

**УДК 57.084.1**

## **ВАЗОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С МЕТАЛЛАМИ ЛИТИЯ, КАЛИЯ, МАГНИЯ И КАЛЬЦИЯ**

**Чуян Е. Н., Миронюк И. С., Раваева М. Ю., Фахридинова З. И., Мартынюк В.И.,  
Гордиенко А. С., Черетаев И. В.**

*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*

В работе исследовались вазотропные эффекты (показатели кожной микрогемодинамики и артериального давления) ацетилсалициловой кислоты и ее новых координационных соединений с металлами лития, калия, магния и кальция в дозе 10 мг/кг у крыс. Показано, что соединения ацетилсалициловой кислоты оказывают существенное влияние на кожную микрогемодинамику и артериальное давление лабораторных животных и обладают не только более или менее выраженными, но и качественно новыми по сравнению с молекулой-предшественницей (ацетилсалициловой кислотой) вазотропными эффектами, которые обусловлены свойствами не только лиганда, но и металла, входящего в состав комплексного соединения.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, вазотропные эффекты, координационные соединения, кожная микрогемодинамика, артериальное давление.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В современном мире одним из самых изученных и широко используемых лекарственных средств является ацетилсалициловая кислота (АСК), которая применяется в фармацевтической промышленности для производства дезинфицирующих и антисептических средств, противолихорадочных и антиревматических препаратов. Выявлена эффективность применения АСК для лечения различных заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, гипертонии и других, что позволяет оценить широту благоприятных эффектов, оказываемых АСК на функционирование сердечно-сосудистой системы. Несмотря на широкое применение, механизм действия АСК продолжает оставаться объектом исследований с целью повышения терапевтического потенциала и снижения побочных эффектов и резистентности к терапии аспирином [1–6].

Актуальным направлением научных исследований является создание на основе АСК комплексных соединений, например, с одно и двухвалентными металлами для получения эффективных лекарственных препаратов нового поколения [7–11], что требует дополнительных исследований их свойств. Уменьшить побочные эффекты

салицилатов и снизить их токсичность возможно применением координационных соединений, в которых кроме лиганда (химического соединения, образующего комплекс с той или иной биомолекулой), обладающего биоактивными свойствами, присутствует переходный металл-микроэлемент, способный снизить раздражающее действие кислоты. Более того, салицилатные комплексы менее токсичны в сравнении с простыми солями переходных металлов-микроэлементов. Именно такой синтетический подход к созданию соединений АСК с металлами выбран на кафедре общей и неорганической химии Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского [12].

На кафедре физиологии человека и животных и биофизики Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского проведены комплексные исследования биологической активности новосинтезированных салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца и выявлены вазо- и кардиотропные эффекты, зависящие от входящего в комплексное соединение с АСК биметалла, дозы и продолжительности введения тестируемых соединений [8–10, 12].

Исследование вазотропных реакций салицилатов калия ( $СК^+$ ), кальция ( $ССа^{2+}$ ), магния ( $СMg^{2+}$ ) и лития ( $СLi^+$ ) дополнит уже имеющиеся сведения о биоактивности координационных соединений АСК с металлами и позволит определить решающий набор признаков, необходимый для целенаправленного синтеза соединений, а, в перспективе – создания на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов для комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

**Цель исследования** – выявление вазотропных эффектов (показателей кожной микрогемодинамики и артериального давления) у крыс под влиянием координационных соединений АСК с металлами лития, калия, магния и кальция в дозе 10 мг/кг.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез, исследование состава, структуры и свойств координационных соединений АСК с металлами лития, калия, магния и кальция проводились на кафедре общей и неорганической химии ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» под руководством проф. Гусева А. Н.

Биоскрининг новосинтезированных соединений АСК с металлами выполнен на 60 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar* массой 180–250 грамм («ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»), прошедших карантин не менее 14 дней, в лабораториях Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария при температуре от 18 до 22 °С на подстилочном материале, состоящим из початков кукурузы «Рехофикс МК 2000» с естественным 12-часовым свето-темновым освещением. Доступ к воде осуществлялся согласно ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными».

Для проведения исследования лабораторных животных разделили на 6 групп по 10 крыс в каждой:

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

2 группа – животные, которым производились внутривентральные инъекции АСК в дозе 10 мг/кг, объем 0,2 мл;

3 группа – животные, которым производились внутривентральные инъекции  $CLi^+$  в дозе 10 мг/кг, объем 0,2 мл;

4 группа – животные, которым производились внутривентральные инъекции  $СК^+$  в дозе 10 мг/кг, объем 0,2 мл;

5 группа – животные, которым производились внутривентральные инъекции  $ССа^{2+}$  в дозе 10 мг/кг, объем 0,2 мл;

6 группа – животные, которым производились внутривентральные инъекции  $СМg^{2+}$  в дозе 10 мг/кг, объем 0,2 мл.

Выбор дозы тестируемых соединений связан с тем, что в настоящее время достаточной для длительного применения у людей (терапевтическая доза) признана доза АСК 75 – 100 мг/сутки [13], что для крыс массой 180–200 грамм соответствует доза 10 мг/кг [14].

Для введения исследуемых веществ использовали внутривентральный способ: с помощью инсулиновых шприцов проводили инъекции в область апоневроза предварительно отступив 1 см вниз от области пупка под углом 30–40 °С к брюшной стенке.

В ходе исследования регистрировали вазотропные реакции (изменение показателей кожной микрогемодинамики, МГД и артериального давления, АД) у крыс под действием АСК и салицилатов  $CLi^+$ ,  $СК^+$ ,  $СМg^{2+}$ ,  $ССа^{2+}$ . Регистрация исследуемых показателей проводилась через 20 минут после внутривентрального введения тестируемых соединений в течение последующих 120 минут, поскольку в этот период наблюдается максимальная концентрация салицилатов в крови [15].

Регистрация и анализ систолического (САД, мм рт. ст.) и диастолического (ДАД, мм рт. ст.) артериального давления у крыс проводились осциллометрическим методом с помощью системы Biopac Systems, Inc. NIBP200A и программы Acq Knowledge [9, 10].

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 при помощи лазерного анализатора кровотока «Лазма-МЦ» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL [8–10]. 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, %) и проводили анализ структуры ритмов колебаний кровотока, рассчитывая амплитуды эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), дыхательного (Ад) и пульсового (Ас) генеза [16, 17].

Статистическую и графическую обработку экспериментальных данных осуществляли с помощью программ «Statistica 8.0» (StatSoft, США), «Microsoft Excel 2007». Проверку распределения данных на нормальность проводили 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 статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

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  $CLi^+$ ,  $СК^+$ ,  $СMg^{2+}$ ,  $ССа^{2+}$  (средние значения измерений в каждой экспериментальной группе); АСК – значения исследуемых показателей, зарегистрированные у животных при введении АСК.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали проведенные исследования, при введении животным АСК наблюдалось достоверное изменение активности практически всех компонентов регуляции микрососудистого тонуса (за исключением амплитуды ритмов миогенного генеза). Это выражалось, прежде всего, в увеличении амплитуд эндотелиальных ритмов (Аэ на 41,47 %;  $p \leq 0,05$ ) каждой МГД (рис. 1), которые связаны с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов. Известно, что NO является вазорелаксантом, который способствует поддержанию сосудистого тонуса в нормальных условиях [16, 17].

Увеличение амплитуд нейрогенных ритмов (Ан на 46,72 %;  $p \leq 0,05$ ) каждой МГД (см. рис. 1), которые обусловлены симпатическим адренергическим влиянием на гладкие мышцы артериол и артериолярных участков артерио-венулярных анастомозов [16, 18], свидетельствует о снижении нейрогенного тонуса микрососудов.

На фоне увеличения амплитуд активных, тонусформирующих факторов регуляции МГД под влиянием АСК наблюдалась активация и компонентов регуляции микрососудистого тонуса, вызывающих колебания кровотока вне системы микроциркуляторного русла, а именно статистически значимый рост амплитуд сердечных (Ас на 11,56 %;  $p \leq 0,05$ ) и дыхательных осцилляций (Ад на 43,36 %;  $p \leq 0,05$ ) относительно значений данных показателей в контроле (рис. 2).

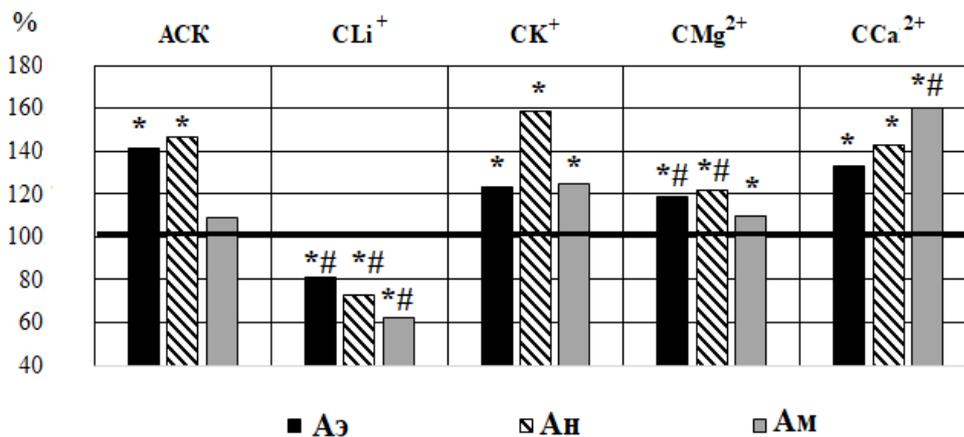


Рис. 1. Изменение амплитуд эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам) ритмов у животных после введения АСК и салицилатов лития ( $СLi^+$ ), калия ( $СК^+$ ), магния ( $СMg^{2+}$ ) и кальция ( $ССа^{2+}$ ) в дозе 10 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %).  
Примечания: \* – уровень достоверности различий относительно значений показателей в контрольной группе; # – уровень достоверности различий относительно значений показателей в группе животных, которым вводили АСК по критерию Манна–Уитни.

Известно, что рост амплитуд сердечных колебаний (пульсовая волна со стороны артерий) прямо пропорционален изменению притока крови в системе микроциркуляции, а увеличение амплитуды дыхательной волны (присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен) свидетельствует об увеличении веноулярного кровенаполнения [16–18].

Выявленные изменения со стороны регуляторных механизмов МГД у животных при введении АСК привели к изменению неосцилляторных показателей микроциркуляции (рис. 3), в частности, ПМ (на 39,05 %;  $p \leq 0,05$ ), отражающего усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венах [16–18].

Таким образом, в результате введения животным АСК наблюдалось увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации, снижение периферического сопротивления, увеличение притока крови в нутритивное микрососудистое русло, улучшение веноулярного оттока.

В результате проведенных исследований установлено, что однократное введение крысам АСК в дозе 10 мг/кг не оказывало статистически значимого влияния на АД (табл. 1), что подтверждается данными наших и других исследований [9, 10, 19, 20].

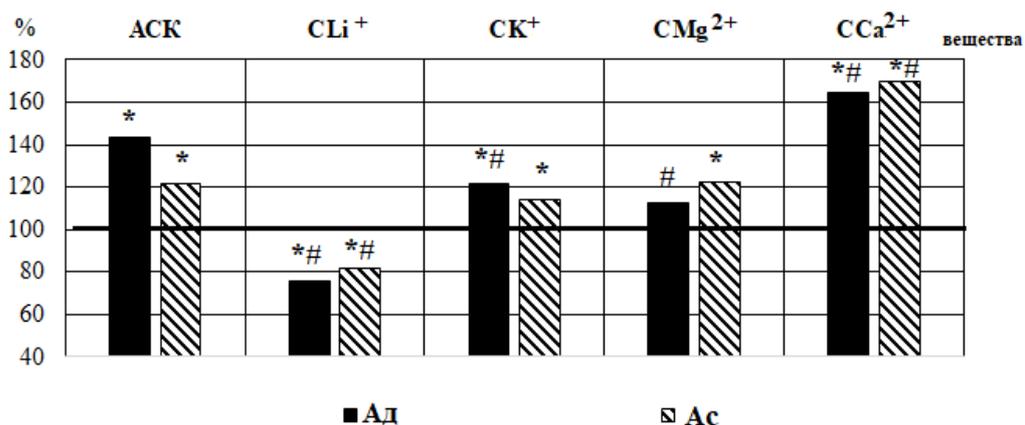


Рис. 2. Изменение амплитуд дыхательных (Ад) и пульсовых (Ас) ритмов у животных после введения АСК и салицилатов лития ( $CLi^+$ ), калия ( $CK^+$ ), магния ( $CMg^{2+}$ ) и кальция ( $CCa^{2+}$ ) в дозе 10 мг/кг относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %.

Примечания: те же, что на рисунке 1.

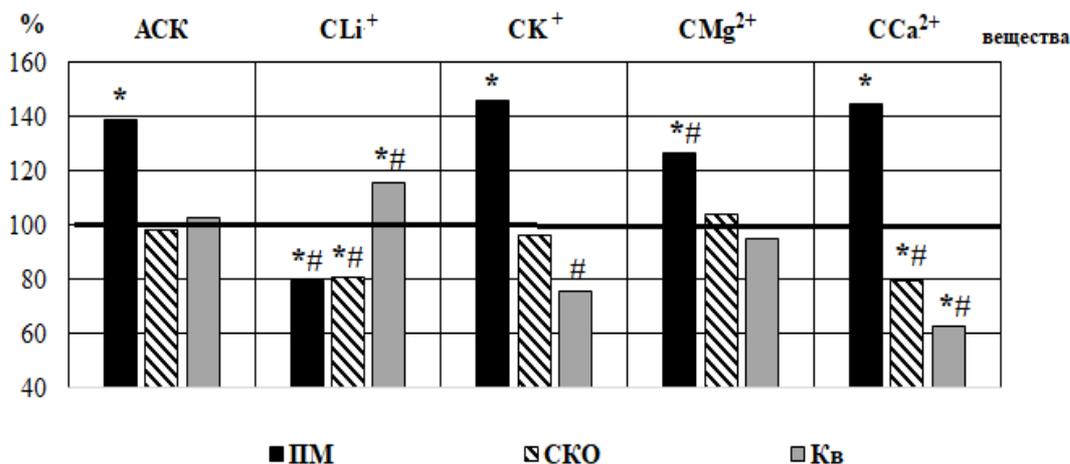


Рис. 3. Изменение неосцилляторных показателей кожной микрогемодинамики животных при действии АСК и салицилатов лития ( $CLi^+$ ), калия ( $CK^+$ ), магния ( $CMg^{2+}$ ) и кальция ( $CCa^{2+}$ ) в дозе 10 мг/кг относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %.

Примечания: ПМ – показатель перфузии, SKO – среднее квадратичное отклонение, Кв – коэффициент вариации (Кв, %); остальные – те же, что на рисунке 1.

Введение в молекулу АСК металлов лития, калия, кальция и магния модифицировало биологическую активность новосинтезированных соединений, что выражалось в значительном изменении параметров кожной МГД и АД животных. При этом тестируемые салицилаты вызвали разнонаправленные вазотропные

изменения, которые зависели от типа металла, входящего в их состав. Выявленные изменения можно условно разделить на два типа вазотропных реакций.

**Таблица 1**

**Показатели систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПАД) артериального давления животных при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов лития (СLi<sup>+</sup>), калия (СК<sup>+</sup>), магния (СMg<sup>2+</sup>) и кальция (ССа<sup>2+</sup>)**

Группа	САД мм рт. ст. (M±m)	ДАД мм рт. ст. (M±m)	ПАД мм рт. ст. (M±m)
1	2	3	4
Контроль (1)	113,18±1,76	72,79±1,52	39,82±1,80
АСК (2)	117,08±1,05	72,18±1,42	42,58±2,09
СLi <sup>+</sup> (3)	121,36±0,54 p <sub>1</sub> ≤0,05	74,18±1,55	44,09±1,57
СК <sup>+</sup> (4)	97,62±1,60 p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,05	69,99±1,42	28,51±1,08 p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,05
СMg <sup>2+</sup> (5)	81,83±1,13 p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,05	63,89±0,81 p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,05	17,94±0,87 p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,05
ССа <sup>2+</sup> (6)	87,44±1,75 p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,05	63,69±1,69 p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,05	24,11±0,73 p <sub>1</sub> ≤0,001 p <sub>2</sub> ≤0,05

**Первый тип вазотропных реакций** развивался у животных после введения им СК<sup>+</sup>, СMg<sup>2+</sup> и ССа<sup>2+</sup> и обладал сходством с молекулой-предшественницей АСК.

В частности, при введении животным СК<sup>+</sup> на фоне увеличения амплитуд всех осцилляторных показателей и ПМ относительно значений в контроле (см. рис. 1–3), большинство параметров тканевой МГД достоверно не отличались от таковых у животных, которым вводили АСК. Отмечены лишь статистически значимые снижения Ад на 15,09 % (p≤0,05) и Кв на 26,77 % (p≤0,05) в сравнении с группой АСК, что подтверждает отрицательный КЭ (рис. 4).

При введении экспериментальным животным салицилата магния наблюдались аналогичные АСК увеличения амплитуд осцилляторных показателей и ПМ (см. рис. 1–3), однако выявлено статистически значимое снижение Аэ на 16,08 % (p≤0,05), Ан на 16,91 % (p≤0,05), Ад на 21,41 % (p≤0,05) и ПМ на 9,04 % (p≤0,05) по отношению к группе животных, которым вводили АСК, о чём свидетельствует отрицательный КЭ (см. рис. 4).

При введении животным  $CCa^{2+}$  наблюдалось не только статистически значимое увеличение показателей МГД относительно значений в контроле (см. рис. 1–3), но и рост Ам на 46,22 % ( $p \leq 0,05$ ), Ад на 14,59 % ( $p \leq 0,05$ ), Ас на 52,37 % ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к группе животных, которым вводили АСК, о чём свидетельствует положительный КЭ, на фоне снижения неосцилляторных показателей базального кровотока: СКО на 26,77 % ( $p \leq 0,05$ ) и Кв на 38,97 % ( $p \leq 0,05$ ), о чём свидетельствует отрицательный КЭ (см. рис. 4).

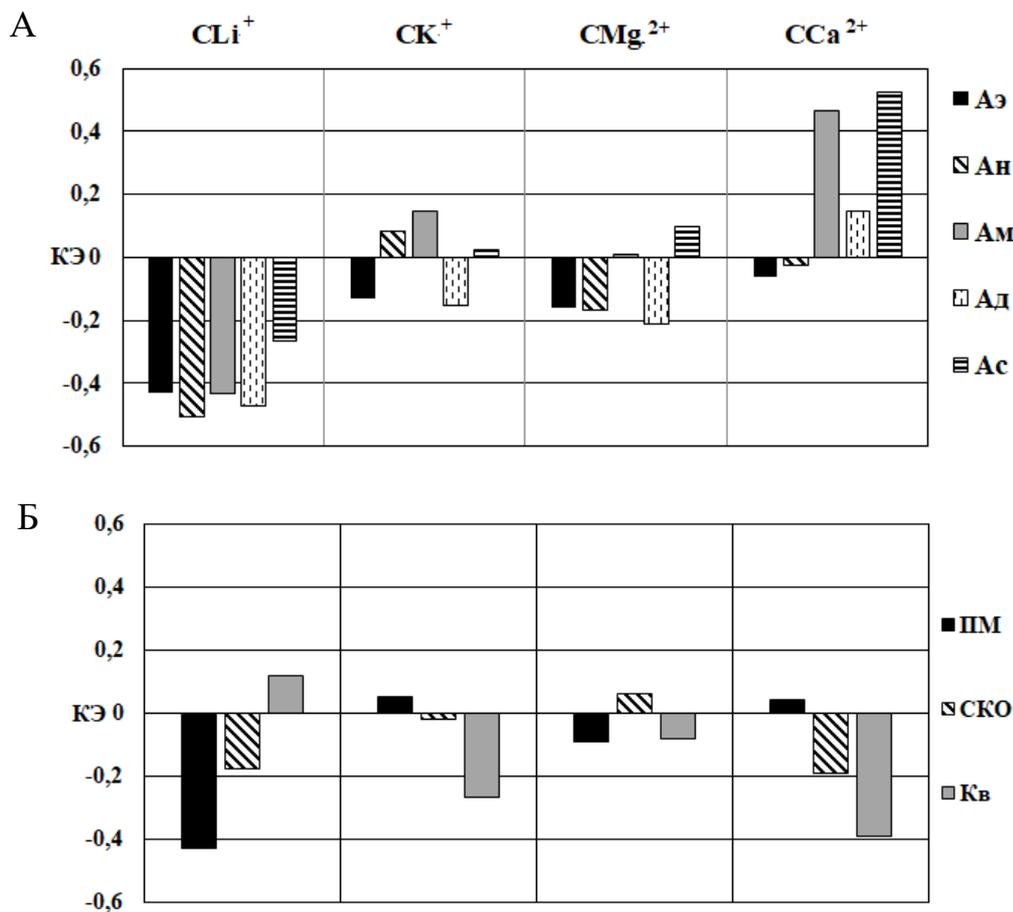


Рис. 4. Коэффициенты эффективности (КЭ) осцилляторных (А) и неосцилляторных (Б) показателей микроциркуляции, зарегистрированных у животных при введении соли лития ( $CLi^+$ ), калия ( $СК^+$ ), магния ( $СMg^{2+}$ ) и кальция ( $ССа^{2+}$ ) в дозе 10 мг/кг.

Наряду с выраженной вазодилатацией микрососудов, развивающейся у крыс после введения им  $СК^+$ ,  $СMg^{2+}$  и  $ССа^{2+}$ , зарегистрировано статистически значимое снижение всех компонентов АД относительно значений контрольной группы и

группы животных, которым вводили АСК, за исключением СК<sup>+</sup>, инъекция которого привела к снижению ДАД на уровне тенденции (см. табл. 1).

Таким образом, координационные соединения ССа<sup>2+</sup>, СК<sup>+</sup>, СМg<sup>2+</sup> при введении экспериментальным животным вызвали вазотропные эффекты, характерные для АСК, а именно увеличение перфузии, количества функционирующих капилляров, снижение периферического сопротивления, а, следовательно, вазодилатацию микрососудов, увеличение притока крови в нутритивное микрососудистое русло на фоне увеличения венозного оттока, что сопровождалось снижением АД (рис. 5). При этом необходимо отметить, что вазодилатация микрососудов у животных под влиянием СМg<sup>2+</sup> и СК<sup>+</sup> была выражена в меньшей степени, чем при введении АСК, а под влиянием ССа<sup>2+</sup> - в большей степени, чем при АСК.

Вещества	10 мг/кг				
	АСК	ССа <sup>2+</sup>	СК <sup>+</sup>	СМg <sup>2+</sup>	СLi <sup>+</sup>
Показатели	10 мг/кг				
Аэ	↑	↑	↑	↑↓	↓
Ан	↑	↑	↑	↑↓	↓
Ам	-	↑	↑	↑	↓
Ад	↑	↑	↑	↓	↓
Ас	↑	↑	↑	↑	↓
ПМ	↑	↑	↑	↑↓	↓
СКО	-	↓	-	-	↓
Кв	-	↓	↓	-	↑
САД	-	↓	↓	↓	↑
ДАД	-	↓	-	↓	-

Рис. 5. Схема вазотропных эффектов АСК и салицилатов лития (СLi<sup>+</sup>), калия (СК<sup>+</sup>), магния (СМg<sup>2+</sup>) и кальция (ССа<sup>2+</sup>) в дозе 10 мг/кг.

Примечания – сплошная стрелка ↑↓ – статистически значимые изменения значений исследуемых показателей относительно значений у лабораторных животных контрольной группы; стрелка в прямоугольнике ↑↓ – статистически значимые изменения значений исследуемых показателей относительно значений у животных, получавших инъекции АСК.

По всей видимости, усиление или ослабление эффектов АСК со стороны периферического кровотока, вызванные инъекцией животным координационных

соединений  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  и  $K^+$ , связаны с введением в молекулу АСК катионов металлов, обладающих определенными вазотропными свойствами.

Действительно, экспериментальные данные, полученные в наших исследованиях, подтверждают литературные, в которых показано, что ионы  $Ca^{2+}$  оптимизируют натрий-калиевый баланс в организме, что может быть потенциальным механизмом снижения артериального давления и, как следствие – расширения сосудов. Кроме того, кальций-зависимые рецепторы играют важную роль в регуляции тонуса сосудов через модуляцию гомеостаза кальция. Стимуляция данных рецепторов приводит к увеличению продукции оксида азота, который является мощным вазодилататором [21–23].

Установлено, что вызываемая ионами  $K^+$  вазодилатация возникает в результате гиперполяризации эндотелиальных и гладкомышечных клеток вследствие активации натрий-калиевого насоса [24, 25]. Следует отметить, что ионы  $Mg^{2+}$  образуют кооперативную связь с ионами  $K^+$ , блокируя при этом кальциевые каналы и приводя к эндотелиально-зависимой вазодилатации и, следовательно, снижению АД. В экспериментальных исследованиях Shechter M. с соавторами была показана линейная координационная связь между внутриклеточной концентрацией магния и степенью вазодилатации [26].

**Второй тип** изменений МГД развивался у крыс при введении им салицилата  $ClLi^+$  и характеризовался снижением амплитуд ритмов, уменьшением перфузии, как относительно значений в контроле, так и относительно животных, которым вводили АСК (см. рис. 1–4).

Сравнительный анализ эффективности  $ClLi^+$  с исходным веществом АСК показал, что при действии на животных  $ClLi^+$  происходило существенное снижение амплитуд активных тонусформирующих факторов регуляции микроциркуляции: Аэ на 42,90 % ( $p \leq 0,05$ ), Ан на 50,50 % ( $p \leq 0,05$ ), Ам на 43,10 % ( $p \leq 0,05$ ) ритмов на фоне снижения и пассивных компонентов регуляции микрососудистого тонуса, т.е. факторов, вызывающих колебания кровотока вне системы микроциркуляторного русла Ад на 47,44 % ( $p \leq 0,05$ ) и Ас на 26,52 % ( $p \leq 0,05$ ) по отношению к группе животных, которым вводили АСК, о чём свидетельствует отрицательный КЭ (см. рис. 4).

Таким образом, под влиянием  $ClLi^+$  у животных развивались вазотропные реакции, отличные от АСК (см. рис. 5), связанные с увеличением вазомоторного тонуса, констрикцией метартериол и прекапилляров, что привело к увеличению периферического сопротивления, уменьшению количества функционирующих капилляров, существенно ограничивающее возможность кровенаполнения микрососудов. По-видимому, результатом этого явилось достоверное увеличение САД (на 3,66 %;  $p_1 \leq 0,05$ ) на фоне тенденции к увеличению других параметров АД у лабораторных животных, которым вводился  $ClLi^+$ .

Экспериментальные данные, полученные в наших исследованиях, согласуются с данными литературы, в которых показано, что литий оказывает сосудосуживающее действие. Известно, что за счет сосудосуживающего эффекта, вызываемого литием, в ряде случаев наблюдается повышение АД. Это может быть обусловлено

способностью одновалентных катионов, в особенности катионов лития, связывать молекулы воды [27].

Таким образом, новые координационные соединения АСК оказывают существенное влияние на кожную МГД и АД лабораторных животных и обладают не только более или менее выраженными, но качественно новыми по сравнению с АСК вазотропными эффектами, которые обусловлены свойствами не только лиганда, но и металла, входящего в состав комплексного соединения.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Введение животным ацетилсалициловой кислоты вызвало изменение кожной микроциркуляции, что выражалось в достоверном изменении параметров ЛДФ-граммы, а именно повышении амплитуд колебаний эндотелиальных (Аэ на 41,47 %;  $p \leq 0,05$ ), нейрогенных (Ан на 46,72 %;  $p \leq 0,05$ ), дыхательных (Ад на 43,36 %;  $p \leq 0,05$ ) и пульсовых (Ас на 11,56 %;  $p \leq 0,05$ ) ритмов и интегрального показателя микроциркуляции (ПМ на 39,05 %;  $p \leq 0,05$ ) относительно значений этих показателей в контрольной группе, что свидетельствует о вазодилатации кожных микрососудов.
2. Соединения АСК с катионами лития, калия, магния и кальция вызывают разные типы вазотропных реакций: 1) соединения АСК с катионами калия, магния и кальция вызывают вазодилатацию (усиление характерной для АСК вазодилатации после введения салицилата кальция; ослабление характерной для АСК вазодилатации после введения салицилатов калия и магния), обусловленную снижением периферического сопротивления вследствие уменьшения тонуса микрососудов на фоне снижения компонентов артериального давления как относительно значений показателей в контрольной группе животных, так и в группе животных, которым вводили АСК; 2) развитие вазоконстрикции, снижение перфузии тканей, повышение САД, не характерные для АСК, после введения салицилата лития.

#### **Список литературы**

1. Верейна Н. К. Ацетилсалициловая кислота – «палитра возможностей» в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Н. К. Верейна, В. С. Чулков // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 5. – С. 288.
2. Шилов А. М. Ацетилсалициловая кислота – нестероидный противовоспалительный препарат как антиагрегант в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний / А. М. Шилов, С. А. Князева // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 6. – С. 550.
3. Zhang H. Effect of S-aspirin, a novel hydrogen-sulfide-releasing aspirin (ACS14), on atherosclerosis in apoE-deficient mice / H. Zhang, C. Guo, A. Zhang, Y. Fan, T. Gu, D. Wu, A. Sparatore, C. Wang // European Journal of Pharmacology. – 2012. – V. 697 (1-3). – P. 106–116.
4. Hybiaka J. Aspirin and its pleiotropic application / J. Hybiaka, I. Broniarekb, G. Kiryczyńska, D. Laura, J. Rosika, F. Machaja, H. Sławiński, K. Jankowska, E. Urasińska // European Journal of Pharmacology. – 2020. – V. 866. – P 134–143.
5. Shi X. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF- $\kappa$ B activation, and TNF- $\alpha$  production / X. Shi, M. Ding, Z. Dong, F. Chen, J. Ye, S. Wang, S. Leonard, V. Castranova, V. Vallyathan // Molecular and cellular biochemistry. – 1999. – V. 199(1-2). – 93 p.

6. Чуян Е. Н. Физиологические механизмы действия салицилатов на сердечно-сосудистую систему (обзорная статья) / Е. Н. Чуян, И. С. Миронюк, И. В. Черетаев, М. Ю. Раваева, Т. В. Гришина // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2021. – Т. 107, № 3. – С. 288–311.
7. Григорьева А. С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП / А. С. Григорьева // Микроэлементы в медицине. – 2000 – Т.2, №. 1. – С. 17–22.
8. Раваева М. Ю. Показатели тканевой микрогемодинамики крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами / М. Ю. Раваева, Е. Н. Чуян, И. С. Миронюк, И. В. Черетаев, Т. В. Гришина // Журн. эвол. биох. физиол. – 2021. – Т. 57, №1. – Р.71–82.
9. Чуян Е. Н. Показатели кардиореспираторной системы крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами / Е. Н. Чуян, И. С. Миронюк, М. Ю. Раваева, И. В. Черетаев, Т. В. Гришина // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2020. – Т. 6 (72), № 4. – С. 267–280.
10. Чуян Е. Н. Изменение показателей микро- и центральной гемодинамики у крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами / Е. Н. Чуян, И. С. Миронюк, М. Ю. Раваева, Т. В. Гришина, И. В. Черетаев, С. Е. Чернобай // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – № 20 (4). – С. 75–86.
11. Яковчук Т. В. Противовоспалительная активность солей салициловой и ацетилсалициловой кислот / Т. В. Яковчук, О. В. Катюшина, Д. Р. Хусаинов, И. И. Коренюк, Т. В. Гамма, И. В. Черетаев, О. И. Колотилова // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2011. – Т. 24 (63), № 2. – С. 332–338.
12. Gusev A. Mn (II), Co (II), Ni (II) and Zn salicylates: Synthesis, structure and biological properties studies / A. Gusev, Y. Baluda, E. Braga, M. Kryukova, M. Kiskin, E. Chuyan, M. Ravaeva, I. Cheretaev W. Linert // Inorganica Chimica Acta. – 2021. – 528.
13. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P.166–181.
14. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
15. 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.
16. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М.: Медицина. – 2005. – 254 с.
17. 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.
18. Козлов В. И. Система микроциркуляции крови: клинико-морфологические аспекты изучения / В. И. Козлов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 5, № 2. – С. 84–101.
19. Böger R. H. Effect of captopril on prostacyclin and nitric oxide formation in healthy human subjects: interaction with low dose acetylsalicylic acid / R. H. Böger, S. M. Bode-Böger, P. Kramme // British journal of clinical pharmacology. – 1996. – V. 42(6). – P. 721–727.
20. Hermida R. C. Influence of aspirin usage on blood pressure: dose and administration-time dependencies / R. C. Hermida, J. R. Fernández, D. E. Ayala // Chronobiology international. – 1997. – V. 14(6). – P 619–637.
21. Громова О. А. Значение дефицита кальция в педиатрии и пути его коррекции / О. А. Громова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 23–31.
22. Артериальная гипертензия и метаболизм кальция: монография / Б. Г. Искендеров. – Пенза: «Профессионал», 2010. – 225 с.
23. Майлян Д. Э. Роль дисметаболизма кальция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Д. Э. Майлян // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 24. – С. 78–85.
24. Contribution of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump and Kir current to extracellular pH-dependent changes of contractility in rat superior mesenteric artery / M. Y. Kim // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – V. 289. – P. 792–800.

25. Quelly J. K<sup>+</sup>-induced vasodilation in the rat dependent on the endothelium and activation of K<sup>+</sup> channels / J. Quelly, Y. Qiu // *Eur. J. Pharmacol.* –2005. – V.508. – P. 193–199.
26. Shechter M. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery diseases / M. Shechter // *Circulation* – 2000. – V. 102(19). – P. 2553–2358.
27. Лещинский Л. А. О некоторых свойствах лития как биоэлемента и применении его солей в биологии и медицине / Л. А. Лещинский // *Казанский медицинский журнал.* – 1972. – Т. 53, № 5. – С. 72–76.

## **VASOTROPIC EFFECTS OF ACETYLSALICYLIC ACID COORDINATION COMPOUNDS WITH METALS OF LITHIUM, POTASSIUM, MAGNESIUM AND CALCIUM**

*Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Ravaeva M. Yu., Fahridinova Z. I., Martynjuk V. I.,  
Gordienko A. S., Cheretaev I. V.*

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

The effect of acetylsalicylic acid and its complex compounds with the metals lithium, potassium, magnesium and calcium at dose of 10 mg/kg on the rat's parameters on skin microhemodynamics and blood pressure was studied.

It is shown that in the process of complexation of acetylsalicylic acid with metals, there is not only an increase or decrease in certain effects inherent in the precursor molecule – acetylsalicylic acid, but also the appearance of new properties, the manifestation of which is dose-dependent.

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

The research of the acetylsalicylic acid and its salts with lithium, potassium, magnesium and calcium biological effects was carried out during their intraperitoneal injection into rats in dose of 10 mg/kg. Simultaneously the following characteristics of all the groups of animals were registered: heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), microhemodynamics parameters. The pulse pressure (PP) was calculated on the basis of the SBP and DBP indices difference. BP, HR of the rats were registered using the system NIBP200A («Biopac Systems, Inc.», USA). Changes in the parameters of skin microcirculation were studied using the laser Doppler flowmetry method on the Lazma-MC device (manufactured by RPE Lazma, Russia).

It is shown that new coordination compounds of acetylsalicylic acid have a significant effect on the skin microhemodynamics and blood pressure of laboratory animals. It was found out that those substances have not only more or less pronounced, but qualitatively new vasotropic effects compared to acetylsalicylic acid, which are due to the properties not only the ligand, but also the metal that is part of the complex compound.

**Keywords:** acetylsalicylic acid, vasotropic effects, coordination compounds, skin microhemodynamics, blood pressure.

References

1. Vereina N. K., Chulkov V. S. Acetylsalicylic acid – "palette of possibilities" in the prevention and treatment of cardiovascular diseases, *Russian medical journal*, **5**, 288 (2015).
2. Shilov A. M., Knyazeva S. A. Acetylsalicylic acid – nonsteroidal anti-inflammatory drug as an antiplatelet in the practice of treatment of cardiovascular diseases, *Russian medical journal*, **6**, 550 (2007).
3. Zhang H., Guo C., Zhang A., Fan Y., Gu T., Wu D., Sparatore A., Wang C. Effect of S-aspirin, a novel hydrogen-sulfide-releasing aspirin (ACS14), on atherosclerosis in apoE-deficient mice *European Journal of Pharmacology*, **697 (1-3)**, 106 (2012).
4. Hybiaka J., Broniarek I., Kiryczyńska G., Laura D. Losc, Rosika J., Machaja F., Sławiński H., Jankowska K., Uraśńska E. Aspirin and its pleiotropic application, *European Journal of Pharmacology*, **866**, 134 (2020).
5. 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)**, p 93 (1999).
6. Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Cheretaev I. V., Ravaeva M. Ju., Grishina T. V. Physiological mechanisms of salicylates action on the cardiovascular system, *Russian Journal of Physiology*, **107(3)**, 288 (2021).
7. Grigoriev A. S. Optimization of the pharmacological activity of biometals in the complexation of NSAIDs, *Trace elements in medicine*, **2 (1)**, 17 (2000).
8. Ravaeva M. Yu., Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Cheretaev I. V., Grishina T. V. Indicators of tissue microhemodynamics in rats exposed to acetylsalicylic acid and metal salicylates, *J. Evol. Biohim. Phys.*, **57(1)**, 71, (2021).
9. Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Ravaeva M. Yu., Cheretaev I. V., Grishina T. V. Indicators of the rat cardiorespiratory system under the action of acetylsalicylic acid and its complex compounds with metals, *Scient. notes of the Crimean Feder. Univer. after V. I. Vernadsky. Biology. Chemistry*, **6(2)**, 267, (2020).
10. Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Ravaeva M. Yu., Grishina T. V., Cheretaev I. V., Chernobai S. E. Changes in micro- and central hemodynamic parameters in rats under the action of acetylsalicylic acid and its coordination compounds with metals, *Regional blood circulation and microcirculation*, **20 (4)**, 75 (2021).
11. Yakovchuk T. V., Katyushina O. V., Khusainov D. R., Korenyuk I. I., Gamma T. V., Cheretaev I. V., Kolotilova O. I. Anti-inflammatory activity of salicylic and acetylsalicylic acid salts, *Scient. notes of the Crimean Feder. Univer. after V.I. Vernadsky. Biology. Chemistry*, **24, 2 (63)**, 332 (2011).
12. Gusev A. Baluda Y., Braga E., Kryukova M., Kiskin M., Chuyan E., Ravaeva M., Cheretaev I. Linert W. Mn (II), Co (II), Ni (II) and Zn salicylates: Synthesis, structure and biological properties studies, *Inorganica Chimica Acta*, **528** (2021).
13. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology, *Eur. Heart J.* (2004).
14. Khabriev R. U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances, *M.: Medicine*, 832 p. (2005).
15. 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).
16. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation, *M.: Medicine*, p. 254, (2005).
17. Humeau A., Kontka 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).
18. Kozlov V. I. Sistema mikrocirkuljacii krovi: kliniko-morfologičeskie aspekty izuchenija, Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija, **5 (2)**, 84 (2005).
19. Böger R. H., Bode-Böger S. M., Kramme P. Effect of captopril on prostacyclin and nitric oxide formation in healthy human subjects: interaction with low dose acetylsalicylic acid, *British journal of clinical pharmacology*, **42 (6)**, 721 (1996).

20. Hermida R. C., Fernández J. R., Ayala D. E. Influence of aspirin usage on blood pressure: dose and administration-time dependencies, *Chronobiology international*, **14(6)**, 619 (1997).
21. Gromova O. A. The significance of calcium deficiency in pediatrics and ways of its correction, *Issues of modern pediatrics*, **6 (2)** (2007).
22. Iskenderov B. G. Arterial hypertension and calcium metabolism: monograph, Penza: *Professional*, p. 225 (2010).
23. Mailyan D. E. The role of calcium dysmetabolism in the pathogenesis of cardiovascular diseases, *Russian Journal of Cardiology*, **24**, 78 (2004).
24. Kim M. Y. Contribution of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump and Kir current to extracellular pH-dependent changes of contractility in rat superior mesenteric artery, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*, **289**, 792 (2005).
25. Quelly J., Qiu Y. K<sup>+</sup>-induced vasodilation in the rat dependent on the endothelium and activation of K<sup>+</sup> channels, *Eur. J. Pharmacol.* **508**, 193, (2005).
26. Shechter M. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery diseases, *Circulation*, **102 (19)**, 2553 (2000).
27. Leshchinsky L. A. On some properties of lithium as a bioelement and the use of its salts in biology and medicine, *Kazan Medical Journal*, **53 (5)**, 72 (1972).