аспирин, эффективность и безопасность которого подтверждены многочисленными контролируруемыми исследованиями и метаанализами, на сегодняшний день рассматривается в качестве «золотого стандарта» профилактики и терапии сердечно – сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, гипертонии и других [3–6].

Однако, наряду с положительными терапевтическими эффектами, АСК занимает лидирующее положение не только по объёмам применения, но и совокупному количеству побочных эффектов, среди которых негативные воздействия на иммунную и пищеварительную системы, кожу и подкожные ткани [7].

По мнению ряда авторов, перспективным способом для уменьшения побочных эффектов и увеличения эффективности АСК является создание на ее основе комплексных соединений, в частности, с двухвалентными металлами [1, 8–11].

В наших исследованиях показано, что ацетилсалицилаты металлов, имеющие в составе комплексообразователи Co^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} и Ni^{2+} обладают не только более выраженными, но зачастую и качественно новыми по сравнению с АСК кардиотропными эффектами. При этом выраженность развивающегося эффекта зависит не только от входящего в комплексное соединение с АСК биметалла, но и от действующей дозы тестируемых соединений [12]. Следует отметить, что ни одна другая проблема в исследованиях АСК не обсуждалась в научной литературе так интенсивно, как вопрос о её оптимальной дозе [13–16].

Поэтому, учитывая перспективность исследования биологических эффектов комплексных соединений АСК с металлами, актуальным является установление дозовой зависимости действия ацетилсалицилатов на кардиореспираторную систему (КРС).

В связи с этим целью настоящего исследования явилось сравнение эффектов ацетилсалицилатов ACCo^{2+} , ACZn^{2+} , ACNi^{2+} и ACMn^{2+} на показатели КРС крыс в разных дозах: 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг.

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 160 крысах, характеризующихся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте «открытого поля» [17], которые составляют большинство в популяции, и поэтому у них развивается наиболее типичная реакция на действие различных факторов [18], в том числе и химических соединений.

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 %).

Исследования кардиотропных эффектов АСК и ее соединений с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца проводили в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг.

Выбор тестируемых доз обусловлен следующим. Эффективность АСК для лечения и профилактики сердечно – сосудистых заболеваний человека была установлена для широкого диапазона доз – от 30–50 до 1500 мг/сутки [13]. В настоящее время достаточной для длительного применения у людей признана доза АСК 75–100 мг/сутки; при неотложных клинических состояниях, таких как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, показано использование нагрузочной дозы 160–325 мг [19]

Применив коэффициенты пересчета доз для человека и крыс [20], определили, что профилактической дозе соответствует доза 5 мг/кг для крыс массой 180–200 г., терапевтической – 10 мг/кг, а однократной (нагрузочной) дозе – 20 мг/кг. При исследовании острой токсичности тестируемых соединений показано, что LD_{50} , при которой наблюдалась первая смертность животных для АСК составила 500 мг/кг, $ASCo^{2+}$ – 30 мг/кг, для $ACZn^{2+}$ – 230 мг/кг, для $ACNi^{2+}$ – 30 мг/кг, для $ACMn^{2+}$ – 380 мг/кг. Следовательно, применяемые в исследовании дозы значительно меньше токсических.

Для исследования животных после предварительного отбора разделили на 16 групп по 10 крыс в каждой.

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

2 – 4 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции (АСК) в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, объем 0,2 мл;

5 – 7 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции $ASCo^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, объем 0,2 мл;

8 – 10 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции $ACZn^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, объем 0,2 мл;

11 – 13 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции $ACNi^{2+}$ в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг, объем 0,2 мл;

14 – 16 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции $ACMn^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, объем 0,2 мл.

Биоскрининг ацетилсалицилатов проводился через 20 минут после внутрибрюшинного введения соединений в указанных концентрациях, поскольку в этот период наблюдается максимальная их концентрация в крови [21].

У животных всех групп с помощью системы NIBP200A («Biopac Systems, Inc.», США) регистрировали следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС); систолическое артериальное давление (САД); диастолическое артериальное давление (ДАД); частоту дыхания (ЧД). После регистрации рассчитывали пульсовое артериальное давление (ПАД) (разница показателей САД и ДАД).

Следует отметить, что САД, ДАД, ПАД, ЧСС, ЧД служат важными показателями функционального состояния всей КРС и деятельности сердца в определенный период времени и являются одними из основных биомаркеров состояния организма в целом.

АД и ЧСС регистрировали с хвостовой артерии путем наложения манжеты на основание хвоста животного. Для записи ЧД датчик фиксировался на область грудной клетки. При регистрации показателей животные помещались в

индивидуальный пенал и переносились в камеру Вюрас с поддерживаемой постоянной 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).

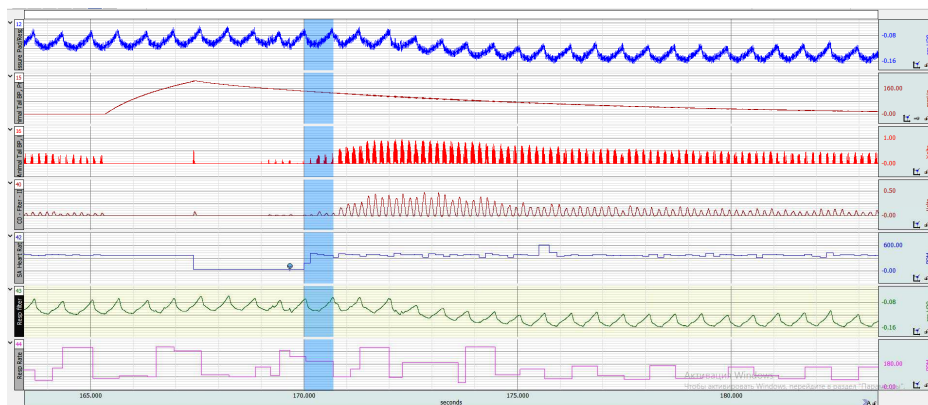


Рис. 1. Пример записи показателей сердечно-сосудистой системы (АД, ЧСС и ЧД) крыс при действии $ACZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг с помощью программы «Acq Knowledge 4.2 for MP150».

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, 10 и 20 мг/кг) определяли с помощью критерия Манна-Уитни.

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

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

где $AC_{мет.}$ – показатели кардиореспираторной системы, зарегистрированные у животных при введении ацетилсалицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} (средние значения измерений в каждой экспериментальной группе); АСК – показатели кардиореспираторной системы, зарегистрированные у животных при введении ацетилсалициловой кислоты (средние значения измерений во 2, 3, 4-ой экспериментальных группах).

КЭ равен нулю, если эффективность тестируемого соединения ($АС_{мет.}$) в отношении регистрируемого показателя соответствует таковой для АСК в той же концентрации; имеет положительное значение, если значение регистрируемого показателя тестируемого соединения ($АС_{мет.}$) превосходит значение такового при введении АСК в той же концентрации; имеет отрицательное значение, если значение регистрируемого показателя тестируемого соединения ($АС_{мет.}$) меньше, чем значение данного показателя при введении АСК в той же концентрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали проведенные исследования, у животных контрольной группы при введении физиологического раствора исследуемые показатели КРС находились в пределах физиологической нормы: САД – $115,79 \pm 1,23$ мм. рт. ст.; ДАД – $71,57 \pm 0,95$ мм. рт. ст.; ЧСС – $414,50 \pm 7,95$ ударов в минуту; ЧД – $107,72 \pm 2,13$ в минуту, что согласуется с результатами других экспериментальных исследований [21–24].

Показатели кардиореспираторной системы у животных при действии ацетилсалициловой кислоты.

Введение АСК крысам в дозах 5, 10 и 20 мг/кг приводило к достоверному снижению ЧСС на 12,72 % ($p \leq 0,05$), 12,65 % ($p \leq 0,05$) и 14,33 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к таковой в контрольной группе животных (рис. 2), что согласуется с нашими данными предыдущих исследований [12]. При этом достоверных различий между значениями ЧСС у крыс 2 – 4 групп не наблюдалось.

При введении животным АСК в дозах 5 и 10 мг/кг не было отмечено достоверных изменений показателей АД, однако введение АСК в дозе 20 мг/кг привело к достоверному увеличению САД на 8,76 % ($p \leq 0,05$) на фоне снижения ДАД на 6,31 % ($p \leq 0,05$), и, как следствие, к увеличению ПАД на 23,87 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этих показателей в контрольной группе животных (см. рис. 2). При этом значение САД было на 10,9 % ($p \leq 0,05$) и на 7,9 % ($p \leq 0,05$) выше по сравнению с таковыми, регистрируемыми при введении животным АСК в дозах 5 и 10 мг/кг соответственно. Значение ДАД у животных, которым вводили АСК в дозе 20 мг/кг, напротив, оказалось достоверно ниже относительно такового при использовании АСК в дозе 10 мг/кг на 7,7 % ($p \leq 0,05$), а ПАД достоверно выше относительно значения этого показателя при использовании АСК 5 мг/кг на 33,17 % ($p \leq 0,05$) и АСК 10 мг/кг на 24,33 % ($p \leq 0,05$) (см. рис. 2).

Статистически значимых изменений ЧД при введении животным АСК в исследуемых дозах не наблюдалось (см. рис. 2).

Таким образом, введение животным АСК в тестируемых дозах привело к снижению ЧСС, т.е. к развитию брадикардии, а в дозе 20 мг/кг – к изменению показателей АД.

Показатели кардиореспираторной системы у животных при действии ацетилсалицилата кобальта.

Аналогично действию АСК при введении животным $АСCo^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг ЧСС снизилась на 6,72 % ($p \leq 0,05$), 6,56 % ($p \leq 0,05$) и 24,65 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к таковой в контрольной группе животных. Причем,

при инъекции ACCo^{2+} в дозе 20 мг/кг этот показатель снизился в среднем на 15,04 % ($p \leq 0,05$) больше, чем в дозах 5 и 10 мг/кг (рис. 3).

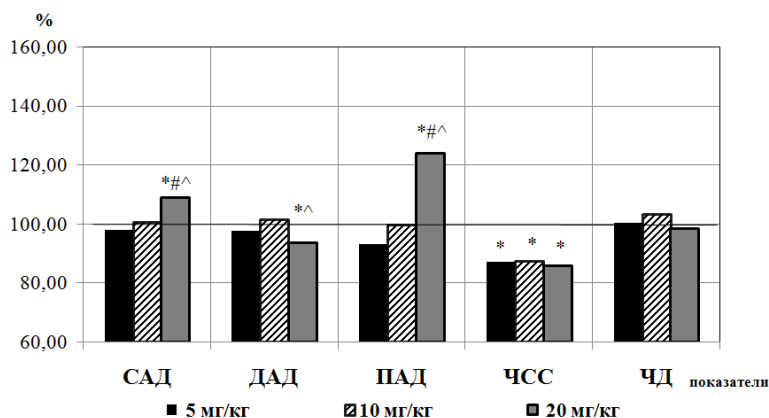


Рис. 2. Изменения показателей кардиореспираторной системы при действии ацетилсалициловой кислоты в концентрациях 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %).

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

* – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в контроле;

– уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни между значениями показателей у животных, которым вводилось тестируемое вещество в дозах 5 и 20 мг/кг.

^ – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни между значениями показателей у животных, которым вводилось тестируемое вещество в дозах 10 и 20 мг/кг.

+ – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни между значениями показателей у животных, которым вводилось тестируемое вещество в дозах 5 и 10 мг/кг.

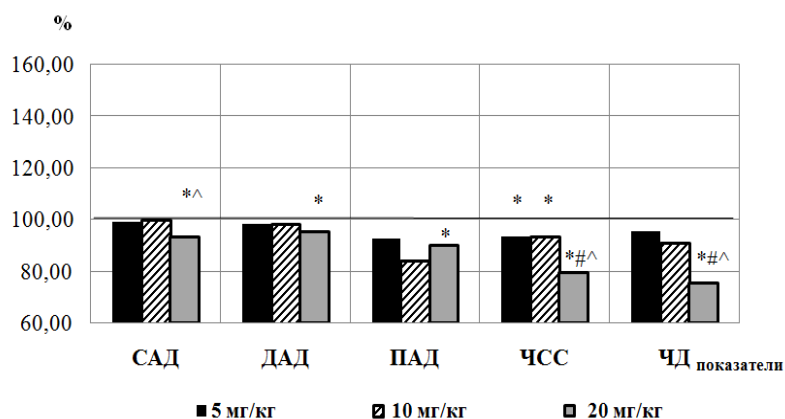


Рис. 3. Изменения показателей кардиореспираторной системы при действии ацетилсалицилата кобальта (ACCo^{2+}) в концентрации 5 и 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %).

Примечание: те же, что на рис. 1.

В отличие от АСК, введение животным АССо^{2+} в дозах 5 и 10 мг/кг вызывало менее выраженное уменьшение ЧСС, о чем свидетельствует положительный КЭ, а в дозе 20 мг/кг – более выраженное (на 7,42 % ($p \leq 0,05$)), чем при АСК в той же дозе, что демонстрирует отрицательный КЭ (рис. 4-А).

Аналогично с АСК, статистически значимых изменений показателей АД при введении животным АССо^{2+} в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг не наблюдалось. Однако при введении АССо^{2+} в дозе 20 мг/кг отмечено снижение САД на 6,77 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 4,66 % ($p \leq 0,05$), ПАД на 10,16 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей в контрольной группе животных (см. рис. 3). Следует отметить, что введение АССо^{2+} в дозе 20 мг/кг привело к однонаправленному с АСК той же концентрации снижению ДАД, о чем свидетельствует КЭ, близкий к нулю, однако противоположной реакции со стороны САД, которое снизилось у животных этой группы и составило 85,72 % ($p \leq 0,05$) от значения этого показателя у животных, которым вводили АСК 20 мг/кг, о чем свидетельствует отрицательный КЭ (см. рис. 4-Б, В). Следствием этого явилось и снижение ПАД у животных этой группы в отличие от его повышения при использовании АСК той же дозы. Поэтому ПАД у крыс, которым вводили АССо^{2+} в дозе 20 мг/кг стал ниже этого показателя у животных 4-ой группы (АСК 20 мг/кг) на 27,46 % ($p \leq 0,05$).

В отличие от АСК, введение АССо^{2+} в дозе 10 мг/кг вызвало тенденцию к снижению, а в дозе 20 мг/кг статистически значимому снижению ЧД у крыс на 24,65 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе (см. рис. 3). По сравнению с АСК, при введении крысам АССо^{2+} в дозах 10 и 20 мг/кг ЧД была меньше на 11,78 % ($p \leq 0,05$) и 23,32 % ($p \leq 0,05$), чем при введении АСК в тех же дозах, что отражено в отрицательных значениях коэффициента эффективности (см. рис. 4-Г).

Отмечены и достоверные дозовые различия: снижение ЧД у животных при введении АССо^{2+} в дозе 20 мг/кг было выражено на 21,22 % ($p \leq 0,05$) и на 17,32 % ($p \leq 0,05$) больше по сравнению со значениями ЧД при введении животным тестируемое соединение в дозах 5 и 10 мг/кг (см. рис. 3).

Таким образом, АССо^{2+} в дозах 5 и 10 мг/кг уменьшает отрицательный хронотропный эффект, характерный для АСК, а в дозе 20 мг/кг, наоборот, его усиливает. Кроме того, увеличение концентрации АССо^{2+} до 20 мг/кг приводит к достоверному снижению САД, ДАД, ПАД, ЧД, чего не наблюдалось в меньших дозах этого вещества. Данный эффект не характерен и для АСК той же концентрации.

Показатели кардиореспираторной системы у животных при действии ацетилсалицилата цинка.

При введении животным АСЗн^{2+} в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, аналогично с АСК, ЧСС снизилась на 9,32 % ($p \leq 0,05$), 14,04 % ($p \leq 0,05$) и 16,82 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных (рис. 5). Однако в отличие от АСК, введение животным АСЗн^{2+} вызывало дозозависимое уменьшение ЧСС: в дозе 10 мг/кг ЧСС снизилась на 5,21 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении животным тестируемое соединение в дозе 5 мг/кг, а в дозе 20 мг/кг значение этого показателя снизилось на 8,28 % ($p \leq 0,05$) больше по сравнению с таковым при введении животным тестируемое соединение в дозе

5 мг/кг (см. рис. 5). Следовательно, с увеличением вводимой животным дозы $ACZn^{2+}$ отрицательный хронотропный эффект возрастал. При этом статистически значимых различий между значениями этого показателя у животных, которым вводили $ACZn^{2+}$ и АСК в тех же дозах не наблюдалось, о чем свидетельствует КЭ, близкий к нулю (см. рис. 4-А).

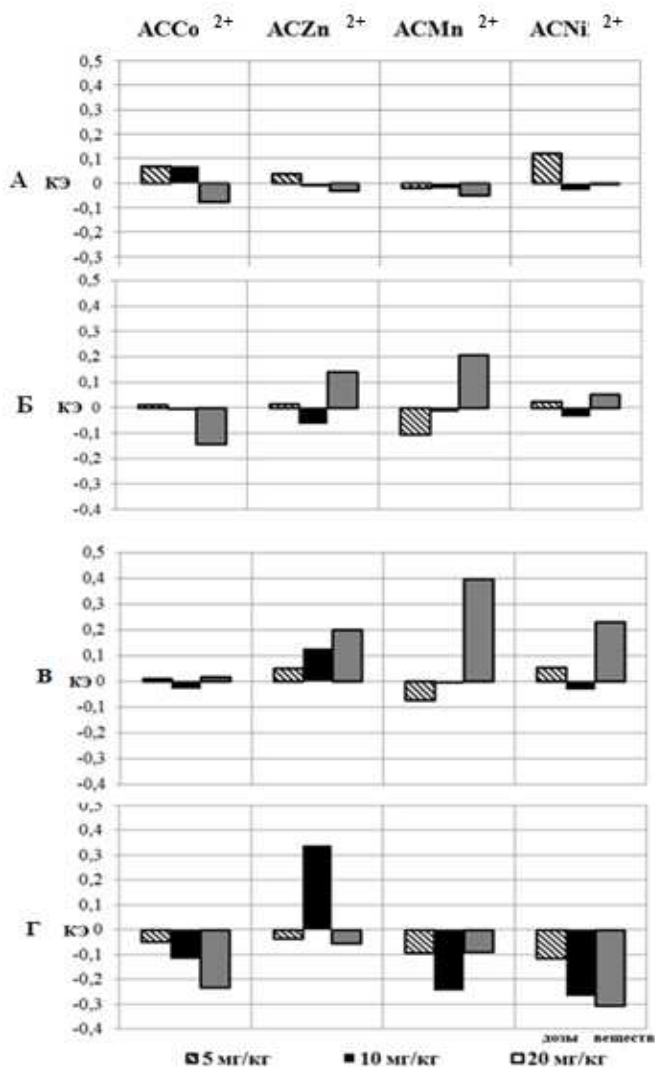


Рис. 4. Коэффициенты эффективности (КЭ) показателей кардиореспираторной системы: частоты сердечных сокращений (А), систолического артериального давления (Б), диастолического артериального давления (В) и частоты дыхания (Г), зарегистрированные у животных при введении ацетилсалицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} и Mn^{2+} в дозах 5, 10 и 20 мг/кг в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении ацетилсалициловой кислоты в тех же дозах.

Аналогично АСК и АССо²⁺, статистически значимых изменений показателей АД при введении животным АСЗn²⁺ в дозе 5 мг/кг не наблюдалось относительно этих значений контрольной группы животных (см. рис. 5). Однако при введении животным АСЗn²⁺ в дозе 10 мг/кг отмечено снижение САД на 5,63 % ($p \leq 0,05$) на фоне увеличения ДАД на 14,35 % ($p \leq 0,05$), что привело к уменьшению ПАД на 37,27 % ($p \leq 0,05$) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (см. рис. 5).

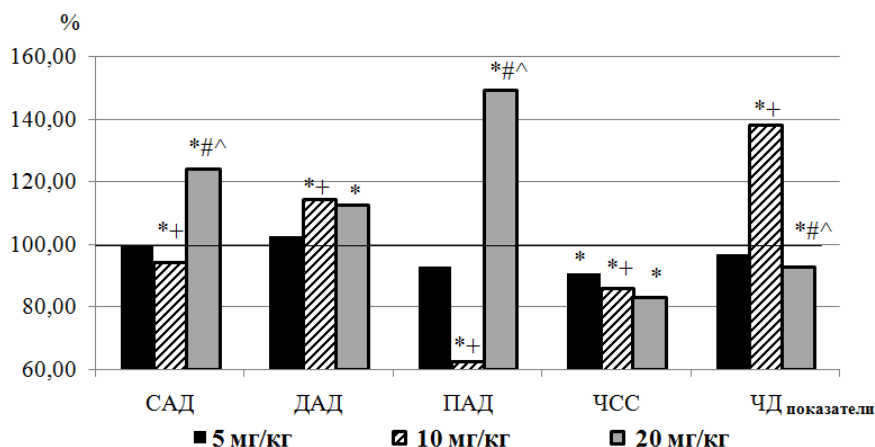


Рис. 5. Изменения показателей кардиореспираторной системы при действии ацетилсалицилата цинка (АСЗn²⁺) в концентрации 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %).

Примечание: те же, что на рис. 1

Следует отметить, что показатели системного АД изменялись в большей степени при введении АСЗn²⁺ в дозе 20 мг/кг: увеличение САД на 23,98 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 12,35 % ($p \leq 0,05$) и, как следствие, выраженное увеличение ПАД на 49,33 % ($p \leq 0,05$) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (см. рис. 5). При этом САД у животных этой группы было на 24,62 % ($p \leq 0,05$) и на 31,37 % ($p \leq 0,05$), ПАД на 60,98 % ($p \leq 0,05$) и на 138,00 % ($p \leq 0,05$) выше, чем значения этих показателей у крыс, которым вводили тестируемое соединение в дозах 5 и 10 мг/кг соответственно (см. рис. 5). Увеличение ДАД у животных, которым вводили АСЗn²⁺ также имело дозозависимость. Так, в дозе вещества 10 мг/кг увеличение ДАД было на 11,5 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении животным тестируемое соединение в дозе 5 мг/кг, а в дозе 20 мг/кг рост ДАД был на 9,62 % ($p \leq 0,05$) больше, чем в дозе 5 мг/кг данного тестируемого соединения (см. рис. 5).

В ходе исследования зарегистрированы и определенные отличия изменения показателей АД при введении крысам АСЗn²⁺ и АСК. В частности, аналогично с АССо²⁺, статистически значимых изменений показателей АД при введении животным АСЗn²⁺ в дозе 5 мг/кг не наблюдалось относительно значений этих показателей 2-ой группы животных (АСК 5 мг/кг). Однако при введении АСЗn²⁺ в

дозе 10 мг/кг наблюдалось достоверное изменение исследуемых показателей АД: снижение САД на 6,33 % ($p \leq 0,05$), ПАД на 37,03 % ($p \leq 0,05$) и увеличение ДАД на 12,70 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей при использовании АСК 10 мг/кг, что отражено в отрицательном значении коэффициента эффективности для САД и положительном для ДАД (см. рис. 4-Б, В).

Введение животным $ACZn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг привело к однонаправленному с АСК той же концентрации, однако выраженному на 13,99 % ($p \leq 0,05$) больше, увеличению САД, о чем свидетельствует положительный КЭ (см. рис. 4-Б). Однако зарегистрирована противоположная относительно АСК и $ACCo^{2+}$ той же концентрации реакция со стороны ДАД, которое увеличилось у животных этой группы и составило 119,92 % ($p \leq 0,05$) относительно значения этого показателя у животных, которым вводили АСК 20 мг/кг, о чем свидетельствует положительный КЭ (см. рис. 3-В). Следствием этого явилось и увеличение ПАД у животных этой группы, которое на 20,55 % ($p \leq 0,05$) превысило значение этого показателя у животных после инъекции АСК той же дозы.

Достоверных изменений ЧД у крыс при введении $ACZn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг не наблюдалось по отношению к значениям контрольной группы животных (см. рис. 5). Однако при введении $ACZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг отмечено выраженное увеличение ЧД на 38,17 % ($p \leq 0,05$), а в дозе 20 мг/кг, напротив, снижение этого показателя на 7,25 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных (см. рис. 5). При этом значение ЧД у животных при введении $ACZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг было на 42,78 % ($p \leq 0,05$) и 48,97 % ($p \leq 0,05$) выше по сравнению с таковыми при введении животным тестируемого соединения в дозах 5 и 20 мг/кг соответственно (см. рис. 5).

По сравнению с АСК статистически значимых изменений показателя ЧД при введении $ACZn^{2+}$ в дозах 5 мг/кг и 20 мг/кг не наблюдалось, о чем свидетельствует КЭ, близкий к нулю. Однако при введении крысам $ACZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг ЧД была больше на 33,75 % ($p \leq 0,05$), чем при введении АСК в той же дозе, что отражено в положительном КЭ (см. рис. 4-Г).

Таким образом, введение животным $ACZn^{2+}$ в тестируемых дозах вызывает отрицательный хронотропный эффект, характерный для АСК. Однако в отличие от АСК, $ACZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг приводит к снижению САД на фоне увеличения ДАД и значительному росту ЧД. $ACZn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг вызывает более выраженное, чем АСК увеличение САД и ПАД на фоне увеличения ДАД и снижения ЧД, не характерных для АСК той же концентрации.

Показатели кардиореспираторной системы у животных при действии ацетилсалицилата марганца.

При введении животным $ACMn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг происходило достоверное снижение ЧСС в среднем на 14,56 % ($p \leq 0,05$), а в дозе 20 мг/кг на 18,59 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (рис. 6). Таким образом, дозовой зависимости при изменении данного показателя не выявлено. Не наблюдалось и достоверных различий между значениями данного показателя при введении $ACMn^{2+}$ и АСК в тестируемых дозах, о чем свидетельствует КЭ, близкий к нулю (см. рис. 4-А).

При введении животным $АСMn^{2+}$ произошли дозозависимые изменения со стороны АД. Так, применение $АСMn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг САД снизилось на 12,08 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 9,63 % ($p \leq 0,05$), а ПАД на 16,21 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этих показателей у животных контрольной группы (см. рис. 6). Статистически значимых изменений показателей АД при введении тестируемого соединения в дозе 10 мг/кг не наблюдалось по отношению к значениям в контрольной группе животных (см. рис. 6). При увеличении дозы $АСMn^{2+}$ до 20 мг/кг отмечено однонаправленное увеличение САД на 31,23 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 30,94 % и ПАД на 31,76 % ($p \leq 0,05$) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы. При этом значения регистрируемых показателей АД у животных этой группы достоверно превышали таковые у крыс, которым вводили данное соединение в меньших дозах (см. рис. 6).

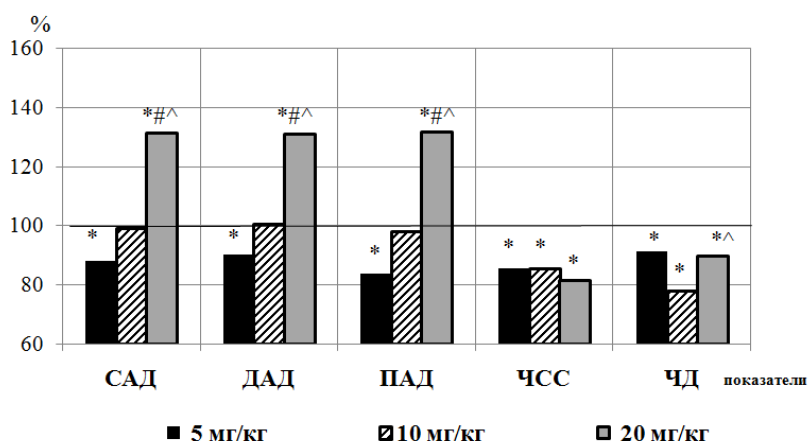


Рис. 6. Изменения показателей кардиореспираторной системы при действии ацетилсалицилата марганца ($АС Mn^{2+}$) в концентрации 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %).

Примечание: те же, что на рис. 1

Следует отметить, что введение крысам $АСMn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг привело к снижению САД на 10,32 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 7,33 % ($p \leq 0,05$) и ПАД на 9,92 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этих показателей у животных после введения АСК в той же дозе, о чем свидетельствует и отрицательный КЭ (см. рис. 4-Б, В). Значения показателей АД при применении $АСMn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг достоверно не отличались от таковых у животных при введении АСК. Использование $АСMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг привело к однонаправленному с АСК в той же концентрации, но более значительному росту САД на 20,66 % ($p \leq 0,05$), противоположной реакции со стороны ДАД, которое существенно увеличилось у животных этой группы на 39,76 % ($p \leq 0,05$) относительно значения этого показателя у животных, которым вводили АСК 20 мг/кг (см. рис. 4-Б, В).

В отличие от АСК, введение животным $АСМn^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг вызвало снижение ЧД на 8,72 % ($p \leq 0,05$), на 22,14 % ($p \leq 0,05$) и на 10,46 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных (см. рис. 6). Следовательно, $АСМn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг вызвал наиболее существенное снижение ЧД: на 14,70 % ($p \leq 0,05$) и на 13,04 % ($p \leq 0,05$) больше, чем в дозах 5 мг/кг и 20 мг/кг соответственно. В результате этого при введении крысам $АСМn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг ЧД была меньше на 24,64 % ($p \leq 0,05$), чем при введении АСК в той же дозе, что отражено в отрицательном значении коэффициента эффективности (см. рис. 4-Г).

Таким образом, введение животным $АСМn^{2+}$ в тестируемых дозах вызывает отрицательный хронотропный эффект, характерный для АСК. Однако в отличие от АСК, $АСМn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг приводит к достоверному снижению значений САД, ДАД и ПАД, а в дозе 20 мг/кг, напротив, к их увеличению. В отличие от АСК, введение животным $АСМn^{2+}$ во всех тестируемых дозах сопровождалось снижением значений ЧД относительно таковых в контрольной группе животных, а дозе 10 мг/кг достоверным уменьшением данного показателя относительно значений у животных, которым вводили АСК в той же дозе.

Показатели кардиореспираторной системы у животных при действии ацетилсалицилата никеля.

При введении животным $АСNi^{2+}$ в дозе 5 мг/кг статистически значимых изменений ЧСС по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе не наблюдалось. Однако при введении $АСNi^{2+}$ в дозах 10 и 20 мг/кг зарегистрировано снижение ЧСС на 15,19 % ($p \leq 0,05$) и 14,15 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных (рис. 7).

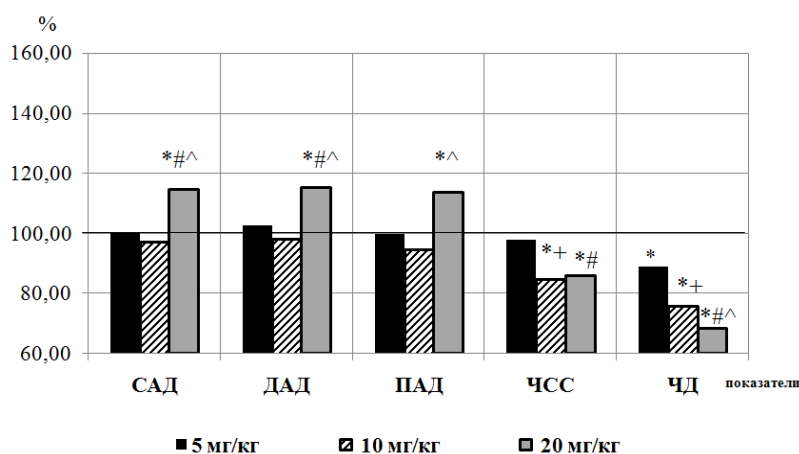


Рис. 7. Изменения показателей кардиореспираторной системы при действии ацетилсалицилата никеля ($АСNi^{2+}$) в концентрации 5 и 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %).

Примечание: те же, что на рис. 1

Следовательно, в отличие от АСК и других тестируемых ацетилсалицилатов, $АСNi^{2+}$ в дозе 5 мг/кг не вызвал снижение ЧСС, что визуально демонстрирует и положительный КЭ этого вещества относительно АСК той же дозы (см. рис. 4-А).

Аналогично с АСК статистически значимых изменений показателей АД при введении животным $АСNi^{2+}$ в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг не наблюдалось (см. рис. 7). Однако при увеличении дозы $АСNi^{2+}$ до 20 мг/кг отмечено однонаправленное с АСК, но более выраженное увеличение САД на 14,52 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контроле. При этом зарегистрирована противоположная по сравнению с АСК реакция на тестируемое соединение со стороны ДАД, которое повысилось как относительно контрольных значений на 15,13 % ($p \leq 0,05$) (см. рис. 7), так и значений у крыс, которым вводили АСК на 22,88 % ($p \leq 0,05$) (см. рис. 4-В). ПАД возросло на 13,58 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям контрольной группы животных (см. рис. 7), однако достоверных различий относительно значения этого показателя у животных, которым вводили АСК, не было, о чем свидетельствует и КЭ, близкий к нулю.

Введение животным $АСNi^{2+}$ в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг сопровождалось снижением значений ЧД на 11,20 % ($p \leq 0,05$), 24,19 % ($p \leq 0,05$) и 31,74 % ($p \leq 0,05$) относительно значений данного показателя у животных контрольной группы (см. рис. 7). Причем, снижение ЧД при введении $АСNi^{2+}$ в дозе 10 мг/кг достоверно ниже по сравнению с таковой при введении животным данного соединения в дозе 5 мг/кг на 14,64 % ($p \leq 0,05$), а при введении $АСNi^{2+}$ в дозе 20 мг/кг ЧД достоверно ниже по сравнению с таковой при введении животным соединения в дозах 5 мг/кг на 23,14 % ($p \leq 0,05$) и 10 мг/кг на 9,96 % ($p \leq 0,05$) (см. рис. 7).

Следовательно, $АСNi^{2+}$ во всех тестируемых дозах, в отличие от АСК, вызывает снижение ЧД. В результате этого при введении крысам $АСNi^{2+}$ в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг ЧД была меньше на 11,60 % ($p \leq 0,05$), 26,62 % ($p \leq 0,05$), 30,54 % ($p \leq 0,05$), чем при введении АСК в тех же дозах, что отражено в отрицательных значениях коэффициента эффективности (см. рис. 4-Г).

Таким образом, статистически значимых изменений ЧСС при введении животным $АСNi^{2+}$ в дозе 5 мг/кг не наблюдалось, но введение тестируемого соединения в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг привело к снижению ЧСС, аналогично с АСК и другими ацетилсалицилатами. Достоверные изменения показателей АД у животных зарегистрированы только при введении им $АСNi^{2+}$ в дозе 20 мг/кг, однако, в отличие от АСК, у животных этой группы ДАД повышалось. Следует также отметить, что снижение ЧД под влиянием $АСNi^{2+}$ отличает это соединение от АСК и выражено в большей степени, чем при использовании других исследуемых ацетилсалицилатов (см. рис. 4-Г).

Кардиопротекторные свойства аспирина и его производных реализуются через множество различных физиологических процессов, в частности, посредством влияния на основные показатели деятельности сердца [25–27].

Как показали проведенные исследования, внутрибрюшинное введение крысам линии Вистар АСК, соединений АСК с Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} и Mn^{2+} в дозах 5, 10 и 20 мг/кг привело к уменьшению ЧСС. Снижение ЧСС у крыс под влиянием АСК не зависело от дозы. Однако уменьшение этого показателя у животных других

экспериментальных групп было выражено по-разному и зависело как от биметалла, входящего в состав ацетилсалицилатов, так и от дозы тестируемых соединений. Наиболее выраженная брадикардия наблюдалась у животных под влиянием АССо^{2+} в дозе 20 мг/кг, при этом ЧСС была ниже на 24,65 % ($p \leq 0,05$) значений в контроле и на 7,42 % ($p \leq 0,05$) значений данного показателя у животных, которым вводили АСК. В наименьшей степени урежение сердечного ритма выявлено у крыс при введении им АССо^{2+} в дозе 5 мг/кг (на 6,72 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем). Статистически значимого снижения данного показателя не наблюдалось только у животных при введении АСNi^{2+} в дозе 5 мг/кг.

Как свидетельствуют литературные данные, полученные у здоровых людей в состоянии покоя, АСК не влияет на сердечный ритм [25–27]. Вместе с тем показано, что предварительный приём 81 мг аспирина при кардионагрузке (наклон головы на 60 градусов) улучшал показатели ВСР волонтеров [27]. В исследованиях на здоровых людях установлены благоприятные изменения вегетативной активности после применения аспирина (7 капсул по 325 мг в течение 60 ч): наблюдалось повышение HF, снижение LF и отношения LF/HF по сравнению с группой плацебо. Авторы исследования связывают эти эффекты со свойством АСК ингибировать простагландины [28].

Таким образом, снижение ЧСС под влиянием АСК и ее соединений с металлами может происходить за счёт блокирования синтеза простагландинов (PGF_2 и PGE_2) клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и увеличения вагусных влияний на сердце.

В ходе исследований выявлено и влияние ацетилсалицилатов на АД экспериментальных животных. Причем АСК оказывала влияние на АД только в дозе 20 мг/кг, вызывая повышение САД на фоне снижения ДАД. Аналогичное с АСК, но выраженное в большей степени увеличение САД было характерно и для ацетилсалицилатов Zn^{2+} , Ni^{2+} и Mn^{2+} в дозе 20 мг/кг, которое, в отличие от АСК, сопровождалось достоверным увеличением ДАД. Однако АСMn^{2+} в дозе 5 мг/кг и АССо^{2+} в дозе 20 мг/кг вызывали однонаправленное снижение как САД, так и ДАД у экспериментальных животных, не характерное для других ацетилсалицилатов.

Полученные результаты дополняют данные клинических и экспериментальных исследований. Влияние АСК на АД у здоровых людей было изучено в нескольких исследованиях, результаты которых либо не показали значимых влияний препарата на АД, либо было обнаружено дозозависимое снижение САД и ДАД [14, 29, 30]. Большинство исследований, оценивающих влияние аспирина на АД при гипертонической болезни, показывают, что при использовании в низких дозах аспирин сам по себе не влияет на значения АД и не противодействует снижению АД антигипертензивными препаратами, однако улучшает их эффект [27, 28]. При этом в экспериментальном исследовании R. Wu и соавт. показано, что АСК снимает вызванную ангиотензином II гипертензию у крыс – наблюдалось снижение САД в среднем на 15 % (30–35 мм. рт. ст.). Стоит отметить, что эти эффекты проявлялись только при хроническом введении аспирина (перорально, 12 и 56 дней по 100 мг/кг) [31].

Таким образом, в наших исследованиях АСК и ацетилсалицилаты металлов привели к изменению показателей АД при однократном введении и в значительно меньших дозах, что может являться следствием изменения тонуса гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов и изменения функционирования эндотелия кровеносных сосудов, что выявлено в исследованиях на здоровых людях и экспериментальных животных [32–34].

Существуют данные о взаимосвязи показателей кожной микроциркуляции (Мц) с показателями центральной гемодинамики. В частности, проведенный ретроспективный математический анализ выявил наличие взаимосвязи показателей кровотока в различных звеньях микроциркуляторного русла с показателями ЧСС, САД, ПАД у людей в покое и при физической нагрузке [35].

В наших исследованиях [36] методом лазерной доплеровской флоуметрии показано, что реакция микрососудов кожи на АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг наблюдалось достоверное изменение активности практически всех компонентов регуляции микрососудистого тонуса, что выражалось в увеличении эндотелий-зависимой вазодилатации, снижении периферического сопротивления, увеличении притока крови в нутритивное микрососудистое русло, улучшении веноулярного оттока. Данные изменения в регуляции Мц в целом могут свидетельствовать о развитии гиперемии, которая является одним из видов проявления фармакологического действия АСК, связанного с его жаропонижающим действием.

Вазотропный эффект АСCo^{2+} сходен с таковым у АСК и выражается в развитии вазодилатации и гиперемии, однако, ацетилсалицилат кобальта в большей степени, чем АСК увеличивает метаболическую активность эндотелия и снижает тонус прекапиллярных метартериол вследствие развития Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации, что и привело к снижению всех показателей АД в дозе 20 мг/кг зарегистрированном в данном исследовании.

Вероятно, что данный эффект связан со способностью АСК и АСCo^{2+} блокировать циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов с последующим блокированием синтеза из арахидоновой кислоты простагландинов. Следствие ингибирования ЦОГ – угнетение функции тромбоксан-синтетазы и, в результате, уменьшение образования активного проагреганта тромбоксана A_2 , в то время как уровень простациклина, мощного естественного вазодилататора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким [11]. Вероятно, что АСК в исследованном диапазоне доз вызывает подавление ЦОГ-1, что отражается в изменениях микрогемодинамики – развитии гиперемии кожи.

ACZn^{2+} , ACMn^{2+} и ACNi^{2+} в дозе 20 мг/кг модулируют вазотропные эффекты, ингибируя практически все звенья регуляции микроциркуляции. Этот факт можно расценивать как предотвращение развития гиперемии, наблюдаемой при действии АСК, следствием чего является уменьшение притока артериальной крови в микрорусло, активация вазомоторного контроля тонуса сосудов, вазоконстрикция и повышение АД.

Необходимо отметить, что сужение периферических артериол и увеличение сосудистого сопротивления являются сопутствующими изменениями в системе микроциркуляции при гипертонической болезни [37]. Причем до сих пор нет

убедительных данных о том, являются ли расстройства микроциркуляции причиной или следствием артериальной гипертензии [38, 39].

Следует обратить внимание, что эффекты, связанные с изменением АД, проявлялись в значительной мере при увеличении дозы тестируемых координационных соединений до 20 мг/кг. В последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обоснованно как с фармакологической, так и с клинической точки зрения. Причем, при ежедневном употреблении низких доз АСК наблюдается её кумулятивный эффект [40, 41].

Учитывая, что АСК и ее производные ацетилируют ЦОГ-1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, одновременно с уменьшением синтеза тромбоксана А₂ они, по крайней мере в высоких дозах (в наших исследованиях до 20 мг/кг), могут тормозить образование простациклина – природного антиагреганта и вазодилататора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, создание новых координационных соединений, в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует переходный металл-микроэлемент позволил получить новые соединения, не только модулирующие имеющиеся биологические свойства АСК, но и проявляющие новые. Экспериментальные данные, полученные в наших исследованиях, подтверждают литературные, в которых показано, что в процессе комплексообразования отмечается не только усиление или ослабление определенных эффектов, которые свойственны молекулам предшественникам – салицилатам, но и появление новых свойств производных веществ [5, 6, 42]. Это позволяет предположить, что определённые биологические эффекты салицилатов могут быть связаны с взаимодействием с металлоферментами [43].

Таким образом, полученные данные подтверждают кардиотропную эффективность новых координационных соединений, показывают дозовую зависимость этих эффектов и открывают перспективность дальнейших исследований их биологического действия при многократном использовании в хронических экспериментах.

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. Григорьева А. С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП / А. С. Григорьева // Микроэлементы в медицине. – 2000 – Т.2, №. 1. – С. 17–22.

2. 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, R. D. Rogers // *Phys. Chem.* – 2010. – Vol. 12. – P. 2011–2017. <https://doi.org/10.1039/b923855g>
3. Campbell C. L. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review / C. L. Campbell, S. Smyth // *JAMA.* – 2007. – Vol. 297. – P. 2018–2024.
4. Rubner G. Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of Copper and Silver Complexes based on Acetylsalicylic Acid / G. Rubner, K. Bensdorf, A. Wellner, S. Bergemann, R. Gust // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2010. – Vol. 344. – P. 684–688.
5. Rolka D. B. Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / D. B. Rolka, A. Fagot-Campagna, K. M. Narayan // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24, No 2 – P. 197–201. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.22.2492>
6. Gilligan M. Aspirin-triggered proresolving mediators stimulate resolution in cancer. / M. M. Gilligan, A. Gartung, M. L. Sulciner, P. C. Norris, S. Huang, M. W. Kieran, C. N. Serhan // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2019. – Vol. 116, No 13. – P. 6292–6297. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804000116>
7. Вельц Н. Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения. / Н. Ю. Вельц, Е. О. Журавлева, Т. М. Букатина, Г. В. Кутехова // *Безопасность и риск фармакотерапии.* – 2018. – Vol. 6, No1. – P. 11–18.
8. Алёхин Е. К. Аспирин : новая жизнь старого лекарства / Е. К. Алёхин // *Соросовский образовательный журнал.* – 1999. – Т. 5, №7. – С. 85–90.
9. Fadeyi O. O. Antipyretic, analgesic, anti-inflammatory and cytotoxic effects of four derivatives of salicylic acid and anthranilic acid in mice and rats. / O. O. Fadeyi, C. A. Obafemi, C. O. Adewunmi, E. O. Iwalewa // *African J. Biotechnol.* – 2004. – Vol. 3, No 8. – P. 426–431.
10. Sokolik J. Anti-inflammatory activities of copper (II) and zinc (II) 3,6-dimetylsalicylates and their equimolar mixture / J. Sokolik, I. Tumova, M. Blahova // *Acta Facult. Farm. Univ.comenianae.* – 2006. – Vol. 53, No 1. – P. 224–228.
11. Кошевой О. Н. Фармакогнозия. Конспект лекций для подготовки к экзамену. / Кошевой О. Н., Ковалев В. Н., Ковалева А. М. – Х.: НФаУ. – 2015. – 88 с.
12. Чуян Е. Н. Показатели кардиореспираторной системы крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и её комплексных соединений с металлами / Е. Н. Чуян, И. С. Миронюк, М. Ю. Раваева, И. В. Черетаев, Т. В. Гришина // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия.* – 2020. – Т. 6, №2. – С. 267–280. <https://doi.org/10.37279/2413-1725-2020-6-2-267-280>.
13. Patrono C. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. / C. Patrono, B. Collier, J. E. Dalen, J. Hirsh, G. Roth // *Chest.* – 2001. – 119(1). – P. 39–63. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.39s
14. Tohgi H. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin / H. Tohgi, S. Konno, K. Tamura // *Stroke.* – 1992. – Vol. 23, № 10. – P. 1400–1403.
15. Clarke R. J. Suppression of thromboxane A2 but not systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. / R. J. Clarke, G. Mayo, P. Price, G. A. FitzGerald. // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1137–1141.
16. Mc Adam B. F. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase-2 : the human pharmacology of a selective inhibitor of cyclooxygenase-2. / B. F. Mc Adam, F. Catella-Lawson, I. A. Mardini, S. Kapoor, J. A. Lawson, G. A. FitzGerald // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96, No 10. – P. 272–277. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.1.272>
17. Hall C. S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity / C. S. Hall // *Journal of Comparative Psychology.* – 1936. – Vol. 22, № 3. – P. 345–352. <http://dx.doi.org/10.1037/h0059253>.
18. Чуян Е. Н. Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ. / Е. Н. Чуян, Н. А. Темурьянц, О. Б. Московчук. – Симферополь : ЧП «Эльиньо», 2003. – 448 с.
19. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P.166–181.
20. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

21. Куркин Д. В. Влияние наркотизации хлоралгидратом на выживаемость животных при перевязке общих сонных артерий / Куркин Д. В. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №. 1. – С. 23–23.
22. Береснева О. Н. Комбинированное влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на ремоделирование миокарда у крыс / О. Н. Береснева, М. М. Парастаева, Н. В. Швед, Г. Т. Иванова, А. Г. Кучер, И. Г. Каюков, А. В. Смирнов // Нефрология. – 2015. – Т. 19, №. 4. – С. 100–107.
23. Шляхто Е. В. Противоитемическое и антиаритмическое действие ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зифеноприла при острой ишемии миокарда в эксперименте / Е. В. Шляхто, М. М. Галагудза, И. О. Блохин, В. А. Цырлин, А. В. Сыренский, Е. И. Егорова, Е. М. Нифонтов // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12, №. 3. – С. 237–242. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2006-12-3-237-242>.
24. Быков В. Н. Исследование влияния антиконвульсантов на течение дыхательной недостаточности при отравлениях фосфорорганическими соединениями / В. Н. Быков // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – №. 1. – С. 110–115.
25. Siepman M. The effects of acetylic salicylic acid on heart rate variability in healthy subjects / M. Siepman, R. Rauh, E. Spanos, O. Dill, H. Mueck, M. Mueck-Weymann / Clin. Autonomic Res. – 2007. – Vol. 17, No 2. – P. – 115–117. <https://doi.org/10.1007/s10286-007-0408-1>
26. Schwab J. M. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation resolution programmes. / J. M. Schwab, N. Chiang, M. Arita // Serhan Nature. – Vol. 2007447, No 7146. – P. 869–874. <https://doi.org/10.1038/nature05877>
27. Solheim S. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease / S. Solheim, A. A. Pettersen, H. Arnesen, I. Seljeflot // Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 96, No 5. – P. 660–664.
28. Shi X. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF- κ B activation, and TNF- α production / X. Shi, M. Ding, Z. Dong // Molecular and cellular biochemistry. – 1999. – Vol. 199, № 1–2. – P. 93–102. <https://doi.org/10.1023/a:1006934612368>.
29. Tauseef M. Aspirin restores normal baroreflex function in hypercholesterolemic rats by its antioxidative action. / M. Tauseef, K. K. Sharma, M. Fahim // Eur. J. Pharmacol. – 2007. – Vol. 556, No1–3. – P. 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.029>
30. Tjonahen E. Resolvin E2 : identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis. / E. Tjonahen, S. F. Oh, J. Siegelman, S. Elangovan, K. B. Percarpio, S. Hong, M. Arita, C. N. Serhan // J. Chem. Biol. – 2006. – Vol. 13, No 11. – P. 1193–1202. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2006.09.011>.
31. Wu R. Antioxidative properties of acetylsalicylic acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats / R. Wu, D. Lamontagne, J. de Champlain // Circulation. – 2002. – Vol. 105, № 3. – P. 387–392.
32. Yakovchuk T. V. Psychotropic effects of aspirin, acetylsalicylate cobalt and acetylsalicylate zinc at various doses / T. V. Yakovchuk, O. V. Katiushyna, I. I. Koreniuk, D. R. Khusainov, T. V. Gamma // Health. – 2012. – Vol. 4, No 11. – P. 1041–1045. <http://dx.doi.org/10.4236/health.2012.411159>.
33. Yasumasu T. Low-dose Aspirin Inhibits Cardiac Sympathetic Activation and Vagal Withdrawal Response to Morning Rising / T. Yasumasu, K. Takahara, Y. Otsuji, M. D. Yutaka // Journal of cardiovascular pharmacology. – 2017. – Vol. 70, № 4. – P. 239–244. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000509>.
34. Yoo B. K. Efficacy of aspirin on improvement of peripheral blood circulation in mice / B. K. Yoo, B. S. Ko, J. Y. Ma, W. K. Jeon // Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry. – 2009. – Vol. 52, № 1. – P. 22–27. <https://doi.org/10.3839/jksabc.2009.004>.
35. Скедина М. А. Анализ показателей кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека и их связь с показателями центральной гемодинамики / М. А. Скедина, А. А. Ковалева, А. М. Носовский // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Vol. 19, No 4. – P. 76–86. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-4-76-86>.
36. Раваева М. Ю. Показатели тканевой микрогемодинамики крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами / М. Ю. Раваева, Е. Н. Чуян, И. С. Миронюк,

- И. В. Черетаев, Т. В. Гришина // Журн. эвол. биох. физиол. – 2021. – Т. 57, №1. – Р. 71–82. <https://doi.org/10.31857/S0044452921010083>.
37. Козлов В. И. Микроциркуляция при мышечной деятельности [Текст] / В. И. Козлов, И. О. Тупицын – М.: Физкультура и спорт, 1982. – 135 с.
 38. Ikram M. K. Retinal vessel diameters and risk of hypertension. The Rotterdam Study / M. K. Ikram, J. C. Witteman, J. R. Vingerling, M. M. Breteler, A. Hofman, P. T. de Jong // Hypertension. – 2006. – № 47. – P. 189–194. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000199104.61945.33>.
 39. Wong T. Y. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension / T. Y. Wong, A. Shankar, R. Klein, B. Klein, L. Hubbard // BMJ. – 2004. – P. 329–379. <https://doi.org/10.1136/bmj.38124.682523.55>.
 40. Korkmaz-Icöz S. Administration of zinc complex of acetylsalicylic acid after the onset of myocardial injury protects the heart by upregulation of antioxidant enzymes / S. Korkmaz-Icöz, A. Atmanli, T. Radovits, S. Li, P. Hegedüs, M. Ruppert, P. Brlecic, Y. Yoshikawa, H. Yasui, M. Karck, G. J. Szabó // Physiol. Sci. – 2016. – Vol. 66, No 2. – P. 113–125. <https://doi.org/10.1007/s12576-015-0403-6>.
 41. Koroshetz W. J. Warfarin, aspirin, and intracranial vascular disease / W. J. Koroshetz // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 352, № 13. – P. 1368–1370. <https://doi.org/10.1056/NEJMe058022>.
 42. Angelova P. Oxidative modulation of the transient potassium current I_A by intracellular arachidonic acid in rat CA1 pyramidal neurons / P. Angelova, W. Müller // Eur. J. Neurosci. – 2006. – Vol. 23, No 9. – P. 2375–2384. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04767.x>.
 43. Sanderson S. Narrative review: Aspirin resistance and its clinical implications / S. Sanderson, J. Emery, T. Baglin, A. L. Kinmonth // Ann. Int. Med. – 2005. – Vol. 142, No5. – P. 370–380.

DOSE-DEPENDENT CARDIOTROPIC EFFECTS OF ACETYLSALICYLATES

*Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Cheretaev I. V., Ravaeva M. Yu., Grishina T. V.,
Ablaeva R. N.*

*Federal V. I. Vernadsky Crimean University, Simferopol, Russia
E-mail: elena-chuyan@rambler.ru*

The effect of acetylsalicylic acid and its complex compounds with the metals cobalt (Co^{2+}), zinc (Zn^{2+}), nickel (Ni^{2+}) and manganese (Mn^{2+}) at doses of 5, 10 and 20 mg/kg on the parameters of the rat cardiorespiratory system was studied. It is shown that in the process of complexation of acetylsalicylic acid with bimetals, there is not only an increase or decrease in certain effects inherent in the precursor molecule – acetylsalicylic acid, but also the appearance of new properties, the manifestation of which is dose-dependent.

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, 10 and 20 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 experimental data obtained in our studies confirm the literature data, which show that in the process of complexation there is not only an increase or decrease in certain effects that are characteristic of precursor molecules-salicylates, but also the appearance of new properties of derived substances. This suggests that certain biological effects of salicylates may be associated with interaction with metalloenzymes.

Thus, the obtained data confirm the cardiotropic effectiveness of new coordination compounds, show the dose dependence of these effects and open up the prospects for further studies of their biological action when used repeatedly in chronic experiments.

Keywords: acetylsalicylic acid, coordination compounds of acetylsalicylates, indicators of the cardiorespiratory system, dose-dependent effects.

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

References

1. Grigor'eva A. S. Optimizacija farmakoterapevticheskoj aktivnosti biometallov pri kompleksobrazovanii s NPVP, *Mikrojelementy v medicine*, **1**, 17, (2000).
2. 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).
3. Campbell C. L., Smyth S., Montalescot G., Steinbuhl S. R. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review, *JAMA*, **297**, 2018, (2007).
4. Rubner G., Rijkssen C., Nieuwenhuyzena M., Rogers R. D. Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of Copper and Silver Complexes based on Acetylsalicylic Acid, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **344**, 684, (2010).
5. Rolka D. B., Fagot-Campagna A., Narayan K. M. Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, *Diabetes Care*, **24**(2), 197, (2001).
6. Gilligan M. M., Gartung A., Sulciner M. L., Norris P. C., Huang S., Kieran M. W., Serhan C. N. Aspirin-triggered proresolving mediators stimulate resolution in cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **116**(13), 6292, (2019).
7. Velts N. Yu., Zhuravleva E. O., Bukatina T. M., Kutekhova G. V. Non steroidalanti-inflammatory drugs: problems of safe use, *Safety and Risk of Pharmacotherapy*, **6**(1), 11, (2018).
8. Aljohin E. K. Aspirin: novaja zhizn' starogo lekarstva, *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal*, **5**(7), 85 (1999).
9. Fadeyi O. O., Obafemi C. A., Adewunmi C. O., Iwalewa E. O. Antipyretic, analgesic, anti-inflammatory and cytotoxic effects of four derivatives of salicylic acid and anthranilic acid in mice and rats, *African J. Biotechnol.*, **3**(8), 426, (2004).
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. comenianae*, **53** (1), 224 (2006).
11. Koshevoj O. N., Kovalev V. N., Kovaleva A. M. *Farmakognozija, Konspekt lekcij dlja podgotovki k jekzamenu*, 88 p. (H.: NFaU, 2015).
12. Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Ravaeva M. Yu., Cheretaev I. V., Grishina T. V. Indicators of the rat cardiorespiratory system under the action of acetylsalicylic acid and its complex compounds with metals, *Scient. notes of the Crimean Feder. Univer. after V.I. Vernadsky. Biology. Chemistry*, **6**(2), 267, (2020).
13. Patrono C., Collier B., Dalen J. E., Hirsh J., Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects, *Chest.*, **119**(1), 39, (2001).
14. Tohgi H., Konno S., Tamura K., Kimura B., Kawano K. Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin, *Stroke*, **23**(10), 1400, (1992).
15. Clarke R. J., Mayo G., Price P., FitzGerald G. A. Suppression of thromboxane A2 but not systemic prostacyclin by controlled-release aspirin, *N. Engl. J. Med.*, **325**, 1137, (1991).

16. Mc Adam B. F., Catella-Lawson F., Mardini I.A., Kapoor S., Lawson J. A., FitzGerald G. A. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **96**(10), 272, (1999).
17. Hall C. S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory activity, *Journal of Comparative Psychology*, **22**(3), 345, (1936).
18. Chuyan E. N., Temur'yants N. A., Moskovchuk O. B. *Fiziologicheskiye mekhanizmy biologicheskikh efektov nizkointensivnogo EMI KVCH*, 448 p. (CHP «El'in'o», Simferopol» 2003).
19. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2004.
20. Habriev R. U. *Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv*, 832 p. (M.: Medicina, 2005).
21. Kurkin D. V., Volotova E. V., Bakulin D. A., Hanina Ju. A., Verhuljak D. V., Tjurenkov I. N. Vlijanie narkotizacii hloralgidratom na vyzhivaemost' zhivotnyh pri perevjazke obshhih sonnyh arterij, *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, **1**, 23, (2017).
22. Beresneva O. N., Parastaeva M. M., Shved N. V., Ivanova G. T., Kucher A. G., Kajukov I. G., Smirnov A. V. Kombinirovannoe vlijanie vozrasta i sokrashheniya massy dejstvujushhih nefronov na remodelirovanie miokarda u krys, *Nefrologija*, **19**(4), 100, (2015).
23. Shljahto E. V., Galagudza M. M., Blohin I. O., Cyrilin V. A., Syrenskij A. V., Egorova E. I., Nifontov E. M. Protivoitemicheskoe i antiaritmicheskoe dejstvie inhibitora angiotenzin-prevrashhajushhego fermenta zofenopрила pri ostroj ishemii miokarda v jeksperimente, *Arterial'naja gipertenzija*, **12**(3), 237, (2006).
24. Bykov V. N. Issledovanie vlijaniya antikonvulsantov na techenie dyhatel'noj nedostatochnosti pri otravlenijah fosfororganicheskimi soedinenijami, *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*, **1**, 110, (2014).
25. Siepmann M., Rauh R., Spanos E., Dill O., Mueck H., Mueck-Weymann M. The effects of acetylic salicylic acid on heart rate variability in healthy subjects, *Clin. Autonomic Res.*, **17**(2), 115, (2007).
26. Schwab J. M., Chiang N., Arita M., Serhan C. N. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation resolution programmes, *Nature*, **447**(7146), 869, (2007).
27. Solheim S., Pettersen A. A., Arnesen H. Seljeflot I. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease, *Thromb. Haemost.*, **96**(5), 660, (2006).
28. Shi X. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF- κ B activation, and TNF- α production, *Molecular and cellular biochemistry*, **199**(1-2), 93, (1999).
29. Tauseef M., Sharma K. K., Fahim M. Aspirin restores normal baroreflex function in hypercholesterolemic rats by its antioxidative action, *Eur. J. Pharmacol.*, **556**(1-3), 136, (2007).
30. Tjonahen E., Oh S. F., Siegelman J., Elangovan S., Percarpio K. B., Hong S., Arita M., Serhan C. N. Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis, *J. Chem. Biol.*, **13**(11), 1193, (2006).
31. Brunello N., Alboni S., Capone G., Benatti C., Blom J. M., Tascedda F., Kriwin P., Mendlewicz J. Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression, *Internat. Clin. Psychopharmacol.*, **21**(4), 219, (2006).
32. Yakovchuk T. V., Katiushyna O. V., Koreniuk I. I., Khusainov D. R., Gamma T. V. Psychotropic effects of aspirin, acetylsalicylate cobalt and acetylsalicylate zinc at various doses, *Health.*, **4**(11), 1041, (2012).
33. Yasumasu T., Takahara K., Otsuji Y., Yutaka M. D. Low-dose Aspirin Inhibits Cardiac Sympathetic Activation and Vagal Withdrawal Response to Morning Rising, *Journal of cardiovascular pharmacology*, **70**(4), 239, (2017).
34. Yoo B. K., Ko B. S., Ma J. Y., Jeon W. K. Efficacy of aspirin on improvement of peripheral blood circulation in mice, *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*, **52**(1), 22, (2009).
35. Skedina M. A., Kovaleva A. A., Nosovskij A. M. Analiz pokazatelej krovotoka v mikrocirkuljatornom rusle kozhi cheloveka i ih svjaz' s pokazateljami central'noj gemodinamiki, *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*, **19**(4), 76, (2020).

36. Ravaeva M. Yu., Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Cheretaev I. V., Grishina T. V. Indicators of tissue microhemodynamics in rats exposed to acetylsalicylic acid and metal salicylates, *J. Evol. Biohim. Phys.*, **57(1)**, 71, (2021).
37. Kozlov V. I., Tupicyn I. O. *Mikrocirkuljacija pri myshečnoj dejatel'nosti*, 135 p. (M.: Fizkul'tura i sport, 1982).
38. Ikram M. K., Witteman J. C., Vingerling J. R., Breteler M. M., Hofman A., de Jong P. T. Retinal vessel diameters and risk of hypertension, *The Rotterdam Study. Hypertension*, **47**, 189, (2006).
39. Wong T. Y., Shankar A., Klein R., Klein B., Hubbard L. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension, *BMJ*, 379, (2004).
40. Korkmaz-Icöz S., Atmanli A., Radovits T., Li S., Hegedüs P., Ruppert M., Brlecic P., Yoshikawa Y., Yasui H., Karck M., Szabó G. Administration of zinc complex of acetylsalicylic acid after the onset of myocardial injury protects the heart by upregulation of antioxidant enzymes, *J. Physiol. Sci.*, **66(2)**, 113, (2016).
41. Koroshetz W. J. Warfarin, aspirin, and intracranial vascular disease, *N. Engl. J. Med.*, **352(13)**, 1368, (2005).
42. Angelova P., Müller W. Oxidative modulation of the transient potassium current I_A by intracellular arachidonic acid in rat CA1 pyramidal neurons, *Eur. J. Neurosci.*, **23(9)**, 2375, (2006).
43. Sanderson S., Emery J., Baglin T., Kinmonth A. L. Narrative review: Aspirin resistance and its clinical implications, *Ann. Int. Med.*, **142(5)**, 370, (2005).