

УДК 57.084.1

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С МЕТАЛЛАМИ

Миронюк И. С., Чуян Е. Н.

*Институт биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «Крымский
федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым,
Россия*

E-mail: elena-chuyan@rambler.ru

Проведено комплексное исследование и установлены физиологические механизмы кардиотропных эффектов новосинтезированных координационных соединений ацетилсалициловой кислоты (АСК) с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг при их однократном и многократном введении экспериментальным животным. Впервые исследованы изменения осцилляторных и неосцилляторных показателей кожной микрогемодинамики, центральной гемодинамики, электрокардиографии сердца лабораторных животных под влиянием АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца. Установлено, что выраженность кардиотропных эффектов зависит от входящего в комплексное соединение с АСК биметалла, от дозы и продолжительности введения тестируемых соединений. Показано, что салицилаты кобальта, цинка, никеля и марганца модифицируют влияние АСК на изменение гистологической структуры слизистой оболочки желудка животных.

Ключевые слова: механизмы кардиотропного действия, вазотропные реакции, ацетилсалициловая кислота, салицилаты металлов, микрогемодинамика, частота сердечных сокращений, артериальное давление, электрокардиограмма сердца, слизистая оболочка желудка.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенной проблемой современности являются патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), что предопределяет необходимость поиска новых эффективных лекарственных средств и изучения механизма их действия. Повышенное внимание исследователей привлекает и возможность использования традиционных лекарственных препаратов для создания на их основе более эффективных и менее токсичных биологически активных форм или же выявления новых видов активности этих соединений [1].

В рамках такого научного поиска важную роль играет создание новых лекарственных средств на основе ацетилсалициловой кислоты (АСК, аспирин), которая как лекарственное средство применяется уже более 100 лет, относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и обладает широким спектром терапевтических эффектов: антипиретическим, анальгезирующим, противовоспалительным, противомикробным, антиагрегантным, анксиолитическим, противоопухолевым и рядом других [1–8]. Несмотря на такое

длительное и широкое использование, в настоящее время к АСК и ее производным заметно возрос интерес как со стороны исследователей, так и в медицинской практике, что нашло свое отражение в современной научной литературе.

Многочисленные крупные клинические испытания [9, 10] продемонстрировали эффективность АСК в лечении и профилактике ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, гипертонии и других заболеваний, что позволяет оценить широту благоприятных эффектов, оказываемых АСК на функционирование ССС, и констатировать отсутствие в ближайшие годы других лекарственных средств, равноценных этому препарату.

Одним из важнейших направлений остается расширение и усиление известной терапевтической активности на фоне снижения и/или ликвидации побочных эффектов, поскольку АСК занимает лидирующее положение среди всех НПВП не только по объёмам применения, но и по совокупному количеству побочных эффектов, среди которых негативные воздействия на пищеварительную и иммунную системы, кожу и подкожные ткани [11]. В частности, отмечается, что длительный прием аспирина вызывает раздражение и повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ), гастропатии [10, 12, 13].

Таким образом, актуальным является синтез и биоскрининг новых координационных соединений АСК, в частности, с двухвалентными металлами, что поможет решить проблему снижения побочных эффектов, резистентности к терапии аспирином и повышения терапевтического потенциала исходного соединения для получения эффективных лекарственных препаратов нового поколения [2, 4, 14]. Однако применение таких соединений для лечения заболеваний ССС крайне ограничено, что связано, в том числе, с недостаточным количеством экспериментальных и клинических исследований, проводимых в данной области.

Очевидным является и незначительное количество исследований влияния АСК и ее производных на кожную микрогемодинамику (МГД), что не позволяет вскрыть механизмы биологического действия этих соединений, принимая во внимание тот факт, что кожа выполняет важную биологическую функцию по обеспечению гомеостаза организма, а дермальный кровоток отражает основные принципы функциональной организации ССС и организма в целом. Вместе с тем, такие исследования являются крайне актуальными особенно в условиях сложившейся эпидемиологической обстановки, поскольку установленным фактом является то, что основные нарушения при COVID-19 развиваются именно на уровне микрососудистого русла с развитием системной дисфункции эндотелия (вазомоторной и обменной) и активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза [15], вовлекая в патологический процесс все органы и системы организма, что открывает новые перспективы экспериментальных исследований АСК и ее соединений.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось установление физиологических механизмов кардиотропного действия координационных соединений АСК с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца.

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.

Экспериментальная часть работы выполнена на 320 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar*180-250 грамм («ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»), прошедших карантин не менее 14 дней.

Синтез, исследование состава, структуры и свойств координационных соединений салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) проводились на кафедре общей и неорганической химии ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» под руководством проф. Гусева А.Н. Учитывая, что для биологических исследований ключевым фактором является чистота объектов, с помощью рентгенофлуоресцентного анализа, проведенного в Ресурсном центре «Рентгенодифракционные методы исследования» ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», было показано отсутствие примесей в полученных кристаллических образцах (химическая чистота составляла не менее 98,0 %).

Исследование острой токсичности координационных соединений АСК проводили на 100 крысах при однократном внутривентральном введении тестируемых соединений в диапазоне доз от 5 до 500 мг/кг для координационных соединений и от 100 до 1000 мг/кг – для АСК. ЛД₂₀ – ЛД₅₀ определяли экспериментальным путем согласно ГОСТ 32644-2014, ЛД₁₀₀ – с помощью пробит-анализа [16].

Выбор доз тестируемых соединений. Учитывая, что в настоящее время достаточной для длительного применения у людей признана доза АСК 75–100 мг/сутки, при неотложных клинических состояниях (острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт) используется нагрузочная доза 160–325 мг [17], расчетным методом с использованием коэффициентов пересчета доз соединений для человека и крыс [18] определили, что для крыс массой 180–200 грамм профилактической дозе соответствует доза – 5 мг/кг, терапевтической – 10 мг/кг, а однократной (нагрузочной) дозе – 20 мг/кг.

Проведены две серии экспериментов (рис. 1). Регистрация исследуемых показателей проводилась через 20 минут после внутривентрального введения соединений, поскольку в этот период наблюдается максимальная их концентрация в крови [19].

Регистрация и анализ показателей центральной гемодинамики (ЦГ): частоты сердечных сокращений (ЧСС, ударов в минуту), систолического (САД, мм рт. ст.) и диастолического (ДАД, мм рт. ст.) артериального давления у крыс проводились осциллометрическим методом с помощью системы ViopacSystems, Inc. NIBP200A и программы AcqKnowledge.

Регистрация и анализ показателей кожной МГД осуществлялись методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), который является одним из наиболее широко распространенных методов оптической неинвазивной диагностики

функционального состояния микроциркуляторной части сосудистого русла [20] при помощи лазерного анализатора кровотока «Лазма-МЦ» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL.

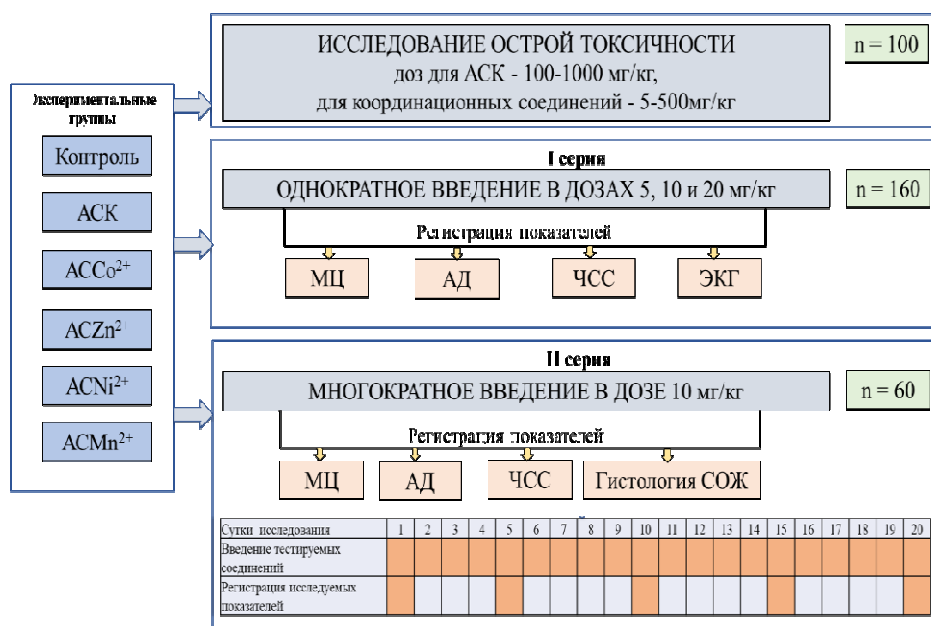


Рис. 1. Схема проведения исследований.

Метод основан на облучении кожного покрова когерентным лазерным излучением с последующей регистрацией интенсивности обратно отраженного излучения от статичных и подвижных структур ткани. После фотометрирования интенсивности отраженного излучения, аналоговой и цифровой обработки вычисляли неосцилляторные показатели базального кровотока: показатель перфузии (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флак, СКО, перф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %) [21]. На втором этапе обработки ЛДФ-грамм проводили анализ структуры ритмов колебаний кровотока, рассчитывая амплитуды эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), дыхательного (Ад) и пульсового (Ас) генеза [21, 22]. Наряду с этим определяли соотношение притока крови к венозному оттоку; нейрогенный (НТ) и миогенный (МТ) тонусы, показатель шунтирования (ПШ) и величину нутритивного кровотока ($M_{\text{нутр.}}$) [21, 23], проводили оценку показателей объемного кровотока, рассчитывая общий объемный (ООК, перф. ед. / мм рт. ст.), объемный нутритивный (ОНК, перф. ед. / мм рт. ст.) и объемный шунтовой кровотока (ОШК, перф. ед. / мм рт. ст.) [21].

Регистрация и анализ показателей ЭКГ осуществлялись во II стандартном отведении на компьютерном полиграфе «Віорас МР-150» («Віорас Systems, Inc.», США) в условиях ингаляционного изофлуранового наркоза. Не ранее чем через 20 минут после внутрибрюшинного введения АСК и тестируемых салицилатов

животным инвазивно накладывали игольчатые датчики по стандартной схеме и регистрировали кривую ЭКГ течение 5 ± 3 мин. Для оценки длительности зубцов ЭКГ у всех животных с помощью программы Acknowledge («Biopac Systems, Inc.», США) вычисляли ЧСС на участке свободном от артефактов длительностью не менее 60 секунд, после чего проводили усреднение данного участка с последующим расчетом длительности комплексов.

В качестве наиболее существенных параметров ЭКГ крыс выделали комплекс QRS (с, отражает деполяризацию желудочков) и интервал QT (с, временной промежуток между началом деполяризации миокарда желудочков и окончанием их реполяризации) [25].

Гистологический и морфометрический анализы СОЖ осуществляли после курсового введения тестируемых салицилатов (20 дней) путем забора материала из пищеводной части (*cardiaca*) и тела (*corpus*) желудка крыс.

Для исследования морфологии СОЖ использовался метод световой микроскопии: микроскоп DM2000 (Leica, Германия) с объективами Plan 10x и Plan 40x; камера DFC295; сканер гистопрепаратов Aperio CS2 (Leica, США). Морфометрические характеристики тканевых структур гистологических препаратов получали, используя программу ImageJ, калибруя измерения по шкале TS-M1 0.01 mm/100 *div stage micrometer* [26].

Морфометрический анализ на светооптическом уровне включал измерение толщины СОЖ и плоского эпителия пищеводной части, слизистой оболочки (СО) тела желудка и покровного эпителия (ПЭ, относительной площади, занимаемой капиллярами, подсчет главных (Г) и обкладочных клеток (О) на единицу фундальных желез СОЖ.

Статистическая обработка полученных данных включала проверку распределения данных на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Поскольку распределение данных у большинства исследуемых групп не соответствовало закону нормального распределения, значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для анализа эффективности биологического действия салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца по сравнению с молекулой предшественницей АСК проводился расчет коэффициента эффективности (КЭ) по формуле:

$$КЭ = (АС_{мет} - АСК) / АСК$$
, где $АС_{мет}$ – значения показателей, зарегистрированные у животных при введении салицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} (средние значения измерений в каждой экспериментальной группе); АСК – значения исследуемых показателей, зарегистрированные у животных при введении АСК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ острой токсичности тестируемых соединений показал, что ЛД₂₀ для АСК составила 500 мг/кг, $АСCo^{2+}$ – 30 мг/кг, $АСZn^{2+}$ – 230 мг/кг, $АСNi^{2+}$ – 30 мг/кг, $АСMn^{2+}$ – 380 мг/кг. ЛД₅₀ для АСК составила 910 мг/кг, $АСCo^{2+}$ – 70 мг/кг, $АСZn^{2+}$ – 445 мг/кг, $АСNi^{2+}$ – 100 мг/кг, $АСMn^{2+}$ – 675 мг/кг. Абсолютная летальная доза ЛД₁₀₀ для АСК – 1530 мг/кг, для $АСCo^{2+}$ – 130 мг/кг, для $АСZn^{2+}$ – 775 мг/кг, для

АСNi²⁺ – 250 мг/кг, для АСMn²⁺ – 750 мг/кг. Полученные результаты в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 позволяют отнести АССо²⁺ и АСNi²⁺ ко 2 классу опасности – высоко опасным веществам, а АСК, АСZn²⁺ и АСMn²⁺ – к 3 классу опасности – умеренно токсичным веществам.

Вазотропное действие тестируемых салицилатов при однократном введении. Реакция микрососудов кожи на АСК в дозах 5, 10 и особенно 20 мг/кг заключалась в достоверном изменении активности практически всех компонентов регуляции МЦР (рис. 2), что выражалось в увеличении перфузии на 68,80 % (p≤0,01); амплитуд эндотелиальных ритмов, которые отражают воздействие гуморально-метаболических факторов на нутритивный кровоток и синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов [21, 27] на 86,36 % (p≤0,01); миогенных ритмов, которые обусловлены периодической активностью гладкомышечных волокон артериол, приводящих к изменению диаметра их просвета [21] на 69,89 % (p≤0,01); нейрогенных осцилляций, которые отражают активность со стороны симпатических адренергических нервных волокон, а их влияние локализуется на гладкомышечных стенках микрососудов [21, 28] на 78,68 % (p≤0,01), сердечных (пульсовая волна со стороны артерий) на 67,75 % (p≤0,01) и дыхательных ритмов (присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен) на 69,40 % (p≤0,01) на фоне снижения миогенного (на 53,81, %; p≤0,01) и нейрогенного тонусов (на 55,70 %; p≤0,01), снижения периферического сопротивления, увеличения диаметра прекапилляров, что приводит к развитию вазодилатации, увеличению притока крови в нутритивное русло, объемной скорости кровотока в нутритивных микрососудах (на 71,67 %; p≤0,01) на фоне уменьшения ненутритивного кровотока (на 48,85 %; p≤0,001). Анализ «структура-эффект» показал, что координационные соединения АСК, в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует металл-микроэлемент вызвали разнонаправленные вазотропные эффекты, которые можно разделить на три основных типа.

Первый из них развивался у животных после введения им АССо²⁺ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и АСZn²⁺ в дозах 5 и 10 мг/кг и заключался в усилении вазодилатации и гиперемии, которые по некоторым параметрам превосходят таковые при введении крысам АСК в тех же дозах (рис. 2).

Наиболее выраженные изменения характерны для животных, которым вводили АССо²⁺ в дозе 20 мг/кг: увеличение ПМ, отражающего усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венулах [29, 30] на 67,40 % (p≤0,01), снижение вазомоторного тонуса на 67,99 % (p≤0,05), периферического сопротивления на 75,83% (p≤0,01), а, следовательно, развитие вазодилатации. Следует отметить, что АССо²⁺ в большей степени, чем АСК увеличивал метаболическую активность эндотелия на 124,43 % (p≤0,01), снижал жесткость сосудистой стенки резистивных микрососудов вследствие снижения симпатических прессорных влияний (снижение НТ на 23,29 % (p≤0,01), уменьшал тонус прекапиллярных метартериол на 67,99 % (p≤0,01), что при высоком притоке крови со стороны артериол и затрудненном оттоке крови со стороны венул (рост Ад на 105,25 %; p≤0,01) привело к развитию гиперемии тканей у животных этой группы, что может привести к застойным

явлениям в данном отделе МЦР [31]. В отличие от АСК, усиление нутритивного кровотока по капиллярам и затрудненный отток крови со стороны венул вызвали усиление и шунтового нутритивного кровотока на 334,39 % ($p \leq 0,01$) по артерио-венулярным анастомозам (АВА), которые играют роль тонких регуляторов капиллярного кровообращения: расширяясь при артериальной гиперемии, они разгружают капилляры от избытка крови.

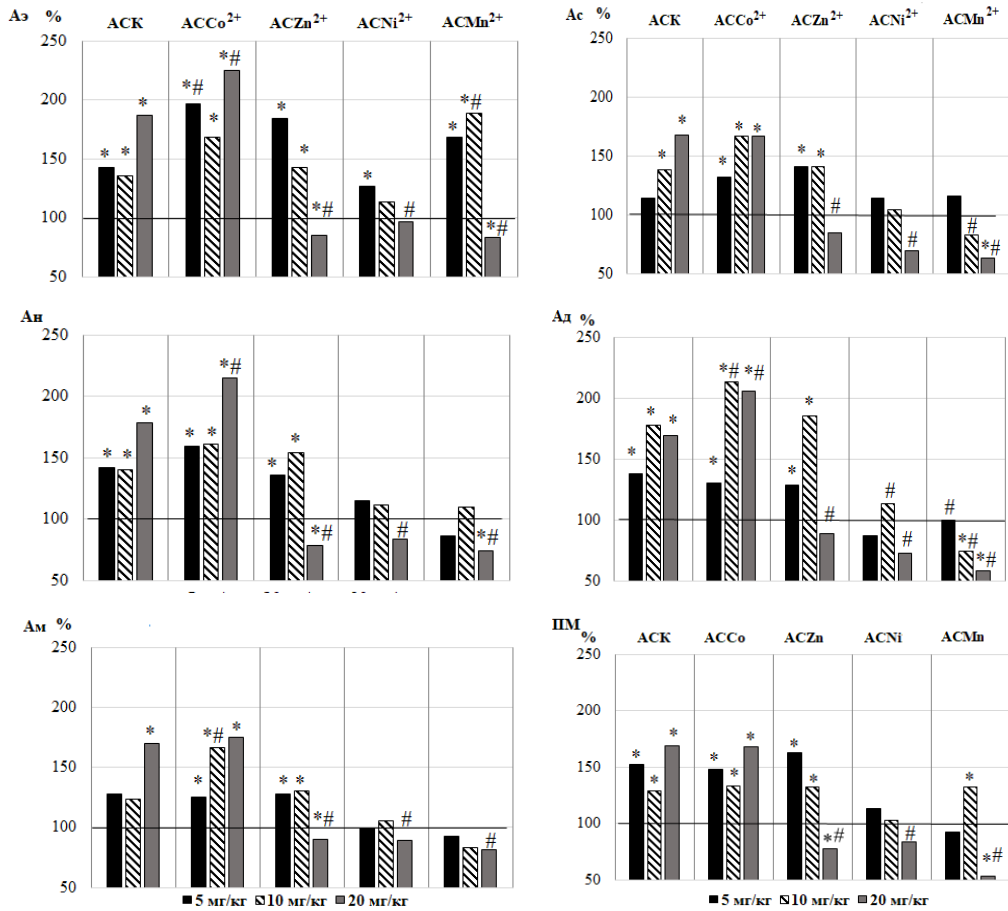


Рис. 2. Изменение амплитуд эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам), пульсовых (Ас), дыхательных (Ад) ритмов и показателя микроциркуляции (ПМ) у животных после введения АСК и салицилатов ACCo²⁺, ACZn²⁺, ACNi²⁺ и ACMn²⁺ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%).

Примечания: * – уровень достоверности различий относительно значений показателей в контрольной группе животных; # – уровень достоверности различий относительно значений показателей в группе животных, которым вводили ацетилсалициловую кислоту (АСК) по критерию Манна-Уитни.

Данные изменения в регуляции МЦР в целом свидетельствуют о развитии гиперемии, которая в большей степени выявлена у животных после введения им АСК в дозе 20 мг/кг и сопровождалась изменением АД: повышением САД на 8,76 % ($p \leq 0,001$) на фоне снижения ДАД на 6,31 % ($p \leq 0,01$) относительно контроля (рис. 3 – а, б).

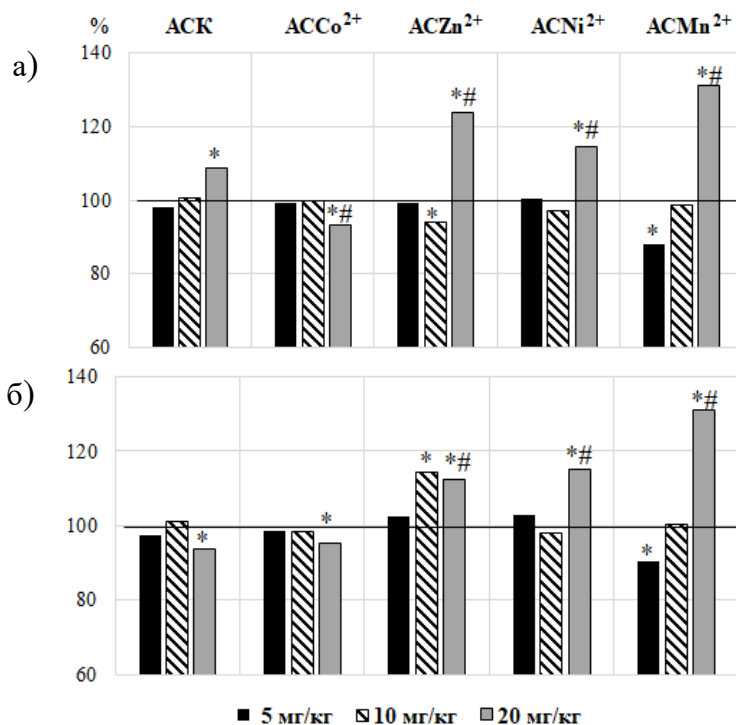


Рис. 3. Изменение систолического (а) и диастолического (б) артериального давления у животных после введения АСК и салицилатов $АССо^{2+}$, $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%).

Примечания – те же, что на рис. 2.

Аналогично АСК, статистически значимых изменений показателей АД при введении животным $АССо^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг не наблюдалось, однако увеличение дозы $АСZn^{2+}$ до 10 мг/кг привело к снижению САД на 5,63 % ($p \leq 0,05$) на фоне увеличения ДАД на 14,35 % ($p \leq 0,05$) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (рис. 3). Увеличение дозы $АССо^{2+}$ до 20 мг/кг привело к достоверному снижению обоих показателей АД, что обусловлено снижением периферического сопротивления вследствие уменьшения тонуса микрососудов.

Второй тип изменений тканевой МГД развивался после введения животным салицилатов Mn^{2+} и Ni^{2+} в дозах 5 и 10 мг/кг и характеризовался ослаблением вазодилатации и уменьшением гиперемии по сравнению с АСК. Так, при введении

животным салицилата Mn^{2+} в дозе 5 мг/кг произошло достоверное увеличение амплитуды только одного ритма – Аэ на 75,80 % ($p \leq 0,05$) (рис. 2) на фоне снижения САД на 12,08 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 9,63 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей в контрольной группе животных (рис. 3).

При увеличении дозы $АСMn^{2+}$ до 10 мг/кг наблюдалось дальнейшее увеличение Аэ (на 110,60 %; $p \leq 0,05$), что сопровождалось снижением Ад на 29,10 % ($p \leq 0,05$) и увеличением ПМ на 38,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных (рис. 2), однако достоверных изменений системного АД при этом не зарегистрировано (рис. 3).

Вазотропный эффект $АСNi^{2+}$ в дозе 5 мг/кг также заключался только в увеличении метаболической активности эндотелия на 75,10 % ($p \leq 0,05$) и снижении модуляции микрокровотока, а в дозе 10 мг/кг данное соединение оказалось не эффективным относительно показателей МЦ. Статистически значимых изменений показателей АД не наблюдалось (рис. 2, 3 – а, б).

Введение животным $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг не привело к статистически значимому изменению соотношения притока крови к венозному оттоку относительно контроля ($p \geq 0,05$), однако $АСNi^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг и $АСMn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг вызвали увеличение значений данного показателя относительно животных, которым вводили АСК ($p \leq 0,05$), указывающее на уменьшение кровенаполнения венозного отдела МЦР.

Третий тип изменений со стороны МГД и АД развивался у крыс при введении им $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и особенно $АСMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг (рис. 2, 3) и характеризовался уменьшением перфузии (максимально при $АСMn^{2+}$ на 47,20 %; $p \leq 0,05$), связанным со снижением Аэ (максимально при введении $АСMn^{2+}$ на 17,05 %; $p \leq 0,05$), а, следовательно, уменьшением секреции NO, увеличением МТ (максимально при $АСMn^{2+}$ на 122,88 %; $p \leq 0,01$), и НТ (максимально при $АСMn^{2+}$ на 155,66 %; $p \leq 0,01$), констрикцией метартериол и прекапилляров, снижением лабильности сосудистой стенки и возрастанием её жесткости, что приводит к увеличению периферического сопротивления, уменьшению количества функционирующих капилляров и существенно ограничивает возможность кровенаполнения микрососудов. Следствием повышения периферического сопротивления преимущественно в области резистивных микрососудов явилось и уменьшение объемной скорости общего, нутритивного и шунтового кровотоков (максимально при $АСMn^{2+}$ на 60–90 %; $p \leq 0,01$), количества функционирующих капилляров и развитие ишемии. Снижалось и кровенаполнение веноулярного звена МЦР, что может служить защитным механизмом, приводящим к закрытию АВА для сохранности тканевого кровотока при тех или иных нарушениях, а при ишемии способствует усилению притока крови в капилляры [23]. Благодаря увеличению общего периферического сопротивления микрососудов вследствие констрикции артериол и прекапилляров, повысились и основные компоненты АД, что привело к развитию артериальной гипертензии (рис. 3). Наиболее выраженный рост САД и ДАД у крыс зарегистрирован в ответ на введение им $АСMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг (САД на 31,23 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 30,94 % ($p \leq 0,05$)) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (рис. 3).

Таким образом, у животных при введении им АСК и салицилатов металлов развиваются противоположные варианты вазотропных изменений: вазодилатация на фоне гипотензии и вазоконстрикция, связанная с гипертензией. Следует обратить внимание, что эффекты, связанные с изменением МГД и АД, проявлялись в значительной мере при увеличении дозы тестируемых координационных соединений до 20 мг/кг.

Изменение ЧСС под влиянием однократного введения тестируемых соединений. Под влиянием АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг у крыс зарегистрировано снижение ЧСС в среднем на 15,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе, которое не зависело от дозы (рис. 4). Введение животным тестируемых салицилатов также привело к отрицательному хронотропному эффекту на сердечный ритм лабораторных животных, однако выраженность эффекта зависела как от биметалла, входящего в состав координационного соединения, так и от дозы вводимого вещества.

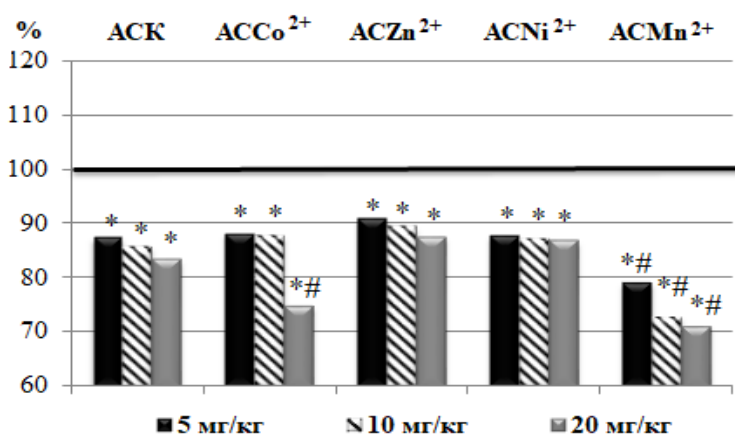


Рис. 4. Изменение частоты сердечных сокращений у животных после введения АСК и салицилатов АССо²⁺, АСZn²⁺, АСNi²⁺ и АСMn²⁺ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%).

Примечания – те же, что на рис. 2.

Максимальный брадикардический эффект зарегистрирован при введении АССо²⁺ в дозе 20 мг/кг (на 25,31 % ($p \leq 0,05$)) и АСMn²⁺ в дозах 5 (на 21,01 %; $p \leq 0,05$), 10 мг/кг (на 27,29 %; $p \leq 0,05$) и 20 мг/кг (на 28,13 %; $p \leq 0,05$), выраженный сильнее, чем у животных, которым вводили АСК в тех же дозах (рис. 4).

В клинической практике показано применение АСК в терапевтической дозе длительно (14 дней и более). Поэтому актуальным явилось исследование влияния АСК и тестируемых салицилатов на показатели МЦ и ЦГ крыс при многократном введении в течение 20 суток в дозе 10 мг/кг, которая соответствует терапевтической для человека, и выявление зависимости эффектов данных соединений от продолжительности их введения.

Динамика вазотропных показателей под влиянием многократного введения тестируемых соединений. Анализ полученных результатов показал, что при введении АСК в течение 1–15 дней сохранялись вазотропные реакции, связанные с вазодилатацией микрососудов (рис. 5).

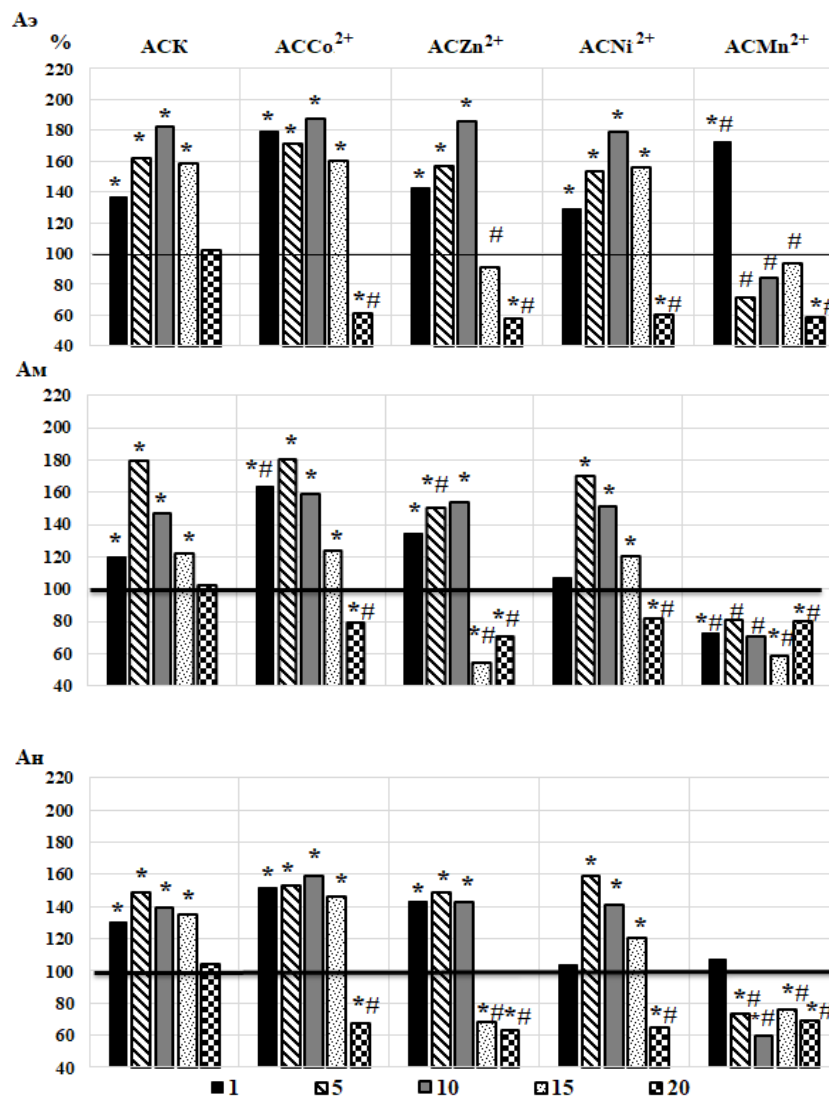


Рис. 5. Динамика амплитуд эндотелиальных (Аэ), миогенных (Ам), нейрогенных (Аи) ритмов у животных в течение 20-тикратного введения АСК и салицилатов АССо²⁺, АСZn²⁺, АСNi²⁺ и АСMn²⁺ (относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %).

Примечания – те же, что на рис. 2.

Однако более длительное введение АСК (15–20 сутки) нивелировало различия с контрольной группой, что свидетельствует о снижении гиперемии сосудов (рис. 5). Тестируемые салицилаты вызвали разнонаправленные вазотропные изменения, которые зависели как от металла, входящего в их состав, так и от продолжительности их введения.

Первый тип изменений развивался у животных при многократном введении (в течение 1–15 дней) салицилатов кобальта, цинка и никеля в дозе 10 мг/кг (рис. 5). У животных этих групп развивались реакции, характерные для АСК, а именно увеличение перфузии, диаметра прекапилляров и количества функционирующих капилляров, снижение периферического сопротивления, а, следовательно, вазодилатация микрососудов, увеличение притока крови в нутритивное микрососудистое русло на фоне уменьшения венозного оттока. Описанные изменения периферической МГД вызвали тенденцию к снижению АД (рис. 6), достоверно выраженному после 10-тикратного введения $АСС\text{Co}^{2+}$ (САД на 10,49 %; $p \leq 0,05$ и ДАД на 14,43 %; $p \leq 0,05$).

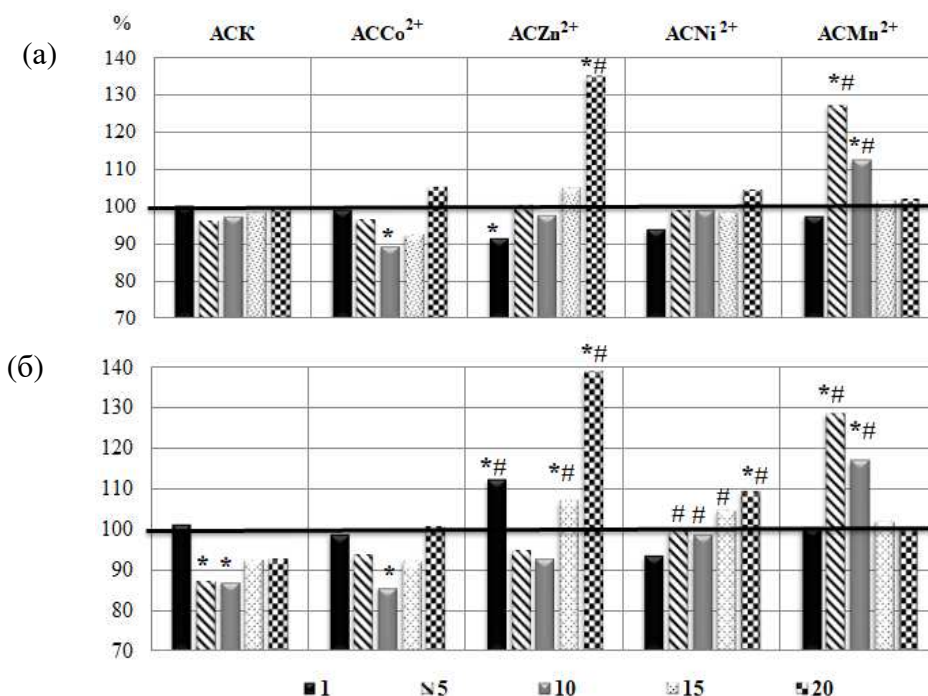


Рис. 6. Динамика систолического (а) и диастолического (б) артериального давления после введения АСК и салицилатов $АСС\text{Co}^{2+}$, $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %.

Примечания – те же, что на рис. 2.

Однако после 15–20-тикратных инъекций производных АСК с кобальтом, цинком, никелем, а также 5–20-тикратных введений салицилата марганца в ЛДФ-граммах крыс зарегистрированы изменения, характерные для третьего типа изменений тканевой МЦ и ЦГ (рис. 5, 6), а именно – вазоконстрикция метартериол и прекапилляров, снижение лабильности сосудистой стенки и возрастание её жесткости. Это привело к увеличению периферического сопротивления, уменьшению количества функционирующих капилляров, что существенно ограничивает возможность кровенаполнения микрососудов.

Данные изменения МГД способствовали росту АД (наиболее выраженные изменения происходили после 5-тикратного введения $АСMn^{2+}$ (САД на 27,34 %; $p \leq 0,001$ и ДАД на 28,65 %; $p \leq 0,001$) и 20-тикратного введения $АСZn^{2+}$ (САД на 35,21 % ($p \leq 0,001$) и ДАД на 38,95 % ($p \leq 0,001$)) относительно значений этих показателей в контрольной группе животных (рис. 6) и происходили на фоне увеличения кровенаполнения веноулярного звена МЦ русла, что может служить противоишемическим защитным механизмом, способствующим усилению притока крови в капилляры.

Таким образом, под влиянием многократного введения АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца произошла модуляция показателей каждой МЦ и АД экспериментальных животных, которая зависела как от металла в составе вводимого соединения, так и от продолжительности его введения, что демонстрирует кумулятивный эффект салицилатов металлов.

Динамика ЧСС у крыс под влиянием многократного введения тестируемых соединений. При ежедневном введении крысам в течение 20 дней АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг после снижения ЧСС в первые сутки в последующие дни исследования наблюдали положительный хронотропный эффект, связанный с увеличением ЧСС после инъекций $АСNi^{2+}$ (10–15 сутки, максимально на 19,05 %; $p \leq 0,05$), $АСMn^{2+}$ (10–20 сутки, максимально на 32,80 %; $p \leq 0,05$), $АССo^{2+}$ (20 сутки) и особенно $АСZn^{2+}$ (5–20 сутки, максимально на 44,66 %; $p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя в контроле.

Следует отметить, что после 20-тикратного введения АСК и $АСNi^{2+}$ отмечено приближение значений этого показателя к уровню контрольных ($p \geq 0,05$) (рис. 7).

Объективно оценить механизмы изменения ЧСС у лабораторных животных под влиянием АСК и ее производных возможно в результате анализа изменений ЭКГ.

Изменение показателей ЭКГ под влиянием тестируемых соединений.

Анализ продолжительности комплекса *QRS* показал, что после введения животным АСК и тестируемых салицилатов во всех исследуемых дозах наблюдалось статистически значимое увеличение длительности комплекса, наиболее выраженное после введения $АССo^{2+}$ в дозе 20 мг/кг на 150,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных и на 100,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значения данного показателя в группе животных, получавших АСК (рис. 8 – а).

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КАРДИОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ ...

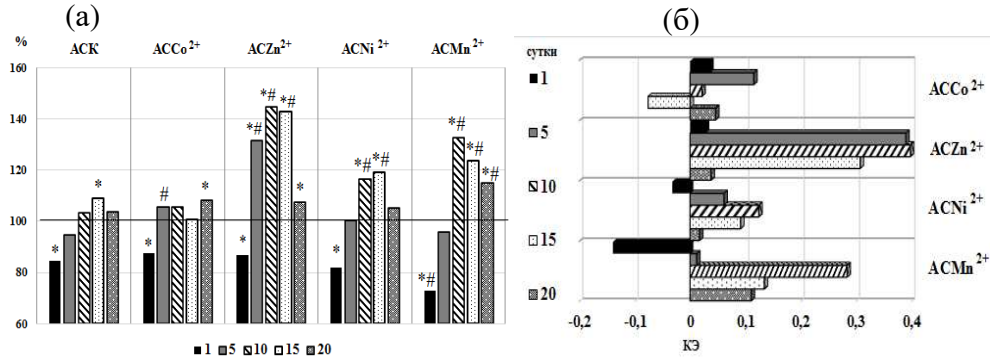


Рис. 7. Динамика частоты сердечных сокращений после введения АСК и салицилатов ACCo²⁺, ACZn²⁺, ACNi²⁺ и ACMn²⁺ в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки) (а – в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%; б – коэффициент эффективности (КЭ) в сравнении со значениями этого показателя у животных при введении АСК).

Примечания: те же, что на рис. 2.

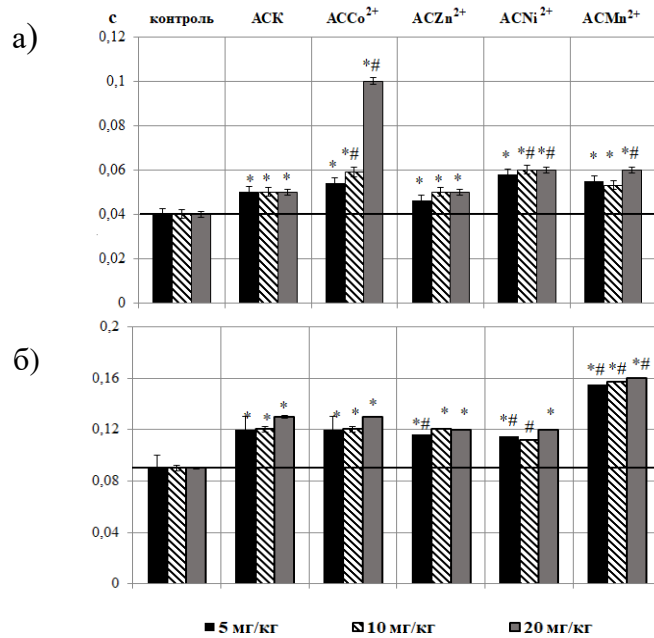


Рис. 8. Изменения длительности комплекса QRS (а) и интервала QT (б) при введении АСК и салицилатов ACCo²⁺, ACZn²⁺, ACNi²⁺ и ACMn²⁺ относительно значений в контрольной группе животных.

Примечания: те же, что на рис. 2.

Анализ длительности интервала QT (электрическая систола сердца), показал, что после введения крысам АСК и всех салицилатов во всех исследуемых дозах наблюдалось статистически значимое увеличение длительности интервала QT (рис. 8 – б), наиболее выраженное после введения животным АСМп²⁺ во всех дозах в среднем на 74,81 % ($p \leq 0,001$) относительно значения этого показателя в контрольной группе и на 27,69 % ($p \leq 0,001$) относительно значения данного показателя в группе животных, получавших АСК.

Изменение гистологических показателей СОЖ под влиянием многократного введения тестируемых соединений. Как показали результаты гистологического исследования, многократное введение животным АСК, АССо²⁺ и АСZn²⁺ в дозе 10 мг/кг привело к утолщению СОЖ пищеводной части за счет гиперкератоза, который связан с ороговением эпителия у животных этих экспериментальных групп (рис. 9).

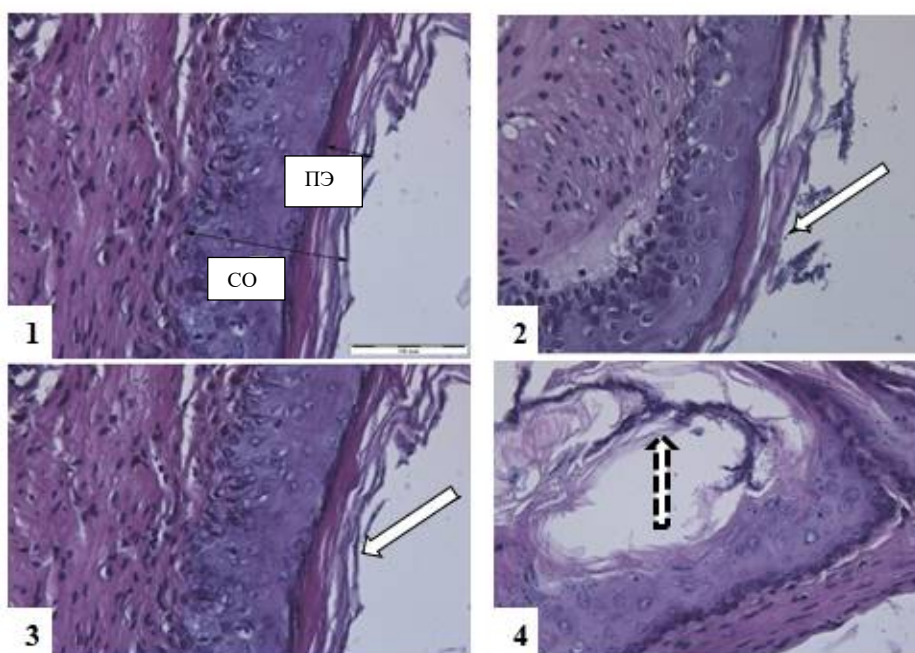


Рис. 9. Гистологические изменения толщины слизистой оболочки пищеводной части желудка у крыс контрольной группы (1) и получавших инъекции АСК (2), салицилатов кобальта (3) и никеля (4). Гематоксилин-эозин. Объектив 40х.

Примечания: ПЭ – покровный эпителий, СО – слизистая оболочка, сплошная белая стрелка – гиперкератоз, пунктирная белая стрелка – десквамация.

Подтверждением этому являются результаты морфометрического анализа, показавшие статистически значимое увеличение толщины СОЖ пищеводной части на 21,18 % ($p \leq 0,05$), 46,00 % ($p \leq 0,05$) и 44,44 % ($p \leq 0,05$) соответственно

относительно значений данного показателя у крыс контрольной группы, что, по-видимому, явилось следствием утолщения плоского эпителия СОЖ.

Введение $ACNi^{2+}$, напротив, привело к истончению СОЖ пищеводной части: толщина СОЖ и плоского эпителия уменьшились на 35,50 % ($p \leq 0,05$) и 7,51 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этих показателей у животных, получавших АСК. Известно, что десквамация (отслаивание) слизистой является следствием гиперкератоза, при котором происходит ослабление межклеточных контактов и нарушение интеграции эпителиального пласта [32].

В большей степени введение животным АСК и салицилатов привело к изменениям толщины покровного эпителия слизистой тела желудка. Наиболее существенное уменьшение толщины покровного эпителия СОЖ относительно значений в контрольной группе животных выявлено у крыс, получавших инъекции АСК (на 53,45 %; $p \leq 0,05$) (рис. 10), что, по-видимому, является следствием повреждения СОЖ при длительном приеме этого препарата, зарегистрированного во многих исследованиях [10, 33, 34]

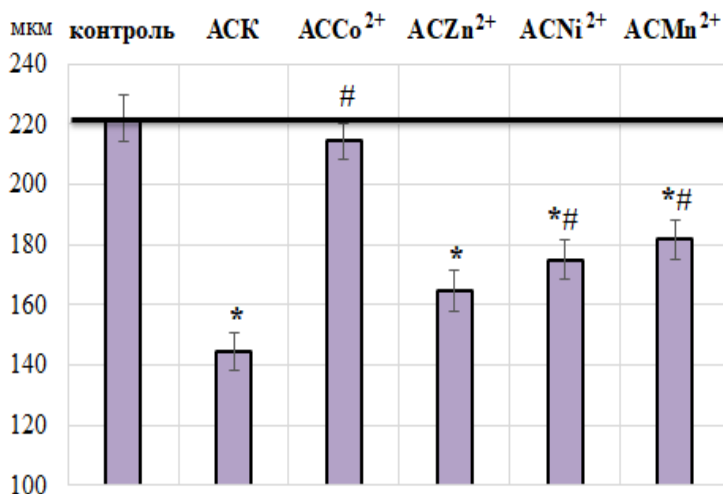


Рис. 10 Изменение толщины покровного эпителия слизистой оболочки тела желудка у крыс контрольной группы и крыс, получавших инъекции АСК, $ACCo^{2+}$, $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$. Гематоксилин-эозин. Объектив 40х.

Примечания: те же, что на рис. 2.

При многократном введении $ACZn^{2+}$ отмечено достоверное снижение данного показателя на 25,74 % ($p \leq 0,05$), $ACNi^{2+}$ – на 18,11 % ($p \leq 0,05$) и $ACMn^{2+}$ – на 21,14 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных, однако значения этого показателя были на 13,96 %, 21,02 % ($p \leq 0,05$) и 25,65 % ($p \leq 0,05$) выше, чем у крыс, которым вводили АСК (рис. 9-б).

Таким образом, многократное введение животным тестируемых салицилатов приводит к уменьшению толщины покровного эпителия СОЖ, однако, выраженное в меньшей степени, чем после введения АСК.

Проведенные исследования позволили установить, что под влиянием АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца произошла эффективная модуляция показателей МЦР и ЦГ, выявлена связь между ними.

Такие изменения со стороны МЦР и ЦГ, возможно, связаны со способностью АСК и указанных салицилатов блокировать ЦОГ с последующим блокированием синтеза из арахидоновой кислоты простагландинов (PGF_2 и PGE_2) клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов. PGF_2 является простаноидом с сосудосуживающими свойствами, а PGE_2 , напротив, вызывает вазодилатацию, увеличивает проницаемость сосудов, способствуя экстравазации жидкости [35, 36]. Ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов приводит к угнетению функции тромбоксан-синтазы и, в результате, уменьшению образования активного проагреганта тромбоксана A_2 (TXA_2), который является одним из основных индукторов агрегации тромбоцитов и мощным вазоконстриктором, действующим через путь Gq-белка. При этом уровень простаглицина (PGI_2), мощного естественного вазодилатора и ингибитора адгезии тромбоцитов к эндотелию, действующему аналогично эндотелиальному оксиду азота, сохраняется достаточно высоким [4, 37], что и приводит к развитию вазодилатации, а в некоторых случаях и гиперемии (рис. 11).

Следует обратить внимание, что в отличие от TXA_2 , в синтезе которого основную роль играет ЦОГ-1, в образовании простаглицина PGI_2 принимают участие обе изоформы ЦОГ [38, 39]. Именно с этим связана эффективность малых доз АСК, поскольку больший ингибирующий эффект оказывается на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простаглицина [38].

В настоящем исследовании впервые установлено, что комплексообразование АСК с металлами может привести не только к усилению или ослаблению эффектов, свойственных молекуле-предшественнице, но и к появлению новых кардиотропных свойств, отличных от АСК. Данные эффекты зарегистрированы у крыс при введении им ACZn^{2+} , ACNi^{2+} и особенно ACMn^{2+} в большой дозе – 20 мг/кг, которая соответствует однократной нагрузочной для человека, а также после длительного применения – 15–20-тикратных инъекций ACCo^{2+} , ACZn^{2+} , ACNi^{2+} , 5–20-тикратных введений ACMn^{2+} в дозе 10 мг/кг, которая соответствует терапевтической для человека, и заключались в увеличении общего периферического сопротивления микрососудов вследствие констрикции артериол и прекапилляров, повышении основных компонентов АД. С другой стороны, при повышении АД гладкие мышцы артериол сокращаются, вызывая увеличение их тонуса. Данный 3 тип вазотропных изменений, по всей видимости, связан с тем, что данные производные АСК с металлами ацетилируют ЦОГ-1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, одновременно с уменьшением синтеза тромбоксана A_2 они, по крайней мере в высоких дозах (в наших исследованиях 20 мг/кг), могут тормозить образование простаглицина (PGI_2) – природного антиагреганта и вазодилатора.

Индукцированное салицилатами этой группы одновременное ингибирование TXA_2 и PGI_2 оказывает противоположные по сравнению с салицилатами 1 и 2 групп эффекты на тонус сосудов, что и приводит к развитию микрососудистой вазоконстрикции, ишемии и артериальной гипертензии (рис. 11). При этом

снижение выработки простагландинов и TXA_2 может предопределять как терапевтические, так и токсические свойства салицилатов.

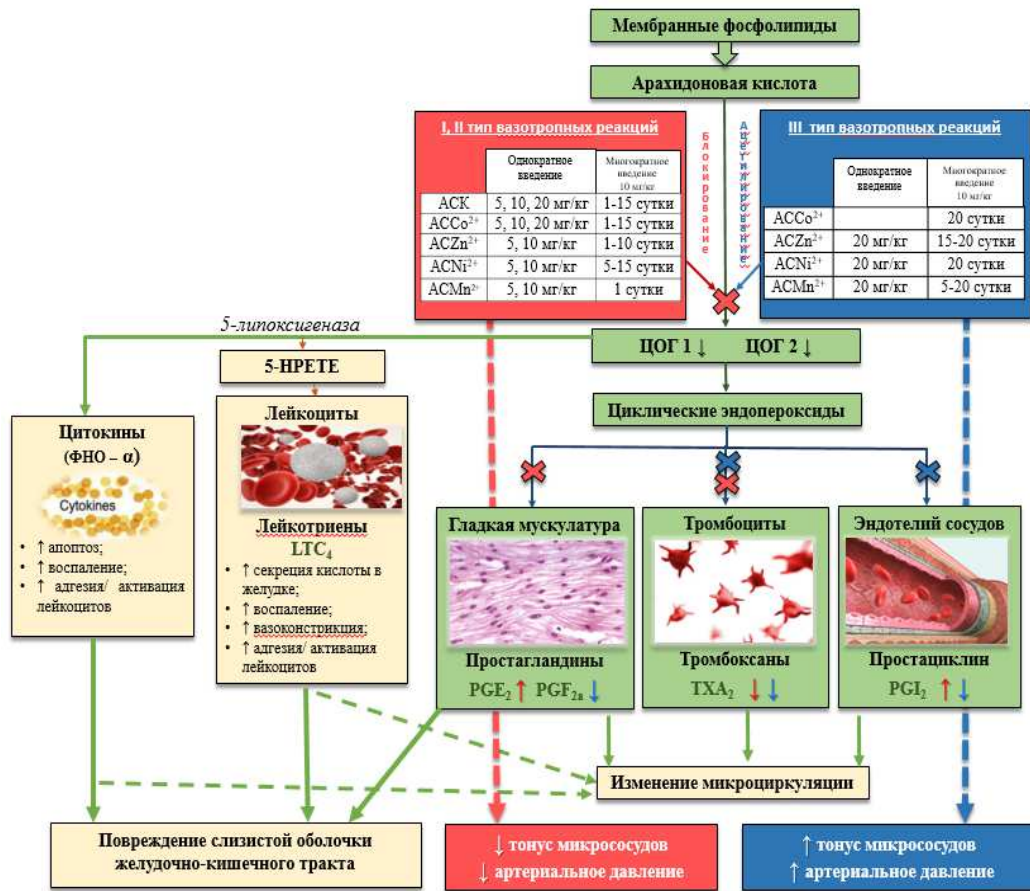


Рис. 11. Схема механизмов действия АСК и координационных соединений ACCo^{2+} , ACZn^{2+} , ACNi^{2+} и ACMn^{2+} .

Примечания: ЦОГ – циклооксигеназа, PGE_2 - простагландин E_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ –простагландин $\text{F}_{2\alpha}$, PGI_2 - простациклин I_2 , TXA_2 - тромбоксан A_2 , LTC_4 – лейкотриен C_4 , 5-НРЕТЕ - 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота, ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа; стрелки вниз / вверх – уменьшение / увеличение эффекта (синтеза).

Есть мнение, что уменьшение синтеза простациклина PGI_2 на фоне существенного подавления образования TXA_2 при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, которые являются ингибиторами ЦОГ–2, негативно влияет на риск развития сердечно–сосудистых заболеваний [40], однако данные клинических исследований свидетельствуют о том, что данный эффект наблюдается только при применении препаратов в высоких дозах, что

экспериментально доказано в настоящем исследовании. Как свидетельствуют литературные данные, изменение ЧСС под влиянием АСК и ее соединений с металлами также может происходить за счёт блокирования синтеза простагландинов (PGF_2 и PGE_2) клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и увеличения вагусных влияний на сердце [41].

С ингибированием ЦОГ-1 с последующей блокадой эндогенного биосинтеза простагландинов E_2 , которые являются основными защитными резервами СОЖ, связывают и развитие НПВП-гастропатий, что приводит к существенному снижению кровотока и ишемии слизистой оболочки, а также утрате ее барьерных свойств за счет уменьшения продукции бикарбоната и слизи [13, 34, 42, 43]. Ингибирование ЦОГ, помимо вышеуказанных изменений, приводит к усилению синтеза лейкотриенов, активизирующих реакции воспаления, увеличение кислотности желудочного сока, нарушение микроциркуляции с выраженной вазоконстрикцией микрососудов и повреждение СОЖ (рис. 11). Считается, что поражение ЖКТ при приеме НПВП в первую очередь обусловлено системным эффектом препаратов, связанным с блокадой ЦОГ-1, а не их локальным раздражающим действием на слизистую оболочку. Вместе с тем, накоплена информация и о большом значении местного действия АСК на СОЖ. Предполагают, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины может вызывать апоптоз эпителиальных клеток [44].

Таким образом, новые координационные соединения АСК, в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует металл-микроэлемент обладают не только более выраженными, но, зачастую, и качественно новыми по сравнению с АСК кардиотропными эффектами. По-видимому, это связано с тем, что по ряду критериев координационные соединения АСК с металлами имеют мультитаргетный характер биологического и химического действия, оказывая существенное влияние одновременно на несколько молекулярных мишеней: хелатирующие свойства циклооксигеназы, моноаминоксидазы, простагландины, липоксигеназы, процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительные цитокины, противовоспалительные липидные медиаторы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Новые координационные соединения АСК с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца модифицируют кардиотропные эффекты АСК, приводя к изменениям показателей центральной и периферической (кожной) гемодинамики, ЭКГ сердца, которые зависят как от биметалла, входящего в состав комплексного соединения, так и от дозы и продолжительности его введения, что позволяет не только усилить или ослабить физиологические эффекты, характерные для ацетилсалициловой кислоты, но и получить совершенно новые, отличные от молекулы-предшественницы.
2. Соединения АСК с катионами металлов кобальта, цинка, никеля и марганца вызывают три типа вазотропных изменений: 1) усиление вазодилатации и гиперемии на фоне снижения артериального давления, обусловленное

- снижением периферического сопротивления вследствие уменьшения тонуса микрососудов, характерные для АСК, после введения салицилатов кобальта в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и цинка в дозах 5 и 10 мг/кг; 2) ослабление вазодилатации и уменьшение гиперемии после введения салицилатов никеля и марганца в дозах 5 и 10 мг/кг; 3) развитие вазоконстрикции и ишемии на фоне гипертензии, не характерные для АСК, после введения салицилатов цинка, никеля и марганца в дозе 20 мг/кг.
3. Однократное введение крысам салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг привело к характерному для АСК снижению ЧСС, однако под влиянием салицилатов кобальта в дозе 20 мг/кг и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг отрицательный хронотропный эффект выражен в большей степени, чем у животных, которым вводили АСК.
 4. Введение животным салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг привело к изменению показателей ЭКГ крыс, аналогичному с крысами, которым вводили АСК: увеличение длительности комплекса QRS, наиболее выраженное после введения салицилата кобальта в дозе 20 мг/кг; увеличение длительности интервала QT, наиболее выраженное после введения салицилата марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг относительно значений этого показателя у крыс контрольной группы и животных, получавших АСК.
 5. Установлена зависимость вазотропных реакций тестируемых соединений от продолжительности их введения: после ежедневного введения в дозе 10 мг/кг АСК и салицилатов кобальта (1–15 сутки), цинка (1–10 сутки), никеля (5–15 сутки) и марганца (1 сутки) выявлено увеличение перфузии, снижение периферического сопротивления, вазодилатация микрососудов на фоне гипотензии; после инъекции салицилатов кобальта и никеля (20 сутки), цинка (15–20 сутки) и марганца (5–20 сутки) зарегистрировано увеличение тонуса и общего периферического сопротивления микрососудов вследствие констрикции артериол и прекапилляров на фоне гипертензии.
 6. Установлена зависимость хронотропных эффектов тестируемых соединений в дозе 10 мг/кг от продолжительности их введения: после снижения ЧСС в результате однократного введения в последующие дни исследования выявлен положительный хронотропный эффект, связанный с увеличением ЧСС после инъекций салицилатов никеля (10–15 сутки), марганца (10–20 сутки), кобальта (20 сутки) и особенно цинка (5–20 сутки) относительно значений этого показателя в контроле и у крыс, которым вводили АСК.
 7. После введения крысам (20 дней, ежедневно, 10 мг/кг) салицилатов кобальта и цинка зарегистрировано однонаправленное с АСК увеличение толщины слизистой оболочки и плоского эпителия пищеводной части желудка и, напротив, истончение слизистой оболочки пищеводной части желудка после введения салицилата никеля; уменьшение толщины слизистой оболочки тела желудка после введения тестируемых салицилатов, однако выраженное в меньшей степени, чем после введения АСК, что может иметь решающее значение для снижения побочных эффектов АСК.

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 Институт биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Список литературы

1. 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 // Phys. Chem. – 2010. – Vol. 12. – P. 2011–2017.
2. Sokolik J. Anti-inflammatory activities of copper (II) and zinc (II) 3,6-dimethylsalicylates and their equimolar mixture / J. Sokolik, I. Tumova, M. Blahova // ActaFacult. Farm. Univ.comenianae. – 2006. – Vol. 53, No 1. – P. 224–228.
3. Арзамасцев А. П. Фармацевтическая химия / А. П. Арзамасцев. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.
4. Фармакогнозия. Конспект лекций для подготовки к экзамену / Кошевой О. Н., Ковалев В. Н., Ковалева А. М. и др.; под общ. ред. О. Н. Кошевой. – Изд-е 9, испр. и доп. – Х.: НФаУ, 2015. – 88 с.
5. Awtry E. H. Aspirin / E. H. Awtry, J. Loscalzo // Circulation. – 2000. – Vol. 101, № 10. – P. 1206–1218.
6. Rainsford K. D. Aspirin and related drugs / K. D. Rainsford // CRC Press, Sheffield, UK. – 2004. – 773 p.
7. Rubner G. Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of Copper and Silver Complexes based on Acetylsalicylic Acid / G. Rubner, K. Bendorf, A. Wellner // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2010. – Vol. 344. – P. 684–688.
8. Altinoz M. A. From epidemiology to treatment: Aspirin's prevention of brain and breast-cancer and cardioprotection may associate with its metabolite gentisic acid / M. A. Altinoz, I. Elmaci, S. Cengiz // Chemico-biological interactions. – 2018. – V. 291. – P. 29–39.
9. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ – 2002. – Vol. 324. – P. 71–86.
10. Lanas A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selectivenon-steroidalanti-inflammatory drugs:epidemiology of gastrointestinal events / A. Lanas // Dig Liver Dis. – 2001. – Vol. 33, Suppl 2. – P. 29–34.
11. 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. – Т.6, №1. – С. 11–18.
12. Lai K. C. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long term low dose aspirin use / K. C. Lai, S. K. Lam // N. Engl. J. Med. – 2002. – V. 346. – P. 2033–2038.
13. Комаров А. Л. Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты: как повысить безопасность лечения / А. Л. Комаров // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2009. – №4. – С. 65–72.
14. Григорьева А. С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП / А. С. Григорьева // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 17–22.
15. Чхаидзе И. З. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски / И. З. Чхаидзе, Д. А. Лиознов, Н. Н. Петрищев, Д. А. Ниаури // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, №4. – С. 4–13.
16. Ардашев В. Н. Доказательная медицина: обзор современных математических методов анализа / В. Н. Ардашев, И. Е. Калёнова, Н. Б. Ляпкина / Под ред. В. В. Бояринцева. — М.: АВН УНМД Президента РФ, 2013. – 224 с.
17. Patrono C. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects / C. Patrono, B. Coller, J. E. Dalen // Chest. – 2001. – Vol. 119, № 1. – P. 39S–63S.
18. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.

19. Reis R. The Importance of the Structural Similarity of Drugs Used for Depression and Inflammation. Two Comorbid Disease / R. Reis, B. Tunçer, H. Sipahi // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2018. – Т. 18 №16. – С. 1416–1421.
20. Жарких Е. В. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики / Е. В. Жарких, И. Н. Маковик, Е. В. Потапова // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – Т. 17, N 3. – С. 23–32.
21. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. / Крупаткин А. И., Сидоров В. В. – М.: Медицина, 2005. – 254 с.
22. Humeau A. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats / A. Humeau, A. Kontka, P. Abraham // *Phys Med Biol*. – 2004. – V. 49(5). – P. 843–857.
23. Козлов В. И. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. / Козлов В. И., Азизов Г. А., Гурова О. А., Литвин Ф. Б. – М.: РУДН. – 2012. – 31 с.
24. Крупаткин А. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук-во для врачей. / Крупаткин А. И., Сидоров В. В. – М.: Либроком. – 2013. – 496 с.
25. Западнюк И. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: учебное пособие. / Западнюк И. П., Захария Е. А. – Киев: Вища школа. – 1983. – 383 с.
26. Коржевский, Д. Э. Основы гистологической техники [Текст] / Коржевский, Д. Э., Гиляров А. В. – СПб.: СпецЛит. – 2010. – 95 с.
27. Kvandal P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandins / P. Kvandal, A. Stefanovska // *Microvascular Research*. – 2003. – V. 65, №3. – P. 160–171.
28. Schmid-Schonbein H. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations / H. Schmid-Schonbein, S. Ziege, R. Grebe, V. Blazek, R. Spielmann, F. Linzenich // *Int. J. Microcir.* – 1997. – № 17. – P. 346–359.
29. Esther C. R. The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice / C. R. Esther, E. M. Marino, T. E. Howard, A. Machaud, P. Corvol, M. R. Capecchi, K. E. Bernstein // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 99 №10. – P. 2375–2385. <https://doi.org/10.1172/JCI119419>
30. Лупинская З. А. Эндотелийсосудов – основной регулятор местного кровотока / З. А. Лупинская // *Вестник КРСУ*. – 2003. – №7. – P. 49–58.
31. Афоняшева Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т. М. Афоняшева // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Т. 11. – С. 103–104.
32. Непомнящих Д. Л. Биопсия в гастроэнтерологии: морфогенез общепатологических процессов / Д. Л. Непомнящих, Г. А. Лапий, С. В. Айдагулова, М. А. Бакарев // под ред. Г. И. Непомнящих. – Изд-во РАМН. – 2010. – 165 с.
33. Kelly J. P. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product / J. P. Kelly, D. W. Kaufman, J. M. Jurgelon // *Lancet*. – 1996. – V. 348 – P. 1413–1416.
34. Chan F. K. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taken low dose aspirin or naproxen / F. K. Chan, S. C. Chung // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V. 344. – P. 967–973.
35. Solheim S. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease / S. Solheim // *Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 96. – P. 660–664.
36. Gori A. M. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients / A. M. Gori, F. Cesari, R. Marcucci // *Atherosclerosis*. – 2009 – V. 202. – P. 255–262.
37. De Meersman R. E. Acetylsalicylic acid and autonomic modulation / R. E. De Meersman, A. S. Zion, J. S. Lieberman, J. A. Downey // *Clinical Autonomic Research*. – 2000. – Vol. 10, № 4. – P. 197–201.
38. Clarke R. J. Suppression of thromboxane A2 but not systemic prostacyclin by controlled-release aspirin / R. J. Clarke, G. Mayo // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – V. 325. – P. 1137–1141.

39. Mc Adam B.F., Catella-Lawson F. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – V. 96. – P. 272–277.
40. Генадинник А.Г. Влияние аспирина на тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом / А. Г. Генадинник, А. А. Нелаева // *Сахарный диабет.* – 2005. – № 4. – С. 32–34.
41. 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, F. Chen, J. Ye, S. Wang, S. Leonard, V. Castranova, V. Vallyathan // *Molecular and cellular biochemistry.* – 1999. – 199(1-2). – 93p. doi:10.1023/a:1006934612368.
42. Becker J. S. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond / J. S. Becker, W. Domschke, T. // *PohleBr J ClinPharmacol.* – 2004. – Vol. 58№6. – P. 587–600.
43. Cryer B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin / B. Cryer // *Am J Manag Care.* – 2002. – Vol. 8(22 Suppl) – S701–8.
44. Tarnawski A. Gastricmicrovascular endothelium: a major target for aspirin-induced injury and arachidonic acid protection. A ultrastructural analysis in the rat/ A. Tarnawski, J. Stachura, H. Gergely, D. Hollander // *Eur J Clin Invest.* – 1990. –V. 20. – P. 432–40.

INDICATORS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF RATS UNDER THE ACTION OF ACETYLSALICYLIC ACID AND ITS COMPLEX COMPOUNDS WITH METALS

Mironyuk I. S., Chuyan E. N.

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

A comprehensive study was carried out and the physiological mechanisms of the cardiotropic effects of the newly synthesized coordination compounds of acetylsalicylic acid (ASA) with the metals of cobalt, zinc, nickel and manganese at doses of 5, 10 and 20 mg/kg were established with their single and multiple administration to experimental animals. Changes in oscillatory and non-oscillatory parameters of skin microhemodynamics, central hemodynamics, electrocardiography of the heart of laboratory animals under the influence of ASA and salicylates of cobalt, zinc, nickel and manganese were studied for the first time.

The structure-effect analysis showed that the coordination compounds of ASA, in which, in addition to the ligand with bioactive properties, a metal-microelement is present, caused multidirectional changes in the CVS indices. These changes depended both on the metal that is part of the compound, on the dose of the substance and the duration of their administration.

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

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.

It has been established that the severity of cardiotropic effects depends on the bimetal included in the complex compound with ASA, on the dose and duration of administration of the tested compounds. It was shown that salicylates of cobalt, zinc, nickel and manganese modify the effect of ASA on changes in the histological structure of the gastric mucosa of animals.

Keywords: mechanisms of cardiotropic action, vasotropic reactions, acetylsalicylic acid, metal salicylates, microhemodynamics, heart rate, blood pressure, cardiac electrocardiogram, gastric mucosa.

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

References

1. Bica K., Rijksen C., Nieuwenhuyzena M., In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid, *Phys. Chem.* **12**, 2011 (2010).
2. Sokolik J., Tumova I., Blahova M., Anti-inflammatory activities of copper (II) and zinc (II) 3,6-dimethylsalicylates and their equimolar mixture, *Acta Facult. Farm. Univ. comeniana*, **53(1)**, 224(2006).
3. Arzamashev A. P., *Pharmaceutical chemistry* (GEOTAR-MED, 2004), 640 p.
4. Koshevoy O. N., Kovalev V. N., Kovaleva A. M., *Pharmacognosy. Summary of lectures for exam preparation* (2015), 88 p.
5. Awtry E. H., Loscalzo J., Aspirin, *Circulation*, **101(10)**, 1206 (2000).
6. Rainsford K. D., *Aspirin and related drugs* (CRC Press, Sheffield, UK, 2004). 773.
7. Rubner G., Bendsdorf K., Wellner A., Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of Copper and Silver Complexes based on Acetylsalicylic Acid, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **344**, 684 (2010).
8. Altinoz M. A. Elmaci I., Cengiz S., From epidemiology to treatment: Aspirin's prevention of brain and breast-cancer and cardioprotection may associate with its metabolite gentisic acid, *Chemico-biological interactions*. **291**, 29 (2018).
9. Collaborative meta analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Anti-thrombotic Trialists' Collaboration*. **324**, 71 (2002).
10. Lanas A., Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events, *Dig Liver Dis.* **33**, 29 (2001).
11. Velts N. Yu., Zhuravleva E. O., Bukatina T. M., Kutekhova G. V., Non steroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. **6(1)**, 11 (2018).
12. Lai K. C. and Lam S. K., Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long term low dose aspirin use *N. Engl. J. Med.* **346**, 2033 (2002).
13. Komarov A. L., Gastroenteropathy associated with the intake of acetylsalicylic acid: how to improve the safety of treatment, *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, **4**, 65 (2009).
14. Grigoriev A. S., optimization of the pharmacological activity of biometals in the complexation of NSAIDs, *trace elements in medicine*, **2 (1)**, 17 (2000).
15. Chkhaidze I. Z., Lioznov D. A., Petrishchev N. N., Nouri D. A., Systemic endothelium in new coronavirus infection COVID-19: gender and perinatal risks, *Regional circulation and microcirculation*. **20 (4)**, 4 (2021).
16. Ardashov V. N., Kalenova I. E., Lyapkova N. B., *Evidence-based medicine: a review of modern mathematical methods of analysis* (AVN of the UNMD of the President of the Russian Federation, 2013), 224 p.
17. Patrono C., Collier B., Dalen J. E. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects, *Chest*. **119**, 1, 39S (2001).

18. Khabriev R. U., Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances, (M.: Medicine, 2005), 832 p.
19. Reis R., Tunçer B., Sipahi H., The Importance of the Structural Similarity of Drugs Used for Depression and Inflammation. Two Comorbid Disease, *Current topics in medicinal chemistry*. **18 (16)**, 1416 (2018).
20. Zharkikh E. V. Makovik I. N., Potapova E. V., Optical noninvasive diagnostics of the functional state of the microcirculatory bed of patients with impaired peripheral microhemodynamics, *Regional blood circulation and microcirculation*. **17 (3)** 23, (2018).
21. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. *Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation*, (Medicine, 2005), 254 p.
22. Humeau A. Kottka A., Abraham P. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats, *Phys Med Biol*, **49(5)**, 843 (2004).
23. Kozlov V. I., Azizov G. A., Gurova O. A., Litvin F. B., *Laser Doppler flowmetry in assessing the state and disorders of blood microcirculation* (RUDN. .2012). 31 p.
24. Krupatkin A. I., Sidorov V. V., *Functional diagnostics of the state of microcirculatory and tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity: hands for doctors*. (Librocom, 2013), 496 p
25. Zapadnyuk I. P., Zakharia E. A., *Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in an experiment* (Vishchashkola 1983), 383 p.
26. Korzhevsky D. E., Giyarov A. V. *Fundamentals of histological technique* (SpecLit. – 2010). 95 p.
27. Kvandal P., Stefanovska A., Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines, *Microvascular Research*. **65(3)**, 160 (2003).
28. Schmid-Schonbein H. Ziege S., Grebe R., Blazek V., Spielmann R., Linzenich F., Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations, *Int. J. Microcir*, **17**, 346 (1997).
29. Esther C. R. Marino E. M., Howard T. E., Machaud A., Corvol P., Capecchi M. R., Bernstein K. E., *Clin. Invest*, **99(10)** (1997). <https://doi.org/10.1172/JCI119419>
30. Lupinskaya Z. A., Vascular endothelium – the main regulator of local blood flow Bulletin of the KRSU. **7**, 49 (2003).
31. Afanasyeva T. M., Endothelial dysfunction. Opportunities for early diagnosis, *Health and education in the XXI century*. **11**, 103 (2016).
32. Nepomnyashchikh D. L. Lapiy G. A., Aidagulova S. V., Bakarev M. A., Biopsy in gastroenterology: morphogenesis of general pathological processes. *GI Nepomnyashchikh Publishing House of the Russian Academy of Sciences*. 2010.
33. Kelly J. P. Kaufman D. W., Jurgelon J. M., Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product, *Lancet*. **348**, 1413(1996).
34. Chan F. K. and Chung S. C., Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with Helicobacter pylori infection who are taken low dose aspirin or naproxen *N. Engl. J. Med.* **344**, 967 (2001).
35. Solheim S., No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease, *Thromb. Haemost.* **96**, 660 (2006).
36. Gori A. M. Cesari F., Marcucci R., The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet agreeability in acute coronary syndrome patients *Atherosclerosis*, **202**. 255(2009)
37. De Meersman R. E. Zion A. S., Lieberman J. S., Downey J. A., Acetylsalicylic acid and autonomic modulation, *Clinical Autonomic Research*, **10(4)**, 197 (2000).
38. Clarke R. J. Mayo G., Suppression of thromboxane A2 but not systemic prostacyclin by controlled-release aspirin N., *Engl. J. Med.* **325**, 1137 (1991).
39. Mc Adam B. F., Catella-Lawson F., Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**. 272 (1999).
40. Gennadinik A. G. Nelaeva A. A., The effect of aspirin on the platelet link of hemostasis in patients with metabolic syndrome, *Diabetes mellitus*. **4**, 32(2005).

41. Shi X. Ding M., Dong Z., Chen F., Ye J., Wang S., Leonard S., Castranova V., Vallyathan V., *Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF-κB activation, and TNF-α production*(Molecular and cellular biochemistry 199(1-2), 1999), 93 p. Doi:10.1023/a:1006934612368.
42. Becker J. S. Domschke W. T., Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy – COX selectivity and beyond, *Pohle Br J ClinPharmacol*, **58(6)**, 587 (2004).
43. Cryer B., Gastrointestinal safety of low-dose aspirin, *Am J Manag Care*, **8(22)**, S701 (2002).
44. Tarnawski A. Stachura J., Gergely H., Hollander D., Gastric microvascular endothelium: a major target for aspirin-induced injury and arachidonic acid protection. A ultrastructural analysis in the rat, *Eur J Clin Invest.* **20**, 432(1990).