

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

© 2021 г. М. Ю. Раваева^{1,*}, Е. Н. Чуян¹, И. С. Миронюк¹, И. В. Черетаев¹, Т. В. Гришина¹

¹ 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 (Co^{2+}), цинка (Zn^{2+}), никеля (Ni^{2+}) и марганца (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 противовоспалительных 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 (Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , 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 (ACCo^{2+}), цинка (ACZn^{2+}), никеля (ACNi^{2+}) и марганца (ACMn^{2+}), которые продемонстрировали наличие у них разнообразных кардио- и вазотропных свойств. Однако изучение реакции микрорусла 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 ACCo^{2+} , ACZn^{2+} , ACNi^{2+} и ACMn^{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 (ACCo^{2+}) и цинка (ACZn^{2+})⁺ в дозах 5 и 10 мг/кг.

2 серия – исследование реакции микроциркуляции кожи крыс на внутрибрюшинное введение координационных соединений АСК с катионами никеля (ACNi^{2+}) и марганца (ACMn^{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 ACCo^{2+} в дозах 5 и 10 мг/кг, объем 0.2 мл ($n = 10$);

6–7 группы – животные, которым производились внутрибрюшинные инъекции ACZn^{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-

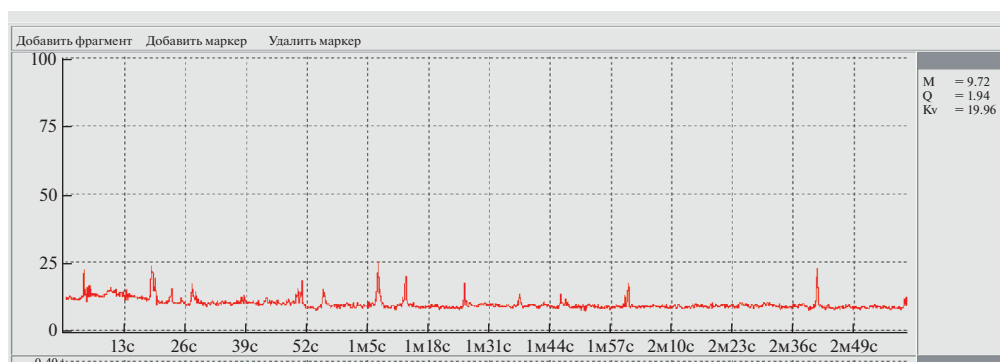


Рис. 1. Пример записи ЛДФ-граммы у крысы контрольной группы.

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, σ ; перф. ед.) – средние колебания перфузии относительно среднего арифметического значения ПМ, отражающее среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах [7, 8];

– Кв (%) – 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 М, СКО, Кв 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 (А), их нормированные характеристики анализировались по формуле [7, 8]:

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

где А – 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 (А/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 ACCo^{2+} , ACZn^{2+} , ACNi^{2+} и 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 (КЭ) по формуле:

$$\text{КЭ} = (\text{АС}_{\text{мет.}} - \text{АСК})/\text{АСК}, \quad (2)$$

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

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

АС мет. и АСК являлись результатом усреднения данных измерений на 10 животных в каждой экспериментальной группе. КЭ равен нулю, если эффективность изучаемого соединения (АС мет.) в отношении изучаемого показателя соответствует таковой для АСК.

Таблица 1. Амплитудно-частотные характеристики осцилляций кожного кровотока

Механизмы регуляции микро-кровотока	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 вазодилататора 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 (ACCo^{2+}) и цинка (ACZn^{2+})

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 $p_1 \leq 0.05$ $p_4 \leq 0.05$ $p_6 \leq 0.05$	5.4 ± 0.6 $p_1 \leq 0.05$	3.9 ± 0.6	4.1 ± 0.7 $p_1 \leq 0.05$	4.4 ± 0.9	7.2 ± 0.8 $p_1 \leq 0.05$ $p_6 \leq 0.05$	3.1 ± 0.5	56.7 ± 0.5
	10 мг/кг (3)	5.0 ± 0.6 $p_1 \leq 0.05$ $p_5 \leq 0.05$	5.5 ± 0.5 $p_1 \leq 0.05$	4.2 ± 0.6	4.2 ± 0.6 $p_1 \leq 0.05$	4.6 ± 0.8	7.3 ± 0.5 $p_1 \leq 0.05$	3.1 ± 0.5	57.1 ± 0.7 $p_1 \leq 0.05$
ACCo^{2+}	5 мг/кг (4)	5.7 ± 0.9 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.05$	5.8 ± 0.9 $p_1 \leq 0.05$	5.3 ± 0.95 $p_1 \leq 0.05$	5.3 ± 0.8 $p_1 \leq 0.05$	5.7 ± 0.7 $p_1 \leq 0.05$	6.2 ± 0.6 $p_1 \leq 0.05$	1.9 ± 0.3 $p_1 \leq 0.05$	28.5 ± 0.6 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.05$
	10 мг/кг (5)	6.9 ± 0.8 $p_1 \leq 0.05$ $p_3 \leq 0.05$	6.5 ± 0.5 $p_1 \leq 0.05$	6.0 ± 0.4 $p_1 \leq 0.05$ $p_3 \leq 0.05$	5.0 ± 0.5 $p_1 \leq 0.05$	5.2 ± 0.8 $p_1 \leq 0.05$	6.8 ± 0.5 $p_1 \leq 0.05$	1.6 ± 0.1 $p_1 \leq 0.05$ $p_3 \leq 0.05$	32.8 ± 0.9 $p_1 \leq 0.05$ $p_3 \leq 0.05$
ACZn^{2+}	5 мг/кг (6)	6.5 ± 0.5 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.05$	6.5 ± 0.6 $p_1 \leq 0.05$	5.2 ± 0.9 $p_1 \leq 0.05$	4.9 ± 0.2 $p_1 \leq 0.05$	6.1 ± 0.8 $p_1 \leq 0.05$	7.1 ± 0.5 $p_1 \leq 0.05$	4.5 ± 0.5 $p_4 \leq 0.05$	61.9 ± 0.9 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.05$ $p_4 \leq 0.05$
	10 мг/кг (7)	5.3 ± 0.1 $p_1 \leq 0.05$ $p_5 \leq 0.05$ $p_6 \leq 0.05$	6.0 ± 0.6 $p_1 \leq 0.05$	4.7 ± 0.5 $p_1 \leq 0.05$	4.3 ± 0.3 $p_1 \leq 0.05$	5.2 ± 0.8 $p_1 \leq 0.05$	7.5 ± 0.4 $p_1 \leq 0.05$	3.8 ± 0.1 $p_5 \leq 0.05$	64.5 ± 0.8 $p_1 \leq 0.05$ $p_3 \leq 0.05$ $p_5 \leq 0.05$

Примечания: М — среднее арифметическое значение, $M \pm m$ — ошибка среднего, p_{1-7} — 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 ACCo^{2+} в дозе 5 мг/кг увеличивались амплитуды колебаний всех ритмов: Аэ на 78.6% ($p \leq 0.05$), Ан на 66.1% ($p \leq 0.05$), Ам на 72.8% ($p \leq 0.05$), Ад на 122.5% ($p \leq 0.05$), Ас на 80.8% ($p \leq 0.05$) и ПМ на 54.7% ($p \leq 0.05$), а также снизились значения неосцилляторных показателей: СКО на 47.8% ($p \leq 0.05$) и Кв на 47.7% ($p \leq 0.05$) по отношению к значениям данных показателей в контрольной группе животных (см. табл. 2, рис. 2а).

Увеличение дозы ACCo^{2+} до 10 мг/кг привело также к достоверному изменению абсолютно всех исследуемых показателей Мц, а именно: к увеличению Аэ на 114.2% ($p \leq 0.05$), Ан на 86.6% ($p \leq 0.05$), Ам на 93.9% ($p \leq 0.05$), Ад на 111.2% ($p \leq 0.05$), Ас на 65% ($p \leq 0.05$) и ПМ на 69.4% ($p \leq 0.05$) и снижению СКО на 55.1% ($p \leq 0.05$) и Кв на 40% ($p \leq 0.05$) по отношению к таковым в контрольной группе животных (см. табл. 2; рис. 2а).

При этом достоверных различий в эффектах кожной Мц на введение ACCo^{2+} 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^{2+} . Введение животным ацетилсалицилата Zn^{2+} , также, как и ACCo^{2+} , 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^{2+} в дозе 5 мг/кг увеличились Аэ на 102.3% ($p \leq 0.05$), Ан на 84.5% ($p \leq 0.05$), Ам на 68.8% ($p \leq 0.05$), Ад на 107.9% ($p \leq 0.05$), Ас на 95.1% ($p \leq 0.05$), ПМ на 77.9% ($p \leq 0.05$), Кв на 13.7% ($p \leq 0.05$) 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 (ACMn^{2+}) и никеля (ACNi^{2+})

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 $p_1 \leq 0.05$	23.7 ± 1.6 $p_1 \leq 0.05$	21.3 ± 1.5	23.2 ± 0.9 $p_1 \leq 0.05$	13.3 ± 4.0	14.4 ± 0.7 $p_1 \leq 0.05$	3.3 ± 0.3 $p_1 \leq 0.05$	51.7 ± 5.8
	10 мг/кг (3)	9.9 ± 1.2 $p_1 \leq 0.05$	24.3 ± 0.4 $p_1 \leq 0.05$	22.7 ± 0.8	23.7 ± 0.9 $p_1 \leq 0.05$	13.8 ± 1.5	14.8 ± 0.3 $p_1 \leq 0.05$	3.4 ± 0.3 $p_1 \leq 0.05$	52.3 ± 9.9
ACMn^{2+}	5 мг/кг (4)	11.2 ± 2.1 $p_1 \leq 0.05$	13.0 ± 1.3	15.6 ± 1.6	13.5 ± 0.6 $p_5 \leq 0.05$	11.6 ± 0.9	5.7 ± 0.5 $p_6 \leq 0.05$ $p_5 \leq 0.05$	2.3 ± 0.3	40.3 ± 4.8 $p_6 \leq 0.05$
	10 мг/кг (5)	13.4 ± 1.4 $p_1 \leq 0.05$ $p_3 \leq 0.05$	16.1 ± 1.3	11.9 ± 1.5 $p_7 \leq 0.05$	9.5 ± 1.2 $p_1 \leq 0.05$ $p_3 \leq 0.05$ $p_4 \leq 0.05$ $p_7 \leq 0.05$	8.1 ± 1.5	11.1 ± 0.8 $p_1 \leq 0.05$ $p_3 \leq 0.05$ $p_4 \leq 0.05$ $p_7 \leq 0.05$	2.7 ± 0.9	24.5 ± 8.5
ACNi^{2+}	5 мг/кг (6)	11.1 ± 1.3 $p_1 \leq 0.05$	17.8 ± 3.1	16.4 ± 3.5	10.8 ± 1.3	10.0 ± 1.3	9.5 ± 0.4 $p_2 \leq 0.05$	1.5 ± 0.2 $p_1 \leq 0.05$	16.5 ± 3.4 $p_1 \leq 0.05$ $p_2 \leq 0.05$ $p_4 \leq 0.05$
	10 мг/кг (7)	9.5 ± 0.8	17.0 ± 1.9 $p_3 \leq 0.05$	17.6 ± 1.3 $p_3 \leq 0.05$ $p_5 \leq 0.05$	$13.220.8$ $p_5 \leq 0.05$	9.2 ± 0.7 $p_3 \leq 0.05$	9.0 ± 1.2 $p_3 \leq 0.05$	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% ($p \leq 0.05$), Ан на 72.4% ($p \leq 0.05$), Ам на 53.7% ($p \leq 0.05$), Ад на 80.9% ($p \leq 0.05$), Ас на 65.4% ($p \leq 0.05$), ПМ на 86.7% ($p \leq 0.05$) и Кв на 18.4% ($p \leq 0.05$).

При этом достоверное различие в эффектах кожной Мц на введение ACZn^{2+} в дозах 5 и 10 мг/кг выявлено только для амплитуды эндотелиального ритма, которая в дозе 10 мг/кг снизилась на 18.5% ($p \leq 0.05$) по сравнению с таковой, зарегистрированной у животных при инъекции ACZn^{2+} 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^{2+} . При введении животным ацетилсалицилата Mn^{2+} в дозе 5 мг/кг происходило достоверное увеличение только Аэ на 75.8% ($p \leq 0.05$) по отношению к значению этого показателя в контрольной группе животных. При увеличении дозы ACMn^{2+} до 10 мг/кг наблюдалось максимальное (на 110.6%; $p \leq 0.05$) увеличение Аэ по отношению к таковому в контрольной группе животных. Данный эффект сопровождался снижением Ад на 29.1% ($p \leq 0.05$) и увеличением ПМ на

38% ($p \leq 0.05$) относительно значений в контрольной группе животных (см. табл. 3; рис. 26). 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% ($p \leq 0.05$), а ПМ вырос на 91.7% ($p \leq 0.05$).

Следовательно, в отличие от АСК и ACZn^{2+} , эффекты Мц на введение ACMn^{2+} имели дозовую зависимость.

Показатели микроциркуляции у животных при действии ацетилсалицилата Ni^{2+} . При введении ACNi^{2+} в дозе 5 мг/кг отмечались только увеличение Аэ на 75.1% ($p \leq 0.05$) и снижение неосцилляторных показателей базального кровотока: СКО — на 62.3% ($p \leq 0.05$) и Кв — на 66.7% ($p \leq 0.05$) соответственно по отношению к значениям данных показателей в контрольной группе животных.

При увеличении дозы ацетилсалицилата Ni^{2+} до 10 мг/кг достоверных изменений показателей микроциркуляции относительно значений изученных показателей в контроле не происходило (см. табл. 3; рис. 26).

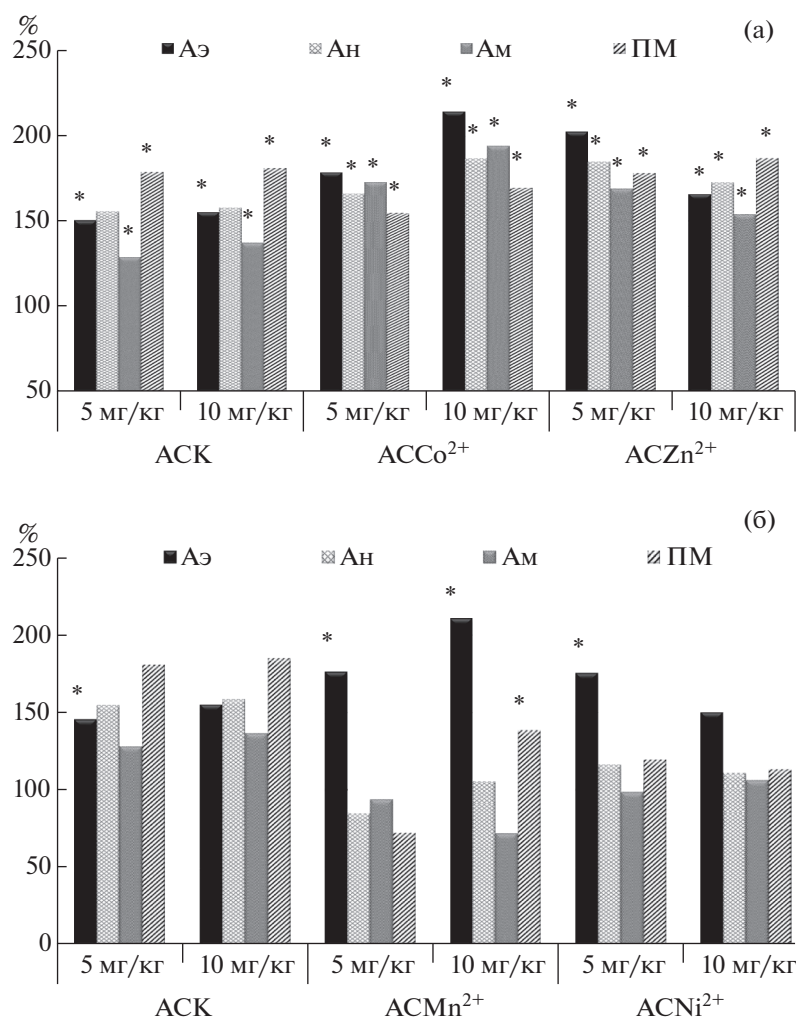


Рис. 2. Изменения показателей кожной микроциркуляции у животных при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ацетилсалицилатов кобальта (ACCo^{2+}) и цинка (ACZn^{2+}) (а), никеля (ACNi^{2+}) и марганца (ACMn^{2+}) (б) в концентрации 5 мг/кг и 10 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе 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 выражалось 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 микрорусла [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 веноулярного 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 микрокровотока 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 параметров кожной микрогемодинамики животных.

Действительно, сравнительный анализ эффективности координационных соединений с исходным веществом АСК показал, что при действии на животных 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 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 Ca^{2+} через мембраны мышечных клеток, следовательно, повышение Ам свидетельствует о снижении тонуса прекапилляров вследствие развития Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации. Известно, что АСК может приводить к подавлению мобилизации Ca^{2+} из депо [9]. Вероятно, что уменьшение Са-зависимого тонуса прека-

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

Кроме того, под влиянием 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 микрососуд.

На фоне увеличения осцилляторных выявлено снижение неосцилляторных показателей базального кровотока. В частности, снижение СКО указывает на уменьшение перфузии и модуляции кровотока 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 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 Ca^{2+} -зависимой мышечной релаксации (увеличение Ам), но при этом значительно уступает АСК в способности модуляции кровотока во всех частотных диапазонах (снижение СКО) и активации вазомоторного контроля тонуса микроциркуляторного русла (снижение Кв).

Введение животным ацетилсалицилата Zn^{2+} , также, как и ACCo^{2+} , сопровождалось изменением всех изученных показателей микрососудистого тонуса, за исключением СКО (см. табл. 2, рис. 2а). Однако, по сравнению с ACCo^{2+} , введение животным 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 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 ACZn^{2+} по сравнению с АСК демонстрирует повышение всех ос-

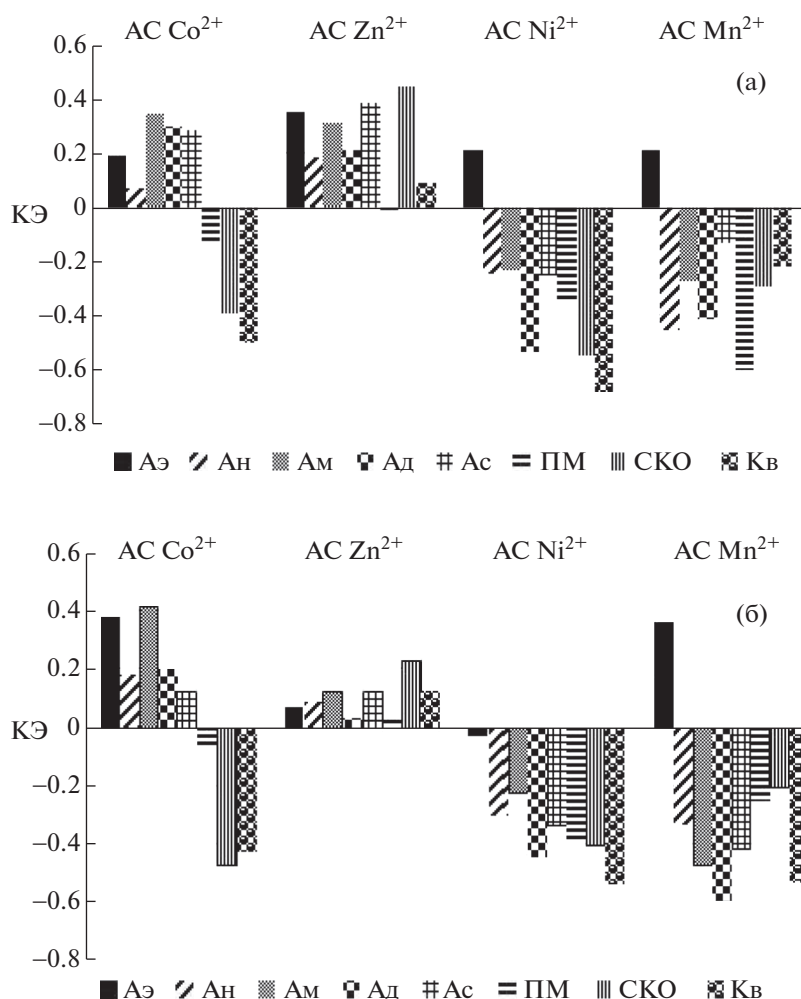


Рис. 3. Коэффициент эффективности (КЭ) показателей микроциркуляции, зарегистрированных у животных при введении ацетилсалицилатов металлов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} в сравнении с показателями микроциркуляции при введении животным ацетилсалициловой кислоты в дозах 5 мг/кг (а) и 10 мг/кг (б).

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 ACZn^{2+} демонстрирует отличную картину по сравнению с КЭ ACCo^{2+} (см. рис. 3а, 3б).

Таким образом, ACZn^{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 артериоларных 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 ACNi^{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 $АССo^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ 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 комплексобразования отмечается не только появление новых свойств производных веществ, но и усиление определенных эффектов, которые свойственны молекулам предшественницам — 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 внутривенно) [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 изопrenalинового 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 комплексобразования 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 detej i 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. Bolevye sindromy v nevrologicheskoj 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., Sheichtambetov N., Palaevskaya M.V. Comparative analysis of analgesic activity of 1-hydroxy-1,1-ethylidendiphosphone acid, bis (2-pyridyl-1,2,4-triazolyl)3 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 низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона: монография. Симферополь: ИТ "АРИАЛ", 2017. с. 445. [Chujan E.N., Tribat N.S., Ananchenko M.N., Ravaeva M.Ju. Tkanevaja mikrogeodinamika: vlijanie nizkointensivnogo jelektromagnitnogo izluchenija 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. Крпаткин 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 krovi: 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 anaesthetized 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.comenianae. 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., Surpuran 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 salicilovoj acetylsalicylovoj kislota. 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., Hegedűs 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., Бесхмельницкая Е.А., Мясничева О.В., Литвинова А.С., Кривошпанова И.И., Демченко С.А. Аргиназа II — новая мишень для создания эндотелиопротекторов. *Вестник 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. Arginase II — 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 dialkyl derivatives and pyridine 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 autoimmune disease. *International Immunopharmacology*. 83: 106349. 2020.
 27. Grisolia S., Mendelson J., Diederich D. Inactivation of metalloenzymes by salicylate. *FEBS Letters*. 11 (2): 140–143. 1970.

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

M. Yu. Ravaeva^{a, #}, E. N. Chuyan^a, I. V. Cheretaev^a, I. S. Mironyuk^a, and T. V. Grishina^a

^a Taurida Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

[#] e-mail: ravaevam@yandex.ru

The effect of acetylsalicylic acid and acetylsalicylates of (Co²⁺), zinc (Zn²⁺), nickel (Ni²⁺) and manganese (Mn²⁺) 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