

## ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНЕВОЙ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С МЕТАЛЛАМИ

© 2021 г. М. Ю. Раваева<sup>1,\*</sup>, Е. Н. Чуян<sup>1</sup>, И. С. Миронюк<sup>1</sup>, И. В. Черетаев<sup>1</sup>, Т. В. Гришина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО  
Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Республика Крым, Россия

\*e-mail: ravaevam@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.07.2020 г.

После доработки 19.09.2020 г.

Принята к публикации 07.10.2020 г.

В работе исследовалось действие ацетилсалициловой кислоты и ацетилсалицилатов кобальта ( $\text{Co}^{2+}$ ), цинка ( $\text{Zn}^{2+}$ ), никеля ( $\text{Ni}^{2+}$ ) и марганца ( $\text{Mn}^{2+}$ ) в дозах 5 и 10 мг/кг на показатели тканевой микрогемодинамики крыс. Установлено, что координационные соединения металлов с ацетилсалициловой кислотой демонстрируют новые свойства, а также обладают более выраженным биологическим эффектом по сравнению с исходным соединением – ацетилсалициловой кислотой, что делает перспективным дальнейший поиск биологической и фармакологической активности среди новосинтезированных координационных соединений ацетилсалицилатов.

*Ключевые слова:* ацетилсалициловая кислота, координационные соединения ацетилсалицилатов, показатели тканевой микрогемодинамики, лазерная доплеровская флоуметрия

DOI: 10.31857/S0044452921010083

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительные успехи в различных областях медицины во многом обязаны внедрению новых высокоактивных лекарственных средств, созданных на основе известных и изученных лекарственных препаратов. К их числу относится ацетилсалициловая кислота – как одна из самых важных оксиароматических кислот, которая нашла большое практическое применение. Эта кислота широко используется в фармацевтической промышленности при производстве антисептиков, дезинфицирующих веществ, антиревматических и противолихорадочных средств [1]. Непосредственно сама кислота оказывает раздражающее действие на организм человека, но поиск новых биологически активных соединений на ее основе привел к получению не только широко известных ныне ее производных, таких, например, как аспирин (ацетилсалициловая кислота), но и к синтезу ее солей и комплексных соединений с солями металлов, нашедших практическое применение [2, 3]. Кандидатами на роль таких относительно безопасных средств могут быть представители ненаркотических анальгетиков – салицилаты [3]. Они вошли в группу наиболее безопасных химико-терапевтических средств, однако, не лишенных побочных эффектов и обладающих токсичностью.

Проблему токсичности салицилатов решает синтез новых координационных соединений, в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует переходный металл-микроэлемент, поскольку такое сочетание полезных компонентов снижает раздражающее действие кислоты, токсичность салицилатных комплексов по сравнению с простыми солями переходных металлов-микроэлементов. Именно такой синтетический подход к созданию соединений ацетилсалициловой кислоты с металлами ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ) был выбран на кафедре общей и органической химии Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского (проф. А.Н. Гусев). На кафедре физиологии человека и животных и биофизики проведены первые исследования биологической активности новосинтезированных ацетилсалицилатов кобальта ( $\text{ACCo}^{2+}$ ), цинка ( $\text{ACZn}^{2+}$ ), никеля ( $\text{ACNi}^{2+}$ ) и марганца ( $\text{ACMn}^{2+}$ ), которые продемонстрировали наличие у них разнообразных кардио- и вазотропных свойств. Однако изучение реакции микроуacula на введение данных соединений существенно дополнит уже имеющиеся сведения об особенностях влияния новосинтезированных соединений на кардиореспираторную систему.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось установление эффектов ацетилсалицила-

тов  $АССо^{2+}$ ,  $АСZn^{2+}$ ,  $АСNi^{2+}$  и  $АСMn^{2+}$  на показатели тканевой микрогемодинамики крыс.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием “Экспериментальная физиология и биофизика” кафедры физиологии человека и животных и биофизики КФУ им. В.И. Вернадского.

Для эксперимента отбирали здоровых половозрелых самцов лабораторных крыс массой 180–200 г линии Вистар (“ФГУП “Питомник лабораторных животных “Рапполово”), прошедших карантин не менее 14 дней. Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18–22°C на подстилке “Рехофикс МК 2000” (на основе початков кукурузы) с естественным 12-часовым свето-темновым циклом, свободным доступом к воде (ГОСТ 33215-2014 “Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур”) и полноценному гранулированному корму ГОСТ Р-50258-92.

Экспериментальные исследования проводились на 140 белых крысах самцах, характеризующихся средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте “открытого поля”, которые составляют большинство в популяции, и поэтому у них развивается наиболее типичная реакция на действие различных факторов [4], в том числе и тестируемых химических соединений.

В ходе эксперимента проведено 2 серии исследований:

1 серия – исследование реакции микроциркуляции кожи крыс на внутрибрюшинное введение АСК и координационных соединений ацетилсалициловой кислоты с катионами кобальта ( $АССо^{2+}$ ) и цинка ( $АСZn^{2+}$ )<sup>+</sup> в дозах 5 и 10 мг/кг.

2 серия – исследование реакции микроциркуляции кожи крыс на внутрибрюшинное введение координационных соединений АСК с катионами никеля ( $АСNi^{2+}$ ) и марганца ( $АСMn^{2+}$ ) в дозах 5 и 10 мг/кг.

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

1 серия экспериментов:

1 группа – контрольная (К;  $n = 10$ ) – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора (NaCl, 0.9%), объем 0.2 мл;

2–3 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции АСК в дозах 5 и 10 мг/кг, объем 0.2 мл ( $n = 10$ );

4–5 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции  $АССо^{2+}$  в дозах 5 и 10 мг/кг, объем 0.2 мл ( $n = 10$ );

6–7 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции  $АСZn^{2+}$  в дозах 5 и 10 мг/кг, объем 0.2 мл ( $n = 10$ ).

Схема второй серии экспериментов была идентичной первой, однако группы 4–5 и 6–7 составляли животные, которым производились инъекции ацетилсалицилатов никеля и марганца в дозах 5 и 10 мг/кг, объем 0.2 мл ( $n = 10$ ).

Тестируемые вещества были синтезированы на кафедре общей и неорганической химии факультета биологии и химии Таврической академии ФГАОУ “Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского” под руководством проф. А.Н. Гусева (химическая чистота составляла не менее 98.0%).

Биоскрининг ацетилсалицилатов проводился через 20 мин после внутрибрюшинного введения соединений в указанных концентрациях, поскольку в этот период наблюдается максимальная их концентрация [5].

Показатели тканевой микрогемодинамики у животных изучали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [6–8]. Значительным преимуществом метода ЛДФ перед другими методами исследования тканевого кровотока является его возможность измерения микрокровотока *in vivo* и бесконтактно, возможность получения большого количества измерений, их регистрации и обработки в реальном масштабе времени, что позволяет проводить мониторинг, в том числе, и при действии факторов химической природы.

Регистрация показателей микроциркуляции (Мц) проводилась при помощи лазерного анализатора кровотока “Лазма-МЦ” (производство НПП “Лазма”, Россия) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL.

Поскольку ЛДФ является высокочувствительным методом, то, для сведения к минимуму внешних помех, крысу на время записи помещали в прозрачный пенал из оргстекла, ограничивающий подвижность животного. Размер пенала регулировался индивидуально и подбирался так, чтобы животное могло свободно дышать, и ни одна часть тела не была плотно зажата. Хвост животного фиксировали на ровной поверхности на одной линии с телом в горизонтальном положении тканевым пластырем. Оптоволоконный зонд прибора “Лазма-МЦ” фиксировался тканевым пластырем перпендикулярно у основания хвоста. Время записи составляло 360 с (рис. 1).

Регистрировали неосцилляторные и осцилляторные показатели базального кровотока [4, 6], значения которых рассчитывали с помощью компьютерной программы обработки ЛДФ-граммы LDF 2.20.0.507WL:

– показатель микроциркуляции (ПМ; перф. ед.) – характеризует общую (капиллярную и внекапил-

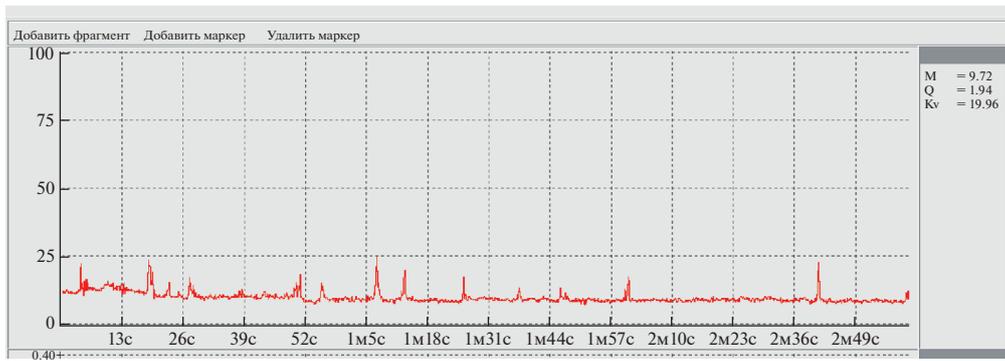


Рис. 1. Пример записи ЛДФ-граммы у крысы контрольной группы.

лярную) усредненную стационарную перфузию микрососудов за время исследования и позволяет проследить ее динамику при реакции кровотока на различные воздействия; определяется количеством и скоростью движения эритроцитов, тканевым гематокритом, а также количеством функционирующих капилляров [7, 8];

– среднее квадратическое отклонение (флакс, СКО,  $\sigma$ ; перф. ед.) – средние колебания перфузии относительно среднего арифметического значения ПМ, отражающее среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах [7, 8];

–  $K_v$  (%) – коэффициент вариации, характеризующий отношение флакса к среднему уровню перфузии, указывает на процентный вклад вазомоторного компонента в общую модуляцию тканевого кровотока: чем он выше, тем больше вазомоторная активность сосудов [7, 8].

Расчетные параметры  $M$ , СКО,  $K_v$  дают общую оценку состояния микроциркуляции крови. Более детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла можно провести на втором этапе обработки ЛДФ-грамм при исследовании структуры ритмов колебаний кровотока в микроциркуляторном русле [7]. Интенсивность потока крови при этом является результатом суперпозиции основных гемодинамических ритмов [8]. Вейвлет преобразование позволяет точно и корректно проводить анализ нормированных характеристик ритмов колебаний кровотока: эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и пульсового компонентов [7, 8]. Амплитудно-частотные характеристики осцилляций кожного кровотока приведены в работе [8], однако имеются определенные особенности у крыс [26] (табл. 1).

Ввиду разброса колебаний амплитуд ритмов ( $A$ ), их нормированные характеристики анализировались по формуле [7, 8]:

$$\text{Анорм} = A/3\sigma, \quad (1)$$

где  $A$  – амплитуда колебаний в диапазоне от 0.02–2 Гц. Использование программы LDF 2.20.0.507WL

дает возможность автоматически рассчитывать нормированные амплитуды колебаний кровотока к СКО ( $A/\text{СКО}$ ) для каждого диапазона частот.

Расчеты, статистическая обработка и графическое оформление полученных в работе данных по действию тестируемых соединений проводились с использованием программы Microsoft Excel и программного пакета StatSoft\STATISTICA 8.

Применялись непараметрические методы статистики, поскольку распределение значений переменных отличалось от нормального. Достоверность статистических различий между контрольной (внутрибрюшинное введение физиологического раствора) и экспериментальными группами с различными дозами введения ацетилсалициловой кислоты и ацетилсалицилатов  $\text{ACCo}^{2+}$ ,  $\text{ACZn}^{2+}$ ,  $\text{ACNi}^{2+}$  и  $\text{ACMn}^{2+}$  (5 и 10 мг/кг) определяли с помощью критерия Манна–Уитни.

Кроме этого, для анализа эффективности биологического действия соединений ацетилсалициловой кислоты с металлами по сравнению с молекулой предшественницей (ацетилсалициловой кислотой) проводился расчет коэффициента эффективности ( $KЭ$ ) по формуле:

$$KЭ = (AC_{\text{мет.}} - AСК)/AСК, \quad (2)$$

где  $AC_{\text{мет.}}$  – показатели микроциркуляции, зарегистрированные у животных при введении ацетилсалицилатов металлов  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ;

$AСК$  – показатели микроциркуляции, зарегистрированные у животных при введении ацетилсалициловой кислоты.

$AC_{\text{мет.}}$  и  $AСК$  являлись результатом усреднения данных измерений на 10 животных в каждой экспериментальной группе.  $KЭ$  равен нулю, если эффективность изучаемого соединения ( $AC_{\text{мет.}}$ ) в отношении изучаемого показателя соответствует таковой для  $AСК$ .

Таблица 1. Амплитудно-частотные характеристики осцилляций кожного кровотока

Механизмы регуляции микро-кровоотока	Названия основных ритмов колебаний тканевого кровотока	Частотный диапазон у крыс	Физиологическое значение
1	2	3	4
Активные	Эндотелиальные колебания, Аэ	0.01–0.076 Гц [9]	Обусловлены секреторной активностью эндотелия, а именно выбросом вазодилатора NO [10].
	Нейрогенные колебания, Ан	0.076–0.2 Гц [9]	Связаны с симпатическими адренергическими (в основном терморегуляторными) влияниями на гладкие мышцы артериол и артериоларных участков АВА [8].
	Миогенные колебания, Ам	0.2–0.74 Гц [9]	Обусловлены внутренней активностью прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол [11].
Пассивные	Дыхательные волны, Ад	0.74–2.0 Гц [9]	Связаны как с дыхательной модуляцией веноулярного кровотока, так и с респираторными влияниями на вегетативное обеспечение деятельности сердца [11].
	Пульсовые волны, Ап	2.0–5.0 Гц [9]	Присутствуют как в приносящем звене микрососудистого русла, так и в капиллярах, их амплитуда отражает перфузионное давление в микрососудах, обусловленное как сердечным выбросом, перепадами систолического и диастолического давления, так и влиянием посткапиллярного сопротивления [10].

Примечание: \* – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в контроле; Аэ – амплитуды эндотелиального генеза, Ан – амплитуды нейрогенных колебаний, Ам – амплитуды миогенных колебаний, Ад – амплитуды дыхательных колебаний, Ап – амплитуды пульсовых колебаний. ПМ – показатель перфузии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели микроциркуляции у животных контрольной группы приведены в табл. 2, 3.

**Показатели микроциркуляции у животных при действии ацетилсалициловой кислоты.** В отличие от показателей кожного микрокровоотока у животных контрольной группы при введении АСК крысам в 1-й и 2-й сериях экспериментов в дозах 5 и 10 мг/кг происходили значительные изменения как осцилляторных, так и неосцилляторных показателей (см. табл. 2, 3; рис. 2а, 2б).

Так, в 1-й серии экспериментального исследования введение АСК в дозе 5 мг/кг привело к достоверному увеличению амплитуд колебаний эндотелиального (Аэ, на 50,1%;  $p \leq 0.05$ ), нейрогенного (Ан, на 55.5%;  $p \leq 0.05$ ), дыхательного (Ад, на 71.2%;  $p \leq 0.05$ ) ритмов, интегрального показателя микроциркуляции (ПМ, на 78.4%,  $p \leq 0.05$ ) по отношению к таковым в контрольной группе животных. Аналогичная динамика показателей зарегистрирована и при повышении дозы АСК до 10 мг/кг: Аэ составила 54.9% ( $p \leq 0.05$ ), Ан – 58.4% ( $p \leq 0.05$ ), ПМ – 84.5% ( $p \leq 0.05$ ) по отношению к значениям этих показателей в контрольной группе животных (см. табл. 2; рис. 2а).

Результаты второй серии эксперимента подтвердили полученные в 1-й серии данные, о чем свидетельствовало достоверное повышение амплитуд колебаний эндотелиального (Аэ), нейро-

генного (Ан) ритмов и показателя микроциркуляции (ПМ) (табл. 3, рис. 2б). Так, после введения АСК в дозе 5 мг/кг у животных зарегистрировано достоверное увеличение Аэ на 45.2% ( $p \leq 0.05$ ), Ан на 54.4% ( $p \leq 0.05$ ) и ПМ на 80% ( $p \leq 0.05$ ); в дозе 10 мг/кг: Аэ увеличился на 54.9% ( $p \leq 0.05$ ), Ан – на 58.4% ( $p \leq 0.05$ ), ПМ – на 84.5%, ( $p \leq 0.05$ ) по отношению к значениям данных показателей в контрольной группе животных.

Таким образом, воспроизводимость результатов в разных сериях экспериментов повышает степень достоверности полученных результатов в отношении действия АСК на микроциркуляторные параметры. При этом дозовой зависимости в реакции кожного микрокровоотока на действие АСК в исследуемых концентрациях не выявлено.

Введение в молекулу АСК металлов  $Co^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  и  $Ni^{2+}$  модифицировало биологическую активность новосинтезированных соединений, что выражалось в значительном изменении исследуемых микроциркуляторных показателей.

**Показатели микроциркуляции у животных при действии ацетилсалицилата  $Co^{2+}$ .** Введение животным ацетилсалицилата  $Co^{2+}$  сопровождалось увеличением амплитуд колебаний всех компонентов регуляции микрососудистого тонуса (см. табл. 2, рис. 2а).

**Таблица 2.** Показатели кожной микроциркуляции животных при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ацетилсалицилатов кобальта (АССо<sup>2+</sup>) и цинка (АСZn<sup>2+</sup>)

Группа/ Group		Осцилляторные показатели					Неосцилляторные показатели		
		Аэ, усл. ед.	Ан, усл. ед.	Ам, усл. ед.	Ад, усл. ед.	Ас, усл. ед.	ПМ, перф. ед.	СКО	Кв
Контроль (1)		3.2 ± 0.3	3.5 ± 0.4	3.1 ± 0.3	2.4 ± 0.2	3.1 ± 0.4	4.0 ± 0.7	3.6 ± 0.2	54.4 ± 0.9
АСК	5 мг/кг (2)	4.8 ± 0.5 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>4</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>6</sub> ≤ 0.05	5.4 ± 0.6 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	3.9 ± 0.6	4.1 ± 0.7 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	4.4 ± 0.9	7.2 ± 0.8 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>6</sub> ≤ 0.05	3.1 ± 0.5	56.7 ± 0.5
	10 мг/кг (3)	5.0 ± 0.6 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>5</sub> ≤ 0.05	5.5 ± 0.5 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.6 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	4.6 ± 0.8	7.3 ± 0.5 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	3.1 ± 0.5	57.1 ± 0.7 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05
АССо <sup>2+</sup>	5 мг/кг (4)	5.7 ± 0.9 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>2</sub> ≤ 0.05	5.8 ± 0.9 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	5.3 ± 0.95 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	5.3 ± 0.8 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	5.7 ± 0.7 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	6.2 ± 0.6 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	1.9 ± 0.3 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	28.5 ± 0.6 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>2</sub> ≤ 0.05
	10 мг/кг (5)	6.9 ± 0.8 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05	6.5 ± 0.5 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	6.0 ± 0.4 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05	5.0 ± 0.5 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	5.2 ± 0.8 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	6.8 ± 0.5 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	1.6 ± 0.1 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05	32.8 ± 0.9 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05
АСZn <sup>2+</sup>	5 мг/кг (6)	6.5 ± 0.5 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>2</sub> ≤ 0.05	6.5 ± 0.6 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	5.2 ± 0.9 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	4.9 ± 0.2 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	6.1 ± 0.8 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	7.1 ± 0.5 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	4.5 ± 0.5 <i>p</i> <sub>4</sub> ≤ 0.05	61.9 ± 0.9 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>2</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>4</sub> ≤ 0.05
	10 мг/кг (7)	5.3 ± 0.1 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>5</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>6</sub> ≤ 0.05	6.0 ± 0.6 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	4.7 ± 0.5 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	4.3 ± 0.3 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	5.2 ± 0.8 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	7.5 ± 0.4 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	3.8 ± 0.1 <i>p</i> <sub>5</sub> ≤ 0.05	64.5 ± 0.8 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>5</sub> ≤ 0.05

*Примечания:* М – среднее арифметическое значение, М ± m – ошибка среднего, *p*<sub>1–7</sub> – уровень достоверности различий по критерию Манна–Уитни относительно таковых в группах, обозначенных 1–7 соответственно; Аэ – амплитуды эндотелиального генеза, Ан – амплитуды нейрогенных колебаний, Ам – амплитуды миогенных колебаний, Ад – амплитуды дыхательных колебаний, Ас – амплитуды пульсовых колебаний. ПМ – показатель перфузии, СКО – среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), Кв – коэффициент вариации (КВ, %).

При введении АССо<sup>2+</sup> в дозе 5 мг/кг увеличивались амплитуды колебаний всех ритмов: Аэ на 78.6% (*p* ≤ 0.05), Ан на 66.1% (*p* ≤ 0.05), Ам на 72.8% (*p* ≤ 0.05), Ад на 122.5% (*p* ≤ 0.05), Ас на 80.8% (*p* ≤ 0.05) и ПМ на 54.7% (*p* ≤ 0.05), а также снизились значения неосцилляторных показателей: СКО на 47.8% (*p* ≤ 0.05) и Кв на 47.7% (*p* ≤ 0.05) по отношению к значениям данных показателей в контрольной группе животных (см. табл. 2, рис. 2а).

Увеличение дозы АССо<sup>2+</sup> до 10 мг/кг привело также к достоверному изменению абсолютно всех исследуемых показателей Мц, а именно: к увеличению Аэ на 114.2% (*p* ≤ 0.05), Ан на 86.6% (*p* ≤ 0.05), Ам на 93,9% (*p* ≤ 0,05), Ад на 111.2% (*p* ≤ 0.05), Ас на 65% (*p* ≤ 0.05) и ПМ на 69.4% (*p* ≤ 0.05) и снижению СКО на 55.1% (*p* ≤ 0.05) и Кв на 40% (*p* ≤ 0.05) по отношению к таковым в контрольной группе животных (см. табл. 2; рис. 2а).

При этом достоверных различий в эффектах кожной Мц на введение АССо<sup>2+</sup> в дозах 5 и 10 мг/кг

не выявлено, наблюдалась лишь тенденция к увеличению всех показателей при увеличении дозы данного соединения.

**Показатели микроциркуляции у животных при действии ацетилсалицилата Zn<sup>2+</sup>.** Введение животным ацетилсалицилата Zn<sup>2+</sup>, также, как и АССо<sup>2+</sup>, сопровождалось увеличением амплитуд колебаний всех компонентов регуляции микрососудистого тонуса относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (см. табл. 2, рис. 2а).

При введении животным ацетилсалицилата Zn<sup>2+</sup> в дозе 5 мг/кг увеличились Аэ на 102.3% (*p* ≤ 0.05), Ан на 84.5% (*p* ≤ 0.05), Ам на 68.8% (*p* ≤ 0.05), Ад на 107.9% (*p* ≤ 0.05), Ас на 95.1% (*p* ≤ 0.05), ПМ на 77.9% (*p* ≤ 0.05), Кв на 13.7% (*p* ≤ 0.05) по отношению к значениям данных показателей в контрольной группе животных.

Увеличение дозы данного соединения до 10 мг/кг привело к несколько меньшему росту значений

**Таблица 3.** Показатели кожной микроциркуляции животных при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ацетилсалицилатов марганца (АСMn<sup>2+</sup>) и никеля (АСNi<sup>2+</sup>)

Группа		Осцилляторные показатели					Неосцилляторные показатели		
		Аэ, усл. ед.	Ан, усл. ед.	Ам, усл. ед.	Ад, усл. ед.	Ас, усл. ед.	ПМ, перф. ед.	СКО	Кв
Контроль(1)		6.3 ± 0.7	15.3 ± 1.6	16.6 ± 1.2	13.5 ± 0.8	9.4 ± 0.7	8.0 ± 0.5	3.9 ± 0.4	49.7 ± 5.7
АСК	5 мг/кг (2)	9.2 ± 1.8 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	23.7 ± 1.6 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	21.3 ± 1.5	23.2 ± 0.9 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	13.3 ± 4.0	14.4 ± 0.7 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	3.3 ± 0.3 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	51.7 ± 5.8
	10 мг/кг (3)	9.9 ± 1.2 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	24.3 ± 0.4 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	22.7 ± 0.8	23.7 ± 0.9 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	13.8 ± 1.5	14.8 ± 0.3 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	3.4 ± 0.3 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	52.3 ± 9.9
АСMn <sup>2+</sup>	5 мг/кг (4)	11.2 ± 2.1 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	13.0 ± 1.3	15.6 ± 1.6	13.5 ± 0.6 <i>p</i> <sub>5</sub> ≤ 0.05	11.6 ± 0.9	5.7 ± 0.5 <i>p</i> <sub>6</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>5</sub> ≤ 0.05	2.3 ± 0.3	40.3 ± 4.8 <i>p</i> <sub>6</sub> ≤ 0.05
	10 мг/кг (5)	13.4 ± 1.4 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05	16.1 ± 1.3	11.9 ± 1.5 <i>p</i> <sub>7</sub> ≤ 0.05	9.5 ± 1.2 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>4</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>7</sub> ≤ 0.05	8.1 ± 1.5	11.1 ± 0.8 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>4</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>7</sub> ≤ 0.05	2.7 ± 0.9	24.5 ± 8.5
АСNi <sup>2+</sup>	5 мг/кг (6)	11.1 ± 1.3 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	17.8 ± 3.1	16.4 ± 3.5	10.8 ± 1.3	10.0 ± 1.3	9.5 ± 0.4 <i>p</i> <sub>2</sub> ≤ 0.05	1.5 ± 0.2 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05	16.5 ± 3.4 <i>p</i> <sub>1</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>2</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>4</sub> ≤ 0.05
	10 мг/кг (7)	9.5 ± 0.8	17.0 ± 1.9 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05	17.6 ± 1.3 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05 <i>p</i> <sub>5</sub> ≤ 0.05	13.220.8 <i>p</i> <sub>5</sub> ≤ 0.05	9.2 ± 0.7 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05	9.0 ± 1.2 <i>p</i> <sub>3</sub> ≤ 0.05	2.0 ± 0.3	24.1 ± 5.0

Примечания: те же, что в табл. 1.

всех показателей Мц, однако они были достоверно выше таковых в контроле: Аэ на 65.7% (*p* ≤ 0.05), Ан на 72.4% (*p* ≤ 0.05), Ам на 53.7% (*p* ≤ 0.05), Ад на 80.9% (*p* ≤ 0.05), Ас на 65.4% (*p* ≤ 0.05), ПМ на 86.7% (*p* ≤ 0.05) и Кв на 18.4% (*p* ≤ 0.05).

При этом достоверное различие в эффектах кожной Мц на введение АСZn<sup>2+</sup> в дозах 5 и 10 мг/кг выявлено только для амплитуды эндотелиального ритма, которая в дозе 10 мг/кг снизилась на 18.5% (*p* ≤ 0.05) по сравнению с таковой, зарегистрированной у животных при инъекции АСZn<sup>2+</sup> в дозе 5 мг/кг. Для остальных показателей Мц наблюдалась лишь тенденция к уменьшению их значений при увеличении дозы данного соединения.

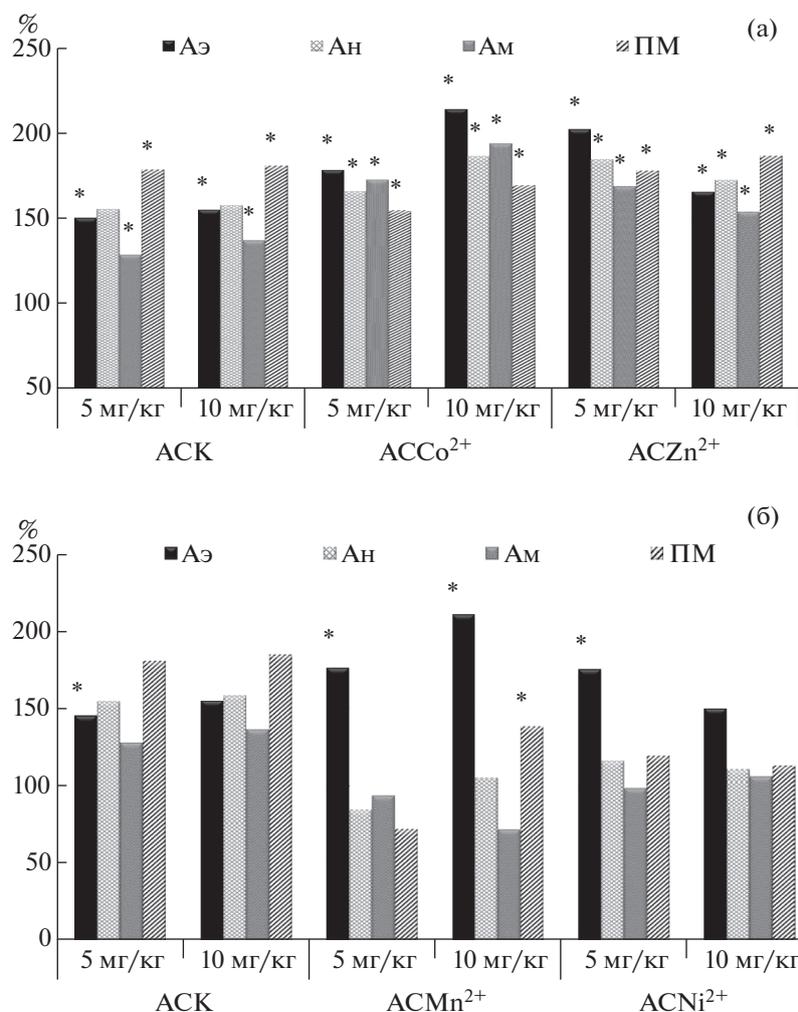
**Показатели микроциркуляции у животных при действии ацетилсалицилата Mn<sup>2+</sup>.** При введении животным ацетилсалицилата Mn<sup>2+</sup> в дозе 5 мг/кг происходило достоверное увеличение только Аэ на 75.8% (*p* ≤ 0,05) по отношению к значению этого показателя в контрольной группе животных. При увеличении дозы АСMn<sup>2+</sup> до 10 мг/кг наблюдалось максимальное (на 110.6%; *p* ≤ 0.05) увеличение Аэ по отношению к таковому в контрольной группе животных. Данный эффект сопровождался снижением Ад на 29.1% (*p* ≤ 0.05) и увеличением ПМ на

38% (*p* ≤ 0.05) относительно значений в контрольной группе животных (см. табл. 3; рис. 2б). Причем эти же показатели имели и достоверные отличия от значений таковых в группе животных, которым вводили это соединение в дозе 5 мг/кг: амплитуда дыхательного ритма снизилась на 29.4% (*p* ≤ 0.05), а ПМ вырос на 91.7% (*p* ≤ 0.05).

Следовательно, в отличие от АСК и АСZn<sup>2+</sup>, эффекты Мц на введение АСMn<sup>2+</sup> имели дозовую зависимость.

**Показатели микроциркуляции у животных при действии ацетилсалицилата Ni<sup>2+</sup>.** При введении АСNi<sup>2+</sup> в дозе 5 мг/кг отмечались только увеличение Аэ на 75.1% (*p* ≤ 0.05) и снижение неосцилляторных показателей базального кровотока: СКО – на 62.3% (*p* ≤ 0.05) и Кв – на 66.7% (*p* ≤ 0.05) соответственно по отношению к значениям данных показателей в контрольной группе животных.

При увеличении дозы ацетилсалицилата Ni<sup>2+</sup> до 10 мг/кг достоверных изменений показателей микроциркуляции относительно значений изученных показателей в контроле не происходило (см. табл. 3; рис. 2б).



**Рис. 2.** Изменения показателей кожной микроциркуляции у животных при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ацетилсалицилатов кобальта (АССо<sup>2+</sup>) и цинка (АСZn<sup>2+</sup>) (а), никеля (АСNi<sup>2+</sup>) и марганца (АСMn<sup>2+</sup>) (б) в концентрации 5 мг/кг и 10 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%).

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Как показал анализ результатов исследования, введение животным АСК в дозах 5 и 10 мг/кг вызвало изменение кожной микроциркуляции, что выразалось в достоверном изменении параметров ЛДФ-граммы, а именно в повышении амплитуд колебаний эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), дыхательного ритмов и интегрального показателя микроциркуляции (ПМ) относительно значений этих показателей в контроле.

Поскольку известно, что увеличение амплитуды волн эндотелиального генеза синхронизировано с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов [7], то повышение данного показателя свидетельствует об увеличении секреции NO эндотелием и, как следствие, развитии эндотелий-зависимой вазодилатации. Изменение амплитуд колебаний ЛДФ-граммы в нейрогенном диапазоне (Ан) связано с симпатическими адренергиче-

скими влияниями на гладкие мышцы артериол и артериоларных участков артерио-венулярных анастомозов [7] и отражает снижение периферического сопротивления в данных областях микроуacula [8]. Следовательно, увеличение данного показателя, свидетельствует о том, что при действии АСК происходит снижение симпатических адренергических влияний на гладкомышечные клетки артериол и артериоларных участков артерио-венулярных анастомозов. Дыхательные ритмы (Ад) связаны с дыхательной модуляцией венулярного кровотока и с респираторными влияниями на вегетативное обеспечение деятельности сердца [8].

Данные изменения микрогемодинамики нашли свое отражение в увеличении неосцилляторных показателей базального кровотока. Так, достоверное увеличение ПМ указывает на увеличение перфузии крови при действии АСК, а увеличение Кв

свидетельствует об активации вазомоторного контроля тонуса микроциркуляторного русла [7].

В целом, можно заключить, что при введении животным АСК наблюдалось достоверное изменение активности практически всех компонентов регуляции микрососудистого тонуса (за исключением амплитуды ритмов миогенного генеза), что выражалось в увеличении эндотелий-зависимой вазодилатации, снижении периферического сопротивления, увеличении притока крови в нутритивное микрососудистое русло, улучшении венолярного оттока. Данные изменения в регуляции Мц могут свидетельствовать о развитии гиперемии микрососудов кожи. При этом дозовой зависимости в реакции кожного микрокровоотока на действие АСК в исследуемых концентрациях не выявлено.

Введение в молекулу АСК металлов  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  и  $\text{Ni}^{2+}$  модифицировало биологическую активность новосинтезированных соединений, что выражалось в значительном изменении параметров кожной микрогемодинамики животных.

Действительно, сравнительный анализ эффективности координационных соединений с исходным веществом АСК показал, что при действии на животных  $\text{ACCo}^{2+}$  происходит более существенный рост амплитуд эндотелиального компонента регуляции микроциркуляции как в дозе 5 мг/кг (на 18.9%;  $p \leq 0,05$ ), так и в дозе 10 мг/кг (на 38.1%;  $p \leq 0,05$ ), миогенного ритма в дозе 10 мг/кг (на 41.2%;  $p \leq 0,05$ ), а также снижение Кв как в дозе 5 мг/кг (на 50%;  $p \leq 0,05$ ), так и в дозе 10 мг/кг (на 42.6%;  $p \leq 0,05$ ) и СКО в дозе 10 мг/кг (на 47.1%;  $p \leq 0,05$ ).

Подтверждением этого является коэффициент эффективности данного соединения по сравнению с АСК (рис. 3а, 3б), который продемонстрировал значительное увеличение всех осцилляторных показателей и снижение неосцилляторных относительно вещества-предшественника. Причем данный эффект имел дозозависимый характер, поскольку в дозе 5 мг/кг коэффициент для Аэ составил 0.18, а в дозе 10 мг/кг – 0.38.

Таким образом, при введении  $\text{ACCo}^{2+}$  в реакцию Мц на данное вещество включаются не только регуляторные механизмы, выявленные при введении АСК, но и отличные. Так, увеличение амплитуд миогенных ритмов (Ам) отражает снижение тонуса прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол [7]. Поскольку известно [8], что ритмы данного диапазона обусловлены колебаниями концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  через мембраны мышечных клеток, следовательно, повышение Ам свидетельствует о снижении тонуса прекапилляров вследствие развития  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой мышечной релаксации. Известно, что АСК может приводить к подавлению мобилизации  $\text{Ca}^{2+}$  из депо [9]. Вероятно, что уменьшение Са-зависимого тонуса прека-

пиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол при действии АСК может быть обусловлено уменьшением кальциевого компонента мышечно-го сокращения.

Кроме того, под влиянием  $\text{ACCo}^{2+}$  происходило увеличение амплитуд пульсовых колебаний, а данный показатель отражает перфузионное давление в микрососудах, обусловленное как сердечным выбросом, перепадами систолического и диастолического давления, так и влиянием посткапиллярного сопротивления [8]. Следовательно, увеличение данного показателя свидетельствует об увеличении притока артериальной крови в микрорусло.

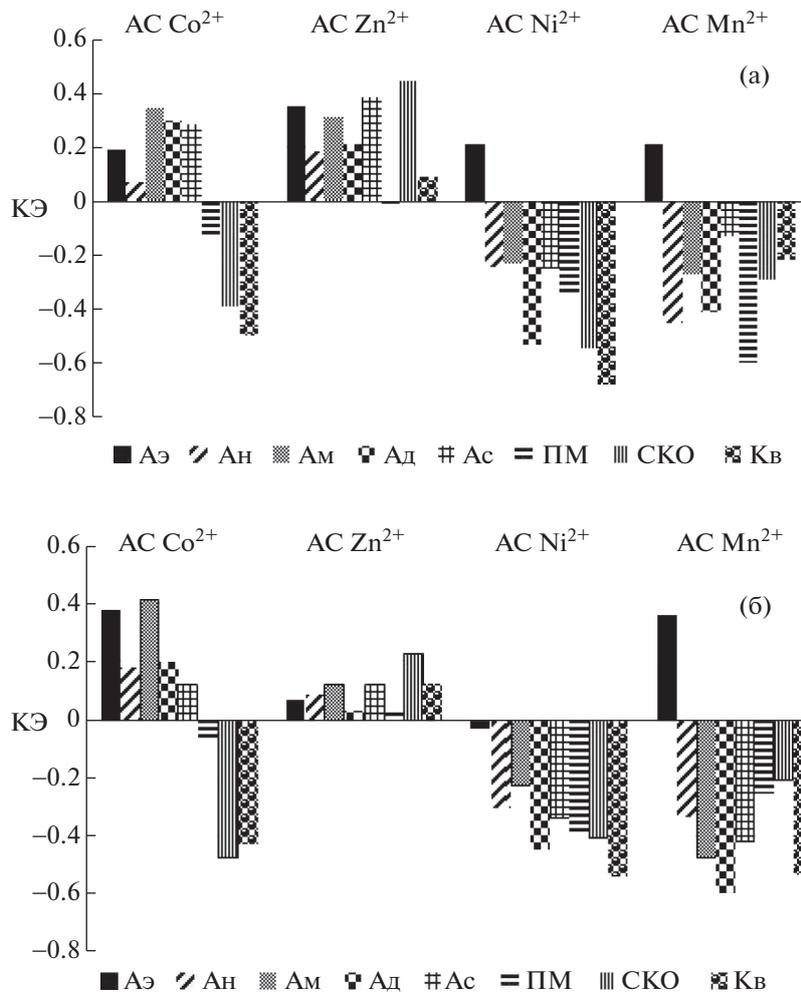
На фоне увеличения осцилляторных выявлено снижение неосцилляторных показателей базального кровоотока. В частности, снижение СКО указывает на уменьшение перфузии и модуляции кровоотока во всех частотных диапазонах [8], а уменьшение Кв – о снижении вазомоторного контроля тонуса микроциркуляторного русла [7]. Причем следует заметить, что снижение Кв, как правило, связано не только с ослаблением активных механизмов контроля, но и уменьшением энергетики колебательного процесса [8].

Следовательно, в целом, вазотропный эффект  $\text{ACCo}^{2+}$  сходен с таковым у АСК и выражается в развитии вазодилатации и гиперемии. Однако, в отличие от АСК, ацетилсалицилат кобальта в большей степени увеличивает метаболическую активность эндотелия и снижает тонус прекапиллярных метартериол вследствие развития  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой мышечной релаксации (увеличение Ам), но при этом значительно уступает АСК в способности модуляции кровоотока во всех частотных диапазонах (снижение СКО) и активации вазомоторного контроля тонуса микроциркуляторного русла (снижение Кв).

Введение животным ацетилсалицилата  $\text{Zn}^{2+}$ , также, как и  $\text{ACCo}^{2+}$ , сопровождалось изменением всех изученных показателей микрососудистого тонуса, за исключением СКО (см. табл. 2, рис. 2а). Однако, по сравнению с  $\text{ACCo}^{2+}$ , введение животным  $\text{ACZn}^{2+}$  в дозе 10 мг/кг привело к меньшему росту эндотелиального компонента Мц (на 23.2%;  $p \leq 0,05$ ) и существенному возрастанию СКО и Кв ( $p \leq 0,05$ ) (см. табл. 2, рис. 2а).

По сравнению с АСК, при действии на животных  $\text{ACZn}^{2+}$  происходило более существенное изменение эндотелиального компонента регуляции микроциркуляции (на 34%;  $p \leq 0,05$ ) в дозе 5 мг/кг и увеличение Кв в дозе 5 мг/кг (на 9%;  $p \leq 0,05$ ) и 10 мг/кг (на 13%;  $p \leq 0,05$ ). Кроме того, в отличие от АСК, достоверно повышались амплитуды Ам и Ас относительно значений данных показателей в контроле (см. рис. 2а).

Коэффициент эффективности  $\text{ACZn}^{2+}$  по сравнению с АСК демонстрирует повышение всех ос-



**Рис. 3.** Коэффициент эффективности (КЭ) показателей микроциркуляции, зарегистрированных у животных при введении ацетилсалицилатов металлов  $Co^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  в сравнении с показателями микроциркуляции при введении животным ацетилсалициловой кислоты в дозах 5 мг/кг (а) и 10 мг/кг (б).

цилляторных и неосцилляторных показателей Мц относительно исходного вещества, что особенно проявляется в дозе 5 мг/кг (см. рис. 3а). При этом КЭ ПМ равен нулю, а следовательно, не отличается от значений данного показателя при действии исходного вещества АСК. Необходимо отметить, что КЭ для АС $Zn^{2+}$  демонстрирует отличную картину по сравнению с КЭ АС $Co^{2+}$  (см. рис. 3а, 3б).

Таким образом, АС $Zn^{2+}$ , как и исходное вещество АСК, приводит к развитию вазодилатации и гиперемии, однако, в отличие от АСК, данный эффект обусловлен увеличением метаболической активности эндотелия, снижением симпатических адренергических влияний на гладкомышечные клетки артериол и артериолярных участков артерио-венулярных анастомозов, уменьшением Са-зависимого тонуса прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол, увеличением при-

тока артериальной крови в микрорусло и активацией вазомоторного контроля тонуса сосудов.

Введение в молекулу АСК  $Ni^{2+}$  приводит к другим эффектам. Так, при введении ацетилсалицилата  $Ni^{2+}$  в дозе 5 мг/кг было зарегистрировано достоверное снижение ПМ на 33.2% ( $p \leq 0.05$ ) и Кв – на 68.1% ( $p \leq 0.05$ ), а в дозе 10 мг/кг снижение АН – на 29.7% ( $p \leq 0.05$ ), АМ – на 22.5% ( $p \leq 0.05$ ), АС – на 33.5% ( $p \leq 0.05$ ) и ПМ – на 37.5% ( $p \leq 0.05$ ) относительно значений этих показателей в группе животных, получавших инъекции АСК в соответствующих дозах (см. табл. 3).

КЭ данного соединения ярко демонстрирует снижение модуляции тканевой микрогемодинамики во всех частотных диапазонах, за исключением незначительного увеличения метаболической активности эндотелия в дозе 5 мг/кг.

Анализ “структура–эффект” показал, что введение в структуру АС $Ni^{2+}$  приводит к дозозависимому

снижению перфузии тканей и уменьшению гиперемии, индуцированной АСК, причем в дозе 10 мг/кг это происходит за счет снижения активности всех механизмов регуляции микроциркуляции, кроме ритмов эндотелиального и дыхательного генеза.

В целом вазотропный эффект  $АСNi^{2+}$  заключается в увеличении метаболической активности эндотелия и снижении модуляции микрокровотока, причем данный эффект проявляется только в дозе 5 мг/кг, а в дозе 10 мг/кг данное соединение не эффективно относительно показателей Мц.

Координация АСК с  $Mn^{2+}$  привела к значительному увеличению Аэ на фоне незначительных изменений остальных показателей. Относительно значений в группе животных, получавших инъекции АСК, введение крысам ацетилсалицилата  $Mn^{2+}$  в дозе 5 мг/кг не привело к достоверным изменениям показателей Мц. Однако в дозе 10 мг/кг зарегистрировано достоверное увеличение Аэ на 35,8% ( $p \leq 0,05$ ) на фоне снижения показателей Ад на 59,6% ( $p \leq 0,05$ ), ПМ на 23,6% ( $p \leq 0,05$ ) (см. табл. 2, рис. 3а). При этом диаграмма КЭ  $АСMn^{2+}$  очень сходна с таковой для КЭ  $АСNi^{2+}$  за исключением значительного роста КЭ амплитуды колебаний эндотелиального генеза при введении  $АСMn^{2+}$  в дозе 10 мг/кг. Причем Ам и Ад достоверно ниже, а ПМ, напротив, выше значений этих показателей при действии  $АСNi^{2+}$  в той же дозе (см. рис. 3б).

Таким образом, можно заключить, что  $АСMn^{2+}$ , также как и  $АСNi^{2+}$ , модулирует вазотропные эффекты, ингибируя практически все звенья регуляции микроциркуляции. Этот факт можно расценивать как предотвращение развития гиперемии, наблюдаемой при действии АСК.

Как показали результаты исследования, координация металлов  $Co^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  и  $Ni^{2+}$  в структуру АСК изменяет способность молекулы-предшественницы влиять на периферическую микроциркуляцию, что является существенным свойством для соединений, применяемых с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. При этом  $АСCo^{2+}$  и  $АЗn^{2+}$  приводят к развитию вазодилатации и гиперемии, которая по некоторым параметрам превосходит таковую при АСК, а при введении  $АСMn^{2+}$  и  $АСNi^{2+}$ , наоборот, к снижению практически всех показателей и ингибированию гиперемии.

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

Экспериментальные данные, полученные в наших исследованиях, подтверждают литературные,

в которых показано, что в процессе комплексообразования отмечается не только появление новых свойств производных веществ, но и усиление определенных эффектов, которые свойственны молекулам предшественникам – салицилатам [12–14]. Например, установлено, что АСТ цинка проявляют более выраженный, чем АСК противовоспалительный эффект на каолиновой модели воспаления у крыс Вистар (все дозы по 50 мг/кг) [15], в формалиновом тесте у крыс (40 мг/кг внутрибрюшинно) [16], обладая значительно меньшим эрозивным влиянием на слизистую желудка [17]. Причем этот эффект увеличивался в ряду ацетилсалицилатов никель-кобальт-цинк-медь.

В последние годы установлено, что комплексные соединения АСК с металлами, а именно цинк содержащие, зарекомендовали себя и как клинически значимые антиоксиданты. Например, в экспериментах [18] на крысах показано, что аспиринат цинка (5 дней, 100 мг/кг) оказывает кардиопротективное действие в модели изопреналинового инфаркта за счет предотвращения снижения уровня мРНК супероксиддисмутазы 1 (СОД 1) [18]. Последний эффект связан со строением СОД1, которая содержит в активном центре атом меди и для стабилизации структуры белка ей необходим цинк [19]. Установлено, что не только СОД1, но и многие другие ферменты имеют в своей структуре атомы металлов и/или способны связываться с ними: никель (СОД, глиоксилаза I и др.) [20], марганец (СОД, каталаза, аргиназа и др.) [21], кобальт (карбоксипептидаза, карбоангидраза, алкогольдегидрогеназа и др.) [22], а цинк регулирует активность более 300 различных ферментов (оксидоредуктазы, лиазы, гидролазы, трансферазы и т.д.) [23]. Некоторые из указанных ферментов принимают важное участие в функционировании антиоксидантной и сердечно-сосудистой систем организма, среди которых можно отметить аргиназу II как перспективную фармакологическую мишень в коррекции эндотелиальной дисфункции и целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Возможность комплексообразования салициловой кислоты с переходными металлами позволяет предположить, что определенные биологические эффекты салицилатов могут быть связаны с взаимодействием с металлоферментами [25]. Было установлено, что салицилаты и АСК способны изменять активность ряда ферментов [26], в том числе и аргиназы [27].

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

Исследование выполнено на оборудовании Центра коллективного пользования научным оборудованием "Экспериментальная физиология и биофизика" кафедры физиологии человека и животных и биофизики Таврической академии (структурное подразделение) ФГАОУ ВО "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского"

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70142.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Настоящая статья не содержит результатов каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С.* Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков. М.: Ин-т психотерапии. 297. 1999. [*Antropov Ju.F., Shevchenko Ju.S.* Psihosomaticheskie rasstrojstva i patologicheskie privychnye dejstviya u deteji podrostkov. – М.: In-tpsihoterapii. 297. 1999. (In Russ.)].
2. *Вейн А.М.* Болевые синдромы в неврологической практике. МЕД-пресс-информ, 368 с. 2001. [*Vejn A.M.* Volevye sindromy v nevrologicheskoy praktike. MED-press-inform, 368 s. 2001 (In Russ.)].
3. *Гилман А.Г.* Клиническая фармакология. Т. 4. М.: Практика. 336. 2006. [*Gilman A.G.* Klinicheskaja farmakologija. T. 4. М.: Praktika. 336. 2006. (In Russ.)].
4. *Cheretaev I.V., Ravaeva M.Yu., Dzheldubaeva E.R., Chuyan E.N., Shulgin V.F., Sheichmambetov N., Palaevskaya M.V.* Comparative analysis of analgesic activity of 1-hydroxy-1,1-ethylidenediphosphone acid, bis (2-pyridyl-1,2,4-triazolyl) propane and their adduct in rats (part 2). Scientific notes of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. Biology, Chemistry. 5 (71): 204–206. 2019.
5. *Levyh A.Je., Mamchur V.I.* Acetylsalicylic acid as an effective and safe basis for antiplatelet therapy. Hypertension. 6 (44): 57–63. 2015.
6. *Чуян Е.Н., Трибрат Н.С., Ананченко М.Н., Раваева М.Ю.* Тканевая микрогемодинамика: влияние низкочастотного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона: монография. Симферополь: ИТ "АРИАЛ", 2017. с. 445. [*Chujan E.N., Tribрат N.S., Ananchenko M.N., Ravaeva M.Ju.* Tkanevaja mikrogeodinamika: vlijanie nizkointensivnogo jelektromagnitnogo izlucheniya millimetrovogo diapazona: monografiya. Simferopol': IT "ARIAL", 2017. s. 445 (In Russ.)].
7. *Козлов В.И., Мач Э.С., Литвин Ф.Б., Терман О.А., Сидоров В.В.* Метод лазерной доплеровской флоуметрии. Пособие для врачей. 22. 2001. [*Kozlov V.I., Mach Je.S., Litvin F.B., Terman O.A., Sidorov V.V.* Metod lazernoj dopplerovskoj floumetrii. Posobie dlja vrachej. 22. 2001. (In Russ.)].
8. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей. М.: Медицина. 254. 2005. [*Krupatkin A.I., Sidorov V.V.* Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljacii krvi: rukovodstvo dlja vrachej. М.: Medicina. 254. 2005. (In Russ.)].
9. *Humeau A., Koïtka A., Abraham P.* Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anesthetized healthy rats. Phys Med Biol. 49 (5): 843–857. 2004.
10. *Stefanovska A.* Physics of the human cardiovascular system. [Текст] / A. Stefanovska, M. Bracic. Contemporary Physics. 40 (1): 31–35. 1999.
11. *Bollinger A.* Evaluation of Flux Motion in Man by the Laser Doppler Technique [Текст] / A. Bollinger, U. Hoffmann, U. K. Franzesc. Blood vessels. 28: 21–26. 1991.
12. *Sokolik J., Tumova I., Blahova M. et al.* Anti-inflammatory activities of copper (II) and zinc (II) 3,6-dimethylsalicylates and their equimolar mixture. Acta Facult. Farm. Univ.comeniana. 53 (1): 224–228. 2006.
13. *Ignatyev I., Kondratenko Y., Fundamensky V., Kochina T.* Synthesis and characterization of cobalt (II) complexes with triethanolamine and succinate and/or nitrate anions. J. Transition Metal Chemistry. 43 (2): 127–136. 2018.
14. *Кондратенко Ю.А.* Синтез, строение и термическое поведение комплекса {Co2[N(CH2CH2OH)3]2Cl2}Cl2. Журн. общ. хим. 87 (4): 698–700. 2017. [*Kondratenko Ju.A.* Sintez, stroenie i termicheskoe povedenie kompleksa {Co2[N(CH2CH2OH)3]2Cl2}Cl2. ZhOH. 87 (4): 698–700. 2017. (In Russ.)].
15. *Chohan Z.H., Iqbal M.S., Iqbal H.S., Scozzafava A., Supuran C.T.* Transition metal acetylsalicylates and their anti-inflammatory activity. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. 17 (2): 87–91. 2002.
16. *Яковчук Т.В., Катюшина О.В., Хусаинов Д.Р. и др.* Противовоспалительная активность солей салициловой и ацетилсалициловой кислот. Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. Т. 24, 2 (63): 332–338. 2011. [*Jakovchuk T.V., Katjushina O.V., Husainov D.R. et al.* Protivovospalitel'naja aktivnost' solej salicilovoi acetylsalicylovoj kislot. Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologija. Himija. T. 24, 2 (63): 332–338. 2011. (In Russ.)].
17. *Xue S., Chen S., Wang M., Chen J.* Antipyretic and analgesic effects of zinc acetylsalicylate. Journal of Shenyang Pharmaceutical University. 12 (2): 133. 1995.
18. *Korkmaz S., Atmanli A., Li S., Radovits T., Hegedüs P., Barnucz E., Hirschberg K., Loganathan S., Yoshikawa Y., Yasui H., Karck M., Szabó G.* Superiority of zinc complex of acetylsalicylic acid to acetylsalicylic acid in preventing postischemic myocardial dysfunction. Exp. Bio. Med. 240 (9): 1247–1255. 2015.
19. *Sea K., Sohn S.H., Durazo A., Sheng Y., Shaw B.F., Cao X., Taylor A.B., Whitson L.J., Holloway S.P., Hart P.J., Cabelli D.E., Gralla E.B., Valentine J.S.* Insights into the role

- of the unusual disulfide bond in copper-zinc superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 290 (4): 2405–2418. 2015.
20. Boer J.L., Mulrooney S.B., Hausinger R.P. Nickel-dependent metalloenzymes. *Archives of biochemistry and biophysics.* 544: 142–152. 2014.
  21. Christianson D.W. Structural chemistry and biology of manganese metalloenzymes. *Progress in biophysics and molecular biology.* 67 (2–3): 217–252. 1997.
  22. Lindskog S. Cobalt (II) in metalloenzymes. A reporter of structure-function relations. *Biochemistry.* – Springer, Berlin, Heidelberg. 153–196. 1970.
  23. McCall K.A., Huang C., Fierke C.A. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *The Journal of nutrition.* 130 (5): 1437–1446. 2000.
  24. Якушев В.И., Покровский М.В., Бесхмельницына Е.А., Мяснищева О.В., Литвинова А.С., Кривошпанова И.И., Демченко С.А. Аргиназа II – новая мишень для создания эндотелиопротекторов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* № 1: 26–30. 2015. [*Jakushev V.I. Pokrovskij M.V., Beshmel'nicyna E.A., Myasishcheva O.V., Litvinova A.S., Krivospanova I.I., Demchenko S.A. Arginaza I – novaja mishen' dlja sozdanijaj endotelioprotektorov. Vedomosti Nauchnogo centraj ekspertizy sredstv medicinskogo primenenija.* № 1: 26–30. 2015. (In Russ.)].
  25. Foye W.O. Baum M.D., Williams D.A. Stability of metal complexes of salicylic acid derivative sandanalogs III. 3, 6 dialkylderivativesandpyridine analogs. *J. Pharmaceutical Sci.* 56 (3): 332–336. 1967.
  26. Belhassena I., Nouari W., Messaoud A., Nouar M., Brahimi M., Chawki Lamara S.-A., Aribi A. Aspirin enhances regulatory functional activities of monocytes and down-regulates CD16 and CD40 expression in myocardial infarction autoinflammatory disease. *International Immunopharmacology.* 83: 106349. 2020.
  27. Grisolia S., Mendelson J., Diederich D. Inactivation of metalloenzymes by salicylate. *FEB Sletters.* 11 (2): 140–143. 1970.

## INDICATORS OF TISSUE MICROHEMODYNAMICS IN RATS EXPOSED TO ACETYL SALICYLIC ACID AND METAL SALICYLATES

M. Yu. Ravaeva<sup>a, #</sup>, E. N. Chuyan<sup>a</sup>, I. V. Cheretaev<sup>a</sup>, I. S. Mironyuk<sup>a</sup>, and T. V. Grishina<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Taurida Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

<sup>#</sup>e-mail: ravaevam@yandex.ru

The effect of acetylsalicylic acid and acetylsalicylates of (Co<sup>2+</sup>), zinc (Zn<sup>2+</sup>), nickel (Ni<sup>2+</sup>) and manganese (Mn<sup>2+</sup>) at doses of 5 and 10 mg/kg on rat tissue microhemodynamics was studied. It was established that the coordination compounds of metal salicylates demonstrate novel properties and a more pronounced biological effect compared to a parent compound, acetylsalicylic acid. This favors further search for biological and pharmacological activities among newly synthesized coordination compounds of acetylsalicylic acid.

*Keywords:* acetylsalicylic acid, coordination compounds of acetylsalicylates, indicators of tissue microhemodynamics, laser doppler flowmetry