

УДК 57.084.1

DOI 10.37279/2413-1725-2020-6-1-150-161

ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В РАЗНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ

***Раваева М. Ю., Чуян Е. Н., Миронюк И. С., Черетаев И. В., Колесник В. В.,
Пивоварчук А. В., Гришина Т. В., Ибрагимова Э. И.***

***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 в дозах 5, 10, 40, 80, 120 мг/кг на показатели кардиореспираторной системы крыс. Установлено, что при действии ацетилсалициловой кислоты во всех дозах достоверно снижались показатели частоты сердечных сокращений без существенных изменений показателей артериального давления и частоты дыхания. На уровне микроциркуляции при введении ацетилсалициловой кислоты во всех дозах происходило увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации, снижение периферического сопротивления, увеличение притока крови в нутритивное микрососудистое русло, улучшение веноулярного оттока.

Ключевые слова: ацетилсалициловой кислоты, кардиореспираторная система, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление, показатели микроциркуляции.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время основным применяемым лекарственным препаратом, эффективность которого доказана временем и результатами большинства исследований, является ацетилсалициловая кислота (АСК). Она используется как универсальное болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное средство уже многие годы [1]. Однако в малых дозах (от 50 до 325 мг) АСК широко применяется для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, ее клиническая эффективность в отношении снижения частоты инфаркта миокарда, ишемического инсульта и сосудистой смерти у различных групп людей подтверждена результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов [1–4]. Необходимо отметить, что АСК до настоящего времени сохраняет позиции золотого стандарта антитромбоцитарной терапии, как при острых состояниях, так и в долгосрочной профилактике кардиоваскулярных заболеваний [1]. В тоже время в доступной литературе нами не обнаружено результатов исследования АСК на показатели ССС организма человека и животных. На наш взгляд, данные исследования позволят, во-первых, понять механизмы широкого спектра терапевтических эффектов АСК, а во-вторых, позволит

дополнить имеющиеся сведения о АСК и, возможно, расширить диапазон биологической активности кислоты. В связи с этим, целью данного исследования явилось изучение влияния АСК в разных концентрациях на показатели кардиореспираторной системы крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Для эксперимента отбирали здоровых половозрелых самцов 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 60 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. После предварительного отбора животных разделили на 6 групп по 10 крыс в каждой.

Первая группа являлась биологическим контролем (К); вторая – пятая группы животных – экспериментальные (Э), получавшие АСК внутрибрюшинно (объем 0,2 мл) в концентрациях 5, 10, 40, 80, 120 мг/кг (Э-5, Э-10, Э-40, Э-80, Э-120) соответственно. При этом животным контрольной группы одновременно вводили физиологический раствор (NaCl, 0,9 %) того же объема.

Тестируемое вещество было синтезировано на кафедре общей и неорганической химии факультета биологии и химии Таврической академии ФГАОУ «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (химическая чистота составляла не менее 98,0 %).

Биоскрининг АСК проводился через 20 минут после внутрибрюшинного введения в указанных концентрациях, поскольку в этот период наблюдается максимальная концентрация АСК [1]. При этом у животных всех групп регистрировали показатели кардиореспираторной системы: частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД), систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), а также показатели микроциркуляции (Мц).

АД, ЧСС и ЧД у крыс регистрировали с помощью системы NIBP200A («BiopacSystems, 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 Biopac 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 «AcqKnowledge 4.2 for MP150».

Регистрация Мц проводилась при помощи лазерного анализатора кровотока «Лазма-МЦ» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL. В качестве параметров, анализируемых методом ЛДФ, регистрировали неосцилляторные и осцилляторные показатели базального кровотока, которые подробно описаны в наших предыдущих статьях [5, 16]. Для статистической обработки были использованы данные трёх повторений эксперимента. Применялись непараметрические методы статистики, поскольку распределение значений переменных отличалось от нормального. Расчеты, статистическая обработка и графическое оформление полученных в работе данных по действия тестируемых соединений проводились с использованием программы Microsoft Excel и программного пакета StatSoft\STATISTICA 8.

Достоверность статистических различий между контрольной (внутрибрюшинное введение физиологического раствора) и экспериментальными группами с различными дозами введения аспирина (5, 10, 40, 80 и 120 мг/кг) определяли с помощью критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у животных контрольной группы при введении физраствора достоверных изменений показателей кардиореспираторной системы не наблюдалось (табл. 1; рис. 1). В то же время, у животных экспериментальных групп зарегистрированы достоверные изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при введении АСК во всех исследуемых концентрациях. Максимальное снижение данного показателя зарегистрировано у животных при введении АСК в дозе 120 мг/кг на 24,4 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных, т.е. при максимальной среди исследуемых концентрации (см. табл. 1; рис. 1).

Достоверных изменений САД, ДАД и ЧД под влиянием АСК во всех исследуемых дозах не наблюдалось. Таким образом, АСК не вызывает выраженных изменений показателей кардиореспираторной системы, за исключением ЧСС животных.

Исследование тканевой микроциркуляции позволило установить, что при введении АСК в диапазоне доз 5–120 мг/кг происходили значительные изменения как осцилляторных, так и неосцилляторных показателей кожной микрогемодинамики (табл. 2; рис. 2, 3) по сравнению с показателями, полученными в контрольной группе животных.

Таблица 1

Показатели кардиореспираторной системы у крыс при введении ацетилсалициловой кислоты

Группа	Кол-во особей	САД, мм.рт.ст	ДАД, мм.рт.ст	ЧСС, уд/мин	ЧД, дых.дв/мин
контроль	(n=10)	118,4±1,66 100%	74,3±1,49 100%	468,9±9,22 100%	98,4±4,34 100%
Э-5	(n=10)	114,2±1,86 96,6%	76,5±1,05 102,7%	363,5±10,72 77,5% p≤0,05	98,2±3,27 99,7%
Э-10	(n=10)	117,7±1,89 99,1%	79,2±1,03 106,7%	366,5±10,73 78,2% p≤0,05	100,5±3,23 102%
Э-40	(n=10)	115,3±1,2 97,4%	75,5±0,71 101,3%	425,7±9,67 90,8% p≤0,05	101,5±3,61 103%
Э-80	(n=10)	114,9±1,4 96,6%	76,7±0,93 102,7%	400,4±12,1 85,4% p≤0,05	108,6±3,2 111,2%
Э-120	(n=10)	106,5±2,02 89,8%	72±1,3 98,6%	354,6±13,6 75,6% p≤0,05	96,5±3,09 97,9%

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

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

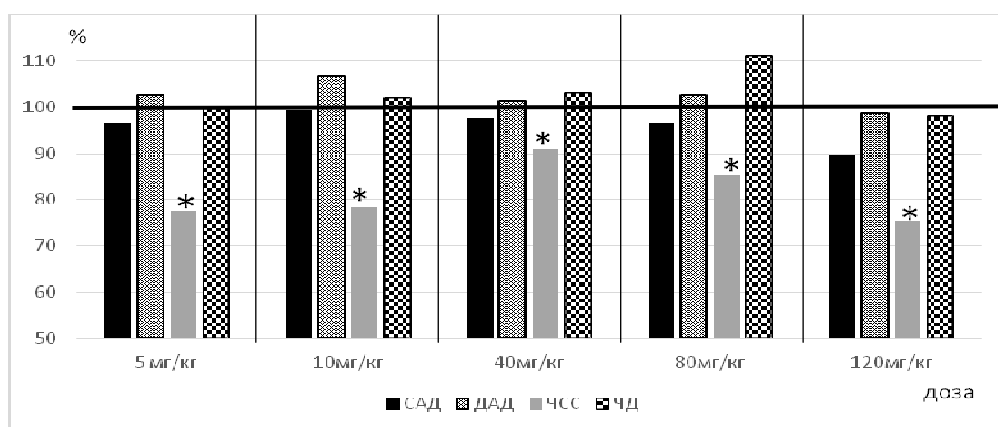


Рис. 1. Изменения показателей кардиореспираторной системы у животных, получавших инъекции ацетилсалициловой кислоты в разных концентрациях

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.

Таблица 2
Показатели микроциркуляции у животных при введении ацетилсалициловой кислоты в разных концентрациях

Группа	Осцилляторные показатели					Неосцилляторные показатели		
	Аэ, у.е.	Ан, у.е.	Ам, у.е.	Ад, у.е.	Ас, у.е.	ПМ, перф. ед.	СКО, перф. ед.	Кв, %
Конт-роль	3,23±0,36	3,53±0,41	3,10±0,34	2,40±0,28	3,17±0,44	4,04±0,74	3,65±0,28	54,46±0,96
Э-5	4,85±0,55 p≤0,05	5,49±0,63 p≤0,05	3,99±0,64	4,11±0,70 p≤0,05	4,46±0,90	7,21±0,81 p≤0,05	3,14±0,50	56,78±0,58 p≤0,05
Э-10	5,01±0,62 p≤0,05	5,57±0,50 p≤0,05	4,25±0,63	4,21±0,65 p≤0,05	4,66±0,85	7,30±0,54 p≤0,05	3,10±0,57	57,18±0,71 p≤0,05
Э-40	5,7±0,77 p≤0,05	5,91±0,88 p≤0,05	5,72±0,80 p≤0,05	5,78±0,98 p≤0,05	5,48±0,86 p≤0,05	6,93±0,84 p≤0,05	4,33±0,46	57,31±0,60 p≤0,05
Э-80	8,28±0,74 p≤0,05	9,13±0,49 p≤0,05	7,66±0,68 p≤0,05	6,33±0,82 p≤0,05	8,83±0,73	9,70±0,47 p≤0,05	7,21±0,70 p≤0,05	55,31±0,36
Э-120	5,43±0,66 p≤0,05	5,34±0,87	4,83±0,74 p≤0,05	4,71±0,85 p≤0,05	8,27±0,68 p≤0,05	6,26±0,53 p≤0,05	3,91±0,26	56,41±0,76

Примечания: М – среднее арифметическое значение, М±m – ошибка среднего, p – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно контроля; Аэ – амплитуды эндотелиального генеза, Ан – амплитуды нейрогенных колебаний, Ам – амплитуды миогенных колебаний, Ад – амплитуды дыхательных колебаний, Ас – амплитуды пульсовых колебаний. ПМ – показатель перфузии, СКО – среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), Кв – коэффициент вариации (КВ, %)

Так, введение АСК в дозе 5 мг/кг приводил к достоверному увеличению амплитуд колебаний эндотелиального (Аэ, на 50,1 %, p≤0,05), нейрогенного (Ан, на 55,5 %, p≤0,05), дыхательного (Ад, на 71,2 %) ритмов, интегрального показателя микроциркуляции (ПМ, на 78,4 %, p≤0,05) по отношению к таковым в контрольной группе животных (табл. 2; рис. 2, 3).

Аналогичная динамика показателей зарегистрирована в дозах 10 мг/кг, 40 мг/кг, а максимальные изменения показателей Мц происходили при введении АСК в дозе 80 мг/кг. При этом достоверно увеличивались амплитуды колебаний эндотелиального (Аэ, на 156,3 % (p≤0,05), нейрогенного (Ан на 158,6 % (p≤0,05), миогенного (Ам на 147 % (p≤0,05), дыхательного (Ад на 163,7 % (p≤0,05) и пульсового (Ас на 178 % (p≤0,05) ритмов и неосцилляторных показателей (ПМ на 140 % (p≤0,05), СКО на 97,5 % (p≤0,05) по отношению к значениям данных показателей в контрольной группе животных.

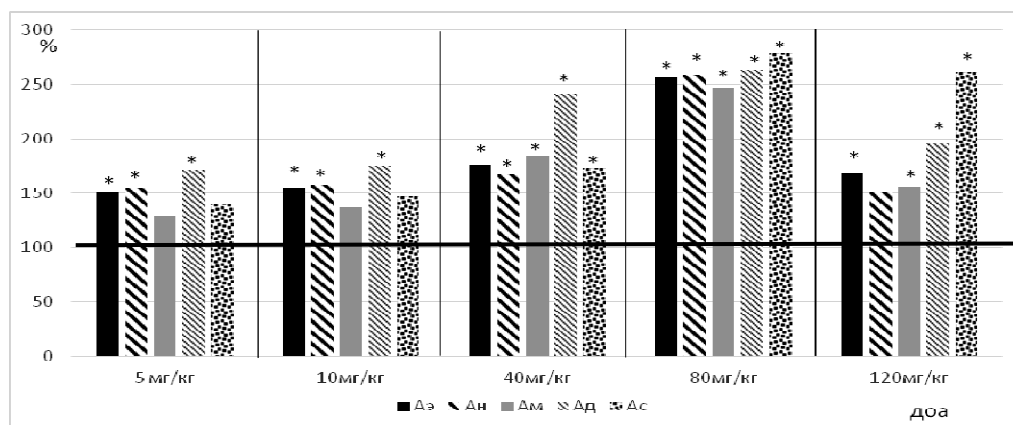


Рис. 2. Осцилляторные показатели микроциркуляции при действии ацетилсалициловой кислоты в разных концентрациях (в % по отношению к значениям в контрольной группе, принятым за 100 %).

Примечания: * – достоверность различий показателей у животных экспериментальной группы с таковыми у животных контрольной группы по критерию Манна-Уитни при $p \leq 0,05$; Аэ – амплитуды эндотелиального генеза, Ан – амплитуды нейрогенных колебаний, Ам – амплитуды миогенных колебаний, Ад – амплитуды дыхательных колебаний, Ас – амплитуды пульсовых колебаний. ПМ – показатель перфузии, СКО – среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), Кв – коэффициент вариации (КВ, %)

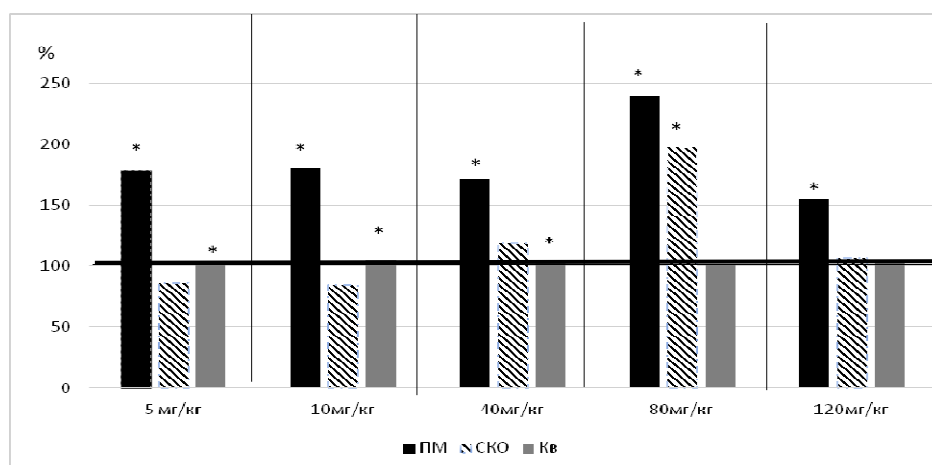


Рис. 3. Неосцилляторные показатели микроциркуляции при действии ацетилсалициловой кислоты в разных концентрациях (в % по отношению к значениям в контрольной группе, принятым за 100%).

Примечания: * – достоверность различий показателей у животных экспериментальной группы с таковыми у животных контрольной группы по критерию Манна-Уитни при $p \leq 0,05$; ПМ – показатель перфузии, СКО – среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), Кв – коэффициент вариации (КВ, %)

При увеличении дозы АСК до 120 мг/кг показатели Мц были сопоставимы с таковыми в дозе 10 мг/кг, о чем свидетельствует отсутствие достоверно значимых различий показателей при введении АСК в дозах 10 мг/кг и 120 мг/кг (кроме Ас, которые увеличились на 77,4 % ($p \leq 0,05$) и ПМ, который достоверно снизился на 26 % ($p \leq 0,05$)).

Таким образом, при введении АСК в диапазоне доз 5–120 мг/кг наблюдалось достоверное увеличение активности всех компонентов регуляции микрососудистого тонуса, особенно выраженное в дозе 80 мг/кг. Поскольку известно, что увеличение амплитуды эндотелиальных волн синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов [7], то повышение данного показателя свидетельствует об увеличении секреции NO эндотелием и, как следствие, развитии эндотелий-зависимой вазодилатации. Следовательно, при введении АСК в исследуемом диапазоне доз происходило увеличение метаболической активности эндотелия и увеличение релизинга NO эндотелием.

Полученные данные согласуются с литературными [8], в которых показано что при действии АСК увеличивается синтез и релизинг оксида азота в клетках эндотелия, причем именно с этим свойством АСК автор работы связывает его эндотелий-протективное и антиоксидантное действие.

Повышение амплитуд колебаний ЛДФ-граммы в нейрогенном диапазоне (Ан), которые связаны с симпатическими адренергическими влияниями на гладкие мышцы артериол и артериоларных участков артерио-венулярных анастомозов [7] отражает снижение периферического сопротивления в данных областях микрорусла [9]. Следовательно, увеличение данного показателя, свидетельствует, что при действии АСК происходит снижение симпатических адренергических влияний на гладкомышечные клетки артериол и артериоларных участков артерио-венулярных анастомозов.

Увеличение амплитуд миогенных ритмов (Ам) отражает снижение тонуса прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол [7]. Поскольку известно, что ритмы данного диапазона обусловлены колебаниями концентрации Ca^{2+} через мембраны мышечных клеток, следовательно, повышение Ам свидетельствует о снижении тонуса прекапилляров вследствие развития Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации. Известно, что АСК может приводить к подавлению мобилизации Ca^{2+} из депо [21]. Вероятно, что уменьшение Ca^{2+} -зависимого тонуса прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол при действии АСК может быть обусловлено уменьшением кальциевого компонента мышечного сокращения.

Необходимо отметить, что при действии АСК достоверно увеличилась амплитуда дыхательных ритмов (Ад), которые связаны с дыхательной модуляцией венулярного кровотока и с респираторными влияниями на вегетативное обеспечение деятельности сердца [9]. Кроме этого, происходило увеличение амплитуд пульсовых колебаний, так, например, максимальное увеличение показателя было зарегистрировано в дозе АСК 80 мг/кг (на 78,5 % ($p \leq 0,05$)) по отношению к значениям данного показателя в контрольной группе животных. Этот показатель отражает перфузионное давление в микрососудах, обусловленное как

сердечным выбросом, перепадами систолического и диастолического давления, так и влиянием посткапиллярного сопротивления [9]. Следовательно, увеличение данного показателя свидетельствует, что при действии АСК увеличивается приток артериальной крови в микрорусло.

Данные изменения микрогемодинамики нашли свое отражение в увеличении неосцилляторных показателей базального кровотока. Так, выявлено, что уровень ПМ достоверно увеличивался, достигая при этом максимальной статистической значимости при введении дозы 80 мг/кг и 10 мг/кг по отношению к значениям у испытуемых контрольной группы. Увеличение интегрального показателя микроциркуляции указывает на увеличение перфузии крови при действии АСК.

Кроме этого, постепенно увеличивался показатель СКО, максимальное увеличение которого (на 97,5 %, $p \leq 0,05$) происходило при введении дозы 80 мг/кг. Поскольку СКО отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах и свидетельствует о более глубокой модуляции микрокровотока [9], то его повышение может быть обусловлено интенсивным функционированием механизмов активного контроля микроциркуляции, что и было показано в настоящем исследовании.

Вместе с тем, в течение эксперимента наблюдалось увеличение Кв в дозах АСК 5 мг/кг, 10 мг/кг, 40 мг/кг ($p \leq 0,05$) в сравнении со значениями у животных контрольной группы, что свидетельствует об активации вазомоторного контроля тонуса микроциркуляторного русла [7].

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что вазоактивные свойства АСК проявляются в его способности влиять на сосудистые и внесосудистые регуляторные процессы Мц в коже. Одним из установленных в работе механизмов вазотропного действия АСК является его способность усиливать продукцию NO эндотелием, как показано в настоящем исследовании и согласуется с [8], что влечет за собой вазодилататорное действие.

Кроме этого, активации и высвобождению NO из сосудистого эндотелия может способствовать и изменение концентрации Ca^{2+} . Поскольку в настоящем исследовании показано, что при действии АСК происходит уменьшение Ca^{2+} -зависимого тонуса прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол (увеличивается Ам), можно предположить, что АСК подавляет мобилизацию Ca^{2+} из депо, как это показано в [21].

В целом, можно заключить, что при действии АСК во всех дозах 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.

Известно, что гиперемия – это один из видов проявления фармакологического действия АСК, связанного с его жаропонижающим действием. Вероятно, что данный эффект связан со способностью АСК блокировать циклооксигеназу тромбоцитов (ЦОГ) с последующим блокированием синтеза из арахидоновой кислоты

простагландинов [11]. Следствие ингибирования ЦОГ – угнетение функции тромбоксан-синтазы и, в результате, уменьшение образования активного проагреганта тромбоксана А₂, в то время как уровень простаглицлина, мощного естественного вазодилатора 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.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что действие АСК развивается прежде всего на микроциркуляторном уровне и не находит системного отклика, поскольку показатели АД достоверно не изменялись.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У животных экспериментальных групп зарегистрированы достоверные изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при введении ацетилсалициловой кислоты во всех исследуемых концентрациях. Максимальное снижение данного показателя зарегистрировано у животных при введении ацетилсалициловой кислоты в дозе 120 мг/кг на 24,4 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных
2. При введении ацетилсалициловой кислоты в выделенных дозах, 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. Указанные изменения максимально проявлялись при введении животным ацетилсалициловой кислоты в дозе 80 мг/кг.

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. 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.
2. Михайлова И. Е. Ацетилсалициловая кислота: сфера клинического применения и доказательства эффективности / И. Е. Михайлова, Н. Б. Перепеч // РМЖ. – 2007. – Т. 15(22). – С. 1602–1608.
3. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lowdose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 89–95.
4. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.
5. Чуян Е. Н. Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ / Е. Н. Чуян, Н. А. Темурьянц, О. Б. Москвичук: монография. – Симферополь: ЧП «Эльиньо», 2003. – 448 с.

6. Маколкин В. И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии / В. И. Маколкин, В. В. Бранько, С. А. Богданова // Пособие для врачей. – М.: Россельхоз академия, 1999. – 48 с.
7. Козлов В. И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии / Козлов В. И., Мач Э. С., Литвин Ф. Б., Терман О. А., Сидоров В. В. // Пособие для врачей. – 2001. – 22 с.
8. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С.62–67.
9. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М.: Медицина, 2005. – 254 с.
10. Pepine C. J. Clinical implications of endothelial dysfunction / C. J. Pepine // Clin. Cardiol. – 1998. – Vol. 21, № 11. – P.795–799.
11. Волков В. И. Оценка эффективности и безопасности применения ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ишемической болезнью сердца / В. И. Волков, О. Е. Запровальная, А. Э. Багрий, Т. А. Хомазюк, В. В. Родионова // Украинский кардиологический журнал. – 2012. – №5. – С. 50–59.
12. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission / G. Burnstock // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87, No 2. – P. 659–797.
13. Berridge M. G. The Inositol Trisphosphate/Calcium Signaling Pathway in Health and Disease / M. G. Berridge // Physiol. Rev. – 2016. – Vol. 96, No 4. – P. 1261–1296.
14. Berridge M. G. Neuronal calcium signaling / M. G. Berridge // Neuron. – 1998. – Vol. 21, No 1. – P. 13–18.
15. Герасимов И. Г. Взаимосвязь между показателями гемодинамики и дыхания у человека / И. Г. Герасимов, Е. В. Самохина // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 72–75.
16. Раваева М. Ю. Адаптация тканевой микрогемодинамики условиям комбинации стрессовых факторов / М. Ю. Раваева, Е. Н. Чуюн // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского Биология. Химия. – 2018. – Том 4 (70), No 4. – С. 165–179.
17. Марков Х. М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертензии у детей и подростков / Х. М. Марков // Вестник РАМН. – 2001. – № 2. – С. 46–48.
18. Levin E. R. Endothelins / E. R. Levin // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 323. – P. 356–363.
19. Бубнова М. Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца / М. Г. Бубнова // Российский кардиологический журнал – 2010. – № 4 (84). – С. 115–121.
20. Stefanovska A. Physics of the human cardiovascular system / A. Stefanovska, M. Bracic // Contemporary Physics. – 1999. – V. 40, №1. – P. 31–35.
21. Наумова А. А. Влияние глутоксима и моликсана на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах: роль каскада метаболизма арахидоновой кислоты и актинового цитоскелета. Диссертация 03.01.02 – биофизика. / Наумова А. А. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 103–104.

THE INDICATORS OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM OF RATS UNDER THE ACTION OF ACETYLSALICYLIC ACID IN DIFFERENT CONCENTRATIONS

*Ravaeva M. Yu., Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Cheretaev I. V., Pivovarchuk A. V.,
Kolesnik V. V., Grishina T. V., Ibragimova E. I.*

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

The present study is devoted to revealing the peculiarities of the reaction of tissue microhemodynamics and cardiorespiratory system of animals the action acetylsalicylic acid in different concentrations on in rats. 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 animals were divided into six groups of 10 animals. The first group was biological control; in the animals of this group, the microcirculation parameters were recorded by the laser Doppler flowmetry (LDF) method. The second-sixth group of animals was registered parameters of microcirculation and cardiorespiratory system. The LDF-metry was performed with the help of the laser analyzer of the blood flow "LAZMA-MC".

It was researched the action of 5, 10, 40, 80, and 120 mg/kg doses acetylsalicylic acid on cardiorespiratory parameters in rats. It was found that the effect of acetylsalicylic acid in all doses significantly decreased only heart rate. The maximum decrease in this indicator was registered in animals when acetylsalicylic acid was administered at a dose of 120 mg/kg by 24.4 % ($p \leq 0.05$) relative to the values in the control group of animals.

When acetylsalicylic acid was administered in isolated doses, there was a significant change in the activity of almost all components of microvascular tone regulation. These changes were most pronounced when animals were administered acetylsalicylic acid at a dose of 80 mg/kg.

Thus, the action of acetylsalicylic acid it was increased the endothelium-dependent vasodilation, blood flow to the nutritive microvasculars, improvement in venular outflow and decreased in peripheral resistance.

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

Keywords: acetylsalicylic acid, cardiorespiratory system, heart rate, blood pressure, microcirculation indicators.

References

1. Levyh A. Je., Mamchur V. I. Acetilsalicilovaja kislota kak jeffektivnaja i bezopasnaja osnova antiagregantnoj terapii, *Arterial'naja gipertenzija*, **6** (44), 57 (2015).
2. Mihajlova I. E., Perepech N. B. Acetilsalicilovaja kislota: sfera klinicheskogo primeneniya i dokazatel'stva j effektivnosti, *RMZh*, **15**(22), 1602 (2007).
3. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lowdose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice, *Lancet*, **357**, 89 (2001).
4. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, *BMJ*, **324**, 71 (2002).
5. Chuyan E. N., Temur'yants N. A., Moskovchuk O. B. *Fiziologicheskiye mekhanizmy biologicheskikh effektiv nizkointensivnogo EMI KVCH*, monografiya, 448 p. (CHP «El'in'o»Simferopol', 2003).
6. Makolkin V. I., Bran'ko V. V., Bogdanova È. A. *Metod lazerno ydopplerovskoy floumetrii v kardiologii, Posobiye dlya vrachey*, 48 p. (M., Rossel'khozakademiya, 1999).
7. Kozlov V. I., Mach E. S., Litvin F. B., Terman O. A., Sidorov V. V. *Metodlazerno dopplerovsko floumetrii. Posobiye dlya vrachey*, 22 p. (2001).
8. Markov H. M. Molekuljarnye mehanizmy disfunkcii sosudistogoj endotelija, *Kardiologija*, **12**, 62 (2007).
9. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Lazer naya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi: rukovodstvo dlya vrachey*, 254 p. (M., Meditsina, (2005)
10. Pepine C. J. Clinical implications of endothelial dysfunction, *Clin. Cardiol.*, **21**, **11**, 795 (1998).
11. Volkov V. I., Zaproval'naja O. E., Bagrij A. Je., Homazjuk T. A., Rodionova V. V. Ocenka jeffektivnostii bezopasnosti primeneniya acetilsalicilovoj kisloty u pacientov s ishemicheskoy bolezn'ju serdca, *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal*, **5**, 50 (2012).

12. Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission, *Physiol. Rev.*, **87**, **2**, 659 (2007).
13. Berridge M. G. The Inositol Trisphosphate/Calcium Signaling Pathway in Health and Disease, *Physiol. Rev.*, **96**, **4**, 1261 (2016).
14. Berridge M. G. Neuronal calcium signaling, *Neuron.*, **21**, **1**, 13 (1998).
15. Gerasimov I. G., Samohina E. V. Vzaimosvjaz' mezhdu pokazateljami gemodinamiki i dyhanija u cheloveka, *Fiziologija cheloveka*, **29**, **4**, 72 (2003).
16. Ravaeva M. Ju., Chujan E. N. Adaptacija tkanevoj mikrogemodinamiki u slovijam kombinacii stressovyh faktorov, *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo Biologija. Himija*, **4** (**70**), **4**, 165 (2018)
17. Markov H. M. Patogeneticheskie mehanizmy pervichnoj arterial'nojgipertenziiudeteji podrostkov, *Vestnik RAMN*, **2**, 46 (2001).
18. Levin E. R. Endothelins, *N. Engl. J. Med.*, **323**, 356 (1995).
19. Bubnova M. G. Aspirin v profilaktike aterotromboza i koronarnoj bolezni serdca, *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*, **4** (**84**), 115 (2012).
20. Stefanovska A., Bracic M. Physics of the human cardiovascular system, *Contemporary Physics*, **40**, **1**, 31 (1999).
21. Naumova A.A. Vlijanie glutoksima i moliksana na vnutrikletochnuju koncentraciju Ca^{2+} v makrofagah: rol' kaskada metabolizma arahidonovoj kisloty i aktinovogo citoskeleta. Dissertacija 03.01.02, biofizika. Sankt-Peterburg, 103 (2017).