

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Российской Федерации
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

На правах рукописи



МИРОНЮК Ирина Сергеевна

**МЕХАНИЗМЫ ВАЗО- И КАРДИОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ
КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ
КИСЛОТЫ**

1.5.5 – физиология человека и животных

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:
Чуян Елена Николаевна
доктор биологических наук,
профессор

Симферополь – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.....	11
1.1 Фармакологическая и биологическая эффективность ацетилсалициловой кислоты и её координационных соединений.....	11
1.2 Физиологические механизмы действия салицилатов на сердечно-сосудистую систему	18
1.3 Биологическая роль микроэлементов кобальта, цинка, никеля и марганца в организме животных и человека.....	37
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Организация экспериментов	40
2.2 Тестируемые координационные соединения ацетилсалициловой кислоты	46
2.3 Методика формирования однородных групп животных	51
2.4 Методика оценки острой токсичности координационных соединений ацетилсалициловой кислоты.....	53
2.5 Метод измерения показателей кожной микрогемодинамики	55
2.6 Метод измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений у крыс	65
2.7 Метод измерения показателей электрокардиограммы у крыс	69
2.8 Метод проведения гистологического анализа слизистой оболочки желудка крыс	72
2.9 Статистическая обработка полученных результатов	75
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	77
3.1 Анализ острой токсичности тестируемых соединений.....	77
3.2 Изменение показателей тканевой микрогемодинамики под влиянием координационных соединений ацетилсалициловой кислоты с металлами.....	77

3.2.1 Изменение показателей тканевой микрогемодинамики под влиянием однократного введения координационных соединений ацетилсалициловой кислоты с металлами в дозах 5, 10 и 20 мг/кг	78
3.2.2 Динамика показателей кожной микрогемодинамики под влиянием многократного введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг	108
3.3 Изменение артериального давления у крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами	128
3.3.1 Изменение артериального давления у крыс под влиянием однократного введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг.	128
3.3.2 Динамика с артериального давления у крыс под влиянием многократного введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг	135
3.4 Изменение хронотропной функции сердца у крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами	142
3.4.1 Изменение частоты сердечных сокращений крыс под влиянием однократного введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг	142
3.4.2 Динамика частоты сердечных сокращений крыс под влиянием многократного введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг	145
3.5 Изменение показателей электрокардиограммы крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг.....	149
3.6 Влияние ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца на гистологические показатели слизистой оболочки желудка крыс	155

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	165
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	197
ВЫВОДЫ	205
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	207
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	209

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В настоящее время большой интерес специалистов различных областей привлекает сосудистое микроциркуляторное русло (МЦР), которое, являясь неотъемлемой частью замкнутой сердечно-сосудистой системы (ССС), осуществляет взаимосвязь тканевого метаболизма и центральной гемодинамики (ЦГ), первым вовлекается в физиологические и патологические процессы и во многих случаях является основной «мишенью» для самых разных групп химических соединений и фармакологических препаратов [218]. Для поддержания тканевого гомеостаза в МЦР присутствует большое количество регуляторных механизмов, которые по принципу положительных и отрицательных обратных связей регулируют вазомоторную активность микрососудов, обеспечивая поддержание равновесия фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ [78, 171].

Основным объектом для исследования МЦР являются кожа, большим преимуществом которой является доступность и возможность выполнения широкого спектра измерений, а, главное – в ней представлены практически все механизмы регуляции микроциркуляторных процессов (эндотелиальные, нейрогенные симпатические, гуморальные и др.) и отражаются не только местные, но и большинство системных процессов как в норме, так и при развитии функциональных и патологических изменений [171]. Все это делает дермальный кровоток репрезентативной моделью для оценки текущего состояния ССС в доклинических исследованиях различных химических соединений.

Принимая во внимание важность процессов, происходящих на уровне центрального и периферического звеньев ССС, является весьма актуальным дальнейшее исследование их изменений у животных при введении им новых координационных соединений ацетилсалициловой кислоты (АСК), в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует переходный металл-микроэлемент.

Несмотря на длительное, более 100 лет, и широкое использование, в настоящее время к АСК и ее соединениям заметно возрос интерес как со стороны исследователей, так и в медицинской практике, что нашло свое отражение в современной научной литературе [148, 192] и позволяет оценить широту благоприятных эффектов, оказываемых АСК на функционирование ССС, констатировать отсутствие в ближайшие годы других лекарственных средств, равноценных этому препарату. Однако применение комплексных соединений АСК с металлами для лечения заболеваний ССС крайне ограничено, что связано с недостаточным количеством экспериментальных и клинических исследований, проводимых в данной области. Очевидным является и незначительное количество данных о влиянии АСК и ее координационных соединений на МЦР, что не позволяет вскрыть механизмы биологического действия этих соединений, а, следовательно, повысить терапевтический потенциал на фоне снижения побочных эффектов (раздражение и повреждение слизистой оболочки желудка, СОЖ) и повышения резистентности к терапии аспирином [11, 32, 191, 192].

Вместе с тем, такие исследования являются крайне актуальными особенно в условиях сложившейся эпидемиологической обстановки, поскольку установленным фактом является то, что основные нарушения при COVID-19 развиваются именно на уровне МЦР с развитием системной дисфункции эндотелия (вазомоторной и обменной) и активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза [86], вовлекая в патологический процесс все органы и системы организма, что открывает новые перспективы экспериментальных исследований АСК и ее координационных соединений.

Цель исследования – установить механизмы вазо- и кардиотропного действия координационных соединений АСК с металлами.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Выявить изменения показателей кожной микрогемодинамики и артериального давления крыс под влиянием однократного введения салицилатов

кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и провести сравнительный анализ выявленных эффектов с АСК.

2. Выявить характер изменений показателей электрокардиограммы и хронотропной функции сердца у крыс под влиянием комплексных соединений АСК с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и провести сравнительный анализ выявленных изменений с АСК.

3. Проанализировать динамику показателей кожной микрогемодинамики и артериального давления под влиянием многократного введения АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг и установить зависимость вазотропных реакций от продолжительности введения тестируемых соединений.

4. Проанализировать динамику частоты сердечных сокращений под влиянием многократного введения АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг и установить зависимость хронотропного эффекта тестируемых соединений от продолжительности их введения.

5. Оценить влияние АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца на гистологические и морфометрические показатели слизистой оболочки желудка экспериментальных животных.

Научная новизна полученных результатов. Исследования выполнены в рамках гранта Российского фонда фундаментальных исследований «Координационные соединения ацетилсалициловой кислоты: синтез, биоскрининг и целенаправленный поиск нейро- и психотропных свойств» (проект № 20-33-70142). Впервые проведено комплексное исследование вазо- и кардиотропных эффектов новосинтезированных координационных соединений АСК с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг при их однократном и многократном введении экспериментальным животным. Впервые исследованы изменения осцилляторных и неосцилляторных показателей кожного МЦР, ЦГ, ЭКГ сердца лабораторных животных под влиянием АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца. Получены новые данные, касающиеся взаимосвязи показателей центральной и периферической

гемодинамики у животных при введении соединений АСК с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца. Показано, что салицилаты кобальта, цинка, никеля и марганца модифицируют влияние АСК на изменение гистологической структуры СОЖ животных. В результате анализа «структура-эффект» установлено, что выраженность вазо- и кардиотропных эффектов зависит от входящего в комплексное соединение с АСК биметалла, дозы и продолжительности введения тестируемых соединений.

Научно-практическая значимость работы. Исследование имеет научно-практическую значимость, поскольку направлено на выявление биологической активности новых синтезированных соединений, являющихся структурными и функциональными аналогами ранее описанных биоактивных соединений (АСК) и на поиск их кардиотропных свойств, углубляет и расширяет представления о физиологических механизмах кардиотропных эффектов АСК и синтезируемых на ее основе соединений с металлами, что позволит определить решающий набор признаков, необходимый для целенаправленного синтеза соединений, а, в перспективе, создания на их основе высокоэффективных лекарственных препаратов для комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры физиологии человека и животных и биофизики, в частности, элективные курсы «Введение в фармакологию», «Организация и контроль доклинических исследований» и в программы научно-исследовательской и производственной практик.

Методология и методы исследования. В работе использован комплекс методов: электрофизиологические (лазерная доплеровская флоуметрия, электрокардиография, осциллометрия), гистологические, морфометрические и статистические. Протокол исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных и одобрен этическим комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол № 3 от 23.03.2021).

Положения, выносимые на защиту:

1. Новые координационные соединения АСК, в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует металл-микроэлемент обладают не только более выраженными, но зачастую и качественно новыми по сравнению с АСК кардиотропными эффектами.

2. Введение в молекулу АСК катионов металлов кобальта, цинка, никеля и марганца модифицирует эффекты молекулы-предшественницы на показатели центральной и периферической (кожной) гемодинамики, что приводит к изменениям показателей электрокардиограммы (ЭКГ) сердца, частоты сердечных сокращений, артериального давления, кожной микроциркуляции, которые отличаются от таковых, развивающихся в организме под влиянием АСК.

3. Изменения показателей кожной микро- и центральной гемодинамики, ЭКГ сердца лабораторных животных под влиянием АСК и салицилатов зависят не только от биметалла, входящего в состав комплексных соединений, но и от дозы и продолжительности их введения.

4. Салицилаты кобальта, цинка, никеля и марганца модифицируют влияние АСК на изменение морфологии слизистой оболочки желудка животных, что может иметь решающее значение для снижения побочных эффектов препарата.

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается достаточным объемом экспериментальных исследований на современном высокотехнологичном оборудовании с репрезентативной выборкой животных, детальным анализом полученных данных с помощью сертифицированного программного обеспечения. Основные положения научной работы были доложены и обсуждены на: Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», Москва МГУ, 12-23 апреля 2021; Международной научно-практической конференции «Материаловедение, формообразующие технологии и оборудование 2021» (ICMSSTE 2021), Ялта, 17-20 мая 2021; XIV Международной Крымской конференции «Космос и биосфера», Симферополь, 25 - 28 мая 2021; 55th Annual Scientific Meeting Online Event June

9th – 11th, 2021 Utrecht, The Netherlands; III Международном симпозиуме «Innovations in Life Sciences», Белгород, 27-28 мая 2021 и ежегодных научных конференциях профессорско-преподавательского состава, аспирантов и студентов ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в постановке, планировании, обосновании методологии и проведении экспериментальных исследований, статистической обработке и анализе результатов, а также совместно с соавторами участвовал в написании научных статей и апробации результатов исследования на семинарах и конференциях.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 10 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 4 статьи – в журналах, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследований, результаты и их обсуждение, выводы и список литературы. Работа изложена на 237 страницах, содержит 61 рисунок и 14 таблиц. Список литературы содержит 253 источника.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1 Фармакологическая и биологическая эффективность ацетилсалициловой кислоты и её координационных соединений

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее широко назначаемых классов лекарств, отпускаемые без рецепта, с доказанным клиническим эффектом при лечении боли, лихорадки и воспалений. Среди НПВП аспирин (АСК, ацетилсалициловая кислота) играет, бесспорно, центральную роль в терапии воспаления.

С тех пор как 23 июня 1971 года британский фармаколог, лауреат Нобелевской премии 1982 года по физиологии и медицине Джон Вейн опубликовал свои исследования о механизме действия АСК в статье «Ингибирование синтеза простагландинов как механизм действия аспириноподобных лекарств», аспирин во всем мире стал применяться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [22, 34] и в настоящее время является наиболее широко применяемым НПВП во всём мире, стандартом, с которым сравниваются новые противовоспалительные средства [11, 149, 152, 220]. Подсчитано, что во всем мире потребляется около 40 000 тонн аспирина в год для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [220]. Однако, несмотря на длительное и широкое использование АСК, в конце 20-го – начале 21-го веков к АСК и ее комплексным соединениям заметно возрос интерес, как со стороны исследователей, так и в медицинской практике, что нашло свое отражение в современной литературе.

Свойства АСК представлены в таблице 1.1.

Аспирин гидролизуеться в основном до салициловой кислоты в стенке кишечника и на 50% метаболизируется при первом прохождении через печень. Салициловая кислота быстро всасывается из желудка в кровь, но большая часть

всасывания происходит в проксимальном отделе тонкой кишки. Идеальное всасывание салицилата в желудке происходит в диапазоне рН желудочного сока 2,15–4,10. Всасывание салицилатов в кишечнике происходит гораздо быстрее. По крайней мере, половина принятой дозы гидролизуется до салициловой кислоты в течение первого часа после приема пищи эстеразами, обнаруженными в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Пиковые концентрации салицилата в плазме наблюдаются через 1 – 2 часа после введения [134]. Неионизированная АСК проходит через слизистую оболочку желудка (СОЖ) путем пассивной диффузии [134].

Таблица 1.1 – Свойства ацетилсалициловой кислоты по [134]

Характеристика	Описание
Внешний вид	Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок; без запаха или почти без запаха.
Растворимость	Свободно растворяется в этаноле (95%); растворим в хлороформе и эфире; мало растворим в воде (10 мг/мл).
LD50	0,92 - 1,48 г/кг (крысы).
Хранение	В плотно закрытой таре в прохладном сухом месте.

После абсорбции салицилат распределяется по большинству тканей и жидкостей организма, включая ткани плода, грудное молоко и центральную нервную систему. Высокие концентрации обнаруживаются в печени и почках. Высокий уровень салицилата содержит плазма крови, а также спинномозговая, перитонеальная и синовиальная жидкости, слюна и грудное молоко [134].

Обнаружено, что после введения типичной дозы 325 мг выведение АСК следует кинетике первого порядка линейным образом. При высоких концентрациях препарата период полувыведения увеличивается. Период полураспада аспирина в кровотоке составляет 13-19 минут [134]. После полного

всасывания концентрация в крови быстро падает. Период полувыведения салицилата составляет от 3,5 до 4,5 часов [134].

Экскреция салицилатов происходит в основном через почки в процессе клубочковой фильтрации и канальцевой экскреции в форме свободной салициловой кислоты, салицилуровой кислоты и, кроме того, фенольных и ацильных глюкуронидов. Салицилат может быть обнаружен в моче вскоре после приёма, однако для полного выведения всей дозы требуется около 48 часов. Уровень салицилата часто варьируется от 10% до 85% в моче и сильно зависит от рН мочи. Кислая моча обычно способствует реабсорбции салицилата почечными канальцами, в то время как щелочная моча увеличивает выведение.

Одним из важнейших направлений исследований АСК остается расширение и усиление известной терапевтической активности (антипиретическая, анальгезирующая, противовоспалительная, антиоксидантная, антидепрессантная, анксиолитическая и др.). Кроме того, для салицилатов был показан антидепрессантный и противомигренозный эффекты [105, 161]. Установлено, что аспирин обладает антиоксидантными [104, 239] и психоактивными (анксиолитическими) свойствами [98, 119, 161, 182].

Аспирин способен влиять на нервные центры. Так, жаропонижающий эффект обусловлен влиянием на гипоталамические центры терморегуляции [55]. АСК и ее координационные соединения способны непосредственно изменять возбудимость нервных клеток, влиять на процессы проведения импульса в нервных отростках, влиять на нейромедиаторы [105]. Эта кислота и ее метаболиты способны непосредственно изменять функционирование ионных каналов [100, 103], влиять на концентрацию синаптических медиаторов [100].

В настоящий момент накоплены многочисленные сведения об эффектах АСК в отношении нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера (БА), однако данные весьма противоречивы. Было проведено несколько клинических испытаний, направленных на проверку возможности того, что АСК останавливает развитие БА. В частности, обнаружено, что этот хорошо известный НПВП может снижать гиперфосфорилирование тау-белков [241]. В

мета-анализе J. Wang с соавт. [243] представлены аналогичные результаты. Это исследование доказало, что риск развития БА снижается как для пациентов, принимающих аспирин, так и для пациентов, принимающих неаспириновые НПВП. Эпидемиологические исследования, в которых участвовали почти 7000 человек в возрасте 55 лет и старше в течение 7 лет подтвердили связь между применением АСК и снижением риска развития БА [176]. Однако существуют данные научных исследований, результаты которых противоположны вышеупомянутым. Собранные данные свидетельствуют о том, что аспирин может быть не эффективен при лечении любой сосудистой деменции или БА [92, 94, 245], а НПВП не предотвращают БА [94]. Согласно другому исследованию, аспирин, в отличие от других НПВП, не снижал риск развития БА и деменции [237].

Представляет интерес исследование нейростимулирующей и нейропротекторной активности комплексных соединений, созданных на основе АСК и металла-комплексообразователя (Li^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+}), возможность их применения против нейродегенеративных заболеваний, особенно при БА. С одной стороны, в науке утвердился факт, что такие металлы как Cu, Zn могут способствовать повышенному образованию активных форм кислорода, что приводит к развитию деменции как альцгеймерского типа, так и других [208, 242, 244]. Чрезмерное воздействие Mn также может вызвать нейротоксичность и способствовать развитию БА и болезни Паркинсона [208]. При этом обнаружены комплексы цинка, предотвращающие постишемическую дисфункцию миокарда, и, следовательно, обладающие цитопротекторными свойствами [187]. Успех предварительных испытаний некоторых комплексов переходных металлов подтверждает целесообразность использования координационных соединений с металлами-комплексообразователями для ингибирования амилоида и иллюстрирует необходимость дальнейшего развития этого направления. В отношении лития в метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (232 участника), тестирующих литий в качестве лекарственного средства для пациентов с БА и лиц с легкими когнитивными нарушениями,

показано, что лечение литием может оказывать благоприятное влияние на когнитивные показатели у лиц с легкими когнитивными нарушениями и деменцией БА [206].

Таким образом, наличие данных об антиамилоидной эффективности у АСК демонстрирует перспективность ее использования в синтезе новых нейропротекторных соединений.

Анализируя современное состояние исследований по проблеме биологической эффективности салицилатов, нельзя не отметить другое направление в этой области: получение фторированных соединений салицилатов, среди которых обнаружены фармацевтически перспективные вещества, в том числе дифлюнизал, применяемый в мировой клинической практике как анальгетик с длительной продолжительностью действия [151, 205]. Данный препарат интересен ещё тем, что является ингибитором связанного с транстретином наследственного амилоидоза (в том числе при БА) [93, 108]. Среди трифтор- и тетрафторпроизводных аспирина обнаружены вещества, подавляющие активность фермента ЦОГ-1 на уровне аспирина и даже более. Это доказало целесообразность и перспективность поиска новых и более эффективных аналогов аспирина среди его полифторированных производных, а в модели острого экссудативного воспаления *in vivo* (карагениновый тест) показано, что тетрафторсалициловая кислота обладает выраженным противовоспалительным действием, сопоставимым с действием известных эталонных НПВС [231, 228]. Известно, что присутствие аминного фрагмента в полифторсалицилатах снижает острую токсичность по сравнению с незамещенными полифторсалициловыми кислотами.

В научной литературе активно обсуждается антинеопластическое действие аспирина. Есть данные, что препарат способен оказывать протекторное воздействие и снижать риск возникновения онкологических заболеваний [141, 223, 240]. Отмечен выраженный эффект аспирина по отношению опухоли ЖКТ, в частности ободочной и прямой кишки [240].

По данным метаанализа 34 исследований у пациентов (всего 69 224

обследованных), получавших аспирин менее 5-ти лет риск смерти от онкологических болезней упал на 15%, а после 5-ти лет приема данного препарата – на 37% [157]. Результаты, полученные на 25 570 пациентов, свидетельствуют о том, что противоопухолевая активность аспирина в меньшей степени зависит от дозы и пола, но зависит от возраста пациентов: у людей старше 65 лет проявлялась в большей степени [165]. Вместе с тем совместное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование американских и австралийских ученых на более чем 19-ти тысяч пациентов старше 65 лет из США и Австралии показало, что ежедневный прием низких доз аспирина (100 мг) среди здоровых пожилых людей без сердечно-сосудистых заболеваний, деменции и других серьезных патологий может ускорить прогрессирование рака [191].

Необходимо отметить, что наряду с целой плеядой положительных терапевтических эффектов, АСК занимает лидирующее среди всех НПВП положение не только по объёмам применения, но и совокупному количеству побочных эффектов, среди которых негативные воздействия на иммунную и пищеварительную системы, а также кожу и подкожные ткани, а именно: ангионевротический отёк, крапивница и эрозийный гастрит [11]. АСК и некоторые ее комплексные соединения провоцируют гастропатии, язвообразование, поражают клетки печени, угнетают кишечную микрофлору. Также салицилаты способствуют развитию синдрома Рейе [12], нарушают функционирование митохондрий, вмешиваясь в цикл Кребса [210], ингибируют синтез АТФ оказывают экспрессивное влияние на фактор транскрипции простагландинов [226].

В частности, отмечается, что длительный прием аспирина вызывает увеличение числа больших кровотечений в 1,6 раза [193], в том числе желудочно-кишечных [126].

По мнению ряда авторов, перспективным способом снижения побочных эффектов АСК на фоне высокой терапевтической активности является создание комплексных соединений салицилатов, в частности, с двухвалентными металлами

[3, 20, 75, 149, 234], с редкоземельными элементами [9, 75].

Первым комплексом металла и АСК, который показал свою большую противовоспалительную активность и меньший вред для ЖКТ, нежели аспирин, был ацетилсалицилат (АСТ) меди [183, 198]. С тех пор стало ясно, что подобные соединения могут иметь клиническую значимость.

Важно отметить, что в процессе комплексообразования отмечается не только появление новых свойств веществ, но и усиление определенных эффектов, которые свойственны молекулам предшественницам – салицилатам [9, 33, 175, 234]. Установлено, что АСТ меди превосходит АСК по всем основным свойствам – антитромботическому, анальгетическому, противораковому и т.д., имея при этом значительно меньшую токсичность [179] и в 7 раз большую селективность к ЦОГ-2 [250].

В экспериментальных исследованиях, выполненных в разных лабораториях, установлено, что АСТ цинка проявляют более выраженный, чем АСК противовоспалительный эффект на каолиновой модели воспаления у крыс Вистар (все дозы по 50 мг/кг) [132], в формалиновом тесте у крыс (40 мг/кг внутрибрюшинно) [91]. Причем этот эффект увеличивался в ряду АСТ никель-кобальт-цинк-медь. Также было обнаружено, что двухъядерные комплексы проявляли большую активность, чем одноядерные АСТ металлов [132]. При этом биодоступность и концентрация салициловой кислоты в плазме крови кроликов [211] и людей (перорально, таблетка в оболочке, 50 мг) [179] была выше при применении АСТ цинка, чем АСК. Также было установлено, что АСТ цинка обладает значительно меньшим эрозивным влиянием на слизистую желудка [247].

Нейротропные, психоактивные и анальгетические эффекты координационных соединений АСК с кобальтом и цинком были установлены в многочисленных экспериментальных исследованиях на моллюсках и крысах [82, 83, 185, 186].

В последнее время появились указания и на возможность использования комплексов на основе координационных соединений аспирина в качестве

эффективных противоопухолевых, противовоспалительных и противомикробных препаратов [99, 156, 224].

Таким образом, биологическая эффективность АСК и ее координационных соединений до сих пор является важной исследовательской областью, в том числе при создании новых медицинских препаратов [148], а создание комплексных соединений, в которых металлом-комплексобразователем выступают катионы лития, магния цинка и целый ряд других, является перспективным направлением исследований биологов, химиков, фармацевтов.

1.2 Физиологические механизмы действия салицилатов на сердечно-сосудистую систему

Не меньший интерес клиницистов и исследователей вызывают широкие возможности применения АСК при сердечно-сосудистой патологии. Многочисленные крупные клинические испытания продемонстрировали эффективность АСК и ее комплексных соединений в лечении и профилактике ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, гипертонии и других, что позволяет оценить широту благоприятных эффектов, оказываемых АСК на функционирование ССС, и констатировать отсутствие в ближайшие годы других лекарственных средств, равноценных АСК [144, 191]. Как показано ещё в исследовании [177], применение АСК при инфаркте миокарда необходимо для сохранения жизни, т.к. вдвое снижает частоту нефатальных рецидивов инфаркта и инсульта и летальных исходов. По способности снижать риск смерти от инфаркта миокарда АСК сопоставима с таким тромболитическим препаратом как стрептокиназа, а при совместном их использовании риск смертности снижается ещё значительней.

В настоящее время появились работы, расширяющие, уточняющие и дополняющие уже известные биологические и терапевтические свойства АСК и ее координационных соединений, в частности, в вопросах *гемостаза*, так как

активизация тромбоцитов, а также дальнейшее тромбообразование играют ведущую роль в формировании многих сердечно–сосудистых патологий [12, 215, 217].

В 287 исследованиях антитромбоцитарных веществ-препаратов (более чем 2/3 с применением аспирина), показано, что назначение антиагрегантов уменьшало суммарный риск развития сосудистых патологий [179].

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день аспирин считается одним из антитромботических препаратов, который рекомендован для использования в целях первичной профилактики сердечно–сосудистых патологий. Результаты крупного метаанализа продемонстрировали снижение риска инфаркта миокарда, смерти от коронарных причин, внезапной смерти у больных (95 000 пациентов), принимавших аспирин с целью первичной профилактики, на 12%, а у пациентов (17 000 больных), которым препарат назначался для вторичной профилактики – на 19% [123].

Большой резонанс вызвало пилотное ретроспективное обсервационное когортное исследование 412-ти взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19 в несколько больниц США в период с марта по июль 2020 года, проведенное учеными Мэрилендского университета (University of Maryland and College Park) и направленное на изучение влияния коронавирусной болезни на гиперкоагуляцию и повышение риска тромбоза у тяжелобольных пациентов. В результате специалисты показали прямую связь между приемом аспирина и уменьшением вероятности развития тяжелых симптомов заболевания (применения ИВЛ, поступления в отделение интенсивной терапии) и уровня внутрибольничной смертности, хотя подчеркнули необходимость в проведении рандомизированного контролируемого исследования, которое позволило бы установить связь между применением аспирина и снижением повреждения легких у пациентов с коронавирусом [180].

Эти терапевтические эффекты связаны, прежде всего, с антиагрегантным (антитромботическим) действием АСК и ее координационных соединений. Действительно, многочисленными экспериментальными исследованиями и

метаанализами подтверждена значимость и эффективность аспирина, как «золотого стандарта» антитромботической терапии.

Аспирин может принципиально модифицировать все три компонента системы гемостаза, то есть функцию тромбоцитов, плазматическую коагуляцию и фибринолиз, хотя ингибирование функции тромбоцитов, несомненно, является наиболее значительным и наиболее интенсивно изучаемым явлением. Активация тромбоцитов также является триггерным событием, по крайней мере, с двумя компонентами, чувствительными к аспирину: биосинтез тромбоксана и образование тромбина на поверхности тромбоцитов. По формальным причинам эти эффекты аспирина на тромбоциты, плазматическую коагуляцию и фибринолиз рассматриваются поочередно. Однако *in vivo* они образуют функциональную единицу, и отдельные изменения только одного компонента без изменения других обычно не происходят [219]. Следовательно, с точки зрения влияния АСК на ССС наиболее важным является антитромботическое действие аспирина, из чего следует и его терапевтическая эффективность.

Основной механизм действия салицилатов связан с угнетением системы циклооксигеназ, синтеза простагландинов, торможением факторов свёртывания крови.

АСК оказывает свое действие, главным образом, путём влияния на биосинтез циклических протаноидов, т.е. тромбоксана A_2 (TXA_2), простаглицлина и других простаглицлинов. Данные молекулы способны появляться в результате ферментативного каскада окислительных реакций арахидоновой кислоты (АК), источниками которой служат мембранные фосфолипиды (рисунок 1.1).

АК метаболизируется простаглицлин-Н-синтазой, которая с помощью ЦОГ и пероксидазы, приводит к производству, соответственно, простаглицлинов PGG_2 и PGH_2 . PGH_2 , затем модифицируется специфическими синтазами до простаглицлинов D_2 , E_2 , $F_{2\alpha}$, F_{12} и TXA_2 , которые опосредуют специфические клеточные функции [105]. PGH -синтаза, также известная как ЦОГ, существует в двух изоформах (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые имеют значительную степень гомологии их аминокислотных последовательностей.

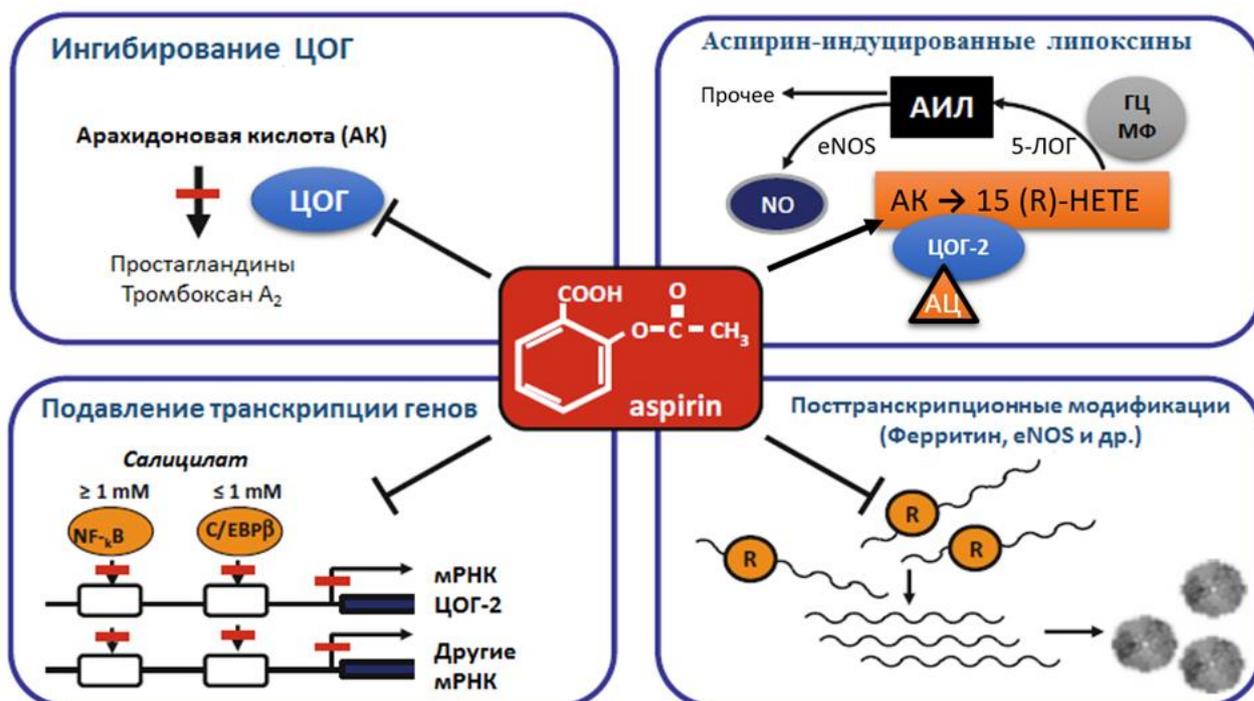


Рисунок 1.1 – Механизмы действия аспирина [219]

Примечания – АЦ - ацелирование, ГЦ - гранулоциты, МФ - макрофаги, ЦОГ - циклооксигеназа, АИЛ - аспирин-индуцированные липоксины, 5-ЛОГ - 5-липоксигеназа, 15-R-НЕТЕ - 15-гидрокси-5,8,11,13-эйкозатетраеновая кислота, e-NOS - эндотелиальная синтаза оксида азота, NF-κB - транскрипционный фактор, C/EBPβ - ССААТ-энхансер-связывающий белок

Единственное замещение аминокислоты в каталитическом сайте фермента – в 523 положении у ЦОГ-1 находится изолейцин, а у ЦОГ-2 – валин, определяет селективность к ингибиторам изоформ ЦОГ [105].

Основной механизм антитромботического эффекта АСК реализуется благодаря ингибированию ЦОГ. При этом данный эффект в 170 раз более мощный для ЦОГ-1 по сравнению с ЦОГ-2 [42]. ЦОГ-1 полностью инактивируется АСК, а ЦОГ-2 превращает АК не в PGH_2 , а в 15-R-гидроксиэйкозотетраеновую кислоту (15-R-НЕТЕ). Обе изоформы ЦОГ способны превращать АК в PGH_2 , что является обязательным условием для образования простаноидов [42].

Из-за эффектов аспирина блокируется синтез PGF_2 и PGE_2 клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов. PGF_2 является простаноидом с сосудосуживающими свойствами, а PGE_2 , напротив, вызывает вазодилатацию,

увеличивает проницаемость сосудов, способствуя экстравазации жидкости [235], и играет решающую роль в развитии пяти основных признаков воспаления: отека, эритемы, боли, лихорадки и потери функции [158]. Изменение метаболизма арахидоновой кислоты под влиянием аспирина влияет и на продукцию эндотелием сосудов простациклина PGI_2 , который является сильнодействующим вазодилататором и ингибитором адгезии тромбоцитов к эндотелию, и действует через Gs-белок.

Тромбоциты продуцируют тромбоксан TXA_2 , который считается ключевым индуктором агрегации тромбоцитов и мощным вазоконстриктором, действующим через путь G_q -белка. Его синтез усиливается во время воспаления и повреждения тканей, а также после активации тромбоцитов [158]. Антитромбоцитарный эффект АСК связан с уменьшением образования TXA_2 вследствие ингибирования ЦОГ-1 тромбоцитов.

При сосудисто-тромбоцитарном гемостазе (СТГ) активация тромбоцитов коллагеном, АДФ способствует стимуляции функции гранулоцитов, их адгезии и агрегации. При этом агрегация гранулоцитов находится в непосредственной связи от числа тромбоцитов, а оптимальный её уровень достигается при количественном соотношении «тромбоциты/лейкоциты» 46 к 1. В результате стимуляции тромбоциты выделяют факторы с выраженным хемотаксисом относительно гранулоцитов – антигепариновый фактор (P4), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и β -тромбоглобулин (β -TG).

Индуцированное АСК ингибирование TXA_2 и PGI_2 оказывает противоположные эффекты на гемостаз, однако, антитромботические эффекты ингибирования TXA_2 преобладают [105, 235]

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (СТГ) и цитокины. Собран существенный материал, который подтверждает наличие связи между системами адаптивного и врождённого иммунитета и гемостаза. Они не только принимают участие в регуляции иммунного ответа и гемопоэзе, но и оказывают выраженное влияние на СТГ [42].

Большинство исследований, направленных на изучение роли цитокинов в СТГ, к сожалению, проводились *in vitro*, что исключает однозначное экстраполирование этих данных на организменный уровень в виду его значительно более сложной системы саморегуляции. Также не стоит забывать о чувствительности результатов экспериментов *in vitro* к условиям проведения исследований, например, типу культуры клеток (образцов), концентрации используемых веществ и т.п.

Анализируя эффект провоспалительных цитокинов на СТГ *in vitro*, можно отметить, что он, в ряде случаев, является стимулирующим, т. е. наблюдается усиление агрегации и адгезии тромбоцитов. IL-6, TNF- α и IFN γ дозозависимо снижают концентрацию (или активность) металлопротеиназы ADAMTS-13, которая разрывает гигантские мультимеры фактора Виллебранда, играющего важную роль в свёртываемости крови [123, 215]. Также IL-8 и TNF- α дозозависимо стимулируют образование эндотелиальными клетками «необычно крупных» мультимеров фактора Виллебранда (UL-vWF) [109]. Учёными были выявлены и другие механизмы усиления СТГ провоспалительными цитокинами, например, TNF- α может участвовать в этом процессе путём увеличения секреции катепсина G из нейтрофилов и активации тромбоцитов [219], IL-2 способствовать агрегации, а затем и адгезии тромбоцитов с помощью белка LFA-1 [196].

Тем не менее, существуют данные, показывающие ингибирующее действие на СТГ провоспалительных цитокинов [111, 167] через механизм продукции NO и P $\text{gI}2$ лейкоцитами и эндотелиальными клетками.

Вместе с тем, клинические данные показывают, что провоспалительные цитокины стимулируют СТГ, а противовоспалительные – подавляют. Например, повышение концентрации TNF- α , IL-1, IL-6 в крови приводит к увеличению содержания фактора Виллебранда [170], а повышение IL-1 и IL-8 – к увеличению количества белков клеточной адгезии P-селектина (CD62P) и CD63 (TSPAN30), а также тромбоцитарных микровезикул [217].

А. М. Gori и соавт. указывают на немаловажный факт того, что агрегация тромбоцитов зависит не столько от какого-то конкретного цитокина, сколько от

общего баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Они установили, что TNF- α и IL-4 играют значимую роль в обеспечении такого баланса и снижения риска остаточной реактивности тромбоцитов при остром коронарном синдроме [158].

Отдельно стоит отметить, что про- или противовоспалительный характер действия определённых цитокинов не является их однозначным свойством. Например, при системной красной волчанке IL-10 не только не оказывает ожидаемого противовоспалительного эффекта, но, напротив, индуцирует воспалительную реакцию, стимулируя выработку фактора активации тромбоцитов PAF [122]. Также и в случае с влиянием на СТГ. Известно, что IL-1 может существенно увеличивать уровень простагландина E2 (PGE2) *in vitro* [214]. Установлено, что IL-1 и TNF- α индуцируют синтез PAF эндотелием сосудов (ЭС). Однако, хотя большинство вызванных IL-1 и TNF- α изменений способствуют образованию тромба, эти цитокины могут также стимулировать синтез простациклина и урокиназы, которые могут ингибировать агрегацию тромбоцитов и активировать фибринолитическую систему. В свою очередь, после активации тромбоциты экспрессируют IL-1, а связанный с тромбоцитами IL-1 действует на ЭС, запуская адгезию молекул и продукцию цитокинов. Таким образом, в местах воспаления и тромбоза может происходить взаимодействие между ЭС и тромбоцитами по типу «пинг-понга», с взаимным усилением протекаемых реакций [204].

Не стоит забывать о важном компоненте СТГ, предшествующем непосредственно агрегации и адгезии тромбоцитов – первичному спазму сосудов [42]. В ходе ряда исследований было установлено, что IL-1 и TNF- α индуцируют выработку в ЭС простациклина PGI₂, сильнодействующего сосудорасширяющего агента. IL-1 также участвует в запуске продукции оксида азота, выработке вазоконстрикторного пептида эндотелина ЭС и проявляет ингибиторный эффект на процесс пролиферации клеток в ЭС [204]. Кроме того, выявлено, что TNF- α :

а) ингибирует эндотелий-зависимую NO-опосредованную дилатацию коронарных артериол за счёт церамид-индуцированной активации JNK и последующей продукции супероксида через ксантиноксидазу;

б) ингибирует NO-опосредованную эндотелий-зависимую вазорелаксацию в малых коронарных артериях посредством активации сфингомиелиназы [253].

В исследовании R.C. Block и соавт. однократный приём аспирина (650 мг) значительно не повлиял на концентрацию IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α у здоровых людей (n=15, 40% мужчин, средний возраст 33 года) [113].

В исследовании В.М. Соколенко и соавт. на кроликах (n=5) показано, что аспирин (5 мг/кг, перорально) приводит к изменениям показателей СТГ – увеличению времени кровотечения и свёртываемости крови. Эффект увеличивался в течение первых недель терапии аспирином, и с 3-й по 4-ю неделю эксперимента он выходил на плато [71].

Широко известно, что многие свои терапевтические эффекты аспирин оказывает именно через ингибирование ЦОГ [104]. В ряде исследований установлено, что IL-1 и TNF- α вызывают увеличение экспрессии, как мРНК ЦОГ-2, так и самого фермента, а также индуцируют быструю, но кратковременную активацию транскрипции ЦОГ-2 и, в отсутствие транскрипции, продлевают период полураспада мРНК ЦОГ-2 [143, 172, 222]. В научной литературе также присутствуют сведения и об ингибиторной роли на ЦОГ-2 противовоспалительного IL-20 [172]. Недавние исследования показали, что ингибирование ЦОГ у человека сопровождается значительным снижением коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов и уменьшением выделения тромбоцитарного АДФ [222].

В эксперименте *in vitro* на богатой тромбоцитами плазме крови было установлено, что аспирин вызывает увеличение синтеза NO и IFN α , являющегося мощным антиагрегантным и противотромботическим средством [111].

В исследовании *in vitro* J.K. Damas и соавт. на тромбоцитах установлено, что предварительное введение низкой дозы аспирина приводит к снижению количества секретируемых тромбоцитами протеинов, как в исходном состоянии,

так и на фоне воздействия активаторов агрегации (коллаген, TRAP). Помимо уже известных цитокинов, аспирин оказывал влияние на онкостатин М, ангиогенин и факторы роста PDGF и GRO, которые до этого не были известны, как тромбоцитарные цитокины. В других схожих исследованиях было выявлено, что аспирин *in vitro* приводит к снижению секреции провоспалительного IL-7 из эритроцитов у больных стенокардией, а у здоровых людей – в сыворотке крови (7-дневный приём аспирина, 160 мг/день) [137], а также аспирин *in vitro* ингибировал секрецию участвующего в адгезии тромбоцитов фактора роста CTGF из самих тромбоцитов у здоровых людей, что является одним из механизмов антитромботического действия АСК [137]. В тоже время, было выявлено, что аспирин (500 мг, через 1 час) у здоровых людей (n=22, м/ж, 27-59 лет) не влияет на секрецию тромбоцитами цитокина CD40L (CD154, или TNFSF5), который активирует эндотелий с выделением IL-8 и VCAM-1, что является одним из механизмов гемостаза при повреждении сосудов [155].

Следовательно, аспирин, подавляя секрецию провоспалительных и усиливая выработку противовоспалительных цитокинов, оказывает антиагрегантное, антиадгезивное и противотромботическое действие (рисунок 1.2).

АСК может оказывать дополнительный антитромботический эффект за счёт образования резольвинов – гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), потенцирующих её противовоспалительное действие вследствие ингибирования синтеза PGE₂, PGF₂, TXA₂ и LT серии 4, снижения экспрессии генов IL-1β, -2, -6, -8, -12, IFN-γ, TNFα, ЦОГ-2 [213]. Так, под влиянием АСК эндотелиоциты преобразуют эйкозопентаеновую кислоту (ЭПК) в другую, 18R-гидроксиэйкозопентаеновую, кислоту (18R-гидрокси-ЭПК) при непосредственном участии ЦОГ-2.

АСК ацетирует ЦОГ-2, и данный фермент утрачивает способность принимать участие в образовании простагландинов, но способен влиять на каталитическую реакцию преобразования ЭПК в 18R-гидрокси-ЭПК, которая является основным предшественником так называемого резольвина E1 (PE1).



Рисунок 1.2 – Цитокин-опосредованные эффекты аспирина [135]

Примечания – IL 6,7,8 - интерлейкины, ЦОГ - циклооксигеназа, АДФ - аденозиндифосфорная кислота, мРНК - матричная рибонуклеиновая кислота, CTGF - фактор роста соединительной ткани, CD40L - цитокин семейства факторов некроза опухоли, P - селектин, IFN- α - интерферон альфа

Далее 18R-гидрокси-ЭПК высвобождается из эндотелиоцитов и с участием фермента 5-липоксигеназы нейтрофилов преобразуется в 5S,12R,18R-тригидрокси-ЭПК, которая и является PE1 [110, 152].

Энзимы микросомальной системы окисления в организме человека преобразуют ЭПК в 18R-гидрокси ЭПК, далее нейтрофилы трансформируют её в резольвины PE1 и PE2 [152]. Установлено, что содержание PE1 в плазме и сыворотке крови повышается в случае терапевтического применения АСК и/или приёма ЭПК [110].

PE1 препятствует активации и трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, что достигается за счёт противовоспалительной активности данного липидного медиатора [152]. PE1 также тормозит активацию NF-kB и снижает образование супероксид-аниона, препятствуя благодаря этим механизмам развития функционального ответа полиморфно-ядерных лейкоцитов на

воспалительные стимулы. PE1 понижает уровень L-селектина и CD-18, способствующих процессу клеточной адгезии, а также продукции тромбоксанов и процессам агрегации тромбоцитов, стимулируемой посредством АДФ, тормозит высвобождение IL-12 из дендритных клеток, увеличивает экспрессию апоптотическими лейкоцитами рецептора к хемокинам CCR5, стимулирует фагоцитоз полиморфно-ядерных лейкоцитов, подвергшихся апоптозу [97, 163]. Таким образом, биологические эффекты PE1 обуславливают как противовоспалительную активность, так и работу молекулярных механизмов, обеспечивающих разрешение воспалительного процесса.

Физиологические эффекты PE₁ реализуются посредством G-белок-сопряженных рецепторов ChemR23 и VLT1 [97, 163]. Первый рецептор присутствует на мембране моноцитов, дендритных клеток и тромбоцитов, а второй – на мембране нейтрофилов. Первый молекулярный механизм действия PE1 основан на взаимодействии с рецептором ChemR23, приводящим к ингибированию активации фактора NF-κB на поверхности макрофагов, активации фосфатидилинозитол-3-киназного/Akt-киназного каскада внутриклеточной сигнализации, и, как следствие – значительному росту фагоцитоза полиморфно-ядерных лейкоцитов макрофагами [236]. Второй молекулярный механизм действия PE1 основан на анатагонистическом взаимодействии с VLT1–рецептором лейкотриена B4 и торможении физиологических эффектов лейкотриенов, обладающих провоспалительной активностью [163]. PE2 обладает сходными с PE1 биологическими эффектами, но рецепторы, на которые он способен воздействовать пока не известны [44]. В условиях применения АСК из докозагексаеновой кислоты (ДГК) образуются эписмеры резольвинов D (PD), например, 7S,8R,17R-тригидрокси-ДГК – эписмер PD1. G-белок-сопряженные рецепторы ALX и GPR32 способны взаимодействовать с PD1. PD1 в значительной степени ингибирует миграцию нейтрофилов через эндотелий, а в клетках микроглии блокирует транскрипцию IL-1β.

В обзорах [140, 174] отмечается, что разработка и использование препаратов, способствующих разрешению воспалительного процесса, в

частности, комбинированное использование АСК и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот и/или синтетических резольвинов перспективна для борьбы с воспалительными заболеваниями, в том числе и сосудистыми патологиями.

Фермент 5-липоксигеназа активированных нейтрофилов преобразует 15R-НЕТЕ, образовавшуюся ранее при участии изоформы ЦОГ-2 под влиянием АСК превращается в 15-эпи-липоксин А4 (ATL) [187]. ATL и PE1 могут препятствовать при стимуляции PDGF миграции гладкомышечных клеток большой подкожной вены человека и снижать фосфорилирование рецептора β PDGF. Рецептор ALX и рецептор ChemR23 были обнаружены в сосудистых гладкомышечных клетках человека. Эти результаты позволяют рассматривать периферическое заболевание сосудов, как патологическое состояние, связанное с нарушением баланса в организме про- и противовоспалительных молекулярных механизмов, и предполагают возможность лечения и коррекции сосудистых поражений путём восстановления данного баланса.

Следует отметить, что ни одна другая проблема в исследованиях АСК не обсуждалась так интенсивно, как вопрос об его *оптимальной антитромботической дозе* – часто, хотя и не обязательно правильно, считающейся равной антиагрегантной дозе. В исследованиях Sea et al., (2015) показано, что диапазон доз АСК от 30–50 до 1500 мг/сутки эффективен для лечения и профилактики сердечно–сосудистых заболеваний [230]. Общепринято, что регулярные суточные дозы аспирина от 75 до 100 мг или однократный прием препарата в дозе 160 мг достаточны для ингибирования функции тромбоцитов и образования тромбосана посредством ацетилирования ЦОГ-1 [139, 230].

В системе портального кровообращения АСК воздействует в большей степени на ЦОГ–1 тромбоцитов [99]. В плазме крови обычно время полураспада АСК занимает около 20 минут [221]. Но из-за того, что тромбоциты не способны образовывать новую ЦОГ, эффект АСК длится значительно дольше – до 10 суток, что сопоставимо с длительностью полного жизненного цикла этих форменных элементов [221]. Для максимального ингибирования ЦОГ необходимо не менее суток, затем при ежедневном употреблении низких доз АСК наблюдается её

кумулятивный эффект [139]. *In vivo* почти полное торможение образования тромбосана и тромбоцитарных функций достигается всего через нескольких минут при условии, что циркулирующие уровни не метаболитированного аспирина, способного к целевому ацетилированию, достаточно высоки. Почти полное ингибирование образования тромбосана и агрегации тромбоцитов, вызванное АК, наблюдается в течение 5 минут после внутривенного введения 250 и 500 мг растворимого аспирина. После перорального приёма 500 мг требуется 20 минут для достижения максимального эффекта и гораздо более продолжительное время для более низких доз [153]. Это и является основной причиной, по которой аспирин вводится внутривенно в случае необходимости немедленного ингибирования функции тромбоцитов, например, в качестве неотложной терапии первой линии при острых коронарных синдромах.

При этом существуют данные о том, что АСК не влияет непосредственно на коагуляцию в антиагрегантных дозах (300 мг) у здоровых людей [153]. Однако есть доказательства того, что аспирин может косвенно влиять на систему свёртывания путём *ингибирования образования тромбина*. Является ли эта деятельность главным образом тромбосан-зависимой или нет, ещё предстоит определить.

Напротив, эффект ингибирования коагуляции аспирином в высоких антиревматических дозах (3-4 г) известен давно. Это обусловлено угнетением печёночного синтеза витамин К-зависимых факторов свёртывания крови.

Несмотря на неоспоримую пользу терапевтического применения АСК, данная кислота – условно оптимальный антитромбоцитарный препарат, так как у пациентов, регулярно принимающих АСК, могут возникать тромботические осложнения [160]. Так, в ряде клинических исследований курсового применения АСК у пациентов с острым коронарным синдромом был обнаружен более высокий риск осложнений [160]. У больных с ишемическими осложнениями во время длительного приёма АСК клинические признаки аспиринорезистентности могут достигать в разных группах от 5 до 40 % [160].

Аспирин всё чаще используется совместно с другими антитромботическими препаратами – двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), в том числе и с более эффективными, чем АСК [154, 233]. Наиболее ярким и известным примером ДАТ является одновременное использование АСК и клопидогреля (рисунок 1.3). При этом главный принцип ДАТ основан на максимально раннем применении обоих указанных препаратов и их комбинаций [249].

В настоящее время, согласно данным обзора [154, 233, 249], ДАТ доказала свою эффективность и безопасность по сравнению с изолированной терапией АСК в случае развития острого коронарного синдрома, при профилактическом лечении тромбозов и т. д.

Оптимальная продолжительность ДАТ определяется особенностями каждого отдельного клинического случая. В 2017 г. рабочая группа кардиологов по ДАТ ЕОК, ESC и EACTS издала обновленную версию клинических рекомендаций по использованию ДАТ [187]. Согласно этим рекомендациям, АСК остаётся основным препаратом в различных клинических протоколах ДАТ.

АСК прямо и косвенно оказывает влияние и на *процессы фибринолиза* через разные механизмы. Двумя наиболее важными мишенями этого процесса являются тромбоциты и их медиаторы, способствующие выработке про коагулянтных и антифибринолитических факторов, а также эндотелий сосудов, генерирующий антикоагулянтные и профибринолитические факторы.

Итоговый эффект зависит от взаимодействия между этими процессами. При этом аспирин не изменяет уровни производного эндотелия – тканевого активатора плазминогена или ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) в плазме крови.

Показано, что АСК не влияет на усиление фибринолиза после физических упражнений [114]. Тем не менее, несколько исследований на здоровых добровольцах продемонстрировали ингибирование аспирином индуцированного ишемией фибринолиза. Предполагаемый механизм действия заключался в ингибировании высвобождения эндотелиального tPA при неизменной активности РАI. Авторы делают вывод, что простаглицлин предотвращал ингибирование фибринолиза аспирином [114].

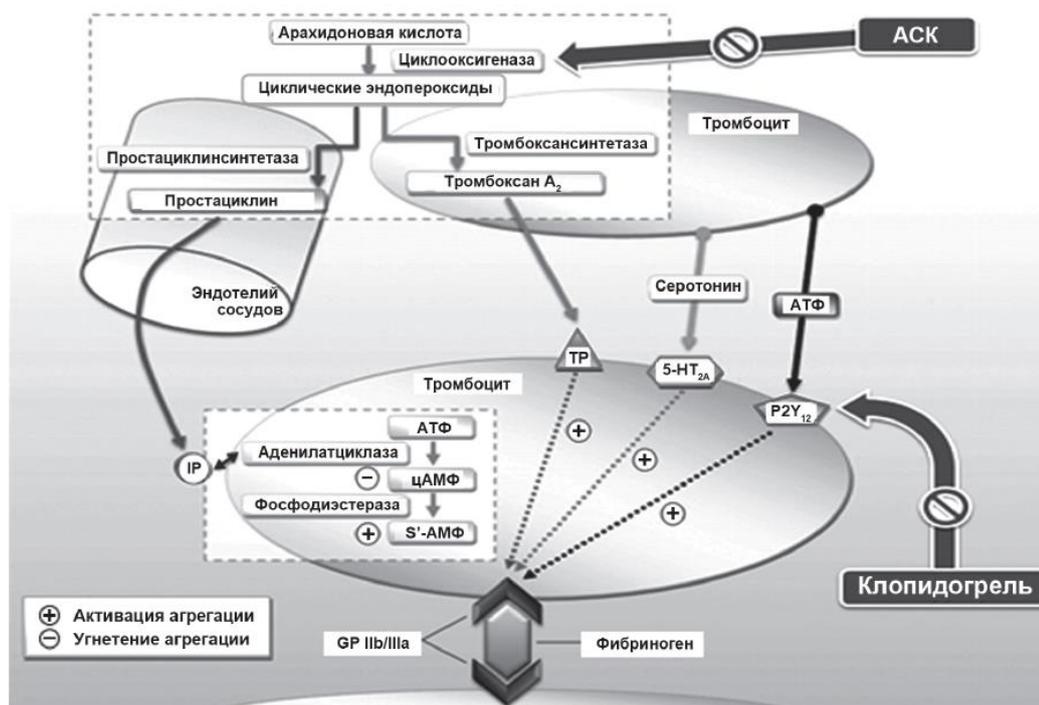


Рисунок 1.3 – Механизмы антитромбоцитарного действия АСК и клопидогреля

[233]

Примечания – АСК - ацетилсалициловая кислота, GPIIb/IIIa - блокаторы гликопротеиновых рецепторов, P2Y₁₂ - пуриновые рецепторы тромбоцитов, цАМФ - циклический аденозинмонофосфат, АТФ - аденозинтрифосфат, IP - инозитолмонофосфат, 5-HT_{2A} - 5-HT_{2A} серотониновые рецепторы, TP - рецептор тромбоксана А₂

Таким образом, АСК влияет на процессы гемостаза, обладая в первую очередь антиагрегантным действием. Однако клинические испытания продемонстрировали, что положительные эффекты АСК нельзя полностью объяснить исключительно её антиагрегантными свойствами, поскольку не было обнаружено, что другие агенты, ингибирующие тромбоцитарную функцию, являются такими же эффективными, как АСК.

Накопленные данные показывают, что окислительный стресс как результат увеличения выработки свободных радикалов и снижения уровня антиоксидантов в миокарде может играть важную роль в патогенезе и/или прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при атеросклерозе и гипертонии.

Отмечается [82, 83, 221], что клиническая эффективность АСК и ее координационных соединений в отношении сердечно-сосудистых заболеваний часто связаны с *антиоксидантными свойствами*, которые основаны на мембранопротекторном и антиапоптотическом эффектах. Существует несколько гипотез молекулярного механизма антиоксидантных эффектов аспирина. В частности, было показано [144], что АСК и её метаболиты могут тормозить цитокин-зависимую индукцию экспрессии гена NOS-II благодаря эффекту активации ядерного фактора NF-κB. Данный эффект направлен на снижение нитрозирующего стресса, сопровождающего выработку цитокинов. В модели гипоксии *in vitro* в экспериментальной работе на переживающих срезах головного мозга крыс было также показано [168], что АСК и её основной метаболит салициловая кислота снижают окислительный стресс и активность iNOS. Поэтому в одной из основных гипотез антиоксидантного действия АСК его физиологический механизм связывают с препятствованием нитрозирующему стрессу, который часто наблюдается при выработке воспалительных цитокинов [82, 221].

В ходе экспериментального исследования R. Wu и соавт. (2002) было показано, что АСК при хроническом введении (перорально 12 и 56 дней по 100 мг/кг) оказывает антиоксидантный эффект, снижая уровень активных форм кислорода в аорте, а также снимая вызванную ангиотензином II гипертонию у крыс [246]. АСК уменьшает прогрессирование атеросклероза, защищая липопротеины низкой плотности от окислительной модификации, а также снижает эндотелиальную дисфункцию в атеросклеротических сосудах [221].

Аспирин может поглощать гидроксильные радикалы с образованием производных 2,3- и 2,5-дигидроксибензоатаи может ацетилировать ε-аминогруппы остатков лизина в белках, препятствуя их окислению. Такой механизм представляется особенно важным при предотвращении свободно радикального окисления липопротеинов и фибриногена. Вполне вероятно, что подобные эффекты аспирина способны снижать патологические воспалительные реакции у больных с ишемической болезнью сердца [221].

В последние годы установлено, что комплексные соединения АСК с металлами, а именно цинксодержащие, зарекомендовали себя как клинически значимые антиоксиданты.

Изменения вегетативной активности, показателей работы сердца и периферического кровообращения под влиянием салицилатов. Нарушение вегетативного баланса, характеризующееся повышенной симпатической активностью и сниженной вагусной активностью, является фактором риска сердечно-сосудистых патологий. Кардиопротекторные свойства аспирина и его координационных соединений реализуются через множество различных физиологических процессов, в частности, посредством влияния на основные показатели деятельности сердца.

В ходе исследования на здоровых людях были установлены благоприятные изменения вегетативной активности после применения аспирина (7 капсул по 325 мг в течение 60 ч): наблюдалось повышение HF, снижение LF и отношения LF/HF по отношению к значениям этих показателей в плацебо группе [141]. Авторы исследования связывают эти эффекты со свойством АСК ингибировать простагландины. В тоже время, не было обнаружено влияния аспирина на частоту дыхания, сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление. В другом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании хроническое ежедневное введение 500 мг АСК (7 дней) не повлияло на вариабельность сердечного ритма у 16 здоровых мужчин-добровольцев возрастом 22-28 лет [233]. В эксперименте Т. Furuno и соавт. на 11 здоровых мужчинах (23-39 лет) не было зарегистрировано действие аспирина (дозы от 81 до 660 мг, каждые 3 дня в течение 13 дней) на ЧСС, однако доза в 162 и 660 мг АСК увеличивала вазодилатацию плечевой артерии [154].

В экспериментах на крысах в модели изопреналинового инфаркта показано, что аспиринат цинка (5 дней, 100 мг/кг) оказывает кардиопротективное действие: улучшалась сократительная функция сердца, значительно увеличилось ударный объём и сердечный выброс, уменьшалась элевация сегмента ST на ЭКГ, снижалось количество воспалительного инфильтрата в тканях, а также

происходило предотвращение снижения уровня мРНК супероксиддисмутазы 1 (СОД 1). В более позднем исследовании этих авторов показано, что АСТ цинка (100 мг/кг, перорально, 5 дней) не влияет на ЧСС, давление и ЭКГ, однако снижает системное сосудистое сопротивление относительно таковых в контрольной группе. В следующем исследовании эта группа учёных, в целом, подтвердила свои предыдущие результаты, однако, выявила, что АСТ цинка удлиняет комплекс QRS ЭКГ на 2 мс относительно контроля [187].

Необходимо отметить, что указанные изменения в данном эксперименте могут быть связаны как с нарушением функционального состояния организма животных (инфаркт), так и с применением комплексного соединения АСК с цинком, что, как отмечалось выше, может значительно усиливать эффективность АСК.

Влияние АСК на артериальное давление (АД) у здоровых людей было изучено в нескольких исследованиях. Так, R. H. Vogel и соавт. в исследовании на 13 здоровых женщинах ($24,9 \pm 0,5$ года), которые были рандомизированы для приема аспирина (100 мг/день) в течение одной недели, значимых влияний препарата на АД не было обнаружено [114].

Вместе с тем, R. C. Hermida с соавторами в первом исследовании на 55-ти здоровых людях ($20,9 \pm 1,8$ лет, 35 мужчин и 20 женщин) после приёма аспирина (500 мг/день) в течение одной недели при пробуждении, днём или перед сном зарегистрировали значимое снижение АД только при приёме аспирина днём, спустя 7-9 часов после пробуждения [168]. Во втором исследовании при использовании двух доз аспирина (100 и 500 мг/кг) и большей выборки (73 человека) предыдущие результаты были воспроизведены: дозы в 100 и 500 мг/кг приводили к статистически значимому уменьшению САД и ДАД на 2 мм. рт. ст. Более выраженный эффект оказал аспирин в дозе 100 мг/кг перед сном [168]. Тем не менее, все эти эффекты были внутригрупповыми, т.е. достоверные статистические отличия были зафиксированы между группами добровольцев, получавших разные дозы АСК и в разное время суток, однако отличий от группы плацебо не наблюдалось.

При этом в экспериментальном исследовании R. Wu с соавторами показано, что АСК снимает вызванную ангиотензином II гипертонию у крыс – наблюдалось снижение систолического артериального давления в среднем на 15% (30-35 мм. рт. ст.). Стоит отметить, что эти эффекты проявлялись только при хроническом введении аспирина (перорально, 12 и 56 дней по 100 мг/кг) [246].

Однако, в целом, большинство исследований, оценивающих влияние аспирина на АД при гипертонической болезни, показывают, что при использовании в низких дозах аспирин сам по себе не влияет на значения АД и не противодействует снижению АД антигипертензивными препаратами, однако улучшает их эффект [141].

Изменение АД под влиянием салицилатов может являться следствием изменения тонуса гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов.

В частности, В. Leithäuser с соавторами показали, что 7-мидневное употребление аспирина здоровыми людьми (500 мг/день) увеличивает скорость движения эритроцитов (мм/с) по капиллярам безымянного пальца левой руки [194].

По результатам эксперимента J. Buchanec и соавт. установлено, что однократная доза АСК (10 мг/кг) спустя 1-2 ч улучшает кровоток в сосудах среднего пальца у детей [120].

Согласно данным J. D. Dahmus и соавт., аспирин (81 мг/кг, 7 дней, перорально) не влияет на микроциркуляцию в коже у взрослых здоровых людей (56 ± 1 лет) [136], однако другое исследование с применением аспирина в той же дозе (81 мг/кг, 7 дней, перорально) продемонстрировало ослабление рефлекторной вазодилатации в коже здоровых людей (53 ± 2 года) [171], что, по мнению авторов исследования, предполагает участие тромбоцитов в рефлекторной вазодилатации за счёт высвобождения вазодилатирующих факторов.

Таким образом, в современной литературе четко прослеживается возросший интерес к изучению биологических и терапевтических эффектов салицилатов. Приведенный обзор литературных данных позволяет оценить широту эффектов,

оказываемых АСК на функционирование ССС. Однако применение этого препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний ограничено, что связано как со множеством побочных нежелательных эффектов, так и с недостаточным количеством экспериментальных и клинических исследований, проводимых в данной области.

1.3 Биологическая роль микроэлементов кобальта, цинка, никеля и марганца в организме животных и человека

Соли различных микроэлементов, помимо прямой структурной функции в клетках и тканях, участвуют практически во всех биологических процессах. Микроэлементы, как важнейшие компоненты нормальной деятельности всех органов и тканей, являются жизненно необходимыми для любого живого организма [27].

Согласно данным Доломатова С.И. (2019), в клеточной физиологии наиболее важная роль принадлежит таким микроэлементам, как цинк, марганец, кобальт, медь, кремний, йод, бром, фтор, мышьяк, селен и молибден, а жизненно необходимыми считаются цинк, литий, кобальт, алюминий, никель, бор, марганец, стронций, титан, кадмий и ванадий [23].

Цинк, принимая участие в процессах роста и дифференцировки клеток и тканей, является важным микроэлементом для животных и человека. Кроме этого, комплексы цинка с ферментами, витаминами и гормонами оказывают значительное влияние на кроветворение, рост и развитие организма, размножение, метаболические и окислительно-восстановительные процессы, энергетический обмен [49]. Всасывание цинка в организме животных происходит в связи с возрастными особенностями и параметрами продуктивности, а также зависит от состава рациона: наличия антогонистов цинка и веществ, способствующих образованию его труднорастворимых комплексов. Усвояемость цинка из кормов и добавок составляет приблизительно 15-80% и является обратно

пропорциональной содержанию его в рационе [49]. После абсорбции цинк доставляется в печень, где образует депо, расходование которого осуществляется по необходимости. Также цинк депонируется в мышцах. Цинк в организме существует, в основном, в виде комплексов с белками. Лишь незначительная часть цинка обнаруживается в свободной форме, тогда как 60-70% связывается с альбуминами плазмы крови, а 30-40% - с α -глобулинами [49]. Около 25% цинка выводится с панкреатическим соком, кишечником (кал) выводится основная масса цинка - 90%, и только 10% - с мочой [1].

Марганец относится к незаменимым, жизненно важным микроэлементам в связи с его участием во многих физиологических реакциях, протекающих в организме [8], является необходимым элементом для жизнедеятельности животных и человека [49]. Марганец активно участвует в костеобразовании, тканевом дыхании и окислительно-восстановительных процессах, играет важную роль в процессах роста, размножения, кроветворения, влияет на функцию эндокринных органов [49]. При этом, соединения марганца являются токсичными и обладают выраженной кумулятивной способностью. Нейротоксическое действие марганца связано с его способностью легко проникать через гематоэнцефалический барьер и с выраженным тропизмом к подкорковым структурам мозга. После всасывания, марганец быстро поступает из крови в печень, кости и волосы, где и образует депо. Со временем наблюдается перераспределение марганца между органами: в мышцах, крови и волосяных структурах его активность снижается, а в гонадах и скелете возрастает.

Кобальт – еще один важный для всех живых организмов микроэлемент. На сегодняшний день известно много работ, где приводятся данные по содержанию кобальта в крови и различных тканях, как для животных, так и для человека [80].

Выведение кобальта из организма животных и человека осуществляется, в основном, почками путем клубочковой фильтрации [80]. Токсические эффекты кобальта доказаны, однако молекулярные механизмы его токсичности до конца не ясны и требуют дальнейшего изучения. Известно, что избыточные дозы кобальта проявляют генотоксичность [80], имитируют в клетке состояние гемической

гипоксии [199], усиливают процессы гликолиза, ангиогенеза и эритропоэза, а также вызывают окислительный стресс, апоптотическую и некротическую гибель клеток [199]. Кобальт способен вступать в связь с сульфгидрильными группами транспортных белков [199], проявляя, тем самым, нефротоксичность в избыточных количествах. Такой эффект обусловлен повреждением фильтрационно-реабсорбционного аппарата таким комплексами [199]. Кобальт обладает антиатеросклеротическим действием, регулируя уровень холестерина в крови и предупреждая его отложение на стенках сосудов, что предотвращает образование атеросклеротических бляшек.

Никель – микроэлемент, принимающий участие во многих ферментативных реакциях у животных. Известно, что никель оказывает влияние на окисление аскорбиновой кислоты, участвует в переходе сульфгидрильных групп в дисульфидные, ускоряя этот процесс. В организме животных запас никеля обнаруживается в ороговевших тканях. Никель обладает гипотензивным эффектом и ингибирует действие адреналина. В XX веке было обнаружено, что никель в больших количествах содержится в поджелудочной железе. Было показано, что никель, при введении вслед за инсулином, пролонгирует действие инсулина, повышая его гипогликемическую активность. Поджелудочная и околощитовидная железы являются главными депо никеля [199].

Таким образом, учитывая большие синтетические возможности при модифицировании соединений АСК, перспективным является биоскрининг ее новых координационных соединений с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца, что поможет решить проблему повышения терапевтического потенциала на фоне снижения побочных эффектов молекулы-предшественницы (АСК) для получения эффективных лекарственных препаратов нового поколения, обладающих низкой токсичностью и высокой безопасностью. Необходимо отметить и незначительное количество исследований влияния АСК и ее координационных соединений на центральную и периферическую гемодинамику, что не позволяет вскрыть механизмы вазо- и кардиотропного действия этих соединений.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Организация экспериментов

Экспериментальная часть работы выполнена в Центре коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

В соответствии с целью и задачами диссертационной работы исследования проведены на 320 половозрелых крысах-самцах линии *Wistar* 180 – 250 грамм (возраст 17 недель) («ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»), прошедших карантин не менее 14 дней. Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18–22°C на подстиле «Рехофикс МК 2000» (на основе початков кукурузы) с естественным 12-часовым свето-темновым циклом, свободным доступом к воде [19] и полноценному гранулированному корму [18]. Все манипуляции с животными и заборы биологических проб проводились согласно правилам асептики и антисептики в соответствии [17, 63].

Протокол исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных и одобрен этическим комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» (протокол № 3 от 23.03.2021 г.).

Выбор крыс в качестве объекта исследования обусловлен тем, что они являются удобным объектом исследования для проведения массовых острых и хронических экспериментов. К настоящему времени в литературе накоплен большой фактический материал о структурно-функциональных изменениях различных органов и систем у этих животных при воздействии факторов разной интенсивности и природы, в том числе и химических.

В экспериментальные группы отбирали животных одинакового возраста, пола, характеризующихся одинаковой двигательной активностью и низким уровнем эмоциональности, которые составляют большинство в популяции, и поэтому у них развивается наиболее типичная реакция на действие различных факторов [85], в том числе и тестируемых химических соединений. Для отбора животных использовали специализированную рабочую станцию, представляющую собой инфракрасный актиметр (IR Actimeter, Pan Lab Harvard Apparatus», Испания) для тестирования по методике «открытое поле» (ОП).

Для введения веществ использовали внутрибрюшинный способ, который является альтернативным внутримышечному, внутривенному и подкожному путям введения и широко применяется при проведении доклинических исследований химических соединений [66]. Внутрибрюшинное введение тестируемых соединений осуществляли с помощью инсулиновых шприцов в область апоневроза, отступив 1 см вниз от области пупочного сращения под углом 30–40 °С к брюшной стенке крысы (рисунок 2.1).

Исследования влияния АСК и ее координационных соединений с металлами начинали с определения острой токсичности и выбора доз тестируемых соединений.

Определение острой токсичности. Острую токсичность АСК и её солей – $ACCo^{2+}$, $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ исследовали согласно [17] на 100 крысах при однократном внутрибрюшинном введении тестируемых соединений в диапазоне доз от 5 до 500 мг/кг для координационных соединений и от 100 до 1000 мг/кг – для АСК.

Выбор доз тестируемых соединений. Эффективность АСК для лечения и профилактики сердечно – сосудистых заболеваний человека установлена для широкого диапазона доз – от 30 – 50 до 1500 мг/сутки [139, 230]. При длительном применении в настоящее время у людей эффективной признана доза АСК 75 – 100 мг/сутки, тогда как при неотложных клинических состояниях, таких как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, показано использование однократной нагрузочной дозы 160 – 325 мг [148]. Применив коэффициенты

формулу пересчета доз для человека и крыс [75], определили, что для крыс массой 200 г профилактической дозе АСК у человека соответствует доза 5 мг/кг, терапевтической – 10 мг/кг, а однократной (нагрузочной) дозе – 20 мг/кг.



Рисунок 2.1 – Техника внутрибрюшинного пути введения крысам тестируемых соединений

С целью реализации поставленных задач были проведены две экспериментальные серии исследований, представленные на рисунке 2.2.

Первая серия исследований направлена на оценку изменений показателей кожной микрогемодинамики (МГД), артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограммы (ЭКГ) животных под влиянием АСК и ее координационных соединений с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца при их однократном введении в дозах 5, 10 и 20 мг/кг. В зависимости от вводимого вещества и его дозы животных группировали по клеткам.

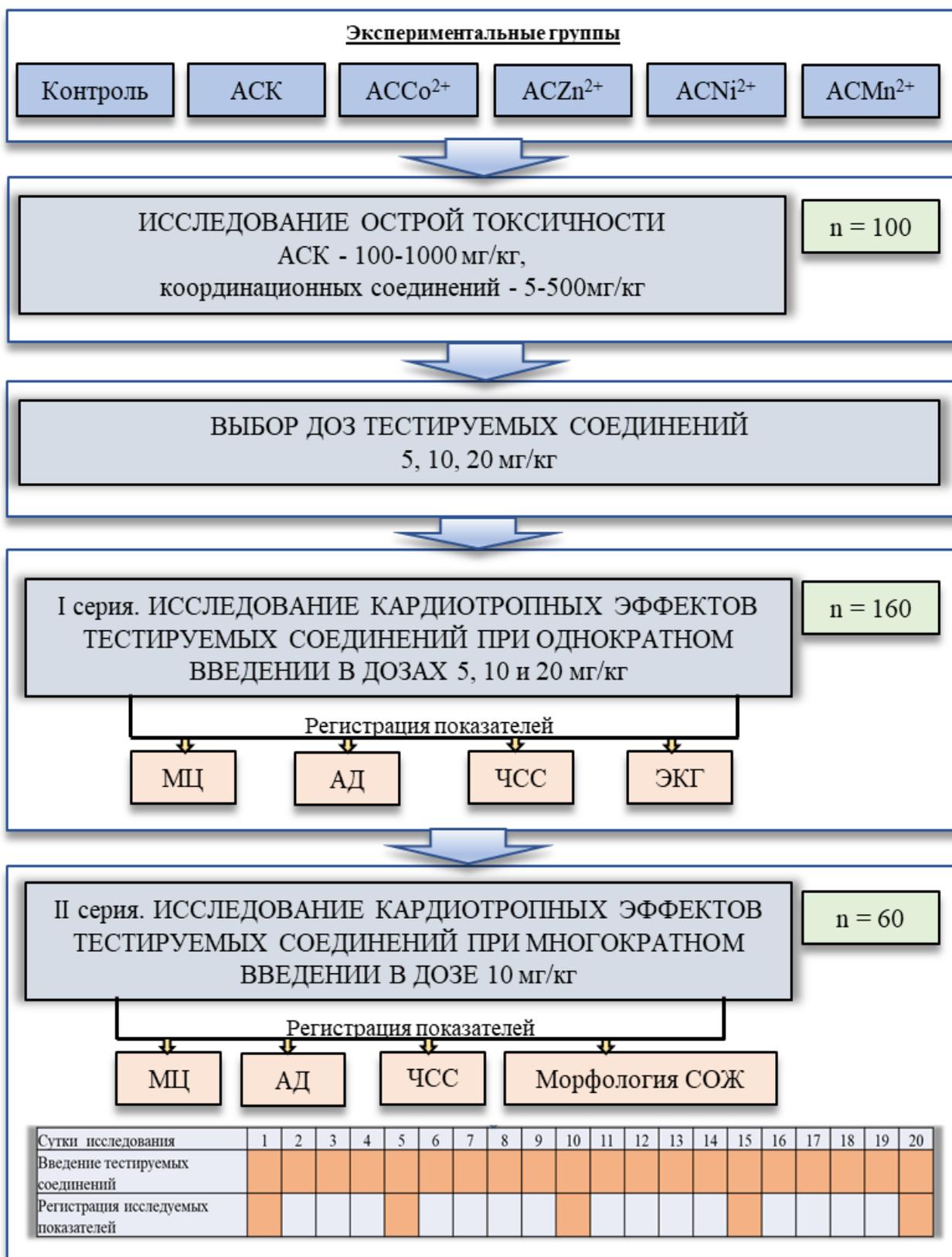


Рисунок 2.2 – Схема проведения экспериментальных исследований

Примечания – ■ - проведение исследований; МЦ - микроциркуляция, АД - артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений, ЭКГ - электрокардиограмма, СОЖ - слизистая оболочка желудка

Для исследования крысы были разделены на 16 групп (по 10 крыс в каждой):

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

2 – 4 группы – животные, которым производились однократные внутрибрюшинные инъекции АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг объем 0,2 мл (n=10);

5 – 7 группы – животные, которым производились однократные внутрибрюшинные инъекции $АСCo^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг объем 0,2 мл (n=10);

8 – 10 группы – животные, которым производились однократные внутрибрюшинные инъекции $АСZn^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, объем 0,2 мл (n=10);

11 – 13 группы – животные, которым производились однократные внутрибрюшинные инъекции $АСNi^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, объем 0,2 мл (n=10);

14 – 16 группы – животные, которым производились однократные внутрибрюшинные инъекции $АСMn^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, объем 0,2 мл (n=10).

Регистрацию исследуемых показателей начинали не ранее, чем через 20 минут после внутрибрюшинного введения соединений в течение последующих 120 минут, так как в процессе абсорбции в кровь АСК превращается в свой основной активный метаболит – салициловую кислоту (САК). Очень быстро (через 10-20 мин.) достигается максимальная концентрация САК в плазме крови, в то время как максимальная концентрация салицилатов достигается намного позже: через 20–120 минут [62].

Эффективная концентрация салициловой кислоты может сохраняться в крови до 12–14 часов, поэтому именно по ее уровню судят о вероятном поступлении ацетилсалициловой кислоты в кровоток [48, 87, 221].

Вторая серия исследований направлена на анализ динамики показателей кожной МГД, АД, ЧСС под влиянием АСК и ее соединений с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг при их многократном введении в течение 20 дней и оценке гисто- и морфометрических показателей слизистой оболочки желудка (СОЖ) после 20-тикратного введения тестируемых

соединений (рисунок 2.2).

Для исследования крысы были разделены на 6 групп (по 10 крыс в каждой):

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

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

3 группа – животные, которым производились многократные внутрибрюшинные инъекции $АСCo^{2+}$ в дозе 10 мг/кг, объем 0,2 мл;

4 группа – животные, которым производились многократные внутрибрюшинные инъекции $АСZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг, объем 0,2 мл;

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

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

Внутрибрюшинные инъекции АСК и ее координационных соединений осуществляли ежедневно в течение 20 дней в одно и то же время суток (с 8.00 до 11.00 часов).

Регистрация исследуемых показателей (МГД, ЧСС, АД) проводилась на 1, 5, 10, 15, 20-е сутки наблюдения через 20 минут после внутрибрюшинного введения тестируемых соединений в течение последующих 120 минут, поскольку, как уже указывалось, именно в этот период наблюдается максимальная концентрация салицилатов в крови [87, 221].

Ограничивали подвижность животного на время записи показателей с помощью пенала (AE1001-R0, НПК «Открытая Наука», Россия) (рисунок 2.3) с целью свести к минимуму внешние помехи.

Гистологические исследования СОЖ проводились на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярная биология» Медицинской академии им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» после ежедневного 20-

тикратного введения тестируемых салицилатов на 21-е сутки эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом с соблюдением правил эвтаназии.

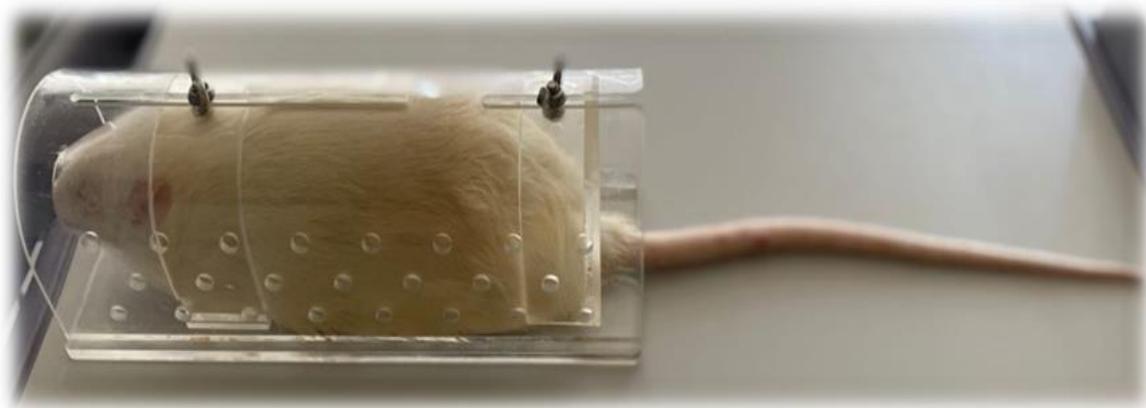


Рисунок 2.3 – Внешний вид пенала-фиксатора для крыс

2.2 Тестируемые координационные соединения ацетилсалициловой кислоты

Хорошо известно, что в процессе метаболизма аспирин гидролизуется до салициловой кислоты, которая является активным биологическим компонентом [148]. Попадая в сложную систему внутренней среды организма, салициловая кислота может взаимодействовать не только с органическими компонентами, но и в комплексообразовании с неорганическими катионами, что может приводить к образованию новых биологически активных форм координированной салициловой кислоты. Следует также отметить, что большинство биологически активных комплексов металлов с салицилатами получают непосредственно из салициловой кислоты. Это неверно воспроизводит возможную химию процесса комплексообразования в клетке при использовании аспирина в качестве предшественника [148].

Тестируемые вещества синтезированы на кафедре общей и неорганической химии ФГАОУ «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» под

руководством проф. Гусева А. Н. (химическая чистота составляла не менее 98,0 %).

Все используемые реагенты и растворители коммерчески доступны и использовались в том виде, в котором они были получены, без дополнительной очистки.

Целевые комплексы были получены в водной среде при взаимодействии эквимольных количеств ацетилсалициловой кислоты ацетата или гидроксида соответствующего металла при температуре 36-40° С. После изотермического упаривания получали комплексы с выходом 43-68 %. Комплексы устойчивы на воздухе и хорошо растворимы в воде.

Чистота и состав полученных комплексов подтверждены методами элементного анализа, масс-спектрометрии с электрораспылением и ионизацией (ESI – MS), FT-IR спектроскопии, XRPD [164].

Элементный анализ С, Н и N выполнен на анализаторе Perkin – Elmer 240 С. Инфракрасные спектры измерены на спектрометре Spectrum Two Perkin Elmer Inc в диапазоне 4000–400 см. Электрораспылительные масс-спектры комплекса измеряли на масс-спектрометре Finnagan TSQ 700 в режиме положительных ионов. Образцы были приготовлены с концентрацией MeOH ~ 2 мг / мл. Масс-спектры получали в диапазоне m/z 50-2000; несколько сканирований были усреднены для получения окончательного спектра.

Учитывая, что для биологических исследований ключевым фактором является чистота объектов, с помощью рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) в Ресурсном центре «Рентгенодифракционные методы исследования» ФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет” было показано отсутствие примесей в полученных кристаллических образцах [164].

По данным элементного анализа комплексы характеризуются соотношением – двухвалентный металл - лиганд 1 : 2.

По данным ИК-спектроскопии ацетильная группа отщепляется, о чем свидетельствует исчезновение интенсивной полосы сложноэфирной группы, которая наблюдалась в свободном лиганде при 1711 см⁻¹.

Для установления строения полученных соединений был выполнен рентгеноструктурный анализ (РСА) для комплексов АСК с металлами. По данным последнего комплексы кобальта и цинка кристаллизуются в моноклинной сингонии и имеют мооядерное строение. Салицилат цинка ранее был получен реакцией салицилата натрия с хлоридом цинка и структурно охарактеризован спектральными и рентгеновскими методами [118, 184] (рисунок 2.4).

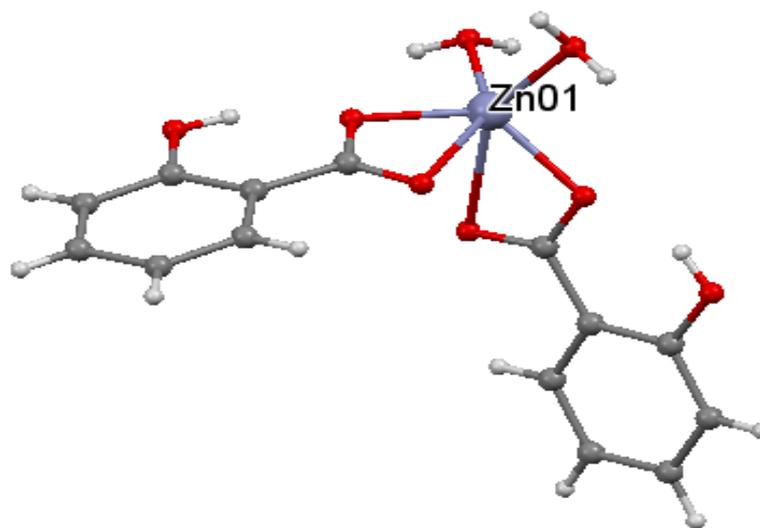


Рисунок 2.4 – Молекулярное строение комплекса цинка по данным рентгеноструктурного анализа [164]

Исследования А.Н. Гусева с соавторами [164] показали, что реакция АСК с ацетатом цинка сопровождается кристаллизацией салицилата цинка. Координационная сфера катиона цинка образована четырьмя атомами кислорода бидантатно-координированных карбоксилатных групп и двумя координированными молекулами воды $[Zn(sal)_2(H_2O)_2]$, расположенными в цисположении (рисунок 2.4). Салицилаты кобальта описаны ранее [138, 183]. Координационная сфера катиона кобальта образована двумя атомами кислорода монодентатно-координированных карбоксилатных групп, расположенных в

аксиальных позициях октаэдра, и четырьмя молекулами воды, занимающими экваториальное положение (рисунок 2.5).

Молекулярная структура никелевого комплекса, по данным рентгенографии, изоструктурна таковой комплекса кобальта.

Комплекс марганца кристаллизуется в моноклинной сингонии с пространственной группой $P 21/c$ и имеет полимерное строение (рисунок 2.6).

Катион $Mn1$ координирован атомами кислорода карбоксилатных групп четырех салицилат анионов и атомами кислорода двух ацетат-анионов. В обоих случаях карбоксилатные группы (ацетат и салицилат-анионов) координированы бидентатно-мостиковым способом, связывая катионы марганца в полимерную цепочку. Четыре места в координационной сфере второго типа катионов марганца занимают атомы кислорода координированных мостиковых ацетат- и салицилат-анионов, а оставшиеся места – координированные молекулы воды.

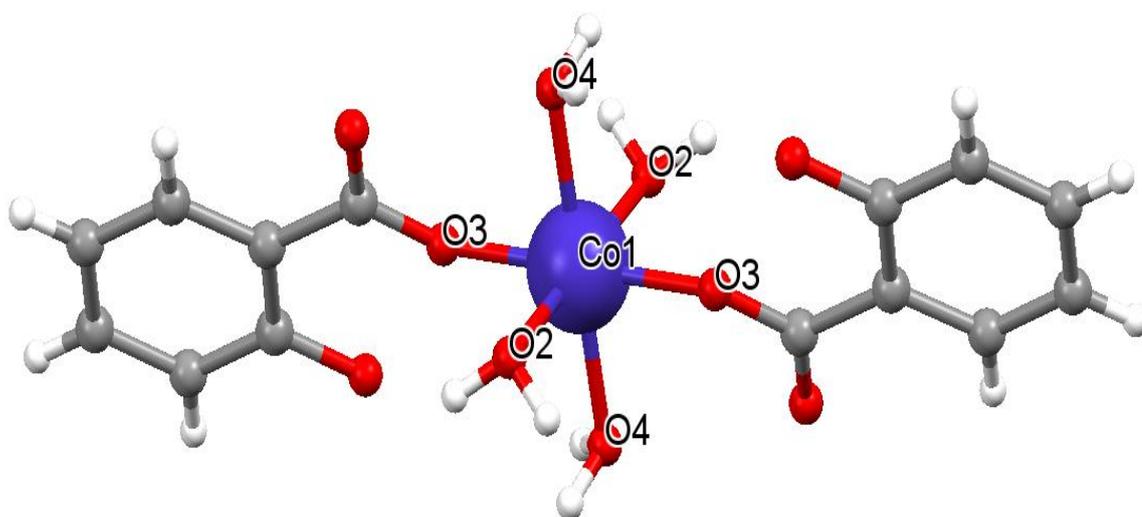


Рисунок 2.5 – Молекулярное строение комплекса кобальта по данным рентгеноструктурного анализа [164]

Учитывая тот факт, что синтезированные комплексы рассматривались как потенциально биологически активные соединения, представлялось актуальным

установить состав комплексов в растворе. С этой целью были записаны ESI-масс-спектры растворов полученных соединений.

В спектрах комплексов цинка, кобальта и никеля наблюдается серия пиков, отвечающих частичной диссоциации комплексов в условиях записи спектра, но наибольшую интенсивность имеют катионы с соотношением металл-лиганд 1 : 2, что указывает на устойчивость комплексов в растворе. Аналогичные результаты дает анализ электропроводности растворов. Комплекс марганца содержит несколько пиков в спектре с различным соотношением металл-лиганд.

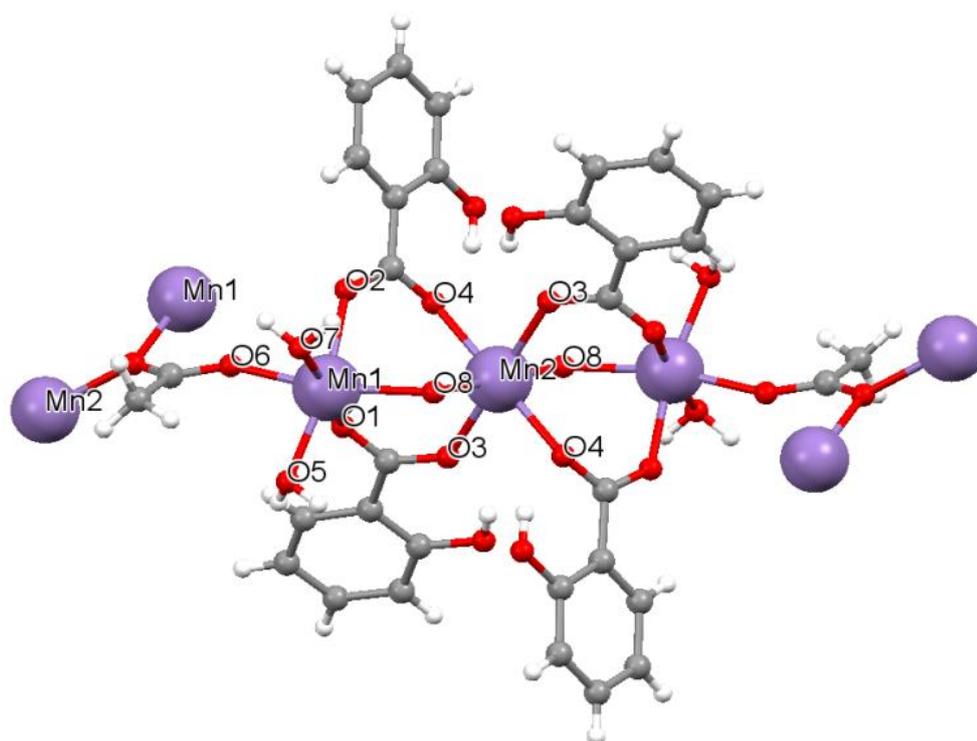


Рисунок 2.6 – Молекулярное строение комплекса марганца по данным рентгеноструктурного анализа [164]

Данные по дифракции рентгеновских лучей на монокристаллах для данных салицилат-комплексов были собраны с использованием дифрактометра Super Nova, оснащенного детектором HyPix-3000 и источником микрофокусного излучения $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) в Ресурсном центре «Рентгенодифракционные

методы исследования» ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Таким образом, проведенный анализ показал, что при взаимодействии АСК с солями марганца, никеля, кобальта и цинка образуются химически чистые, устойчивые комплексы, хорошо растворимые в воде.

2.3 Методика формирования однородных групп животных

Одним из объективных методов, позволяющим выделить индивидуальные различия между животными и сформировать однородные экспериментальные группы, является тестирование по методике «открытого поля» [35] в инфракрасном актиметре (ИК) (IR Actimeter, Pan Lab Harvard Apparatus» Испания).

Показано, что у животных с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения в тесте ОП имеются существенные различия [16, 21].

Для проведения теста использовали специализированную рабочую станцию размером 45 x 45 см с прозрачными полипропиленовыми стенками высотой 20 см, представляющую собой инфракрасный актиметр (IR Actimeter, Pan Lab Harvard Apparatus» Испания) с двумя инфракрасными рамками, выполняющими роль датчиков движений (рисунок 2.7).

Для управления рабочей станцией и сбора данных использовали программное обеспечение Actitrack 2.0 (Pan Lab Harvard Apparatus» Испания), которое позволяет провести анализ траектории движения животного (расстояния, скорости, времени, проведенного в определенных зонах). Для корректного сбора данных необходимо предварительно настроить на компьютере необходимые параметры эксперимента в программе Actitrack 2.7.

Крысу помещали в инфракрасный актиметр и наблюдали за ее поведением в течение 5 минут (рисунок 2.7).

При этом регистрировались следующие поведенческие показатели: вертикальная и горизонтальная двигательная активность (общее количество стоек на задних лапах, отдельно подсчитывалось количество стоек с опорой и без опоры на стенку установки, исследовательская активность (количество обнюхиваний и заглядываний в "норки" на полу установки), груминг (чистка и вылизывание шерсти, почёсывания и количество актов дефекаций (уринаций) [21].

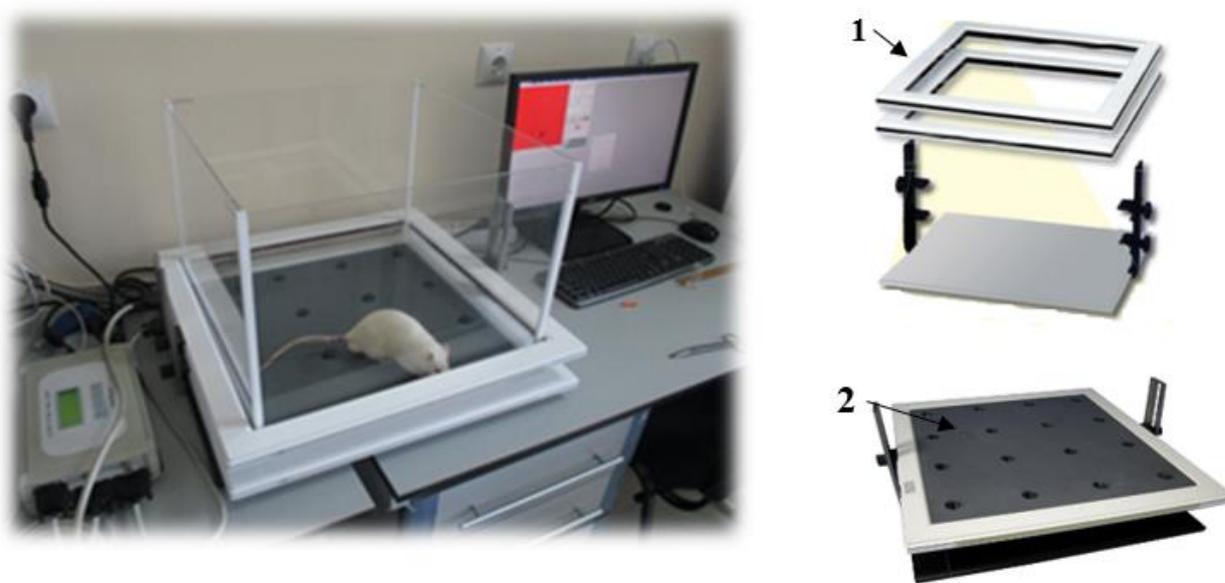


Рисунок 2.7 – Внешний вид установки инфракрасного актиметра (IR Actimeter Pan Lab Harvard Apparatus, Испания) для тестирования по методике «открытое поле»
Примечания – 1 - инфракрасные рамки, выполняющие роль датчиков, 2 - сменный пол с отверстиями.

Для экспериментов были отобраны животные, характеризующиеся средним уровнем двигательной активности и низкой эмоциональностью. Такой отбор связан с тем, что эти животные составляют большинство в популяции, а, следовательно, у них развивается наиболее типичная реакция на внешние воздействия, в том числе тестируемые химические соединения. Остальные группы животных из-за малого числа особей в каждой из них в дальнейшем не подвергались исследованию.

Эксперименты проводили через 2 – 3 недели после предварительного отбора животных и формирования однородных групп.

2.4 Методика оценки острой токсичности координационных соединений ацетилсалициловой кислоты

Оценку острой токсичности тестируемых веществ проводили экспериментальным путем на 100 крысах в соответствии с [17, 63] с последующим применением пробит-логарифмического метода Литчфильда-Уилкоксона [5].

Метод острой токсичности – это процедура, преимущества которой заключаются в воспроизводимости результатов, использовании небольшого количества животных и фиксированных доз соединений, которые распределены по времени приема с целью оценки веществ по степени опасности. В зависимости от смертности животных в среднем необходимо 4-6 этапов.

Подбор групп животных (по 6 – 7 крыс – самцов) для исследования острой токсичности тестируемых соединений осуществляли «случайным методом», в качестве ведущего признака использовали массу тела (разброс по исходной массе между и внутри групп не превышал $\pm 10\%$). Крысы находились в клетках (в течение 5 дней) до начала дозирования комплексных соединений с целью адаптации к лабораторным условиям.

Координационные соединения АСК растворяли в физиологическом растворе и готовили фиксированные дозы (5, 20, 40, 80, 160, 300, 450, 600 мг/кг), которые вводили внутрибрюшинно однократно каждой группе экспериментальных животных в одной из заданных доз в объеме 0,2 мл. Данный вид введения является альтернативным другим путям введения при проведении исследований и довольно часто используется в доклинических и токсикологических исследованиях [66]. Перед введением тестируемых веществ, животных лишали ночью пищи, но не воды.

Для исследования острой токсичности на крысах были протестированы: АСК в дозах 5, 40, 80, 160, 300 мг/кг, АССо²⁺ в дозах 5, 20, 40, 80 мг/кг, АСZn²⁺ в дозах 5, 20, 40, 80, 160, 450 мг/кг, АСNi²⁺ в дозах 5, 40, 80, 160 мг/кг и АСMn²⁺ в дозах 5, 40, 80, 300, 600 мг/кг. Основным критерием окончания тестирования соединения являлось достижение дозы, которая вызывает не менее, чем 50 % гибель экспериментальных животных данной группы (ЛД50).

Наблюдение за животными после введения фиксированных доз тестируемых веществ осуществляли не реже одного раза в течение первых 30 минут после введения дозы тестируемых соединений и в течение последующих 24 часов (с особым вниманием в течение первых 4 часов). В период наблюдений оценивали выживаемость животных, отмечая количество погибших в группах. Все наблюдения регистрировались индивидуально по каждому животному. На основании полученных данных оценивали острую токсичность соединений экспериментальным путем по параметрам ЛД20, ЛД50.

ЛД84 и ЛД100 рассчитывали пробит-логарифмическим методом Литчфильда-Уилкоксона в программе «LD50 0.1» на основе данных о гибели экспериментальных животных в более низких дозах (ЛД50 и ниже). Данная программа предназначена для расчетов значений ЛД84 и ЛД100 методом наименьших квадратов с использованием пробит-анализа [5]. Пробиты определяют на основе экспериментальных данных по таблице преобразования процента частоты гибели особей в пробиты. При пробит-анализе доза ЛД16 соответствует пробите 4, доза ЛД50 – пробите 5, а доза ЛД84 – пробите 6.

Результаты пробит-анализа позволяют в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 (Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности) отнести тестируемые вещества к тому или иному классу опасности: вещества чрезвычайно опасные, высокоопасные, умеренно опасные и малоопасные.

2.5 Метод измерения показателей кожной микрогемодинамики

В настоящее время проблема исследования процессов микроциркуляции (МЦ) крови и их регуляции стала мультидисциплинарной, в решении которой заинтересованы физиология, биофизика, клиническая медицина, так как практически все жизненно важные процессы в человеческом организме напрямую зависят от этой системы [57, 69, 84].

МЦ является важнейшим источником информации о состоянии организма в целом, в которой происходит обмен веществами между кровью и тканями. Структурно-функциональная единица системы кровообращения, включающая артериолы, капилляры и вены [45, 57, 84]. К тому же, в МЦР реализуется его реакция на воздействие факторов внешней и внутренней среды [53, 60, 81]. При этом отклик системы МЦ на действие факторов различной природы может быть различным и до конца еще не исследован.

На сегодняшний день не инвазивное исследование МЦР дает возможность провести оценку огромного числа характеристик, которые определяют функциональное состояние МЦ, что позволяет реализовать персональный подбор определенных схем фармакотерапии и в процессе лечения контролировать эффективность их применения [30, 77, 78].

Сосудистая дисфункция, проявляющаяся в кожном кровообращении, может отражать генерализованную системную сосудистую патологию и основные ее механизмы [50]. Поэтому кожная МЦ является репрезентативной моделью для исследования механизмов не только сосудистых изменений, но и для оценки текущего состояния ССС при доклинических исследованиях различных химических соединений.

В настоящее время методов исследования процессов МЦ существует огромное количество [53]. Поэтому, актуальным является поиск наиболее валидных методик исследования МЦР. Ограниченность применения того или иного метода связана, с одной стороны, жесткими требованиями к неинвазивности исследований, а, с другой – необходимостью получения данных о

тех нарушениях регуляторных механизмов, которые подлежат коррекции. Поэтому наиболее валидным исследованием МЦ является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [29, 31, 53].

Значительным преимуществом метода ЛДФ перед другими методами исследования тканевого кровотока, во-первых, является его возможность провести измерения микрокровотока *in vivo* и бесконтактно, что весьма немаловажно для тестирования МЦ, которая изменяет свои показатели при любой попытке подключения оптоволоконного зонда к капиллярам [24]. Во-вторых, важной особенностью данного метода является возможность получения большого количества параметров измерений, что позволяет проводить мониторинги, в том числе, и при действии факторов химической природы [116, 216].

Для исследования процессов МЦ методом ЛДФ применяется облучение кожного покрова когерентным лазерным излучением с последующей регистрацией интенсивности обратно отраженного излучения от статичных и подвижных структур ткани (рисунок 2.8).

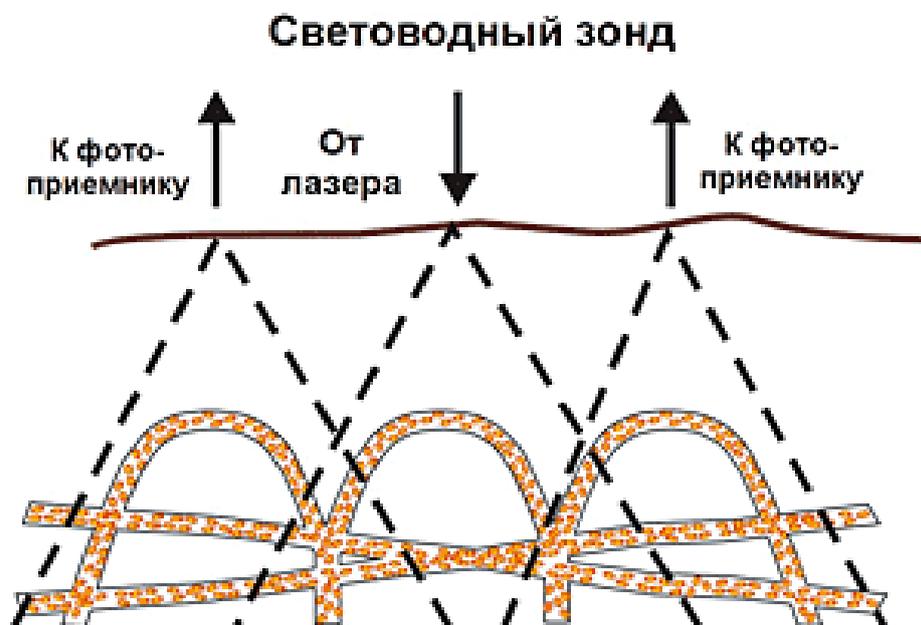


Рисунок 2.8 – Схема зондирования ткани лазерным излучением световодного зонда анализатора Лазма-МЦ [39]

Сначала происходит определение величины отраженного излучения фотометрически. Затем, после аналоговой и цифровой обработки, вычисляется показатель микроциркуляции (ПМ), значение которого является пропорциональным числу и средней скорости эритроцитов в исследуемом объеме. Полученные данные включают информацию об активных и пассивных механизмах регуляции тонуса сосудов. К активным механизмам относятся эндотелиальный, нейрогенный и миогенный, а к пассивным – дыхательный и сердечный колебания кровотока (рисунок 2.9). Образование продольных и поперечных колебаний кровотока с определенными частотами происходит под влиянием перечисленных механизмов (рисунок 2.9) [39].



Рисунок 2.9 – Факторы, определяющие модуляции кровотока [39]

Коротковолновое зондирующее лазерное излучение позволяет обнаруживать от эритроцитов отраженный сигнал самой большой амплитуды из слоя всего около 1 мм, что и отличает этот метод от основанного на эффекте Доплера метода ультразвуковой диагностики. При этом, лазерное излучение, отраженное от статических элементов ткани, не меняет свою частоту, а излучение, которое отражается от динамических частиц, т.е. эритроцитов, характеризуется доплеровским смещением частоты к зондирующему сигналу, что делает возможным определение скорости, с которой движутся эритроциты в

исследуемом объеме ткани [39]. Из-за способности сосудистых стенок поочередно сокращаться и расслабляться, и благодаря существующей пульсовой волне, могут наблюдаться изменения потока эритроцитов в микрососудах [33].

Таким образом, амплитуда сигнала на выходе прибора определяется числом эритроцитов, по-разному количественно распределенных в микрососудах различного диаметра [146, 150]. Однако наиболее существенным является временная изменчивость потока эритроцитов [29].

В исследовании процессов МЦ чрезвычайно важным является выявить особенности состояния и регуляции кровотока в МЦР [33]. Информацию об определенных соотношениях различных механизмов, определяющих состояние МЦ позволяют получить ритмические колебания кровотока и их изменения [29].

Исследование изменений параметров МЦ кожи крыс после введения АСК и ее координационных соединений проводилось при помощи лазерного анализатора кровотока «Лазма МЦ-1» (производство НПП «Лазма», Россия) (рисунок 2.9 – А) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL с источником лазерного излучения, работающим на длине волны 0,8 мкм.

Поскольку метод ЛДФ-метрии является высокочувствительным, то, крыса в процессе записи ЛДФ граммы находилась в пенале (AE1001-R0, НПК «Открытая Наука», Россия) (рисунок 2.3). С помощью тканевого пластыря фиксировали зонд прибора «Лазма-МЦ» перпендикулярно у основания хвоста в горизонтальном положении (рисунок 2.10 – Б).

Запись сигнала проводили после предварительного (в течение 10 – 15 минут) размещения животного на подогреваемую пластину прибора TC 1000 Temperature Controller (температура 28 – 32°C).

Для оценки состояния МЦ крыс в ходе ЛДФ-метрии регистрировали неосцилляторные и осцилляторные параметры тканевого кровотока.

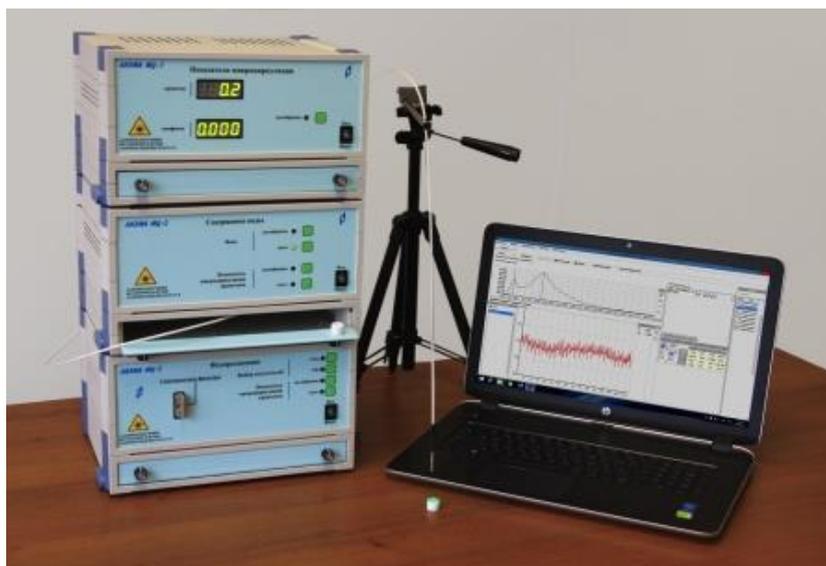
Регистрировали следующие неосцилляторные показатели базального кровотока (рисунок 2.11). Показатель перфузии (ПМ, перф. ед.): [39]

$$\text{ПМ} = N_{\text{эп}} \times V_{\text{ср}}, \quad (2.1)$$

где $N_{эр}$ – количество эритроцитов в зондируемом объеме, $V_{ср}$ – средняя скорость эритроцитов.

ПМ имеет случайный и непостоянный характер. Увеличение или уменьшение показателя ПМ свидетельствует об увеличении или уменьшении перфузии соответственно (рисунок 2.10) [39].

А



Б

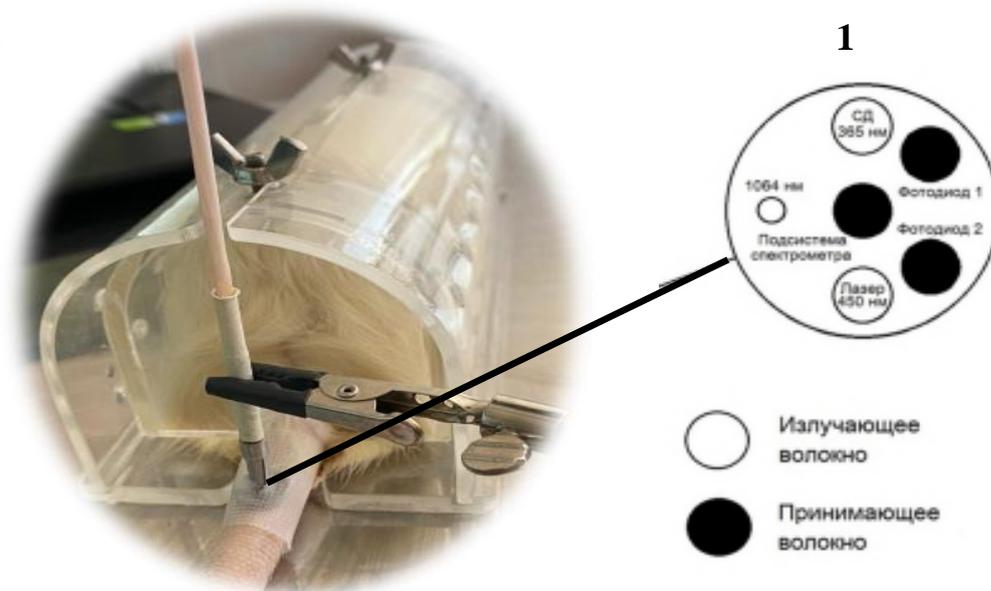


Рисунок 2.10 – Внешний вид лазерного анализатора кровотока Лазма МЦ-1 и его оптоволоконного зонда

Примечания – 1 - головка оптоволоконного зонда в разрезе

Показатель σ («флакс», СКО, перф. ед.) – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения. Этот показатель характеризует величину временной изменчивости МЦ [39]. Чем выше σ , тем большая модуляция кровотока наблюдается в данный момент времени.

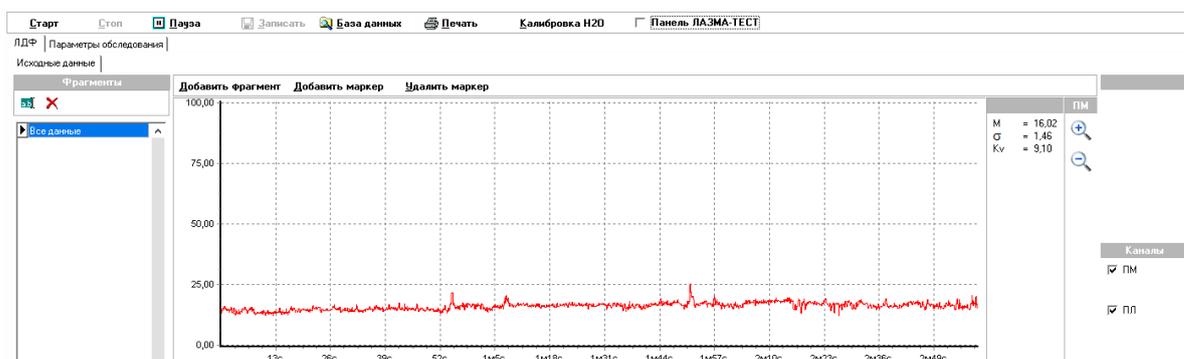


Рисунок 2.11 – Типичная ЛДФ-грамма крысы контрольной группы (неосцилляторные показатели базального кровотока)

Соотношение между перфузией крови и ее флаксом определяется коэффициентом вариации K_v :

$$K_v = \sigma / \text{ПМ} * 100\%, \quad (2.2)$$

где σ – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения, ПМ – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции.

На первом этапе обработки ЛДФ - граммы показатели ПМ, СКО, K_v дают общую оценку состояния МЦР, а вот детальный анализ функционирования МЦ можно провести на втором этапе обработки ЛДФ-грамм при анализе структуры ритмов колебаний кровотока в МЦР [39].

Амплитудно-частотные характеристики осцилляций кожного кровотока у человека приведены в работе [39], однако у крыс имеются определенные особенности частотного диапазона регистрируемых осцилляций [173] (таблица 2.1; рисунок 2.12).

Ввиду разброса колебаний амплитуд ритмов (A), их нормированные характеристики анализировались по формуле [39]:

$$A_{\text{норм}} = A / 3\sigma, \quad (2.3)$$

где A – амплитуда колебаний в любом диапазоне от 0,02 – 2 Гц; σ – среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции.

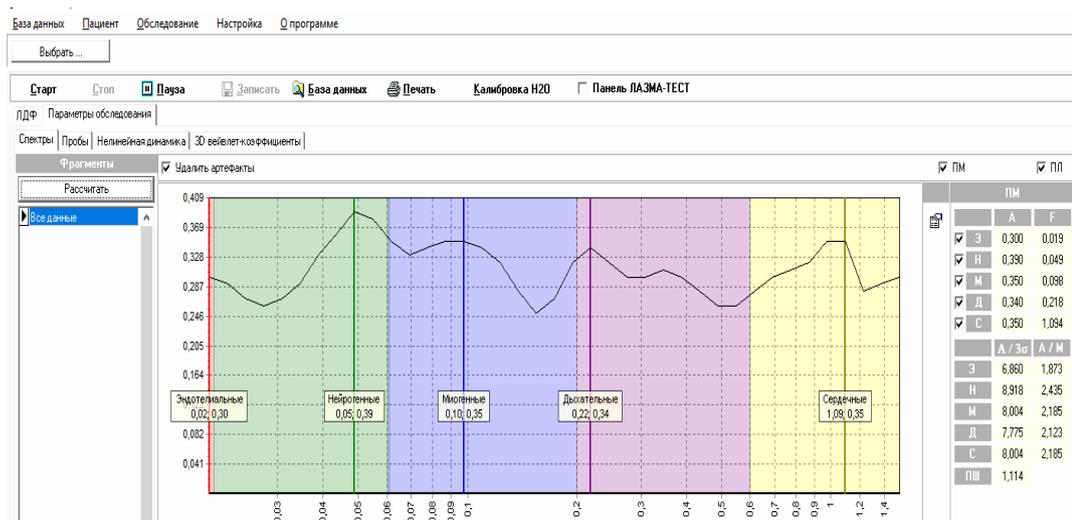


Рисунок 2.12 – Типичная ЛДФ-грамма крысы контрольной группы (осцилляторные показатели базального кровотока)

Использование программы LDF 2.20.0.507WL дает возможность автоматически рассчитывать нормированные амплитуды колебаний кровотока к СКО ($A / \text{СКО}$) для каждого диапазона частот (рисунок 2.12).

Сумму (ΣA_{max}) в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах расценивали как мощность механизмов, обеспечивающих приток крови в микроциркуляторное русло по формуле [39]:

$$\Sigma A_{\text{max}} = A_{\text{Э}} + A_{\text{Н}} + A_{\text{М}} + A_{\text{С}}, \quad (2.4)$$

где $A_{\text{Э}}$ – амплитуды колебаний перфузии в эндотелиальном диапазоне, $A_{\text{Н}}$ – амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне, $A_{\text{М}}$ – амплитуды колебаний перфузии в миогенном диапазоне, $A_{\text{С}}$ – амплитуды колебаний перфузии в пульсовом диапазоне.

Таблица 2.1 – Амплитудно-частотные характеристики осцилляций кожного кровотока по [39, 173]

Механизмы регуляции микрокровотока	Названия основных ритмов колебаний тканевого кровотока	Частотный диапазон у крыс	Физиологическое значение
1	2	3	4
Активные	Эндотелиальные колебания	0,01–0,076 Гц	Обусловлены секреторной активностью эндотелия, а именно выбросом вазодилатора NO.
	Нейрогенные колебания	0,076–0,2 Гц	Связаны с симпатическими адренергическими (в основном терморегуляторными) влияниями на гладкие мышцы артериол и артериолярных участков АВА.
	Миогенные колебания	0,2–0,74 Гц	Обусловлены внутренней активностью прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол.
Пассивные	Дыхательные волны	0,74–2,0 Гц	Связаны как с дыхательной модуляцией веноулярного кровотока, так и с респираторными влияниями на вегетативное обеспечение деятельности сердца.
	Пульсовые волны	2,0–5,0 Гц	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.

Соотношение притока крови к венозному оттоку (С) рассчитывали по формуле [39]:

$$C = \Sigma A_{\max} / A_d, \quad (2.5)$$

где ΣA_{\max} – сумма A_{\max} в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах, A_d – амплитуды колебаний перфузии в дыхательном диапазоне.

Среднее артериальное давление ($A_{d\text{cp.}}$, мм рт. ст.) рассчитывали по формуле [39].

$$A_{d\text{cp.}} = \text{ДАД} + 1/3 (\text{САД} - \text{ДАД}), \quad (2.6)$$

где ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.), САД – систолическое артериальное давление (мм рт. ст.).

Определение компонентов тонуса микрососудов. Применение амплитудно-частотного анализа колебаний кровотока позволило оценить тонус микрососудов [35, 39].

Снижение амплитуды осцилляций сочетается с повышением тонуса и жесткости самой сосудистой стенки и, наоборот, повышение амплитуд является следствием снижения сосудистого тонуса [35, 39].

Так, нейрогенный тонус (НТ) резистивных микрососудов, отображающий активность α -адренорецепторов мембраны ключевых и отчасти сопряженных гладкомышечных клеток (рисунок 2.13) рассчитывали по формуле [39]:

$$\text{НТ} = \sigma * \text{АД}_{\text{ср}} / \text{Ан} * \text{ПМ}, \quad (2.7)$$

где σ – среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции, $\text{АД}_{\text{ср}}$ – среднее артериальное давление, Ан – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне; ПМ – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции.

Миогенный тонус (МТ) метартериол и прекапиллярных сфинктеров определяли следующим образом:

$$\text{МТ} = \sigma * \text{АД}_{\text{ср}} / \text{Ам} * \text{ПМ}, \quad (2.8)$$

где σ – среднее квадратичное отклонение показателя микроциркуляции, $\text{АД}_{\text{ср}}$ – среднее артериальное давление, Ам – наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в миогенном диапазоне, ПМ – показатель микроциркуляции.

Показатель шунтирования (ПШ, усл. ед.), указывающий на относительную долю шунтового кровотока вычислялся по формуле [39]:

$$\text{ПШ} = \text{Ан} / \text{Ам} = \text{МТ} / \text{НТ}, \quad (2.9)$$

где Ан – амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне, Ам – амплитуды колебаний перфузии в миогенном диапазоне МТ – миогенный тонус, НТ – нейрогенный тонус.

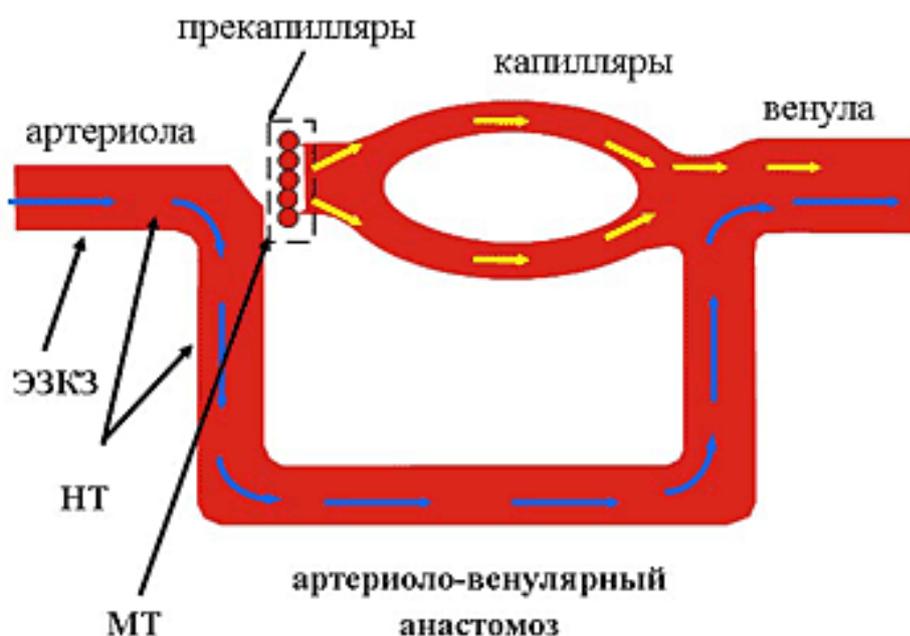


Рисунок 2.13 – Локализация регуляции нейрогенного, миогенного и эндотелиально-зависимого компонентов тонуса [39]

Примечания – МТ - миогенный тонус, НТ - нейрогенный тонус; ЭЗКТ - эндотелий-зависимый компонент тонуса

О величине нутритивного кровотока ($M_{\text{нутр.}}$) судили по формуле [39]:

$$M_{\text{нутр.}} = \text{ПМ} / \text{ПШ}, \quad (2.10)$$

где ПМ – показатель микроциркуляции, ПШ – показатель шунтирования.

Методы расчета показателей объемного кровотока. В данном исследовании проводили расчет следующих показателей объемного кровотока: общий объемный кровоток (ООК, перф. ед./мм рт. ст.), характеризует общий поток крови в микрососудистом русле, и, включающий нутритивный и шунтовой компоненты; объемный нутритивный кровоток (ОНК, перф. ед./мм рт. ст.), характеризующий объемную скорость кровотока именно в нутритивных микрососудах; объемный шунтовой кровоток (ОШК, перф.ед./мм рт. ст.), характеризующий шунтовой кровоток по АВА [40]:

$$\text{ООК} = (\text{ПМ} * A_n * A_c) / (A_{\text{д.ср.}} * \text{СКО}), \quad (2.11)$$

где ПМ – показатель микроциркуляции, A_n – амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне, A_c – амплитуды колебаний перфузии в пульсовом

диапазоне, $АД_{ср.}$ – среднее артериальное давление, СКО – среднее квадратичное отклонение.

$$ОНК = ООК / ПШ, \quad (2.12)$$

где ООК – общий объемный кровоток, ПШ – показатель шунтирования.

$$ОШК = ООК - ОНК, \quad (2.13)$$

где ООК – общий объемный кровоток, ОНК – общий нутритивный кровоток.

2.6 Метод измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений у крыс

Измерение гемодинамических параметров у крыс осуществляли не прямым методом осциллометрии, связанным с анализом пульсаций давления (осцилляций), возникающих в окклюзионной манжете, сжимающей артерию, в режиме компрессии (декомпрессии) воздуха. Этот неинвазивный способ регистрации АД широко используется в экспериментах на крысах, и главное его достоинство — отсутствие хирургических вмешательств, что предоставляет возможность многократных измерений на одном животном в хронических экспериментах. В доступной литературе точность и информативность осциллометрического метода при измерении АД у мелких животных определена, а получаемые данные при этом способе измерения АД у мелких лабораторных животных сопоставимы с таковыми при использовании доплеровского метода [70].

Следовательно, данный метод можно использовать в качестве рутинной процедуры мониторинга гемодинамики у крыс. К наиболее значимым гемодинамическим параметрам работы кровеносной системы относятся величина и динамика изменений артериального давления, частота и характер сердечных сокращений, которые измеряли непрерывно посредством программно-аппаратного комплекса Biopac Systems, Inc. NIBP200A (рисунок 2.14).

Проводили приучение крыс условиям эксперимента в целях минимизации стресса животных. Так, бодрствующее животное в пенале-фиксаторе помещалось в специальную камеру, далее на хвосте располагали манжету, и в таком состоянии крыса проводила приблизительно 15 минут каждый день в течение недели. После приучения крыс к условиям эксперимента приступали к регистрации показателей АД и ЧСС у бодрствующих крыс. Резкие движения и громкие звуки были ограничены насколько это возможно, так как они являлись причиной движения крыс при измерении АД и ЧСС.



Рисунок 2.14 – Внешний вид системы неинвазивного измерения артериального давления и частоты сердечных сокращений у мелких лабораторных животных
Biopac Systems, Inc. NIBP200A

Процедура измерения АД и ЧСС включала в себя расположение животного в пластиковый блок подогрева с установленной температурой 32°C (рисунок 2.15). Такой режим подогрева поддерживался в течение всей процедуры, что позволяет обеспечивать циркуляцию крови в хвосте в нужном объеме и стабилизировать кровоток.

Манжету, которая состоит из основной части, 2 боковых вставок, латексной мембраны и прозрачной трубки длиной 1 метр и диаметром 3 мм для

подключения к основному блоку и предназначена для пережатия сосудов хвоста животного фиксировали на проксимальном конце хвоста крысы (рисунок 2.16).

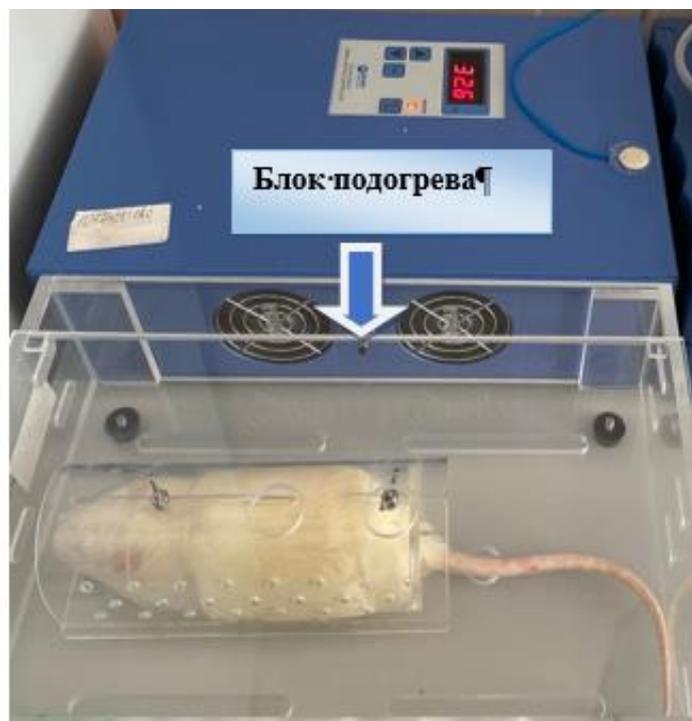


Рисунок 2.15 – Блок подогрева системы неинвазивного измерения кровяного давления и частоты сердечных сокращений у мелких животных Biopac Systems, Inc. NIBP200A

При измерении давления воздух быстро накачивается и медленно стравливается, обеспечивая возможность определения САД (мм рт. ст.) и ДАД (мм рт. ст.), а также ЧСС (ударов в минуту).

Визуализация и обработка данных производилась с использованием программного обеспечения AcqKnowledge (рисунок 2.17).

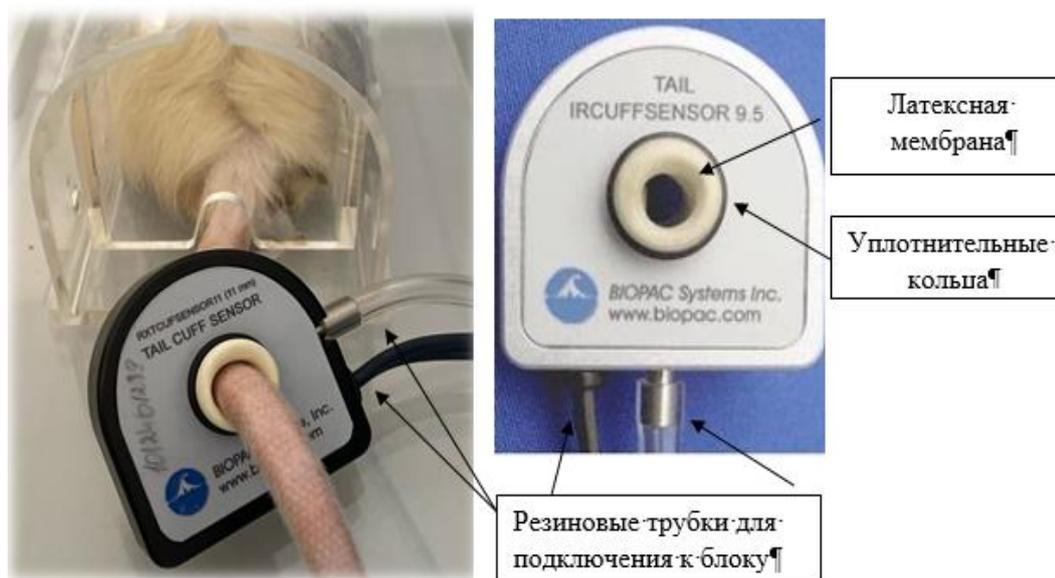


Рисунок 2.16 – Внешний вид хвостовой манжеты системы неинвазивного измерения кровяного давления и частоты сердечных сокращений у мелких животных Biopac Systems, Inc. NIBP200A



Рисунок 2.17 – Пример интерфейса регистрации показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений с помощью программы «AcqKnowledge 4.2 for MP150» у крысы после введения $ACZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг
Примечание – X - момент регистрации систолического артериального давления

Данная программа позволяет быстро просматривать, анализировать, измерять полученные данные, её используют во многих лабораториях по всему миру и на результаты её использования ссылаются в тысячах рецензируемых публикаций.

Важно отметить, что для САД находится момент появления пульсаций, а для ДАД – точка прекращения быстрого нарастания амплитуды пульса при уменьшении давления в манжете (т.е. слева от этой точки амплитуда быстро нарастает, а справа – нарастает уже медленно или иногда немного уменьшается (рисунок 2.17). Во время каждой регистрации параметры ЦГ измерялись по 3–4 раза, а затем рассчитывались их средние арифметические значения. На основании разницы показателей САД и ДАД вычисляли пульсовое артериальное давление (ПАД, мм рт. ст.) [70].

2.7 Метод измерения показателей электрокардиограммы у крыс

Метод ЭКГ позволяет получить представление об интегральных характеристиках деятельности ССС и межсистемных механизмах регуляции, в связи с чем является значимым в экспериментальной физиологии, патофизиологии, клинических и доклинических исследованиях и имеет широкие перспективы, как при оценке эффективности различных лекарственных препаратов, так и фармакологической безопасности и кардиотоксичности новосинтезированных химических соединений [25].

Регистрацию параметров ЭКГ у животных всех групп проводили во II стандартном отведении на компьютерном полиграфе «Віорас МР-150» («Віорас Systems, Inc.», США) (рисунок 2.18) в условиях наркоза с целью минимизации артефактов, искажающих запись ЭКГ [25].

Для анестезии применяли парообразующий анестетик изофлуран, источник кислорода, и наркозный аппарат, который дозирует, подает газонаркотическую смесь и удаляет отработанную. Для дозирования паров анестетика использовали

стандартный фторотановый испаритель, входящий в комплект наркозного аппарата.

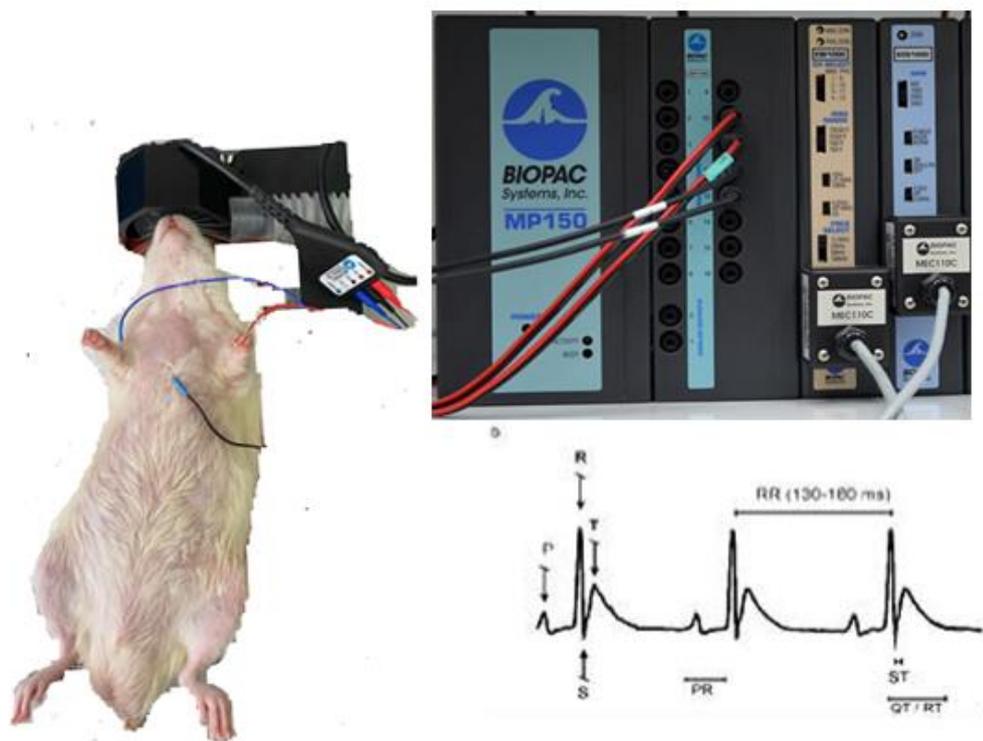


Рисунок 2.18 – Внешний вид системы инвазивного измерения показателей ЭКГ у мелких лабораторных животных Biopac Systems MP-150

Развитие ингаляционной анестезии в работе с мелкими животными имеет большой потенциал. Использование современного парообразующего анестетика позволяет сделать анестезию более надежной, управляемой при регистрации ЭКГ. Ещё одним большим преимуществом ингаляционных анестетиков последнего поколения является их межвидовая универсальность, т. е. они подходят для подавляющего большинства животных [25]

Согласно данным литературы [47], у наркотизированного животного значения, как ЧСС, так и длительности составляющих кардиокомплекса отличаются вариабельностью, что связано с видом применяемой анестезии. Известно, что различные препараты могут привести к вегетативным и сердечным

изменениям различной степени [96]. Большинство исследователей отмечают, что наиболее чувствительным параметром ССС к действию анестетика является ЧСС [96].

Таким образом, поскольку параметры ЭКГ и эффекты тестируемых соединений могут существенно отличаться у наркотизированных и ненаркотизированных животных, целесообразно все исследования проводить с обязательным использованием контрольной группы, что и было осуществлено в данном исследовании.

После внутрибрюшинного введения АСК и тестируемых салицилатов, не ранее чем через 20 минут животное укладывали на столик и закрепляли на конечностях игольчатые электроды (верхние конечности – отводящие электроды, на брюшной полости – заземляющий электрод), после чего, в течение 5 ± 3 мин регистрировали кривую ЭКГ (рисунок 2.19).

Для оценки длительности зубцов ЭКГ у всех животных с помощью программы Acknowledge («Biopac Systems, Inc.», США) вычисляли ЧСС (ударов в минуту) на участке свободном от артефактов длительностью не менее 60 секунд, после чего проводили усреднение данного участка с последующим расчетом длительности комплекса.



Рисунок 2.19 – Пример записи ЭКГ с помощью программы «Acq Knowledge 4.2 for MP150» у животных контрольной группы

В качестве наиболее существенных параметров ЭКГ у крыс выбраны комплекс QRS (с, отражает деполяризацию желудочков) и интервал QT (с, временной промежуток между началом деполяризации миокарда желудочков и

окончанием их реполяризации), которые имеют практическое значение для адекватной интерпретации данных экспериментальных исследований [25].

2.8 Метод проведения гистологического анализа слизистой оболочки желудка крыс

Животных выводили из эксперимента на 21-е сутки эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом с соблюдением правил эвтаназии. Во всех группах (контрольной и экспериментальных) декапитация животных и взятие фрагментов желудка были однотипными. Для извлечения органов применялся пинцет с плоскими браншами (анатомический) (рисунок 2.20).

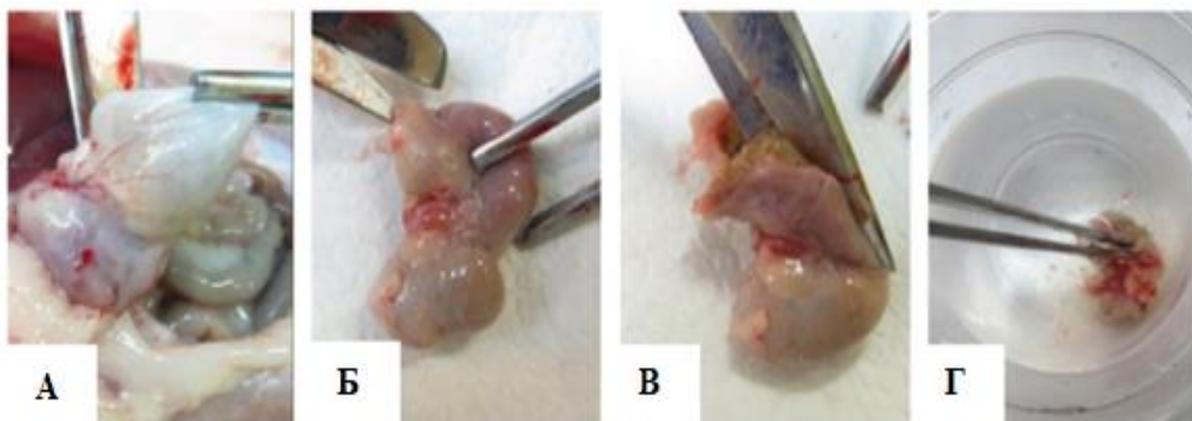


Рисунок 2.20 – Извлечение желудка у крыс для морфологического исследования: А – топографическое расположение органа; Б, В – вскрытие желудка по большой кривизне; Г – промывание желудка в физиологическом растворе

Желудок некоторых лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки, хомяки) имеет две морфологически и функционально разные части. После впадения пищевода в желудок начинается пищеводная часть (*cardiaca*) – безжелезистая, выстланная многослойным плоским эпителием. За ней следует тело желудка (*corpus*) – железистая часть, выстланная однослойным

призматическим железистым эпителием и содержащая желудочные железы. Две эти зоны четко разделены ограничивающим гребнем. Эти отделы содержат разный тип клеток покровного эпителия [216].

Гистологические препараты готовили в соответствии со стандартными методиками. Фиксировали фрагменты пищеводной части (*cardiaca*) и тела (*corpus*) желудка в 10%-м забуференном формалине (pH 7,2) в течение 24 часов. После этого осуществляли дегидратацию и пропитку парафином в микроволновом гистологическом процессоре LOGOS (Mielstone, Италия) (рисунок 2.21-А) с использованием программы, рекомендованной производителем. Пропитанные парафином кусочки органов заливали в блоки, из которых изготавливали полутонкие срезы толщиной 4 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [36]. Для исследования строения СОЖ использовался метод световой микроскопии: микроскоп DM2000 (Leica, Германия) с объективами Plan 10x и Plan 40x; камера DFC295 сканер гистопрепаратов Aperio CS2 (Leica, США) (рисунок 2.21-Б).

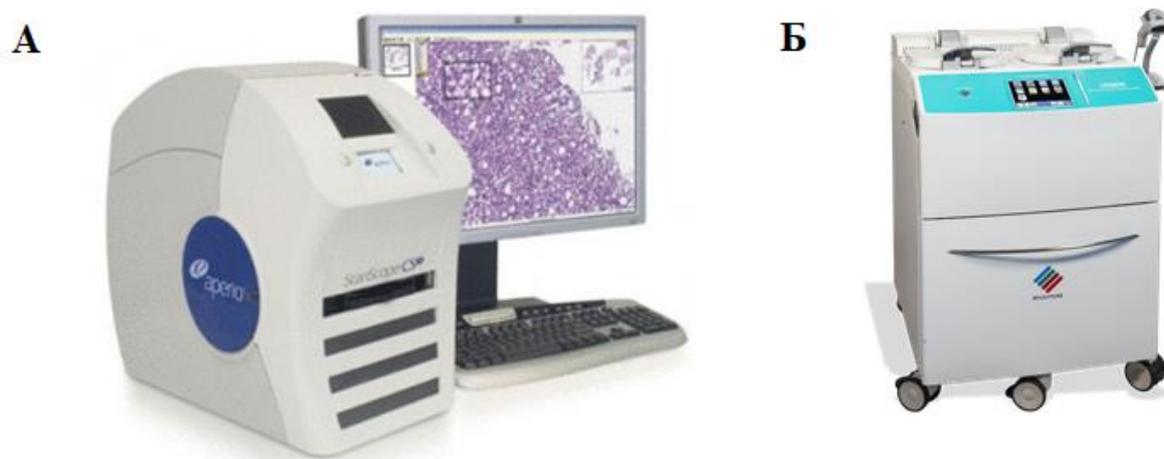
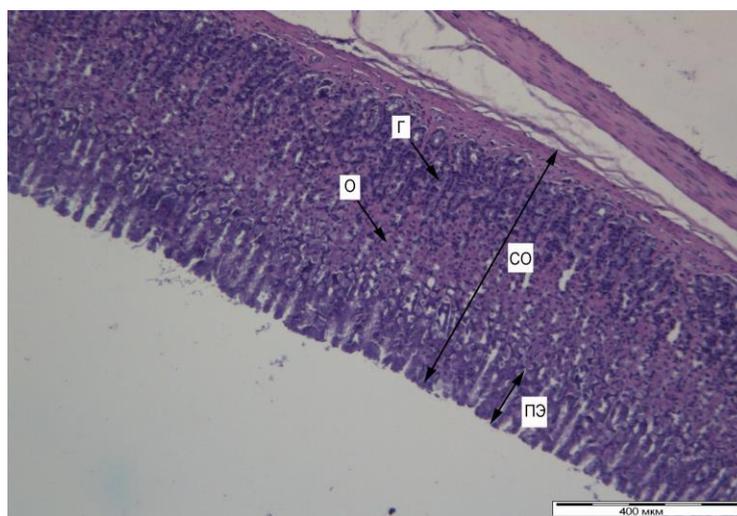


Рисунок 2.21 – Внешний вид микроволнового гистологического процессора LOGOS для гистологической обработки тканей (Mielstone, Италия) (А) и сканера гистопрепаратов Aperio CS2 (Leica, США) (Б)

При морфометрическом исследовании на светооптическом уровне проводили измерение толщины слизистой оболочки пищеводной части желудка (мкм) и плоского эпителия (ПЭ, мкм), слизистой оболочки (СО, мкм) тела желудка и покровного эпителия (ПЭ, мкм), относительной площади, занимаемой капиллярами (% площади), подсчет главных (Г, % площади) и обкладочных клеток (О, % площади) на единицу фундальных желез слизистой оболочки (рисунок 2.22).

А



Б

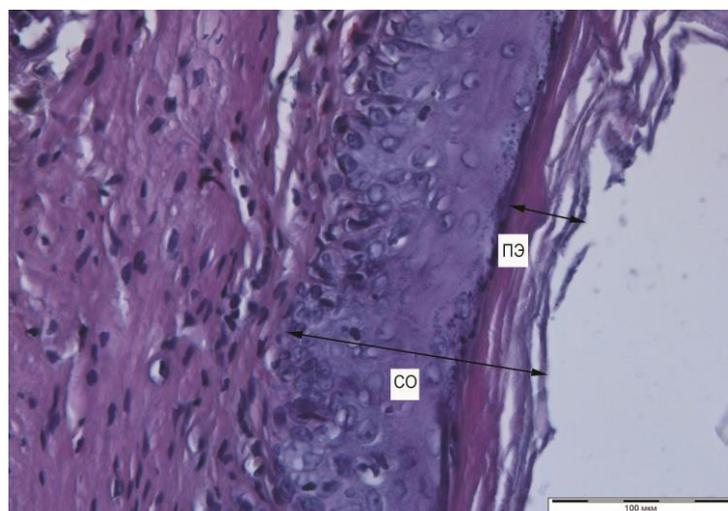


Рисунок 2.22 – Фрагмент тела (А) и пищеводной части (Б) желудка крысы контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 10х и 40х
 Примечания – СО - слизистая оболочка; ПЭ - покровный эпителий; О - обкладочные клетки; Г - главные клетки

Морфометрические характеристики тканевых структур гистологических препаратов получали, используя систему визуального анализа, а также с помощью программы Image J, калибруя измерения по шкале TS-M1 0.01 mm/100 *divstage micrometer* [36]. Данная программа Image J позволяет отображать, редактировать, анализировать и обрабатывать 8, 16 и 32 - битные изображения и является совершенным инструментом обработки массивов изображений при проведении морфометрических исследований.

2.9 Статистическая обработка полученных результатов

Расчеты, статистическая обработка и графическое оформление полученных в работе данных по действия тестируемых соединений проводились с использованием программы Microsoft Excel, программного пакета StatSoft\STATISTICA 8, Acknowledge («Biopac Systems, Inc.», США) и Image J.

Осуществляли проверку распределения данных на нормальность с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение данных у большинства исследуемых групп не соответствовало закону нормального распределения, значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Для корректности сравнения с литературными данными результаты представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки, как принято в справочной литературе [31, 209], относительно используемых нами показателей ССС.

Значения показателей в процентах рассчитаны относительно значений контрольной группы (приняты за 100 %).

Для анализа эффективности биологического действия соединений АСК с металлами по сравнению с молекулой предшественницей (АСК) проводился расчет коэффициента эффективности (КЭ) по формуле:

$$\text{КЭ} = (\text{АС}_{\text{мет.}} - \text{АСК}) / \text{АСК}, \quad (2.14)$$

где $AC_{мет.}$ – значения показателей, зарегистрированные у животных при введении салицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} (средние значения измерений в каждой экспериментальной группе); АСК – средние значения показателей, зарегистрированные у животных при введении ацетилсалициловой кислоты.

КЭ равен нулю, если эффективность тестируемого соединения ($AC_{мет.}$) в отношении регистрируемого показателя соответствует таковой для АСК в той же дозе; имеет положительное значение, если значение регистрируемого показателя тестируемого соединения ($AC_{мет.}$) превосходит значение такового при введении АСК в той же дозе; имеет отрицательное значение, если значение регистрируемого показателя тестируемого соединения ($AC_{мет.}$) меньше, чем значение данного показателя при введении АСК в той же дозе.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ острой токсичности тестируемых соединений

Результаты острой токсичности тестируемых соединений после однократного внутрибрюшинного введения крысам приведены в таблице 3.1

Таблица 3.1 – Острая токсичность тестируемых соединений после однократного внутрибрюшинного введения крысам

Вещество	ЛД 20	ЛД 50	ЛД 100
АСК	500 мг/кг	910 мг/кг	1530 мг/кг
АССо ²⁺	30 мг/кг	70 мг/кг	130 мг/кг
АСZn ²⁺	230 мг/кг	445 мг/кг	775 мг/кг
АСNi ²⁺	30 мг/кг	100 мг/кг	250 мг/кг
АСMn ²⁺	380 мг/кг	675 мг/кг	750 мг/кг

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

3.2 Изменение показателей тканевой микрогемодинамики под влиянием координационных соединений ацетилсалициловой кислоты с металлами

У животных контрольной группы значения исследуемых показателей МЦР представлены в таблицах 3.2 и 3.4 и согласуются с результатами других экспериментальных исследований [177].

3.2.1 Изменение показателей тканевой микрогемодинамики под влиянием однократного введения координационных соединений ацетилсалициловой кислоты с металлами в дозах 5, 10 и 20 мг/кг

Изменение осцилляторных показателей ЛДФ-граммы животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 5 мг/кг.

Изменение амплитуд эндотелиальных колебаний (Аэ). Под влиянием АСК в дозе 5 мг/кг зарегистрировано увеличение Аэ на 42,04 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям в контрольной группе животных (таблица 3.2; рисунок 3.1). Инъекция $АССо^{2+}$, аналогично с АСК, также привела к увеличению Аэ на 96,87 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе (таблица 3.2, рисунок 3.1). Необходимо отметить, что рост Аэ у животных после введения им $АССо^{2+}$ был выражен на 54,82 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении крысам АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ (рисунок 3.2). Аналогичные изменения этого показателя зарегистрированы и при введении $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$: увеличение Аэ на 84,09 % ($p \leq 0,05$), 68,18 % ($p \leq 0,05$) и 26,13 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям контрольной группы животных (таблица 3.2; рисунок 3.1). При этом статистически значимых различий между значениями этого показателя у животных, которым вводили $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ относительно значений у животных, получавших АСК не наблюдалось (таблица 3.2; рисунок 3.1).

Изменение амплитуды нейрогенных колебаний (Ан). При введении АСК в дозе 5 мг/кг отмечалось увеличение Ан на 42,07 % ($p \leq 0,05$) относительно значений исследуемого показателя у животных контрольной группы (таблица 3.2; рисунок 3.1). Аналогичные изменения Ан наблюдались и при введении животным $АССо^{2+}$ и $АСZn^{2+}$: увеличение Ан на 59,01, % ($p \leq 0,05$) и 35,51 % ($p \leq 0,05$) относительно значений данного показателя в контрольной группе (таблица 3.2, рисунок 3.1). Напротив, введение животным $АСNi^{2+}$ привело к тенденции, а $АСMn^{2+}$ к снижению Ан ($p \geq 0,05$) по отношению к значениям в контроле (таблица 3.2, рисунок 3.1).

Изменение амплитуд миогенных колебаний (Ам). Введение $АССо^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ животным в дозе 5 мг/кг привело к статистически значимому увеличению Ам на 24,74 % ($p \leq 0,05$) и 27,55 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе (рисунок 3.1).

Таблица 3.2 – Осцилляторные показатели кожной микроциркуляции крыс при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($АССо^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$)

Группа/ Доза/ Номер		Осцилляторные показатели				
		Аэ, перф. ед.	Ан, перф. ед..	Ам, перф. ед.	Ад, перф. ед.	Ас, перф. ед.
1		2	3	4	5	6
Контроль (1)		3,52±0,25	3,66±0,26	3,92±0,57	4,38±0,26	4,28±0,26
АСК	5 мг/кг (2)	5,00±0,26 $p_1 \leq 0,05$	5,20±0,40 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	5,00±0,35 $p_3 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	6,05±0,32 $p_1 \leq 0,05$	4,89±0,48 $p_4 \leq 0,05$
	10 мг/кг (3)	4,76±0,36 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	5,12±0,42 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	4,84 ±0,29 $p_2 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	7,78±0,48 $p_1 \leq 0,05$	5,92±0,70 $p_1 \leq 0,05$
	20 мг/кг (4)	6,56±0,38 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	6,54±0,36 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	6,66±0,23 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	7,42±0,41 $p_1 \leq 0,05$	7,18±0,63 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$
$АССо^{2+}$	5 мг/кг (5)	6,93±0,30 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	5,82±0,32 $p_1 \leq 0,05$	4,89±0,20 $p_1 \leq 0,05$ $p_6 \leq 0,05$	5,68±0,26 $p_1 \leq 0,05$	5,63±0,24 $p_1 \leq 0,05$
	10 мг/кг (6)	5,92±0,24 $p_1 \leq 0,05$	5,89±0,15 $p_1 \leq 0,05$	6,52±0,27 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	9,32±0,48 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	7,12±0,19 $p_1 \leq 0,05$
	20 мг/кг (7)	7,90±0,39 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$ $p_6 \leq 0,05$	7,87±0,31 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$ $p_5 \leq 0,05$ $p_6 \leq 0,05$	6,87 ±0,29 $p_1 \leq 0,05$ $p_5 \leq 0,05$	8,99±0,37 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	7,14±0,28 $p_1 \leq 0,05$ $p_5 \leq 0,05$

Продолжение таблицы 3.2

1		2	3	4	5	6
ACZn ²⁺	5 мг/кг (8)	6,48±0,29 p ₁ ≤0,05 p ₁₀ ≤0,05	4,96 ±0,37 p ₁ ≤0,05 p ₁₀ ≤0,05	5,00±0,38 p ₁ ≤0,05 p ₁₀ ≤0,05	5,62±0,50 p ₁ ≤0,05 p ₁₀ ≤0,05	6,03±0,31 p ₁ ≤0,05 p ₁₀ ≤0,05
	10 мг/кг (9)	5,00±0,39 p ₁ ≤0,05	5,63±0,47 p ₁ ≤0,05	5,12±0,36 p ₁ ≤0,05	8,12±0,40 p ₁ ≤0,05	6,00±0,42 p ₁ ≤0,05
	20 мг/кг (10)	2,98±0,74 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₉ ≤0,05	2,88±0,42 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₉ ≤0,05	3,53±0,40 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₉ ≤0,05	3,88±0,79 p ₄ ≤0,05 p ₉ ≤0,05	3,60±0,78 p ₄ ≤0,05 p ₉ ≤0,05
ACMn ²⁺	5 мг/кг (11)	5,92±0,23 p ₁ ≤0,05 p ₁₃ ≤0,05	3,15±0,13 p ₁₂ ≤0,05	3,61±0,29	4,37±0,25 p ₂ ≤0,05 p ₁₂ ≤0,05 p ₁₃ ≤0,05	4,96±0,22
	10 мг/кг (12)	6,62±0,27 p ₁ ≤0,05 p ₃ ≤0,05 p ₁₃ ≤0,05	4,02±0,24 p ₁₁ ≤0,05	3,27±0,13	3,25±0,14 p ₁ ≤0,05 p ₃ ≤0,05 p ₁₁ ≤0,05	3,54±0,25
	20 мг/кг (13)	2,92±0,37 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₇ ≤0,05	2,70±0,33 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₇ ≤0,05 p ₁₂ ≤0,05	3,20±0,55 p ₄ ≤0,05 p ₇ ≤0,05	2,56±0,50 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₇ ≤0,05	2,70±0,38 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₇ ≤0,05 p ₁₁ ≤0,05 p ₁₂ ≤0,05
ACNi ²⁺	5 мг/кг (14)	4,44±0,39 p ₁ ≤0,05	4,21±0,43	3,88±0,26	3,82±0,33	4,86±0,22
	10 мг/кг (15)	4,00±0,31 p ₁₂ ≤0,05 p ₁₄ ≤0,05 p ₁₆ ≤0,05	4,08±0,30	4,05±0,32	4,96±0,39 p ₃ ≤0,05 p ₁₆ ≤0,05	4,45±0,34 p ₁₆ ≤0,05
	20 мг/кг (16)	3,38 ±0,35 p ₄ ≤0,05 p ₇ ≤0,05 p ₁₄ ≤0,05 p ₁₅ ≤0,05	3,05 ±0,45 p ₄ ≤0,05 p ₇ ≤0,05 p ₁₄ ≤0,05 p ₁₅ ≤0,05	3,50±0,78 p ₄ ≤0,05 p ₇ ≤0,05	3,18±0,39 p ₄ ≤0,05 p ₇ ≤0,05 p ₁₄ ≤0,05 p ₁₅ ≤0,05 p ₁₆ ≤0,05	2,95±0,47 p ₄ ≤0,05 p ₇ ≤0,05 p ₁₄ ≤0,05 p ₁₅ ≤0,05
Примечания – p ₁₋₁₆ - уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни; Аэ - амплитуды эндотелиальных колебаний, Ан - амплитуды нейрогенных колебаний, Ам - амплитуды миогенных колебаний, Ад - амплитуды дыхательных колебаний, Ас - амплитуды пульсовых колебаний, перф.ед. - перфузионная единица						

После введения АСК, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ значения показателя Ам приблизились к таковым в контрольной группе, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

Изменение амплитуды пульсовых колебаний (Ас). При введении животным АСК в дозе 5 мг/кг не было отмечено статистически значимых ($p \geq 0,05$) изменений Ас относительно значений в контрольной группе крыс (таблица 3.2, рисунок 3.1).

Статистически значимый рост Ас на 31,54 % ($p \leq 0,05$) и 40,88 % ($p \leq 0,05$) зарегистрирован после введения $АССo^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ относительно значений этого показателя в контрольной группе крыс (рисунок 3.1).

При этом достоверных различий Ас не выявлено при введении $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг, наблюдалась лишь тенденция к увеличению этого показателя ($p \geq 0,05$) (таблица 3.2, рисунок 3.1).

Изменение амплитуды дыхательных колебаний (Ад). При введении АСК, $АССo^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг было зарегистрировано достоверное увеличение Ад на 38,12 % ($p \leq 0,05$), 29,68 % ($p \leq 0,05$) и 28,31 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этого показателя в контроле (рисунок 3.1). Достоверных изменений Ад при введении $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ относительно значений в контроле не происходило ($p \geq 0,05$). По сравнению с АСК, при введении крысам $АСMn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг Ад была меньше на 27,76 % ($p \leq 0,05$), чем при введении АСК, что отражено в отрицательных значениях КЭ (рисунок 3.2).

Изменение соотношения притока и оттока крови в микроциркуляторное русло. Введение животным АСК в дозе 5 мг/кг привело к статистически значимому увеличению мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР (ΣA_{max}) на 25,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе крыс (таблица 3.5). Увеличение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР отмечено у 3-ей ($АССo^{2+}$, на 51,20 %; $p \leq 0,05$) и 4-ей ($АСZn^{2+}$, на 45,67 %; $p \leq 0,05$) групп по отношению к значениям в контрольной группе.

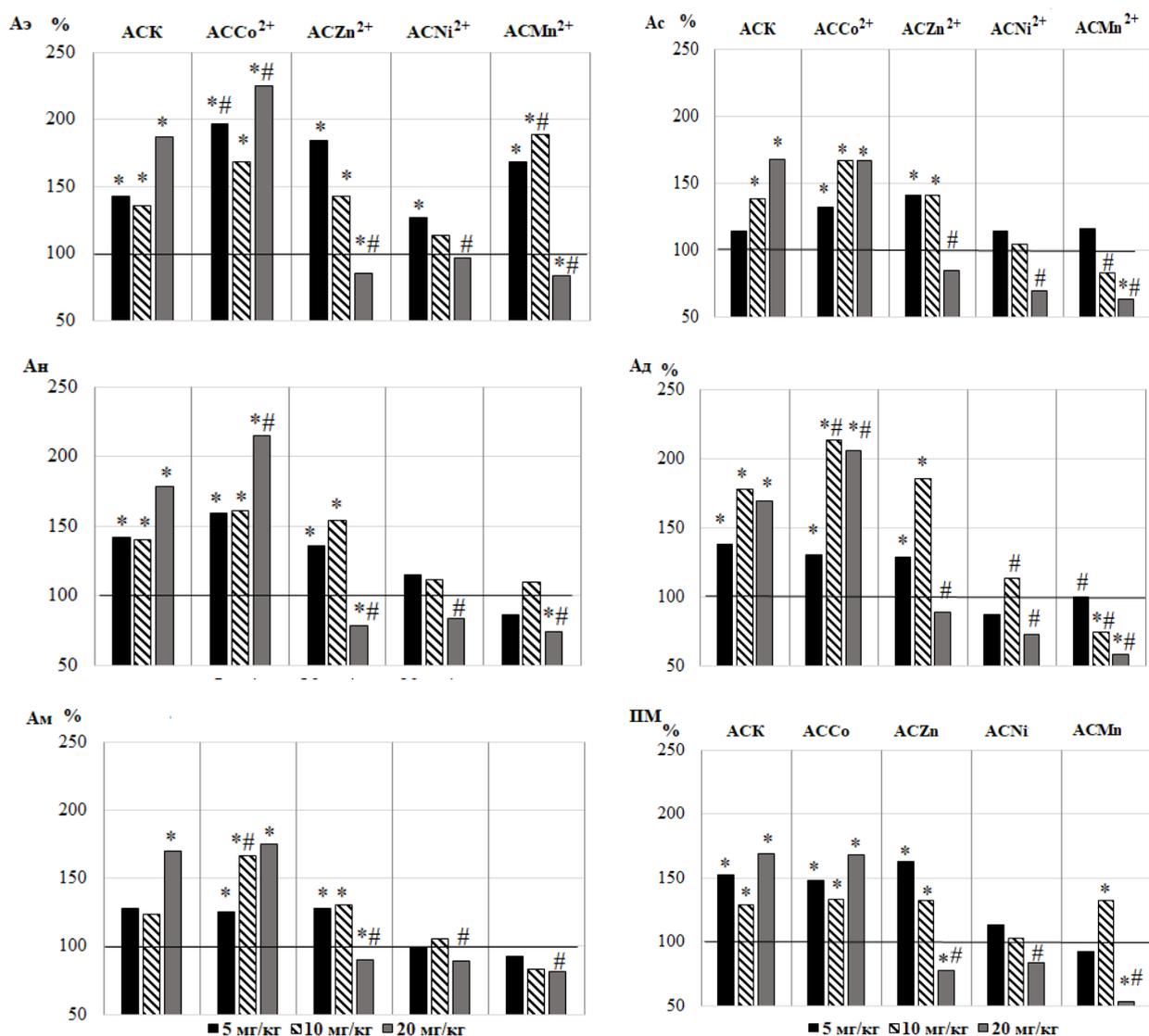


Рисунок 3.1 – Изменение амплитуд эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам), пульсовых (Ас), дыхательных (Ад) ритмов и показателя микроциркуляции (ПМ) у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%)

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

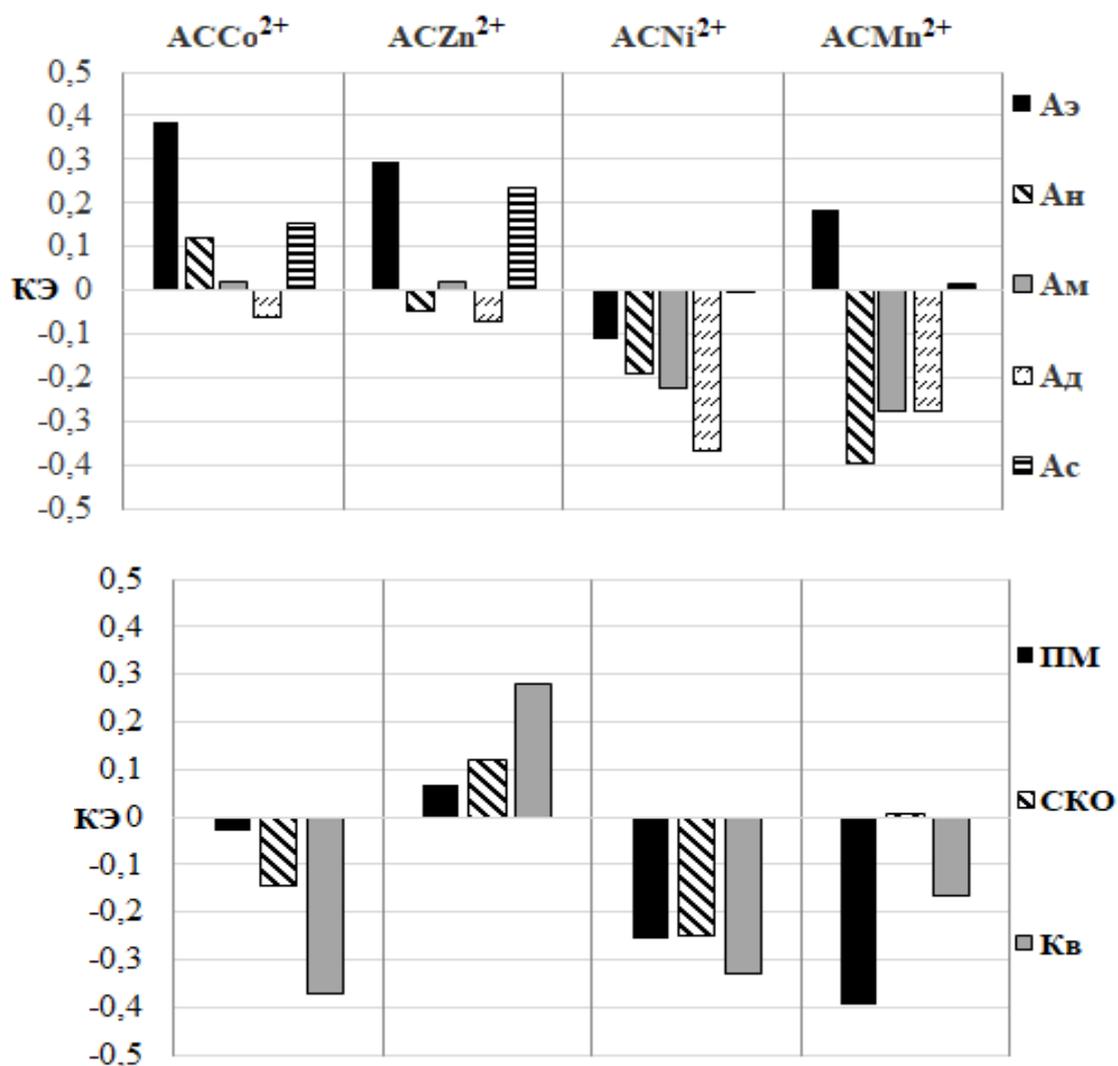


Рисунок 3.2 – Коэффициенты эффективности (КЭ) показателей кожной микрогемодинамики у животных при введении салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) относительно значений этих показателей у животных при введении АСК в дозе 5 мг/кг

Статистически значимых изменений мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР при введении животным $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ в исследуемой дозе, не наблюдалось ($p \geq 0,05$).

После введения $ACCo^{2+}$ и $ACZn^{2+}$ происходило увеличение $\Sigma A_{\text{тах}}$ на фоне достоверного повышения *соотношения притока крови к венозному оттоку* ($\Sigma A / A_{\text{д}}$) на 20,56 % ($p \leq 0,05$) и 16,16 % ($p \leq 0,05$) относительно значений у

животных, получавших АСК (таблица 3.3). Следует отметить, что противоположные изменения произошли после введение животным $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$: отсутствие статистически значимых изменений $\Sigma A/Ad$ относительно значений в контроле ($p \geq 0,05$; таблица 3.3), однако $АСNi^{2+}$ вызвал повышения $\Sigma A/Ad$ на 50,13 % ($p \leq 0,05$) относительно значений у животных, получавших АСК (таблица 3.3).

Изменение неосцилляторных показателей ЛДФ-граммы животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 5 мг/кг.

Изменение показателя микроциркуляции (ПМ). Увеличение ПМ на 52,40 % ($p \leq 0,05$), 47,60 % ($p \leq 0,05$) и 62,40 % ($p \leq 0,05$) отмечено при действии АСК, $АСCo^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг соответственно относительно значений в контроле (таблица 3.4, рисунок 3.1). При введении животным $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг статистически значимых изменений ПМ относительно к значениям ПМ в контрольной группе не наблюдалось ($p \geq 0,05$) (таблица 3.4, рисунок 3.1).

Изменение уровня флакса (СКО). При введении АСК, $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг СКО был сопоставим с таковым значением этого показателя в контрольной группе животных ($p \geq 0,05$) (таблица 3.4). Следует отметить, что при введении $АСCo^{2+}$ отмечено статистически значимое уменьшение СКО на 19,60% ($p \leq 0,05$) относительно значений контрольной группы животных (таблица 3.4, рисунок 3.1).

Изменение коэффициент вариации (Кв, %). При введении $АСCo^{2+}$ в дозе 5 мг/кг отмечено снижение Кв на 29,39% ($p \leq 0,05$), а при АСК, $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ Кв был сопоставим с таковым в контрольной группе животных ($p \geq 0,05$). При этом после введения крысам $АСCo^{2+}$ и $АСNi^{2+}$ в дозе 5 мг/кг значения показателя Кв снизились на 37,19 % ($p \leq 0,05$) и 32,90 % ($p \leq 0,05$), а при $АСZn^{2+}$ напротив увеличились на 27,77 % ($p \leq 0,05$) относительно значений у животных после введения АСК (таблица 3.4, рисунок 3.1).

Таблица 3.3 – Сумма A_{max} в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах (ΣA_{max}), соотношение притока крови к венозному оттоку ($\Sigma A/A_d$) при введении ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца

Группа	Доза/ Номер группы	ΣA_{max}	$\Sigma A/A_d$
1	2	3	4
Контроль	(1)	15,38±1,16	3,74±0,60
АСК	5 мг/кг (2)	19,30±0,49 $p_1 \leq 0,05$	3,4±1,19
	10 мг/кг (3)	18,55±1,04	2,63±0,15
	20 мг/кг (4)	26,94± 1,82 $p_1 \leq 0,05$	3,66±0,36
АСCo ²⁺	5 мг/кг (5)	23,27±0,31 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	5,00±0,7 $p_2 \leq 0,05$
	10 мг/кг (6)	21,33±0,64 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	2,73±0,32
	20 мг/кг (7)	29,79±0,73 $p_1 \leq 0,05$	3,31±0,26 $p_1 \leq 0,05$
АСZn ²⁺	5 мг/кг (8)	22,42±0,30 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	6,00±0,28 $p_2 \leq 0,05$
	10 мг/кг (9)	21,33±0,26 $p_1 \leq 0,05$	2,73±0,30
	20 мг/кг (10)	11,68±0,99 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	3,94±0,67
АСMn ²⁺	5 мг/кг (11)	16,81±0,47	3,24±0,56
	10 мг/кг (12)	14,51±1,72	5,58±0,17 $p_2 \leq 0,05$
	20 мг/кг (13)	11,52±0,95 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	4,79±0,72 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$
АСNi ²⁺	5 мг/кг (14)	17,36±0,31	5,6±0,21 $p_2 \leq 0,05$
	10 мг/кг (15)	16,86±0,37	5,2±0,55 $p_2 \leq 0,05$
	20 мг/кг (16)	12,73±1,23 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	3,87±0,31
Примечания – те же, что в табл. 3.2			

Таблица 3.4 – Неосцилляторные показатели кожной микроциркуляции животных при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($АСCo^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$)

Группа/ Доза /Номер		Неосцилляторные показатели		
		ПМ, перф. ед.	СКО, перф. ед.	Кв, %
1		2	3	4
Контроль (1)		5,00±0,14	2,04±0,36	31,06±0,99
АСК	5 мг/кг (2)	7,62±0,41 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	1,92±0,52	34,92±1,87
	10 мг/кг (3)	6,45±0,52 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	1,90±0,53 $p_4 \leq 0,05$	26,94±1,19
	20 мг/кг (4)	8,44 ±0,27 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	2,76±0,33 $p_3 \leq 0,05$	32,48±1,21
АСCo ²⁺	5 мг/кг (5)	7,38±0,22 $p_1 \leq 0,05$	1,64±0,54 $p_1 \leq 0,05$	21,93±1,94 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$
	10 мг/кг (6)	6,65±0,33 $p_1 \leq 0,05$ $p_7 \leq 0,05$	1,67±0,61	28,18±1,67 $p_1 \leq 0,05$
	20 мг/кг (7)	8,37±0,28 $p_1 \leq 0,05$	1,83±0,57	28,36±1,45
АСZn ²⁺	5 мг/кг (8)	8,12±0,13 $p_1 \leq 0,05$ $p_{10} \leq 0,05$	2,15±0,26 $p_5 \leq 0,05$ $p_{10} \leq 0,05$	44,62±0,92 $p_2 \leq 0,05$ $p_5 \leq 0,05$ $p_{10} \leq 0,05$
	10 мг/кг (9)	6,59±0,39 $p_1 \leq 0,05$	2,21 ±0,56 $p_6 \leq 0,05$	35,41±2,29 $p_6 \leq 0,05$
	20 мг/кг (10)	3,88±0,39 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$ $p_7 \leq 0,05$ $p_8 \leq 0,05$	1,53±0,71 $p_8 \leq 0,05$	23,23±2,02 $p_4 \leq 0,05$

Продолжение таблицы 3.4

1		2	3	4
АСNi ²⁺	5 мг/кг (11)	5,66±0,39 p ₂ ≤0,05	1,44±0,24	23,43±3,31 p ₂ ≤0,05
	10 мг/кг (12)	5,14±0,33	1,17±0,14	28,14±3,64
	20 мг/кг (13)	4,18±0,30 p ₄ ≤0,05	1,63±0,12 p ₄ ≤0,05	28,30±5,05
АСMn ²⁺	5 мг/кг (14)	4,62±0,20	1,93±0,45	29,18±17,33
	10 мг/кг (15)	6,61±0,28 p ₁ ≤0,05	1,55±0,23	28,24±3,78
	20 мг/кг (16)	2,64±0,33 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05	1,52±0,13 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05	26,46±3,75

Примечания – те же, что в табл. 3.2, ПМ - показатель перфузии, СКО - среднее квадратичное отклонение, Кв - коэффициент вариации

Изменение компонентов тонуса микрососудов у животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 5 мг/кг.

Изменение нейрогенного тонуса микрососудов (НТ). При введении АСК, АССо²⁺ и АСZn²⁺ в дозе 5 мг/кг отмечено уменьшение НТ на 54,49 % (p≤0,05), 65,10 % (p≤0,05) и 52,47 % (p≤0,05) соответственно относительно значений этого показателя у животных контрольной группы (таблица 3.5; рисунок 3.3).

Напротив, при введении животным АСNi²⁺ и АСMn²⁺ не было отмечено статистически значимых изменений НТ (p≥0,05) относительно значений в контроле (таблица 3.5, рисунок 3.3), однако относительно значений у животных, получавших АСК, зарегистрировано увеличение НТ на 31,89 % (p≤0,05) и 66,46 % (p≤0,05) соответственно (рисунок 3.3).

Изменение миогенного тонуса микрососудов (МТ). При введении АСК, АССо²⁺ и АСZn²⁺ в дозе 5 мг/кг отмечено уменьшение МТ на 49,89 % (p≤0,05), 55,74 % (p≤0,05) и 48,25 % (p≤0,05) относительно значений этого показателя в контрольной группе. Значения показателя МТ при применении АСNi²⁺ и АСMn²⁺ в дозе 5 мг/кг достоверно не отличались от таковых у животных контрольной группы (p≥0,05) (таблица 3.5, рисунок 3.3). При этом после введения крысам

АСNi²⁺ и АСMn²⁺ в дозе 5 мг/кг значения показателя МТ были больше на 41,45 % ($p \leq 0,05$) и 52,63 % ($p \leq 0,05$), чем при введении АСК (таблица 3.5, рисунок 3.3).

Изменение показателя шунтирования (ПШ). При введении животным АСК и тестируемых салицилатов значения ПШ имели тенденцию к снижению относительно значений животных контрольной группы (таблица 3.3), однако при введении АСMn²⁺ происходило статистически значимое снижение ПШ на 34,84 % ($p \leq 0,05$) и 16,50 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям этого показателя, как в контрольной группе, так и группе животных, получавших АСК (таблица 3.3).

Изменения нутритивного кровотока (Мнутр.). При введении АСК в дозе 5 мг/кг происходило статистически значимое увеличение значений Мнутр. на 37,18 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе. Аналогично действию АСК, при введении животным АССо²⁺ в дозе 5 мг/кг Мнутр. увеличился на 57,27 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя в контроле. При введении животным АСZn²⁺ в дозе 5 мг/кг, аналогично с АСК и АССо²⁺, Мнутр. увеличился на 43,33 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям в контрольной группе. Однако в отличие от АСК, введение животным АССо²⁺ и АСZn²⁺ не вызывало статистически значимых изменений Мнутр. ($p \geq 0,05$).

Статистически значимых изменений показателя Мнутр. при введении животным АСNi²⁺ и АСMn²⁺ в дозе 5 мг/кг не наблюдалось относительно значений контрольной группы животных. Однако при введении АСNi²⁺ и АСMn²⁺ наблюдалось достоверное снижение Мнутр. на 17,97% ($p \leq 0,05$) и 50,08% ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этого показателя у животных, получавших АСК.

Таблица 3.5 – Нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), показатель шунтирования (ПШ), нутритивный кровоток (Мнутр.) микрососудов животных при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($АСCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$)

Группа	Номер группы /доза		НТ	МТ	ПШ	Нутритивный кровоток Мнутр.
1			2	3	4	5
Контроль (1)			9,56±1,13	8,95±1,55	1,32±0,20	4,38±0,37
АСК	(2)	5 мг/кг	4,35±0,90 $p_1 \leq 0,05$	4,79±1,18 $p_1 \leq 0,05$	1,03±0,39	6,01±0,70 $p_1 \leq 0,05$
	(3)	10 мг/кг	5,18±0,77 $p_1 \leq 0,05$	5,74±0,59 $p_1 \leq 0,05$	1,05±0,20	5,51±0,51 $p_1 \leq 0,05$
	(4)	20 мг/кг	4,30±0,28 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$ $p_5 \leq 0,05$ $p_6 \leq 0,05$	4,21±0,21 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$ $p_5 \leq 0,05$ $p_6 \leq 0,05$	1,11±0,05	7,68±0,59 $p_1 \leq 0,05$
$АСCo^{2+}$	(5)	5 мг/кг	3,33±0,36 $p_1 \leq 0,05$	3,96±0,34 $p_1 \leq 0,05$	0,90±0,19	6,89±0,14 $p_1 \leq 0,05$
	(6)	10 мг/кг	3,69±0,53 $p_1 \leq 0,05$	3,35±0,51 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	1,19±0,22	6,13±0,90 $p_1 \leq 0,05$
	(7)	20 мг/кг	2,35±0,55 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	2,92±0,83 $p_1 \leq 0,05$	1,34±0,61	6,58±0,74 $p_1 \leq 0,05$
$ACZn^{2+}$	(8)	5 мг/кг	4,54±0,24 $p_1 \leq 0,05$	4,63±0,50 $p_1 \leq 0,05$	0,90±0,24	6,28±0,52 $p_1 \leq 0,05$
	(9)	10 мг/кг	6,02±1,13 $p_1 \leq 0,05$	6,03±0,75 $p_1 \leq 0,05$	1,09±0,28	5,23±0,54 $p_1 \leq 0,05$
	(10)	20 мг/кг	13,8±1,27 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	11,3±0,18 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	1,22±0,07	3,18±0,20 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$

Продолжение таблицы 3.3

1			2	3	4	5
АСMn ²⁺	(11)	5 мг/кг	10,70±1,12 p ₂ ≤0,05	9,50±1,26 p ₂ ≤0,05	0,86±0,14 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	3,00±0,33 p ₂ ≤0,05
	(12)	10 мг/кг	10,5±0,82	10,42±0,70 p ₂ ≤0,05	1,24±0,50	3,17±0,43 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05
	(13)	20 мг/кг	24,83±3,71 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	20,34±7,39 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	1,22±0,07	2,16±0,19 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05
АСNi ²⁺	(14)	5 мг/кг	7,39±0,65 p ₂ ≤0,05	8,50±0,81 p ₂ ≤0,05	1,08±0,23	4,93±1,08 p ₂ ≤0,05
	(15)	10 мг/кг	7,96±0,71	7,25±0,48	1,01±0,21	5,75±1,09
	(16)	20 мг/кг	13,26±2,10 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	11,61±1,31 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	1,08±0,05	3,89±0,22 p ₂ ≤0,05
Примечания – те же, что и в таблице 3.2						

Изменение показателей объемного кровотока микрососудов у животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 5 мг/кг.

ЛДФ-метрия, наряду с осцилляторными и неосцилляторными показателями, дает возможность оценить изменения показателей объемного кровотока (таблица 3.6).

При введении животным АСК в дозе 5 мг/кг значения показателей ООК и ОНК были на уровне значений контрольной группы ($p \geq 0,05$). После введения АСК зарегистрировано статистически значимое снижение ОШК на 60,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя у животных контрольной группы (таблица 3.6, рисунок 3.4). После введения животным АССо²⁺ и АСZn²⁺ значения показателей объемного кровотока значительно повысились: ООК на 136,48 % ($p \leq 0,05$) и 78,37 % ($p \leq 0,05$), ОНК на 142,59 % ($p \leq 0,05$) и 190,74 % ($p \leq 0,05$), ОШК на 125,00 % ($p \leq 0,05$) и 45,00 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этих показателей в контроле, так особенно при АССо²⁺ увеличение ООК на 177,77 % ($p \leq 0,05$), ОНК на 133,92 % ($p \leq 0,05$), ОШК на

185,00 % ($p \leq 0,05$) относительно группы животных, получавших АСК (таблица 3.6, рисунок 3.4).

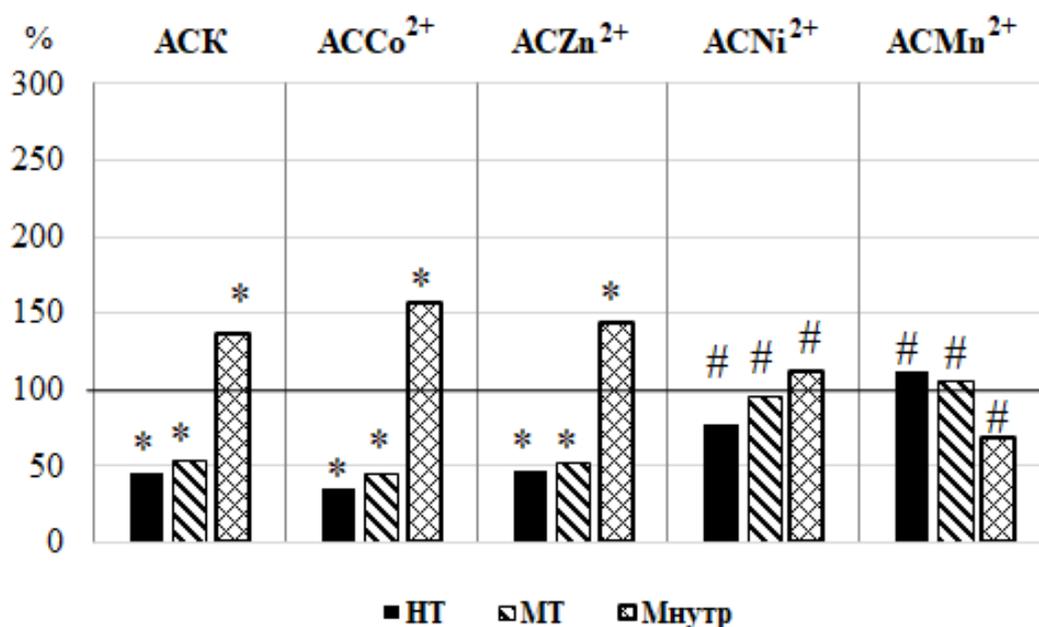


Рисунок 3.3 – Нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), нутритивный кровотока (Мнутр.) микрососудов кожи у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в дозе 5 мг/кг относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %

Примечания – те же, что на рис. 3.1

Аналогично АССо²⁺ и АСZn²⁺, после введения животным АСNi²⁺ увеличивались значения показателей объемного кровотока (ООК на 31,08% ($p \leq 0,05$), ОНК на 44,44 % ($p \leq 0,05$) и ОШК на 130,00 % ($p \leq 0,05$)), как относительно значений этих показателей в контроле, так и у животных после введения АСК (таблица 3.6, рисунок 3.4).

Таблица 3.6 – Показатели объемного кровотока микрососудов у животных при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в дозах 5 и 10 мг/кг

Группа	Доза/ Номер группы	ООК перф. ед. / мм рт. ст.	ОНК перф. ед. / мм рт. ст.	ОПК перф. ед. /мм рт. ст.
1	2	3	4	5
Контроль	(1)	0,74±0,43	0,54±0,26	0,20±0,028
АСК	5 мг/кг (2)	0,63±0,14	0,56±0,19	0,08±0,01 $p_1 \leq 0,05$
	10 мг/кг (3)	1,30±0,38 $p_1 \leq 0,05$	0,88±0,34 $p_1 \leq 0,05$	0,27±0,031 $p_1 \leq 0,05$
	20 мг/кг (4)	1,75±0,14 $p_1 \leq 0,05$	1,56±0,09 $p_1 \leq 0,05$	0,18±0,08
АСCo ²⁺	5 мг/кг (5)	1,75±0,27 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	1,31±0,12 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	0,45±0,04 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$
	10 мг/кг (6)	2,17±0,64 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	1,91±0,60 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	0,26±0,07 $p_1 \leq 0,05$
	20 мг/кг (7)	3,55±0,80 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	2,90±0,75 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	0,65±0,05 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$
АСZn ²⁺	5 мг/кг (8)	1,32±0,124 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	1,03±0,34 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	0,29±0,04 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$
	10 мг/кг (9)	1,35±0,29 $p_1 \leq 0,05$	0,99±0,46 $p_1 \leq 0,05$	0,36±0,05 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$
	20 мг/кг (10)	0,14±0,04 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	0,13±0,01 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	0,02±0,01 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$
АСMn ²⁺	5 мг/кг (11)	0,48±0,22 $p_1 \leq 0,05$	0,30±0,03 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	0,18±0,07 $p_2 \leq 0,05$
	10 мг/кг (12)	0,94±0,51 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	0,47±0,50	0,47±0,31 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$
	20 мг/кг (13)	0,13±0,05 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	0,12±0,05 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	0,02±0,01 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$
АСNi ²⁺	5 мг/кг (14)	0,97±0,29 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	0,78±0,42 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	0,46±0,02 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$

Продолжение таблицы 3.6

1	2	3	4	5
	10 мг/кг (15)	1,22±0,36 $p_1 \leq 0,05$	0,92±0,40 $p_1 \leq 0,05$	0,77±0,37 $p_1 \leq 0,05$
	20 мг/кг (16)	0,24±0,03 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	0,22±0,04 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	0,02±0,01 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$

Примечания – те же, что в табл. 3.2

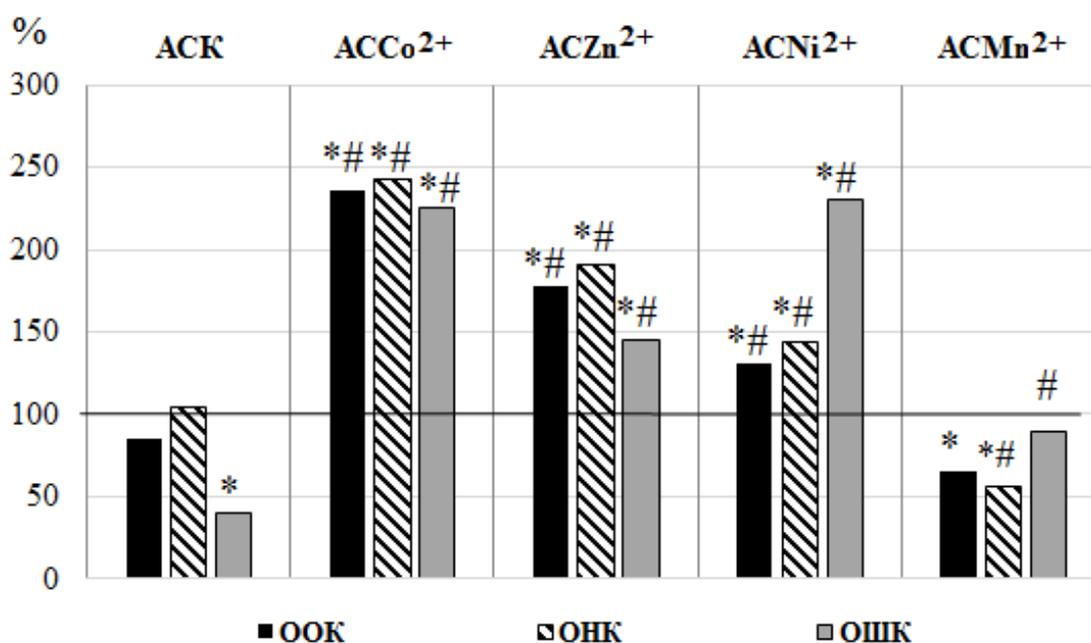


Рисунок 3.4 – Изменения общего объемного кровотока (ООК), общего нутритивного кровотока (ОНК) и общего шунтового кровотока (ОШК) микрососудов кожи у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в дозе 5 мг/кг относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%

Примечания – те же, что на рис.3.1

После введения АСMn²⁺ в дозе 5 мг/кг зарегистрировано снижение значений ООК и ОНК на 35,13 % ($p \leq 0,05$) и 44,44 % ($p \leq 0,05$) относительно таковых в контроле (таблица 3.6, рисунок 3.4). Однако АСMn²⁺ вызвал снижение

значений ОНК на 46,42 % ($p \leq 0,05$) и повышение ОШК на 50,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений у животных, получавших АСК (таблица 3.6).

Изменение осцилляторных показателей ЛДФ-граммы животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг.

Изменение амплитуд эндотелиальных колебаний (Аэ). Введение АСК, $АСCo^{2+}$ и $ACZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг привело к статистически значимому увеличению Аэ на 35,22 % ($p \leq 0,05$), 68,18 % ($p \leq 0,05$) и 42,04 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.2, рисунок 3.1). Следует отметить, что при введении $АСCo^{2+}$ и $ACZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг увеличение Аэ было на 14,57 % ($p \leq 0,05$) и 22,83 % ($p \leq 0,05$) меньше, чем при введении животным этих тестируемых соединений в дозе 5 мг/кг. При введении $ACMn^{2+}$ наблюдалось максимальное (на 88,06 %; $p \leq 0,05$) увеличение Аэ по отношению к значениям, как в контрольной группе животных, так и на 52,84 % относительно значений у животных, получавших АСК. При введении животным $ACNi^{2+}$ статистически значимых изменений показателя Аэ не наблюдалось ($p \geq 0,05$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.2, рисунок 3.1).

Изменение амплитуд нейрогенных колебаний (Ан). При введении АСК, $АСCo^{2+}$ и $ACZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг отмечалось увеличение Ан на 39,89 % ($p \leq 0,05$), 60,92 % ($p \leq 0,05$) и 53,92 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям контрольной группы животных (таблица 3.2, рисунок 3.1). Статистически значимых изменений Ан при введении $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг не наблюдалось по отношению к значениям в контрольной группе животных ($p \geq 0,05$) (таблица 3.2, рисунок 3.1). Значение Ан у животных, которым вводили $ACMn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг оказалось достоверно выше относительно такового при использовании $ACMn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг на 11,82 % ($p \leq 0,05$).

Изменение амплитуд миогенных колебаний (Ам). При введении АСК в дозе 10 мг/кг статистически значимых изменений Ам не наблюдалось ($p \geq 0,05$).

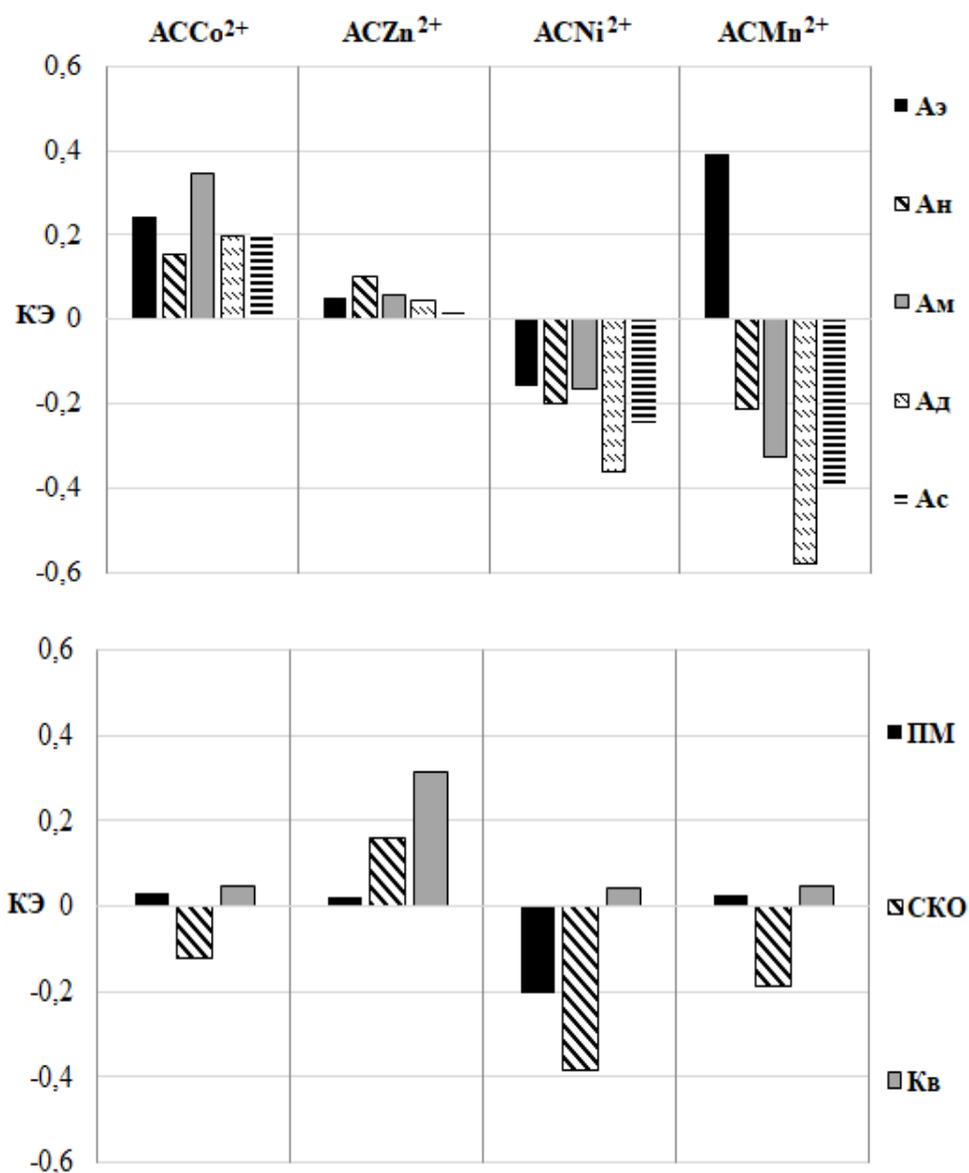


Рисунок 3.5 – Коэффициенты эффективности (КЭ) показателей кожной микрогемодинамики у животных при введении салицилатов кобальта (ACCo²⁺), цинка (ACZn²⁺), никеля (ACNi²⁺) и марганца (ACMn²⁺) относительно значений этих показателей у животных при введении АСК в дозе 10 мг/кг

После введения животным ACZn²⁺ и особенно ACCo²⁺ происходило достоверное увеличение Ам на 30,61 % ($p \leq 0,05$) и 66,32 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе. Необходимо отметить, что рост значений показателя Ам у животных после введения им ACCo²⁺ был выражен на 42,85 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении крысам АСК, о чем

свидетельствует положительный КЭ (рисунок 3.5). Причем, при инъекции $ASCo^{2+}$ в дозе 10 мг/кг этот показатель был на 33,33 % ($p \leq 0,05$) больше, чем в дозе 5 мг/кг.

После введения $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ значения показателя Ам приблизились к таковым в контрольной группе, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий ($p \geq 0,05$) (таблица 3.2, рисунок 3.1).

Изменение амплитуд пульсовых колебаний (Ас). При введении АСК, $ASCo^{2+}$ и $ACZn^{2+}$ отмечен статистически значимый рост Ас на 38,31 % ($p \leq 0,05$), 66,35 % ($p \leq 0,01$) и 40,18 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.2, рисунок 3.1). При этом значение Ас у животных при введении $ASCo^{2+}$ в дозе 10 мг/кг было на 26,46 % ($p \leq 0,05$) выше по сравнению с таковым при введении животным тестируемого соединения в дозе 5 мг/кг (таблица 3.2).

Достоверных изменений Ас отмечено не было зарегистрировано при введении животным $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ ($p \geq 0,05$) относительно значений в контроле (рисунок 3.1), однако в отличие от АСК, $ACMn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг привел к снижению Ас на 55,60 % ($p \leq 0,05$) относительно значений группы животных, получавших АСК, о чем свидетельствует отрицательный КЭ (рисунок 3.5).

Изменение амплитуд дыхательных колебаний (Ад). Выявлен рост и Ад после введения АСК, $ACZn^{2+}$ и особенно $ASCo^{2+}$ на 77,62 % ($p \leq 0,05$), 85,38 % ($p \leq 0,05$) и 112,78 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этого показателя в контроле (таблица 3.2, рисунок 3.1). Необходимо отметить, что рост Ад у животных после введения им $ASCo^{2+}$ был выражен на 35,15 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении крысам АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ этого показателя (рисунок 3.5). Причем при инъекции $ASCo^{2+}$ в дозе 10 мг/кг этот показатель был на 64,08 % ($p \leq 0,05$) больше, чем в дозе 5 мг/кг.

При введении $ACNi^{2+}$ достоверных изменений Ад относительно значений данного показателя в контроле не происходило ($p \geq 0,05$), однако отмечено статистически значимое снижение Ад на 64,38 % ($p \leq 0,05$) относительно значений у животных, получавших АСК, что демонстрирует отрицательный КЭ (рисунок

3.5). При введении $АСMn^{2+}$ происходило снижение значений показателя Ад на 25,80 % ($p \leq 0,05$), как относительно контроля, так и на 103,42 % ($p \leq 0,05$) относительно животных, получавших АСК, что подтверждается отрицательным КЭ (рисунок 3.5).

Изменение соотношения притока и оттока крови в микроциркуляторное русло. Достоверных изменений мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР у крыс при введении АСК в дозе 10 мг/кг не наблюдалось по отношению к значениям контрольной группы животных. Введение $АСCo^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг вызвало увеличение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР в среднем на 38,59 % ($p \leq 0,001$) на фоне уменьшения соотношения притока крови к венозному оттоку относительно значений в контрольной группе ($p \geq 0,05$). При введении $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$, напротив отсутствие статистически значимых изменений мощности механизмов, обеспечивающих приток крови, однако отмечено при $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ увеличение соотношения притока крови к венозному оттоку на 39,41 % ($p \leq 0,05$) и 49,59 % ($p \leq 0,001$) по отношению к значениям у животных, получавших АСК.

Изменение неосцилляторных показателей ЛДФ-граммы животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг.

Изменение показателя микроциркуляции (ПМ). После введения животным АСК, $АСCo^{2+}$, $АСZn^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ перфузия увеличилась в среднем на 31,50 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе (таблица 3.5, рисунок 3.1). При введении животным $АСNi^{2+}$ в дозе 10 мг/кг не было отмечено достоверных изменений ПМ ($p \geq 0,05$) относительно значений данного показателя в контроле (таблица 3.5, рисунок 3.1).

Изменение уровня флакса (СКО). В ЛДФ-граммах животных, которым вводили АСК и тестируемые салицилаты в дозе 10 мг/кг уровень флакса (СКО) был сопоставим с таковым в контрольной группе животных (таблица 3.5).

Изменение коэффициента вариации (Кв). При введении АСК, $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг значения показателя коэффициента вариации (Кв, %) были сопоставимы с таковыми в контрольной группе животных (таблица

3.5). При введении $АССо^{2+}$ отмечено снижение Кв на 9,27% ($p \leq 0,05$), как относительно значений контрольной группы животных, так и на 19,30% ($p \leq 0,05$) относительно группы животных, получавших АСК (таблица 3.4).

Изменение компонентов тонуса микрососудов у животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг.

Изменение нейрогенного тонуса микрососудов. При введении АСК, $АССо^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг зарегистрировано снижение НТ на 45,82 % ($p \leq 0,05$), 61,36 % ($p \leq 0,05$) и 37,03 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя у животных контрольной группы (таблица 3.5; рисунок 3.6). Напротив, введение животным $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ достоверных изменений НТ относительно значений данного показателя в контроле не происходило ($p \geq 0,05$) (таблица 3.5, рисунок 3.6).

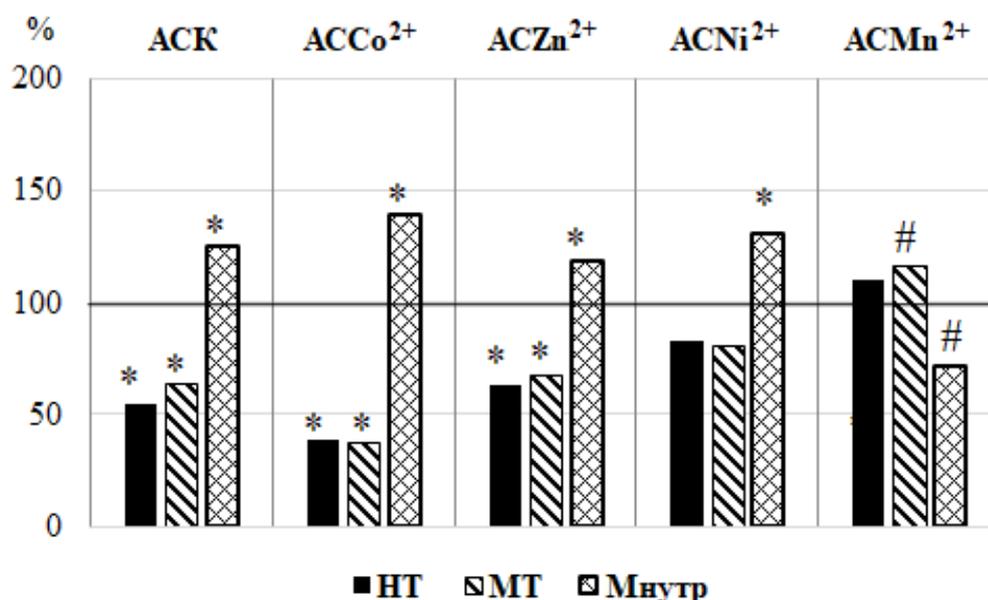


Рисунок 3.6 – Нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), нутритивный кровотоков (Мнутр.) микрососудов кожи у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($АССо^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$) в дозе 10 мг/кг относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %

Примечания – те же, что на рис. 3.1

Изменение миогенного тонуса микрососудов. При введении АСК, $ASCo^{2+}$ и $ACZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг зарегистрировано снижение МТ на 35,82 % ($p \leq 0,05$), 62,54 % ($p \leq 0,05$) и 32,65 % соответственно относительно значений этого показателя у животных контрольной группы (таблица 3.5; рисунок 3.6). Достоверных изменений МТ при введении животным $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ не происходило относительно значений данного показателя в контроле, однако при действии $ACMn^{2+}$ зарегистрировано увеличение МТ на 52,25 % ($p \leq 0,05$) относительно значений группы животных, получавших АСК (рисунок 3.6).

Изменение показателя шунтирования (ПШ). Значения ПШ при введении животным АСК и тестируемых салицилатов имели тенденцию к снижению относительно значений у животных контрольной группы (таблица 3.3).

Изменение нутритивного кровотока (Мнутр.). При введении АСК, $ASCo^{2+}$ $ACZn^{2+}$ зарегистрировано повышение Мнутр. в среднем на 45,96 % ($p \leq 0,05$) и при $ACMn^{2+}$ снижение Мнутр. на 27,62 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям в контрольной группе, так и группе животных, получавших АСК на 47,25% ($p \leq 0,05$) (таблица 3.3).

Изменение показателей объемного кровотока микрососудов у животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг.

После введения животным АСК наблюдали наиболее выраженное увеличение значения показателей объемного кровотока: ООК на 75,67 % ($p \leq 0,05$), ОНК на 62,96 % ($p \leq 0,05$) и ОШК 35,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей в контрольной группе соответственно (рисунок 3.7). Введение $ASCo^{2+}$ в дозе 10 мг/кг привело к наиболее выраженному росту объемных показателей кровотока: ООК на 193,24 % ($p \leq 0,05$), ОНК на 253,70 % ($p \leq 0,05$) и ОШК 30,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей в контрольной группе. Следует отметить увеличение значений показателей ООК и ОНК на 117,56 % ($p \leq 0,05$) и 190,74 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этих показателей у группы, получавших АСК.

После введения животным $ACZn^{2+}$ и $ACNi^{2+}$ отмечено однонаправленное изменение показателей объемного кровотока в среднем: ООК на 73,64 % ($p \leq 0,05$)

и ОНК на 76,85 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей в контроле (рисунок 3.7). При этом введение $АСZn^{2+}$ $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ привело к увеличению ОШК на 80,00 % ($p \leq 0,05$) на 50,00 % ($p \leq 0,05$) на 95,00 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений в контрольной группе. Следует отметить, что при введении $АСZn^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ значения показателя ОШК увеличились на 45,00 % ($p \leq 0,05$) и на 60,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя у крыс, которым вводили АСК (рисунок 3.7).

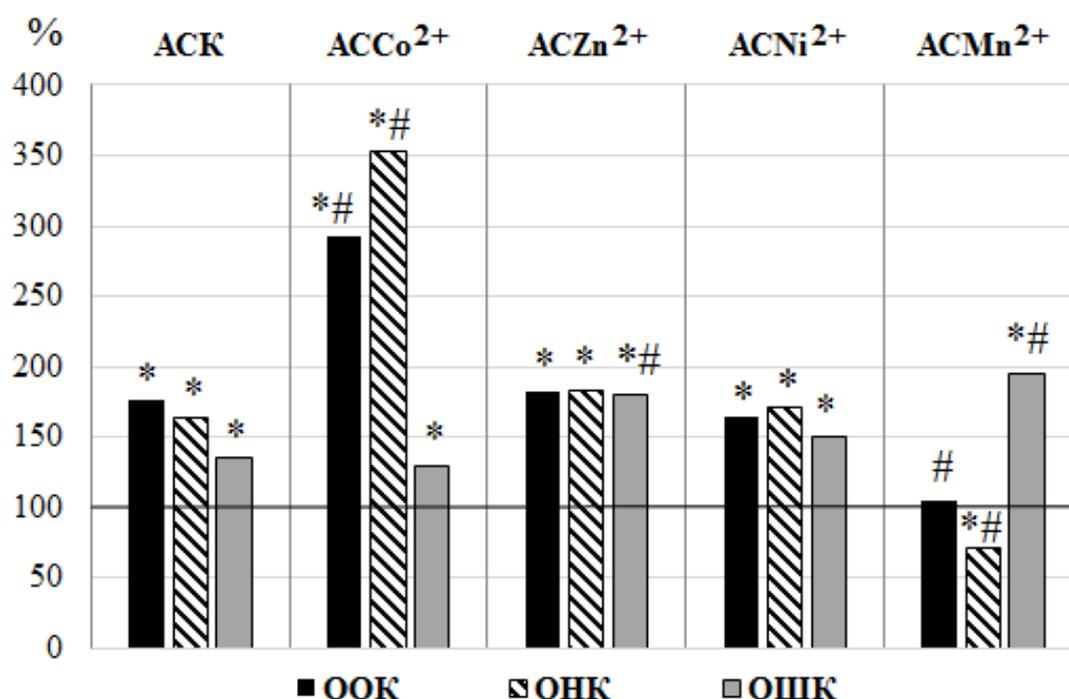


Рисунок 3.7 – Изменения общего объемного кровотока (ООК), общего нутритивного кровотока (ОНК) и общего шунтового кровотока (ОШК) микрососудов кожи у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($АССo^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$) в дозе 10 мг/кг относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%

Примечания – те же, что на рис. 3.1

Изменение осцилляторных показателей ЛДФ-граммы животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 20 мг/кг.

Изменение амплитуды эндотелиальных колебаний (Аэ). Введение животным АСК привело к достоверному увеличению Аэ на 86,36 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных (рисунок 3.1). Инъекция $АССо^{2+}$ на 20,42 % ($p \leq 0,05$) больше, чем АСК привела к увеличению Аэ на 124,43 % ($p \leq 0,01$) относительно значений этого показателя у животных контрольной группы (рисунок 3.1). Причем, при инъекции АСК и $АССо^{2+}$ в дозе 20 мг/кг этот показатель был больше, чем в дозах 5 и 10 мг/кг (рисунок 3.1).

Введение животным $АСNi^{2+}$ привело к тенденции, а $АСZn^{2+}$ и особенно $АСMn^{2+}$ к статически значимому снижению Аэ на 4,12 % ($p \geq 0,05$), 15,48 % ($p \leq 0,05$) и 17,04 % ($p \leq 0,05$) относительно значений, как контрольной группе крыс (рисунок 3.1), так и на 90,34 % ($p \geq 0,05$), 101,70 % ($p \leq 0,05$) и 103,40 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя у животных после введения АСК, что подтверждается отрицательным КЭ (рисунок 3.8). При этом значения показателя Аэ у животных 4,5,6-ой групп, которым вводили $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг оказались достоверно ниже относительно такового при использовании их в дозах 5 и 10 мг/кг.

Изменение амплитуд миогенных колебаний (Ам). Введение АСК крысам в дозе 20 мг/кг приводило к достоверному увеличению Ам на 69,89 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям контрольной группы животных. При этом значения показателя Ам у животных 2-ой группы, которой вводили АСК в дозе 20 мг/кг оказались достоверно выше на 31,20 % ($p \geq 0,05$) и 37,81 % ($p \leq 0,05$) относительно такового при использовании АСК в дозах 5 и 10 мг/кг.

Инъекция $АССо^{2+}$, аналогично с АСК, привела и к увеличению Ам на 75,29 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя в контрольной группе (рисунок 3.1). Статистически значимых различий между значениями Ам у животных, которым вводили $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ относительно значений в контрольной группе животных не наблюдалось.

Следует отметить, что после введения $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ наблюдали

статистически значимое снижение Ам на 9,94 % ($p \leq 0,05$), 10,71 % ($p \leq 0,05$) и 18,36% ($p \leq 0,05$) относительно значений данного показателя у животных, получавших АСК (рисунок 3.1).

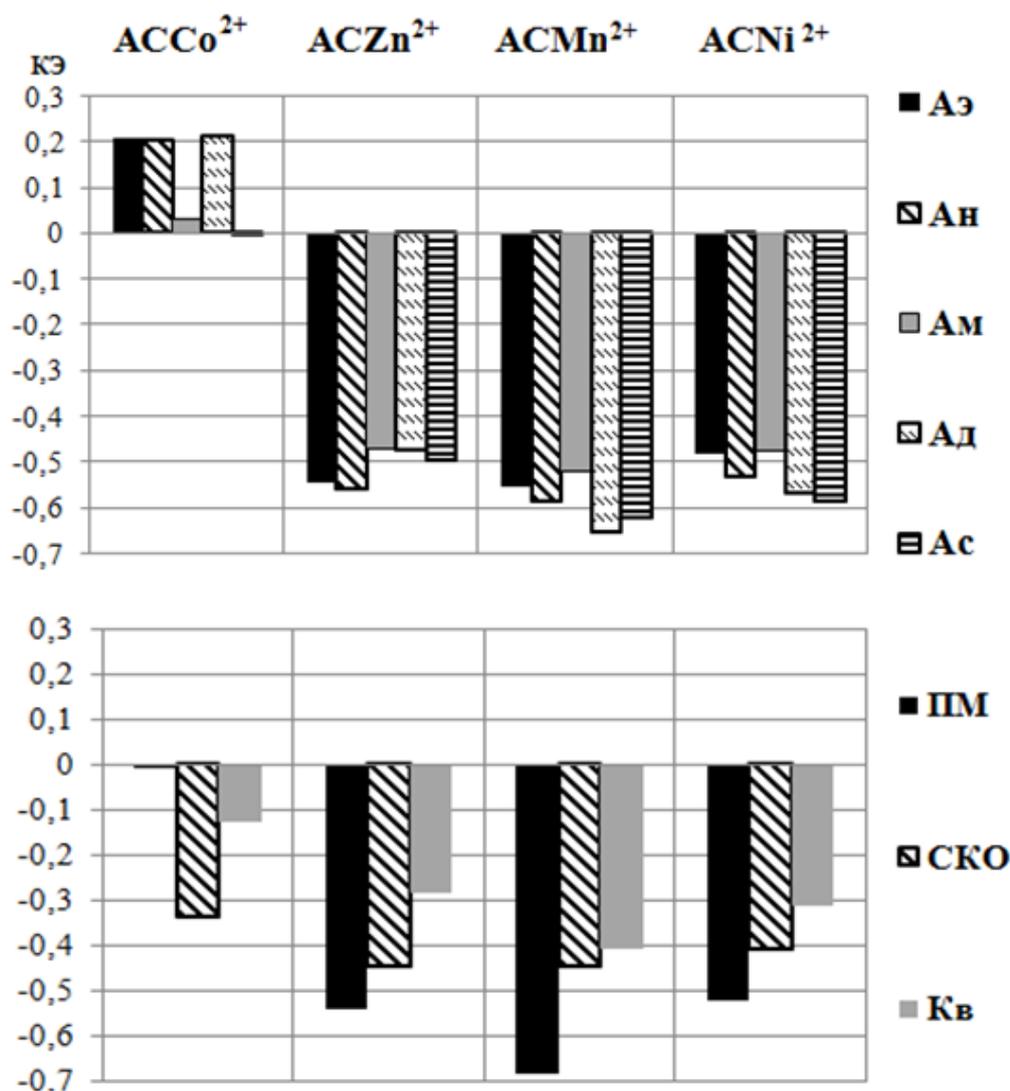


Рисунок 3.8 – Коэффициенты эффективности (КЭ) показателей кожной микрогемодинамики у животных при введении салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) относительно значений этих показателей у животных при введении АСК в дозе 20 мг/кг

Изменение амплитуд пульсовых колебаний (Ас). Под влиянием АСК и $ACCo^{2+}$ отмечен статистически значимый рост Ас на 67,75 % ($p \leq 0,05$) и 105,25 %

($p \leq 0,05$) (рисунок 3.1) по отношению к значениям в контрольной группе крыс. Достоверных изменений Ас в ЛДФ-граммах крыс при введении $АСZn^{2+}$ и $АСNi^{2+}$ в дозе 20 мг/кг не наблюдалось относительно значений контрольной группы животных.

Однако зарегистрированы противоположные изменения Ас при действии $АСZn^{2+}$ и $АСNi^{2+}$, в частности, снижение Ас на 85,38 % ($p \leq 0,05$) и 98,83 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этого показателя у животных, которым вводили АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ (см. рис. 3-В). Введение животным $АСMn^{2+}$ привело к достоверному снижению Ас на 36,91 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе и у животных, получавших АСК на 104,67 % ($p \leq 0,05$) (рисунок 3.1). Причем, при инъекции $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг значения показателя Ас были меньше, чем в дозах 5 и 10 мг/кг (рисунок 3.1).

Изменение амплитуд дыхательных колебаний (Ад). Под влиянием АСК и $АСCo^{2+}$ выявлен рост Ад на 69,40 % ($p \leq 0,05$) и 105,25 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя в контроле (рисунок 3.1). Необходимо отметить, что рост Ад у животных после введения им $АСCo^{2+}$ был выражен на 35,84 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении крысам АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ (рисунок 3.8). Введение животным $АСMn^{2+}$ привело к достоверному снижению Ас на 41,55 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе (рисунок 3.1). При действии $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и особенно $АСMn^{2+}$ отмечено снижение Ад на 80,82 % ($p \leq 0,05$), 96,80 % ($p \leq 0,05$) и 110,95 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя у животных, которым вводили АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ (рисунок 3.8).

Изменение соотношения притока и оттока крови в микроциркуляторное русло. Зарегистрировано увеличение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР у крыс 2-ой (АСК, на 75,16 % ($p \leq 0,05$)) и особенно 3-ей ($АСCo^{2+}$, на 93,69 % ($p \leq 0,05$)) относительно значений контроля) групп (таблица 3.3). Причем при введении $АСCo^{2+}$ увеличение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР, происходило на фоне достоверного

снижения соотношения притока крови к венозному оттоку на 10,97 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям в контроле (таблица 3.3). Противоположные изменения мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР, произошли при введении животным $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$: снижение значений этого показателя на 24,05, % ($p \leq 0,05$), 17,23 % ($p \leq 0,05$) и 25,09 % ($p \leq 0,05$) как относительно значений этого показателя в контроле, так и в среднем на 45,30 % ($p \leq 0,05$) у группы животных, получавших АСК (таблица 3.3) на фоне снижения соотношения притока крови к венозному оттоку ($p \geq 0,05$). Следует отметить, что при введении $АСMn^{2+}$ указанные изменения сопровождались достоверным увеличением соотношения притока крови к венозному оттоку (на 28,07 %; $p \leq 0,05$) относительно значений контроля (таблица 3.3).

Изменение неосцилляторных показателей ЛДФ-граммы животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 20 мг/кг.

Изменение показателя микроциркуляции (ПМ). После введения животным АСК и $АСCo^{2+}$ перфузия увеличилась на 68,80 % ($p \leq 0,05$) и 67,40 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контроле (рисунок 3.1). Напротив, на фоне введения животным $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ ПМ снизился на 22,50 % ($p \leq 0,05$), 47,20 % ($p \leq 0,05$) и 20,00 % ($p \geq 0,05$) соответственно, как относительно значений у животных контрольной группы (рисунок 3.1), так и значений этого показателя у крыс, которым вводили АСК на 91,20 % ($p \leq 0,05$), 85,20 % ($p \leq 0,05$) и 47,20 % ($p \leq 0,05$) (рисунок 3.8).

Остальные неосцилляторные показатели, а именно *уровень флакса (СКО) и коэффициент вариации (Кв)* в ЛДФ-граммах животных, которым вводили тестируемые салицилаты были сопоставимы с таковыми в контрольной группе животных. При этом значения Кв при введении $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ были достоверно ниже таковых у крыс, которым вводили АСК в среднем на 43,42 % ($p \leq 0,05$).

Изменение компонентов тонуса микрососудов у животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 20 мг/кг.

Изменение нейрогенного тонуса микрососудов (НТ). В ответ на введение АСК и особенно $АССо^{2+}$ происходило уменьшение НТ на 55,70 % ($p \leq 0,05$) и 75,83 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений у крыс контрольной группы (таблица 3.5, рисунок 3.9). У животных 4 – 6 групп, получавших $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и особенно $АСMn^{2+}$, отмечено увеличение НТ на 36,50 % ($p \leq 0,05$), 42,11 % ($p \leq 0,05$) и 155,66 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям в контрольной группе (рисунок 3.9).

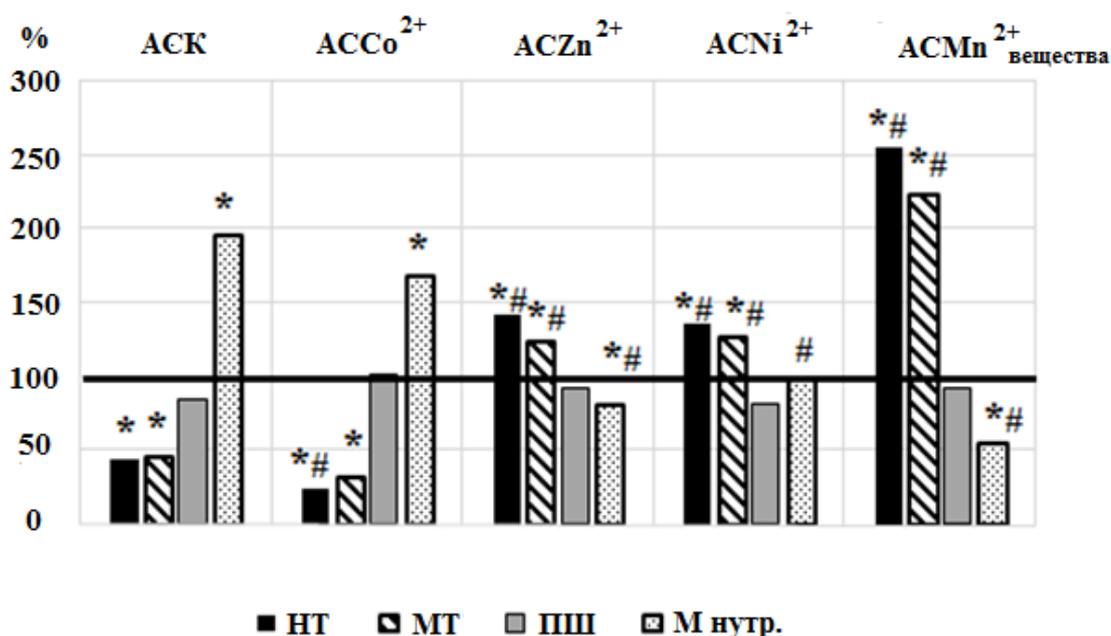


Рисунок 3.9 – Нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), показатель шунтирования (ПШ) и нутритивный кровоток (М_{внутр.}) микрососудов кожи у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($АССо^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$) в дозе 20 мг/кг относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %

Примечания – те же, что на рис. 3.1

Изменение миогенного тонуса микрососудов (МТ). При введении АСК и $АССо^{2+}$ в дозе 20 мг/кг зарегистрировано снижение МТ на 47,03 % ($p \leq 0,05$) и

32,62 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя у животных контрольной группы (таблица 3.3; рисунок 3.9). При введении $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и особенно $АСMn^{2+}$ отмечено увеличение МТ на 26,25 % ($p \leq 0,05$), 29,72 % ($p \leq 0,05$) и 127,26 % ($p \leq 0,05$) относительно значений, как в контроле, так и у животных, получавших АСК, особенно при $АСMn^{2+}$ на 477,44 % ($p \leq 0,05$) (рисунок 3.9).

Изменение показателя шунтирования. Значения ПШ при введении животным АСК и тестируемых салицилатов имели тенденцию к снижению относительно значений такового у животных контрольной группы (рисунок 3.9), при этом было больше 1.

Изменение нутритивного кровотока (Мнутр). После введения животным АСК и $АСCo^{2+}$ происходило увеличение Мнутр. на 96,06 %; $p \leq 0,05$ (АСК) и 67,99 %; $p \leq 0,05$ ($АСCo^{2+}$; рисунок 3.9) относительно значений у крыс контрольной группы. Напротив, введение животным $АСZn^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ привело к снижению Мнутр. на 27,39,06 % ($p \leq 0,05$) и 50,68 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям контрольной группы. Следует отметить, что при введении $АСNi^{2+}$ наблюдали тенденцию, однако по отношению к значениям группе животных, получавших АСК снижение Мнутр. на 49,34 %; ($p \leq 0,05$).

Изменение показателей объемного кровотока микрососудов у животных после введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 20 мг/кг.

У животных экспериментальных групп изменения ООК, ОНК и ОШК носили разнонаправленный характер (рисунок 3.10). Так, у крыс 2-ой группы после введения АСК зарегистрировано повышение ООК и ОНК на 136,48 % ($p \leq 0,05$) и 188,88 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей у животных контрольной группы (рисунок 3.10).

После введения животным $АСCo^{2+}$ значения показателей объемного кровотока значительно повысились: ООК на 379,72 % ($p \leq 0,05$), ОНК на 437,03 % ($p \leq 0,05$), ОШК на 225,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контроле (рисунок 3.16), а также величин этих показателей у крыс, которым вводили АСК (ООК на 143,24 % ($p \leq 0,05$), ОНК на 148,14 % ($p \leq 0,05$), ОШК на 130,00 % ($p \leq 0,05$)).

Отличные от описанных изменения показателей объемного кровотока МЦ

произошли в коже крыс после введения им $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$: ООК, ОНК и ОШК существенно снизились на 60 – 90 % относительно значений этих показателей в 1-ой (контроль) и 2-ой (АСК) групп животных (рисунок 3.10).

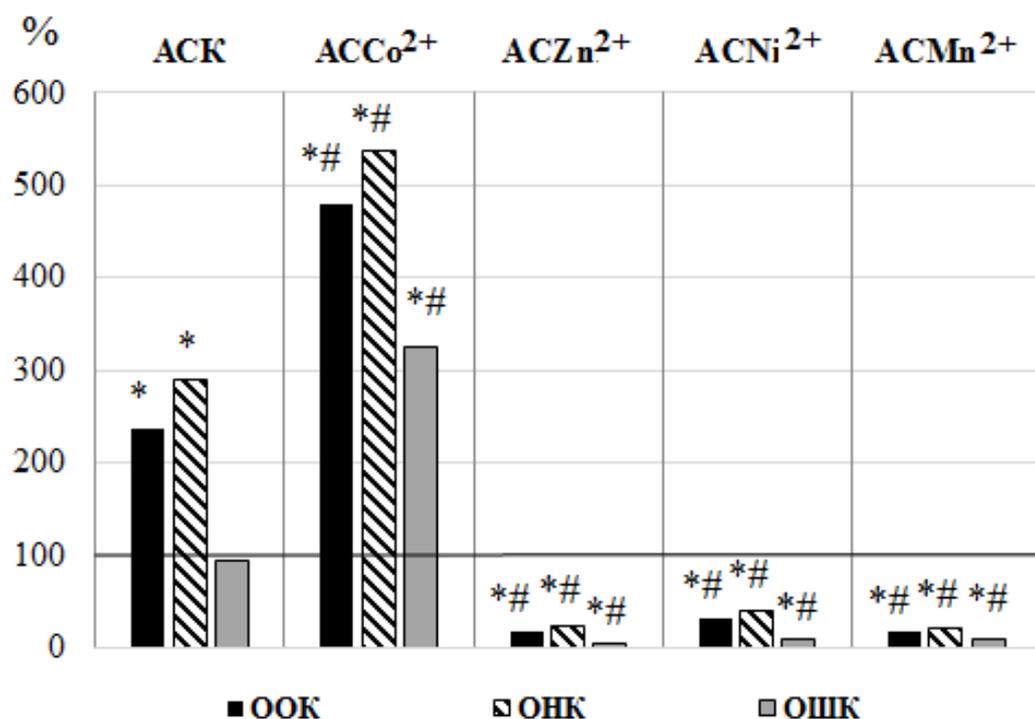


Рисунок 3.10 – Изменения общего объемного кровотока (ООК), общего нутритивного кровотока (ОНК) и общего шунтового кровотока (ОШК) микрососудов кожи у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($АСCo^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$) в дозе 20 мг/кг относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%

Примечания – те же, что на рис. 3.1

В результате проведенного исследования зарегистрированы изменения осцилляторных и неосцилляторных показателей ЛДФ-метрии, показателей сосудистого тонуса и объемного кровотока микрососудов кожи крыс после введения тестируемых салицилатов в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, выявлены отличия этих изменений по сравнению с контролем и значениями этих показателей у

животных, которым вводили эталонное вещество (АСК) и зависимость этих изменений от дозы вводимого вещества.

3.2.2 Динамика показателей кожной микрогемодинамики под влиянием многократного введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг

Изменение осцилляторных показателей ЛДФ-граммы животных после многократного введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг.

После введения животным АСК в течение 1 – 15 суток наблюдения происходило статистически значимое увеличение амплитуд *эндотелиальных колебаний* Аэ, наиболее выраженное на 82,18 % ($p \leq 0,05$) после 10-тикратного введения (таблица 3.7, рисунок 3.11). Однако после 20-тикратного введения АСК значения Аэ приблизились к таковым в контрольной группе, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий (рисунок 3.11).

Аналогично действию АСК, однако выраженное в большей степени, введение $АСCo^{2+}$ привело к увеличению Аэ после 1 – 15-тикратного введения, но после 20-тикратного введения данного соединения произошло статистически значимое снижение Аэ на 38,48% ($p \leq 0,05$) и 39,71% ($p \leq 0,01$) как относительно значений данного показателя в контрольной группе (рисунок 3.11), так и у животных, получавших инъекции АСК, соответственно (рисунок 3.12).

Аналогичная динамика Аэ наблюдалась и после введения животным $АСNi^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ (рисунок 3.11). Однако имелись определенные отличия: снижение значений данного показателя зарегистрировано уже после 15-тикратного введения $АСZn^{2+}$ на 42,57 % ($p \leq 0,05$) относительно животных 2-ой группы, а после 20-тикратного введения этого соединения на 28,75 % ($p \leq 0,05$) и на 43,54 % ($p \leq 0,001$) как относительно значений данного показателя в контрольной группе (рисунок 3.11), так и у животных, получавших АСК соответственно (рисунок 3.12).

Снижение Аэ в еще более ранние сроки наблюдалось после введения животным $АСMn^{2+}$. Так, после увеличения Аэ на 72,53 % ($p \leq 0,05$) и 26,13 %

($p \leq 0,001$) относительно значений в 1-ой и 2-ой группах соответственно в первые сутки наблюдения, начиная с 5-го дня введения данного вещества зарегистрировано уменьшение амплитуды ритма эндотелиального генеза относительно значений данного показателя у животных, получавших АСК. Наиболее выраженное снижение A_{α} наблюдалось у животных этой группы после 20-тикратного введения соединения на 41,64 % ($p \leq 0,05$) и 42,81 % ($p \leq 0,001$) относительно значений в 1-ой и 2-ой группах соответственно (рисунок 3.11).

Анализ амплитуд *миогенных ритмов* (A_m) показал, что при действии АСК происходило увеличение A_m во все сроки наблюдения, особенно выраженное после 5-тикратного введения на 79,68 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе крыс (рисунок 3.11). Аналогично действию АСК, введение $ACCo^{2+}$ привело к увеличению амплитуд миогенных ритмов, выраженное в большей степени после однократного введения на 64,07 % ($p \leq 0,001$) и 36,32 % ($p \leq 0,001$), как относительно значений данного показателя в контрольной группе (рисунок 3.19), так и у животных, получавших АСК, соответственно (рисунок 3.12). Однако после 20-тикратного введения $ACCo^{2+}$, напротив, наблюдалось статистически значимое снижение значений A_m на 20,46 % ($p \leq 0,001$) и на 40,86 % ($p \leq 0,001$) относительно значений данного показателя в контрольной группе (рисунок 3.11) и у животных, получавших инъекции АСК, соответственно (рисунок 3.12). Аналогичная динамика A_m наблюдалась при введении животным $ACNi^{2+}$ и $ACZn^{2+}$ (рисунок 3.11). Снижение значений данного показателя зарегистрировано уже после 15-тикратного введения $ACZn^{2+}$ на 16,01 % ($p \leq 0,05$) относительно животных 2-ой группы, а после 20-тикратного введения этого соединения на 29,20 % ($p \leq 0,05$) и 47,36% ($p \leq 0,001$), как относительно значений данного показателя в контрольной группе (рисунок 3.11), так и у животных, получавших АСК соответственно (рисунок 3.12).

Таблица 3.7 – Динамика показателей кожной микроциркуляции крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца

Амплитуды эндогелиальных ритмов (Аэ, перф. ед.)	Сутки исследования	Группа/ номер					
		Контроль (1)	АСК (2)	АССо ²⁺ (3)	АСZn ²⁺ (4)	АСNi ²⁺ (5)	АСMn ²⁺ (6)
	1	2	3	4	5	6	7
	1	3,86± 0,11	5,28± 0,45 p ₁ ≤0,01	6,93 ± 0,63 p ₁ ≤0,05	5,50± 0,30 p ₁ ≤0,05	4,97± 0,33 p ₁ ≤0,05	6,66± 0,42 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
	5	3,97 ± 0,23	6,43 ± 0,14 p ₁ ≤0,01	6,79 ± 0,38 p ₁ ≤0,01	6,23 ± 0,47 p ₁ ≤0,01	6,09 ± 0,22 p ₁ ≤0,01	2,84 ± 0,21 p ₂ ≤0,05
	10	3,76 ± 0,13	6,85 ± 0,20 p ₁ ≤0,05	7,06 ± 0,14 p ₁ ≤0,05	6,98 ± 0,22 p ₁ ≤0,05	6,74 ± 0,26 p ₁ ≤0,05	3,16 ± 0,50 p ₂ ≤0,001
	15	3,43 ± 0,39	5,45 ± 0,33 p ₁ ≤0,05	5,50 ± 0,18 p ₁ ≤0,05	3,13 ± 0,28 p ₁ ≤0,05	5,34± 0,22 p ₁ ≤0,05	3,20 ± 0,25 p ₂ ≤0,001
	20	5,38 ± 0,24	5,49 ±0,46	3,31 ± 0,39 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,01	3,10± 0,28 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001	3,25±0,42 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001	3,14 ±0,50 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
Амплитуды нейрогенных ритмов (Ан, перф. ед.)	1	4,21± 0,24	5,50±0,31 p ₁ ≤0,01	6,37± 0,57 p ₁ ≤0,05	6,01± 0,39 p ₁ ≤0,05	4,35±0,18	4,50± 0,40
	5	4,38 ± 0,19	6,53 ± 0,14 p ₁ ≤0,05	6,70 ± 0,26 p ₁ ≤0,05	6,54 ± 0,22 p ₁ ≤0,05	6,98 ± 0,32 p ₁ ≤0,05	3,22 ± 0,16 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
	10	4,91 ± 0,22	6,84 ± 0,23 p ₁ ≤0,05	7,80 ± 0,34 p ₁ ≤0,05	6,99 ± 0,16 p ₁ ≤0,05	6,94 ± 0,28 p ₁ ≤0,05	2,94 ± 0,41 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
	15	4,11 ± 0,17	5,54 ± 0,59 p ₁ ≤0,05	6,00 ± 0,37 p ₁ ≤0,05	2,80± 0,22 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	4,87 ± 0,53 p ₁ ≤0,05	3,14 ± 0,19 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
	20	4,77 ±0,15	4,99±0,98	3,24 ± 0,60 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001	3,03± 0,21 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	3,10±0,15 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	3,29 ±0,40 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001

Продолжение таблицы 3.7

	1	2	3	4	5	6	7
Амплитуды миогенных ритмов (Ам, перф. ед.)	1	3,98± 0,63	5,50± 0,53 $p_1 \leq 0,05$	6,37± 0,31 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,001$	6,01 ± 0,30 $p_1 \leq 0,05$	4,25± 0,38	2,90±0,32 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,001$
	5	3,79 ± 0,42	6,53 ± 0,36 $p_1 \leq 0,05$	6,70 ± 0,55 $p_1 \leq 0,05$	6,54 ± 0,33 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	6,44 ± 0,18 $p_1 \leq 0,05$	3,08 ± 0,26 $p_2 \leq 0,001$
	10	4,52 ± 0,27	6,84 ± 0,23 $p_1 \leq 0,05$	7,80 ± 0,69 $p_1 \leq 0,05$	6,99 ± 0,22 $p_1 \leq 0,05$	6,84 ± 0,16 $p_1 \leq 0,05$	3,18 ± 0,43 $p_2 \leq 0,001$
	15	5,29 ± 0,21	5,54 ± 0,13 $p_1 \leq 0,05$	6,00 ± 0,17 $p_1 \leq 0,05$	2,80± 0,15 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	6,39± 0,20 $p_1 \leq 0,05$	3,12 ± 0,22 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$
	20	4,35 ± 0,36	4,99±0,38	3,24 ± 0,58 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,001$	3,03± 0,22 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	3,56±0,26 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	3,48 ± 0,33 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$
	Амплитуды дыхательных ритмов (Ад, перф. ед.)	1	2,94± 0,41	5,76± 0,40 $p_1 \leq 0,001$	7,49± 0,45 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	5,87 ± 0,47 $p_1 \leq 0,001$	2,93 ± 0,45 $p_2 \leq 0,001$
5		3,02 ± 0,29	5,96 ± 0,24 $p_1 \leq 0,001$	7,01 ± 0,45 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	5,97 ± 0,48 $p_1 \leq 0,001$	5,93 ± 0,20 $p_1 \leq 0,001$	4,47 ± 0,23 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$
10		4,58 ± 0,24	6,99 ± 0,45 $p_1 \leq 0,001$	6,70 ± 0,48 $p_1 \leq 0,001$	7,31 ± 0,19 $p_1 \leq 0,001$	6,83 ± 0,23 $p_1 \leq 0,001$	5,96 ± 0,57 $p_1 \leq 0,001$
15		5,58 ± 0,22	7,76 ± 0,10 $p_1 \leq 0,001$	7,44 ± 0,27 $p_1 \leq 0,001$	7,93 ± 0,29 $p_1 \leq 0,001$	8,20 ± 0,48 $p_1 \leq 0,001$	7,83 ± 0,26 $p_1 \leq 0,001$
20		4,04 ± 0,42	5,30±0,56 $p_1 \leq 0,001$	5,14 ± 0,38 $p_1 \leq 0,001$	5,67 ± 0,41 $p_1 \leq 0,001$	5,09±0,23 $p_1 \leq 0,001$	5,87 ± 0,36 $p_1 \leq 0,001$

Продолжение таблицы 3.7

	1	2	3	4	5	6	7
Амплитуды пульсовых ритмов (Ас, перф. ед.)	1	3,57 ± 0,07	5,23 ± 0,44 p ₁ ≤ 0,001	5,89 ± 0,37 p ₁ ≤ 0,001	5,63 ± 0,72 p ₁ ≤ 0,001	3,68 ± 0,36 p ₂ ≤ 0,001	3,18 ± 0,41 p ₂ ≤ 0,001
	5	3,74 ± 0,47	6,42 ± 0,61 p ₁ ≤ 0,001	6,49 ± 0,44 p ₁ ≤ 0,001	6,89 ± 0,41 p ₁ ≤ 0,001	6,59 ± 0,51 p ₁ ≤ 0,001	4,59 ± 0,35 p ₂ ≤ 0,001
	10	3,61 ± 0,34	7,09 ± 0,34 p ₁ ≤ 0,001	6,81 ± 0,39 p ₁ ≤ 0,001	6,49 ± 0,18 p ₁ ≤ 0,001	6,91 ± 0,28 p ₁ ≤ 0,001	4,79 ± 0,60 p ₂ ≤ 0,001
	15	5,31 ± 0,20	6,08 ± 0,25	6,13 ± 0,32	5,89 ± 0,27	5,82 ± 0,63	6,17 ± 0,15
	20	5,72 ± 0,44	5,70 ± 0,78	4,69 ± 0,60 p ₂ ≤ 0,001	6,42 ± 0,35	5,18 ± 0,26 p ₂ ≤ 0,001	6,72 ± 0,34 p ₂ ≤ 0,001
	20	5,72 ± 0,44	5,70 ± 0,78	4,69 ± 0,60 p ₂ ≤ 0,001	6,42 ± 0,35	5,18 ± 0,26 p ₂ ≤ 0,001	6,72 ± 0,34 p ₂ ≤ 0,001
Показатель микроциркуляции (ПМ, перф. ед.)	1	5,75 ± 0,26	7,56 ± 0,60 p ₁ ≤ 0,001	7,38 ± 0,48 p ₁ ≤ 0,001	7,64 ± 0,55 p ₁ ≤ 0,001	6,17 ± 0,33	6,17 ± 0,30
	5	5,66 ± 0,24	6,46 ± 0,33 p ₁ ≤ 0,001	6,81 ± 0,61 p ₁ ≤ 0,001	6,84 ± 0,38 p ₁ ≤ 0,001	6,20 ± 0,26	5,02 ± 0,34 p ₂ ≤ 0,001
	10	6,63 ± 0,34	7,35 ± 0,77 p ₁ ≤ 0,001	7,12 ± 0,57 p ₁ ≤ 0,001	6,79 ± 0,16 p ₁ ≤ 0,001	6,42 ± 0,36	4,11 ± 0,38 p ₁ ≤ 0,001 p ₂ ≤ 0,001
	15	5,03 ± 0,40	6,26 ± 0,25 p ₁ ≤ 0,001	6,27 ± 0,30 p ₁ ≤ 0,001	4,43 ± 0,31 p ₂ ≤ 0,001	5,97 ± 0,30 p ₁ ≤ 0,001	4,73 ± 0,27 p ₂ ≤ 0,001
	20	4,04 ± 0,23	3,88 ± 0,37	3,10 ± 0,52 p ₁ ≤ 0,001	2,57 ± 0,29 p ₁ ≤ 0,001 p ₂ ≤ 0,001	3,00 ± 0,56 p ₁ ≤ 0,001	3,68 ± 0,56

Продолжение таблицы 3.7

	1	2	3	4	5	6	7
Среднее квадратичное отклонение (СКО, перф. ед.)	1	2,92± 0,17	2,53 ± 0,48	1,84 ± 0,47 $p_1 \leq 0,001$	3,47± 0,43	1,44± 0,41 $p_1 \leq 0,001$ $p_2 \leq 0,001$	2,04± 0,47
	5	2,20 ± 0,81	1,80 ± 0,73	2,29 ± 0,49	1,77 ± 0,59 $p_1 \leq 0,001$	1,44 ± 0,81	1,84 ± 0,78
	10	2,49 ± 0,56	2,25 ± 0,89	3,20 ± 0,55	2,05 ± 0,31	1,51 ± 0,43	1,69 ± 0,29 $p_1 \leq 0,001$
	15	2,49 ± 0,36	1,94 ± 0,43	2,22 ± 0,52	1,75 ± 0,47 $p_1 \leq 0,001$	1,73 ± 0,73 $p_1 \leq 0,001$	2,05 ± 0,32
	20	1,07 ± 0,39	1,55±0,38	1,90 ± 0,75	1,92 ± 0,62	1,33±0,56	1,95 ± 0,36
	Коэффициент вариации (Кв, %)	1	49,15± 0,67	35,40 ± 2,59	24,10 ± 1,83 $p_1 \leq 0,001$	46,37±0,96	29,71±1,78 $p_1 \leq 0,001$
5		38,80 ± 3,17	27,86 ± 2,86	51,42 ± 2,26	26,08 ± 2,22	24,27 ± 2,34	38,71 ± 2,60
10		45,53 ± 1,81	30,38 ± 1,52	51,55 ± 2,48	30,30 ± 0,96	29,69 ± 2,99	31,63 ± 1,07 $p_1 \leq 0,001$
15		42,72 ± 0,97	46,05 ± 1,35 $p_1 \leq 0,001$	36,70 ± 6,19 $p_1 \leq 0,001$	26,16 ± 0,45 $p_1 \leq 0,001$	28,76 ± 2,07 $p_1 \leq 0,001$	40,80 ± 0,98
20		24,46 ± 1,98	26,73±0,65 $p_1 \leq 0,001$	46,14 ± 0,48	27,73 ± 0,45	28,76±1,01	44,38±0,9
Примечания – те же, что на табл. 3.2							

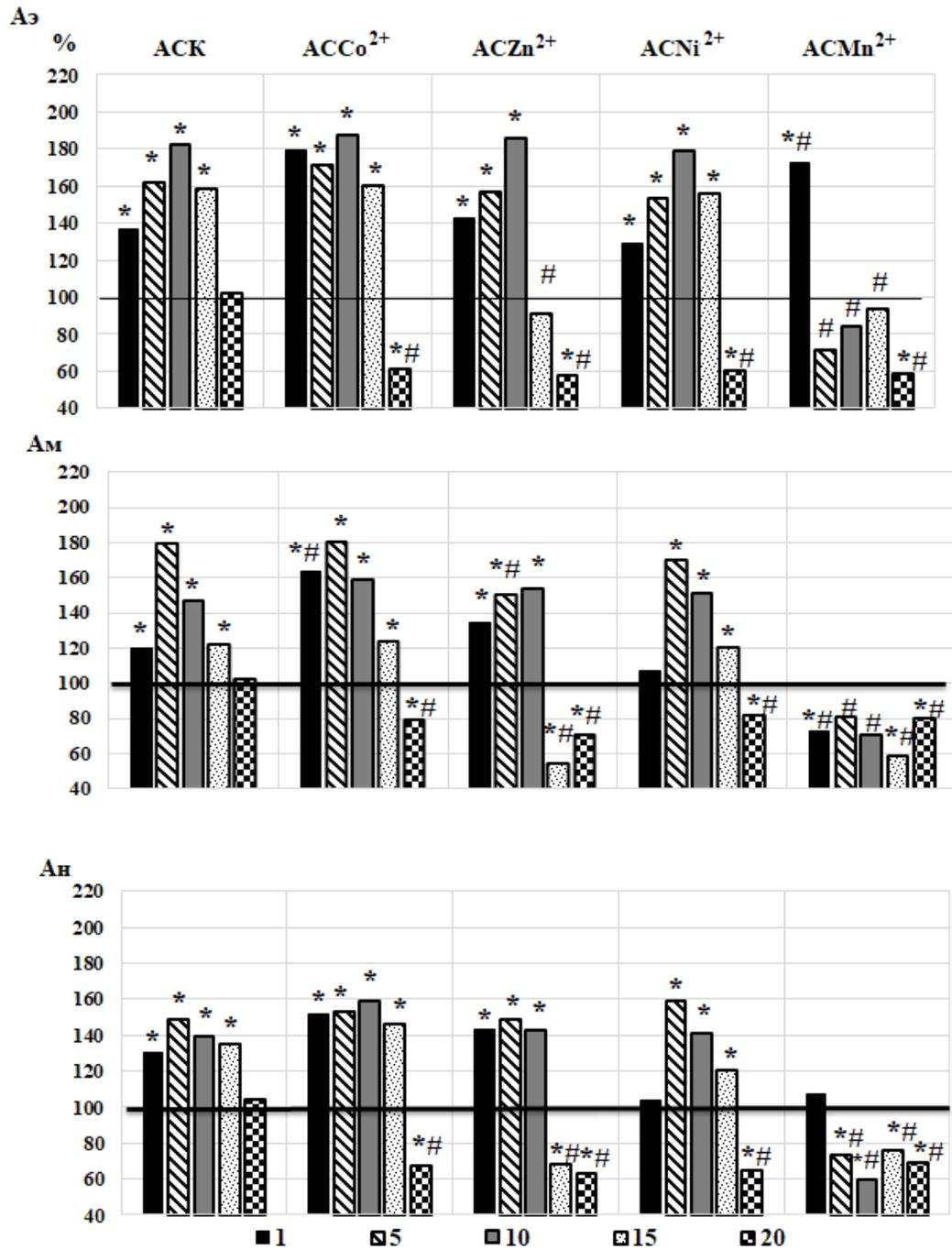


Рисунок 3.11 – Динамика амплитуд эндотелиальных (Аэ), миогенных (Ам) нейрогенных (Ан) ритмов у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в дозе 10 мг/кг в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%

Примечания – те же, что на рис. 3.1

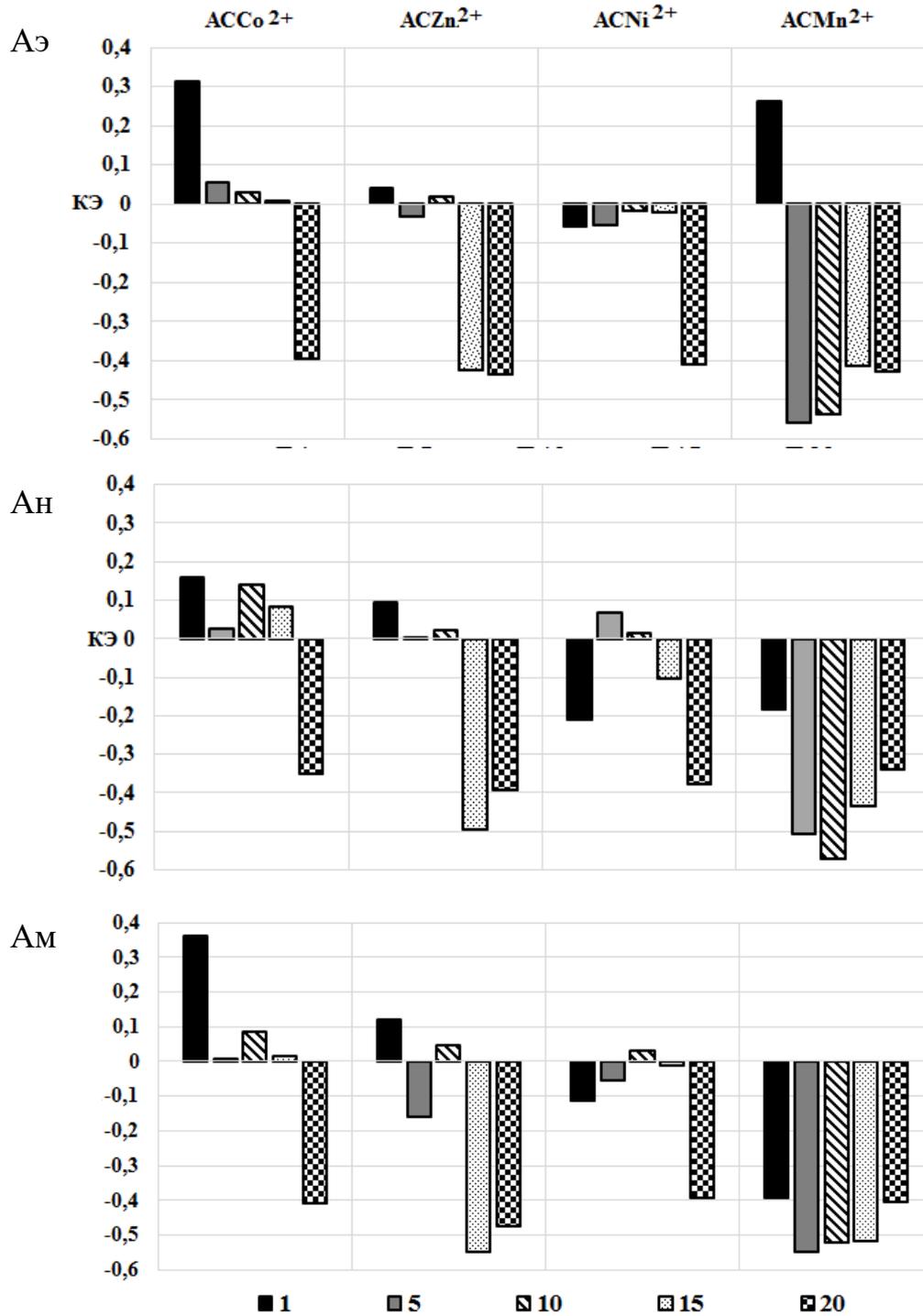


Рисунок 3.12 – Коэффициенты эффективности (КЭ) эндотелиальных (АЭ), нейрогенных (АН), миогенных (АМ) ритмов у животных после введения салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении АСК в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки)

После 5-15 -тикратных введений животным $АСNi^{2+}$ отмечено повышение значений Ам относительно таковых, зарегистрированных в 1-й день наблюдения (рисунок 3.11). Наиболее выраженное увеличение Ам на 69,92 % ($p \leq 0,05$) выявлено после 5-тикратного введения $АСNi^{2+}$ относительно значений в контрольной группе. Однако после 20-тикратного введения $АСNi^{2+}$ значения Ам снизились на 18,16 % ($p \leq 0,05$) и 39,14 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно таковых значений, как в контрольной группе, так и группе животных, получавших АСК (рисунок 3.11).

После введения животным $АСMn^{2+}$ зарегистрировано статистически значимое снижение Ам на протяжении всех сроков эксперимента, как относительно значений данного показателя в контрольной группе, так и у животных, получавших АСК, соответственно. Следует отметить, что наиболее выраженное снижение Ам зарегистрировано после 15-тикратного введения на 41,03 % ($p \leq 0,05$) и на 51,78% ($p \leq 0,001$) относительно значений данного показателя у животных 1 и 2 групп соответственно (рисунок 3.11).

После многократного введения животным АСК происходило статистически значимое увеличение и *амплитуд нейрогенных колебаний* (Ан) относительно таковых в контрольной группе (рисунок 3.11). Наиболее выраженное повышение Ан зарегистрировано после 5-тикратного введения АСК (на 49,08 %; $p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе. После 20-тикратного введения АСК значения Ан приблизились к таковым в контрольной группе, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий.

Инъекции $АСCo^{2+}$ также привели к увеличению Ан, выраженные в большей степени после 1 – 10-тикратных введений, однако после 20-тикратного введения данного соединения произошло статистически значимое снижение Ан на 32,08% ($p \leq 0,05$) и 35,08 % ($p \leq 0,001$), как относительно значений в контрольной группе (рисунок 3.11), так и группы животных, получавших АСК соответственно (рисунок 3.12).

Аналогично действию АСК и $АСCo^{2+}$ при действии $АСNi^{2+}$ также произошло увеличение Ан, наиболее выраженное после 5-тикратного введения на

59,36 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных. После 20-тикратного введения $АСNi^{2+}$ отмечено снижение значений Ан на 35,02 % ($p \leq 0,05$) и 37,88% ($p \leq 0,05$), как относительно значений в контрольной группе (рисунок 3.11), так у животных, получавших АСК, соответственно (рисунок 3.12).

Ежедневные инъекции животным $АСZn^{2+}$ также привели к увеличению Ан в среднем на 44,80 % ($p \leq 0,05$) после 1-, 5- и 10-тикратного введения относительно значений в контрольной группе (рисунок 3.11). Однако уже после 15-тикратного введения этого соединения зарегистрировано снижение амплитуд ритма на 31,88 % ($p \leq 0,05$) и 49,46 % ($p \leq 0,05$), а после 20-тикратного введения – на 36,48 % ($p \leq 0,05$) и 39,28 % ($p \leq 0,001$) как относительно значений данного показателя в контрольной группе (рисунок 3.11), так и у животных, получавших АСК соответственно (рисунок 3.12).

Снижение Ан в еще более ранние сроки, начиная с 5-го дня введения, наблюдалось после инъекции животным $АСMn^{2+}$. Наиболее выраженное снижение Ан зарегистрировано после 10-тикратного введения данного салицилата на 23,61 % ($p \leq 0,05$) как относительно значений в контрольной группе (рисунок 3.11), так и на 22,97 % ($p \leq 0,001$) относительно таковых у животных 2-ой группы (рисунок 3.12).

При многократном введении животным АСК отмечены статистически значимые изменения значений Ас относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.7, рисунок 3.13). При этом после 1- 10 – тикратного введения АСК отмечено достоверное увеличение Ас на 46,49 % ($p \leq 0,001$), 71,65 % ($p \leq 0,001$) и 96,39 % ($p \leq 0,001$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.7, рисунок 3.13). В последующие сутки отмечена тенденция к снижению Ас относительно значений контроля ($p \leq 0,001$) (таблица 3.7, рисунок 3.13).

Аналогично действию АСК, после 1- 10 – тикратного введения $АССo^{2+}$ зарегистрировано увеличение значений Ас на 64,98 % ($p \leq 0,001$), 73,52 % ($p \leq 0,001$) и 88,64 % ($p \leq 0,001$) соответственно относительно значений данного показателя в контрольной группе животных (рисунок 3.13). В последующие сутки отмечено

уменьшение значений Ас до уровня значений контрольной группы, однако после 20-тикратного введения данного соединения наблюдали статистически значимое снижение Ас 17,65 % ($p \leq 0,001$) по отношению к значениям этого показателя в группе животных, получавших АСК, что подтверждается отрицательным КЭ (рисунок 3.14).

При 1 – 10–тикратном введении $АСZn^{2+}$ аналогично действию АСК и $АССo^{2+}$ зарегистрировано увеличение значений Ас на 57,70 % ($p \leq 0,001$), 84,22 % ($p \leq 0,001$) и 79,77 % ($p \leq 0,001$) соответственно относительно значений данного показателя в контрольной группе животных (таблица 3.7, рисунок 3.13). В последующие сутки наблюдения также происходило увеличение значений Ас, однако статистически значимых различий с контролем не наблюдалось ($p \geq 0,05$) (рисунок 3.13).

После инъекции животным $АСMn^{2+}$ достоверных изменений Ас на протяжении всего срока наблюдения не выявлено ($p \geq 0,05$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (рисунок 3.13). При этом после однократного введения $АСMn^{2+}$ отмечено статистически значимое уменьшение значений Ас на 57,42 % ($p \leq 0,001$) относительно таковых у животных, получавших инъекции АСК, о чем свидетельствуют отрицательные значения КЭ (рисунок 3.14). После 5-20 -тикратных введений животным $АСMn^{2+}$ отмечено повышение значений данного показателя относительно таковых, зарегистрированных в 1-й день наблюдения (рисунок 3.13). В отличие от других тестируемых соединений только на фоне введения животным $АСMn^{2+}$, зарегистрированы статистически значимое увеличение Ас данного показателя на 20 день эксперимента относительно значений у животных, получавших АСК (рисунок 3.14).

При однократном введении животным $АСNi^{2+}$, в отличие от АСК, наблюдалось статистически значимое снижение значений Ас на 43,41 % ($p \leq 0,001$) (рисунок 3.13). После 5-ти кратного введения $АСNi^{2+}$, напротив, отмечено увеличение Ас относительно значений, зарегистрированных в 1 день эксперимента (рисунок 3.13).

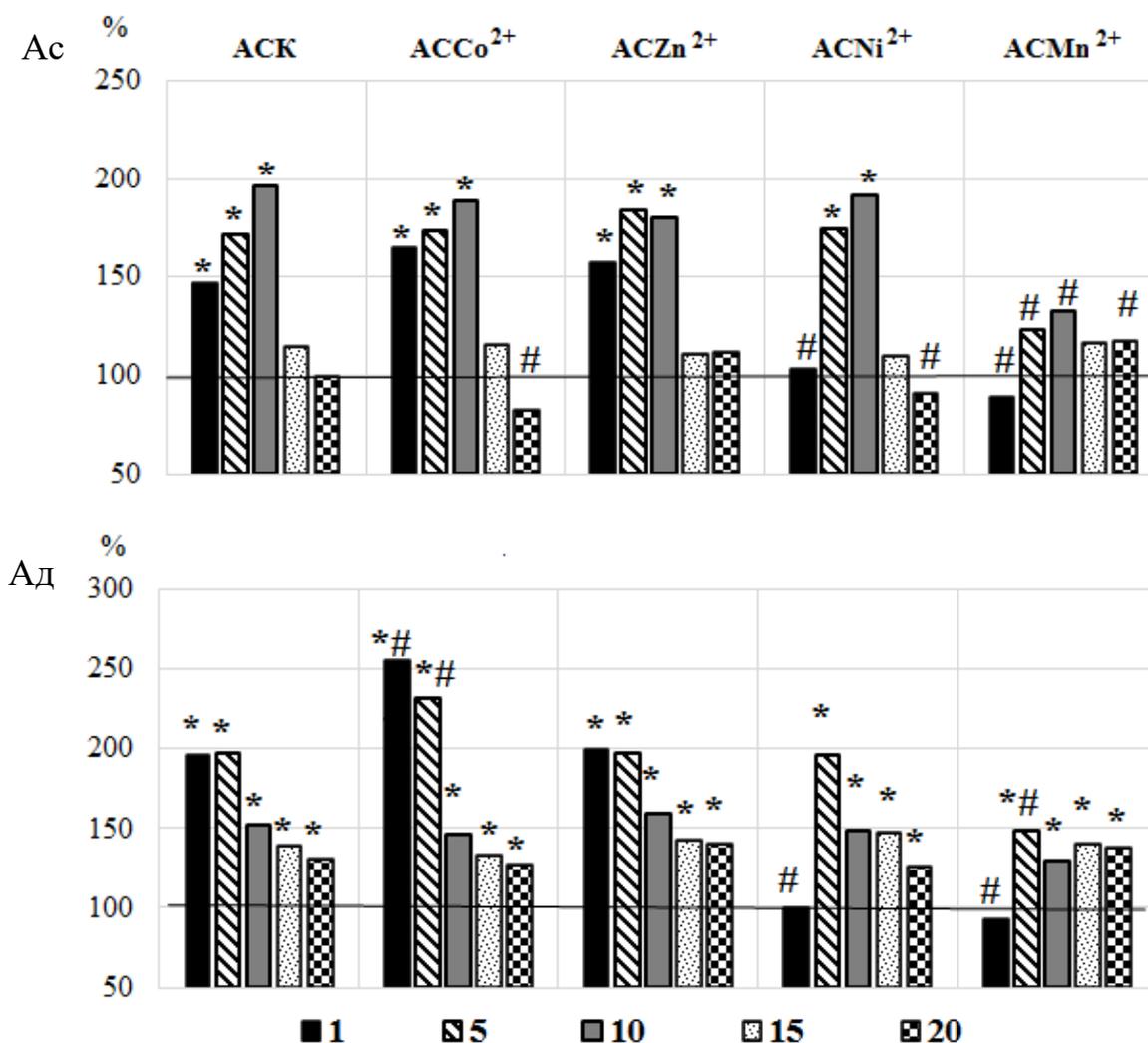


Рисунок 3.13 – Динамика амплитуд пульсовых (Ас) и дыхательных (Ад) ритмов у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%

Примечания – те же, что на рис. 3.1

Наиболее выраженное увеличение Ас на 91,41 % ($p \leq 0,001$) наблюдали после 10-тикратного введения АСNi²⁺ относительно значений в контрольной группе животных (рисунок 3.13).

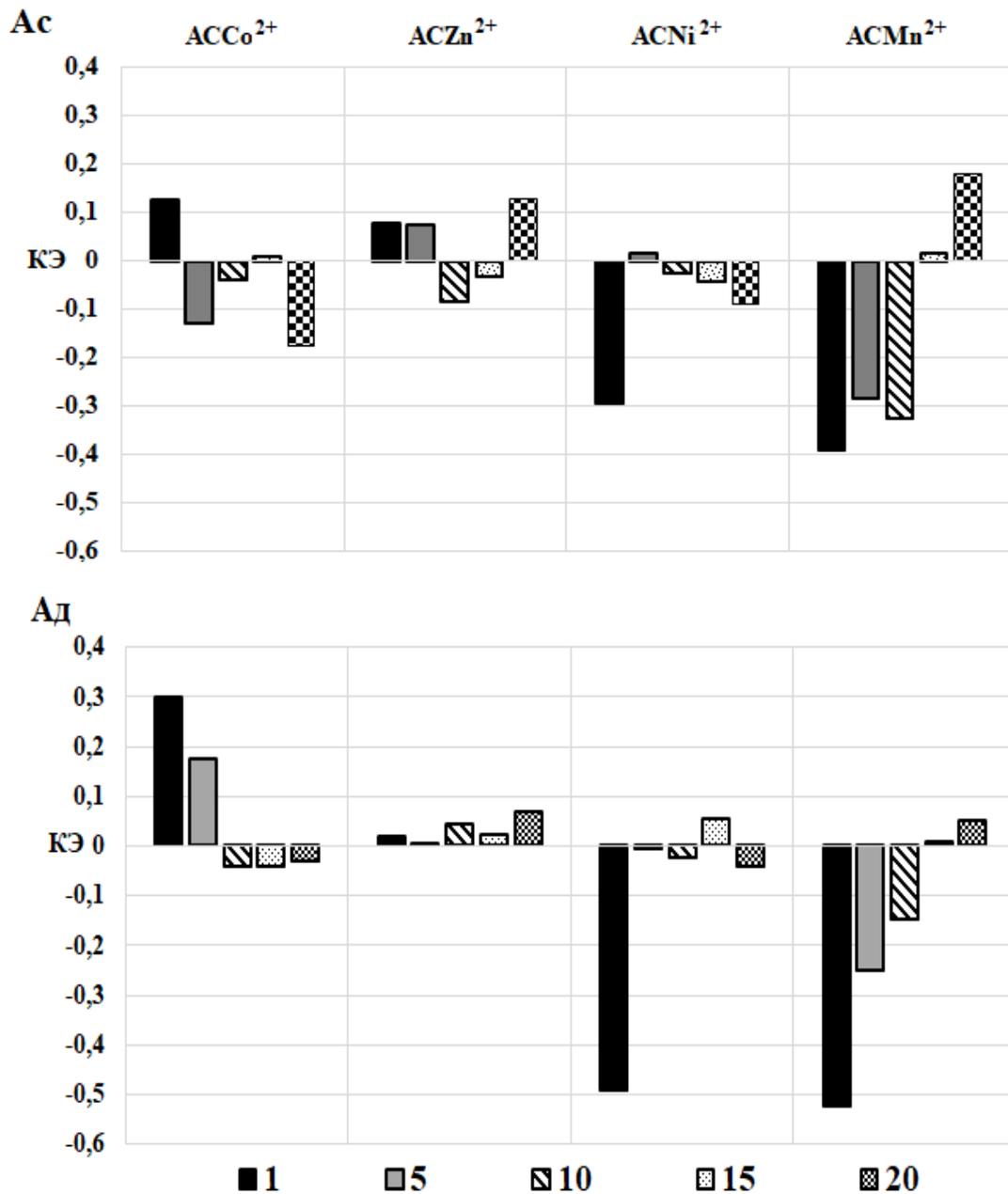


Рисунок 3.14 – Коэффициенты эффективности (КЭ) пульсовых (Ac) и дыхательных (Ad) ритмов у животных при введении салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении АСК в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки)

В последующие сутки отмечено уменьшение значений Ас до уровня значений контрольной группы, однако после 20-тикратного введения данного соединения наблюдали статистически значимое снижение Ас на 9,09 % ($p \leq 0,001$) по отношению к значениям в группе животных, получавших АСК (рисунок 3.14).

После многократного введения АСК происходило статистически значимое увеличение Ад, особенно выраженное после 1-5 –кратного введения в среднем на 96,63 % относительно значений этого показателя в контроле (рисунок 3.13).

Аналогично действию АСК, введение $АССо^{2+}$ привело к увеличению Ад, выраженное в большей степени после однократного на 154,76% ($p \leq 0,001$) и пятикратного 132,11% ($p \leq 0,001$) введений, как относительно значений данного показателя в контрольной группе, так и на 58,84% ($p \leq 0,001$) и 34,76% ($p \leq 0,001$) соответственно у группы животных, получавших АСК, что демонстрирует положительный КЭ (рисунок 3.14). После 15-20-тикратного введения $АССо^{2+}$ наблюдалось также статистически значимое увеличение значений Ас в среднем на 30,28 % ($p \leq 0,001$) относительно значений данного показателя в контрольной группе (рисунок 3.13).

При многократном введении $АСZn^{2+}$ и $АСNi^{2+}$ также произошло увеличение значений показателя Ад, наиболее выраженное после 5-тикратного введения в среднем на 97,02 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных (рисунок 3.13). После однократного введения животным $АСMn^{2+}$ отмечено статистически значимое уменьшение значений Ад на 102,72% ($p \leq 0,001$) относительно таковых у группы животных, получавших инъекции АСК, о чем свидетельствуют отрицательные значения КЭ (рисунок 3.14). После 5 -10 –тикратного введения животным $АСMn^{2+}$ отмечено повышение значений данного показателя относительно таковых, зарегистрированных в 1-й день наблюдения (рисунок 3.13). После 5-тикратного введения животным $АСMn^{2+}$ отмечены достоверные изменения Ад на протяжении всего срока наблюдения на 48,01 %; ($p \leq 0,05$), 30,13 %; ($p \leq 0,05$), 40,32 %; ($p \leq 0,05$) и 37,87 %; ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных (рисунок 3.13). При этом после 5-кратного введения $АСMn^{2+}$ отмечено статистически значимое уменьшение

значений Ад на 49,33% ($p \leq 0,001$) относительно группы животных, получавших инъекции АСК, о чем свидетельствуют отрицательные значения КЭ (рисунок 3.14).

Изменение неосцилляторных показателей ЛДФ-граммы животных после многократного введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг.

Выявленные изменения со стороны регуляторных механизмов МЦ у животных в результате введения АСК и тестируемых салицилатов привели и к изменению интегрального показателя микроциркуляции ПМ (рисунок 3.15). Так, при многократном введении АСК зарегистрировано увеличение значений ПМ относительно значений этого показателя в контрольной группе животных, наиболее выраженное (на 31,47 %; $p \leq 0,05$) после однократного и 10-тикратного введения (на 30,55 %; $p \leq 0,05$) (рисунок 3.15).

Аналогично действию АСК многократные инъекции $АСCo^{2+}$ привели к увеличению ПМ в среднем на 24,94 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных. После 20-тикратного введения $АСCo^{2+}$ отмечено снижение значений ПМ на 23,26 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе (рисунок 3.15).

При действии $АСZn^{2+}$ отмечено статистически значимое увеличение ПМ на 32,87 % ($p \leq 0,001$) после однократного и в среднем на 19,84% ($p \leq 0,001$) после 5-10-тикратного введения относительно значений контрольной группы животных (рисунок 3.15). Однако в последующие сутки введения $АСZn^{2+}$ отмечено снижение значений ПМ: после 15-тикратного введения на 29,23% ($p \leq 0,05$) относительно значений у животных, получавших инъекции АСК; после 20-тикратного введения – на 33,13% ($p \leq 0,05$) и на 29,49% ($p \leq 0,05$), как относительно значений этого показателя у животных контрольной группы, так и у животных, получавших АСК (рисунок 3.16), соответственно.

После 1-10-тикратных введений $АСNi^{2+}$ не было отмечено статистически значимых изменений ПМ ($p \geq 0,05$) относительно значений в контрольной группе.

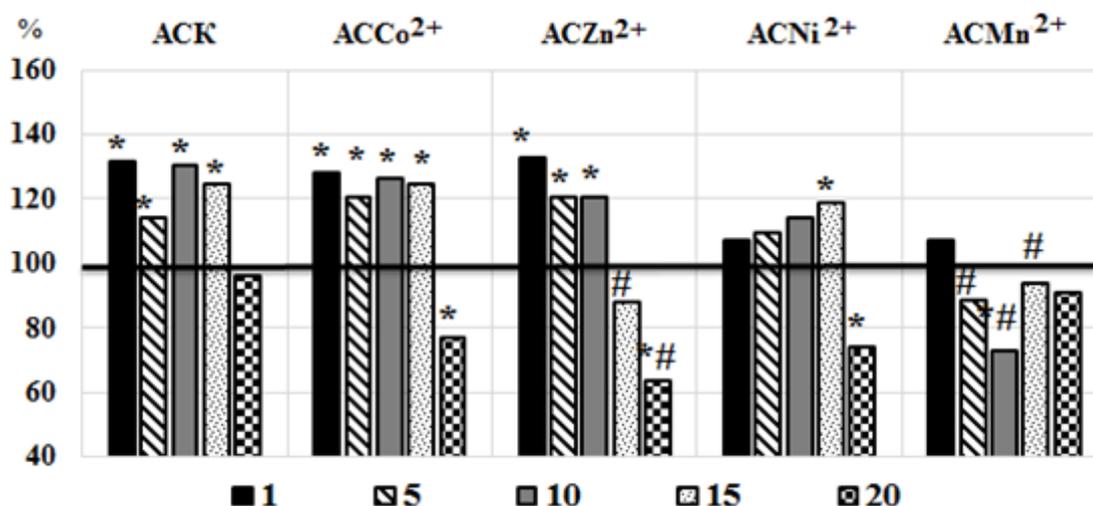


Рисунок 3.15 – Динамика показателя микроциркуляции у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%

Примечания – те же, что на рис. 3.1

Однако уже после 15-тикратного введения этого соединения зарегистрировано статистически значимое увеличение ПМ на 15,68 % ($p \leq 0,05$), однако после 20-тикратного введения происходило статистически значимое снижение данного показателя на 25,39% относительно значений этого показателя у животных контрольной группы (рисунок 3.15).

Наиболее выраженное снижение значений ПМ на 27,00 % ($p \leq 0,05$) и 44,08 % ($p \leq 0,05$) относительно значений 1 (контроль) и 2 (АСК) групп соответственно отмечено после 10-тикратного введения АСMn²⁺, однако после 20-тикратного введения ПМ повысился до уровня значений контрольной группы (рисунок 3.15).

СКО в ЛДФ-граммах животных, которым многократно вводили АСК было сопоставимо с таковым в контрольной группе животных, что демонстрирует

отсутствие статистически значимых различий значений этого показателя (таблица 3.7).

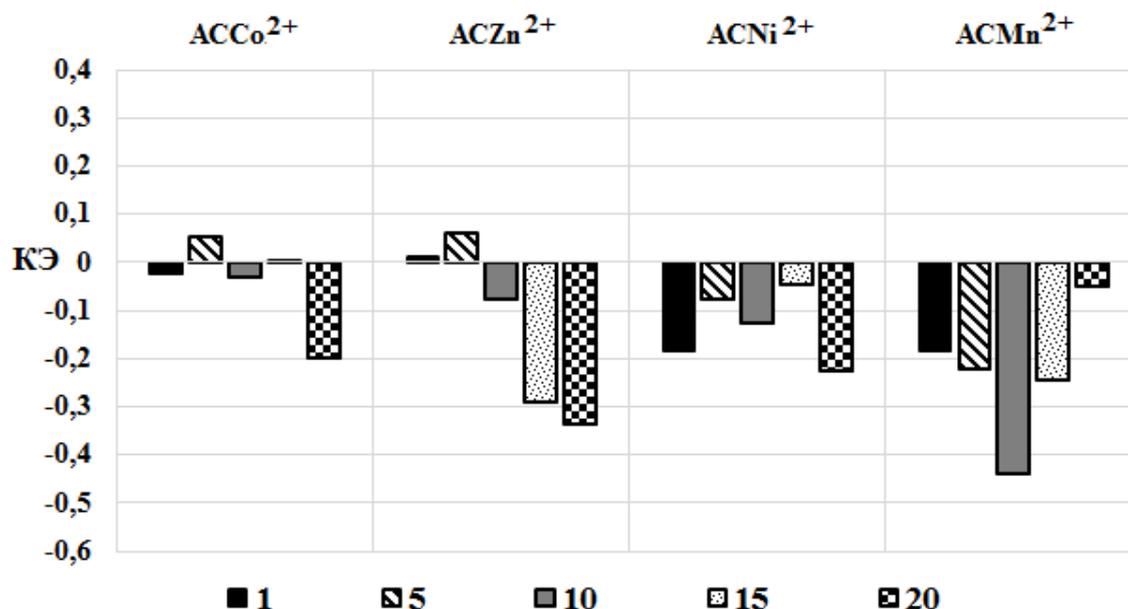


Рисунок 3.16– Коэффициенты эффективности (КЭ) показателя микроциркуляции у животных после 20-тикратного введения салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении АСК в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки)

После 5-тикратного введения $ACZn^{2+}$ отмечено снижение СКО на 17,67 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.7). После 10-ти кратного введения $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ происходило снижение значений показателя СКО в среднем на 35,74% ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям контрольной группы (таблица 3.7).

После 15-тикратного введения салицилатов кобальта, цинка, никеля происходили статистически значимые изменения Кв (снижение на 14,09 % ($p \leq 0,05$), 38,76 % ($p \leq 0,05$) и 32,67 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных соответственно (таблица 3.7).

Изменение компонентов тонуса микрососудов у животных после многократного введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг.

Изменение нейрогенного тонуса микрососудов (НТ). После однократного введения АСК значения НТ приближались к таковым в контрольной группе животных, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий. После 5-15 – тикратного введения АСК отмечено снижение значений НТ на 42,93 % ($p \leq 0,001$), 22,53 % ($p \leq 0,001$) и 31,55 % ($p \leq 0,001$) относительно таковых, зарегистрированных в контроле. Однако после 20-тикратного введения АСК значения НТ приблизились к таковым в контрольной группе животных, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий (таблица 3.8).

После однократного введения салицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} и Mn^{2+} , аналогично с АСК, как уже отмечалось выше, происходило снижение значений НТ, наиболее выраженное после инъекции $ACNi^{2+}$ (на 50,31 %; $p \leq 0,001$) относительно значений в контрольной группе животных (таблица 3.8). В последующие сутки при введении животным $ACCo^{2+}$, $ACZn^{2+}$ и $ACNi^{2+}$ (5-15 сутки) наблюдалось снижение значений НТ относительно таковых в контроле.

Следует отметить, что наиболее выраженное увеличение значений НТ наблюдали после 20-тикратного введения $ACCo^{2+}$ на 106,24 % ($p \leq 0,001$) и 61,86 %; $p \leq 0,001$) и 15-тикратного введения $ACZn^{2+}$ на 141,27 % ($p \leq 0,001$) и 40,89 %; $p \leq 0,001$) относительно значений этого показателя, как в контрольной группе, так и у животных, получавших АСК. После 5-тикратного введения животным $ACMn^{2+}$ отмечено повышение значений данного показателя относительно таковых, зарегистрированных в 1-й день наблюдения. После 10-, 15- и 20-тикратного введения $ACMn^{2+}$ отмечено увеличение значений НТ на 131,07% ($p \leq 0,001$), 151,84% ($p \leq 0,001$) и 145,18% ($p \leq 0,001$), как относительно значений в контрольной группе, так и на 22,97% ($p \leq 0,001$), 33,96% ($p \leq 0,001$) и 92,43% ($p \leq 0,001$) относительно значений у животных, получавших инъекции АСК соответственно (таблица 3.8).

Изменение миогенного тонуса микрососудов (МТ). После 5-15 – тикратного введения АСК отмечено снижение значений МТ на 52,65 % ($p \leq 0,001$), 26,53 % ($p \leq 0,001$) и 24,56 % ($p \leq 0,001$) относительно таковых, зарегистрированных в контроле ($p \geq 0,05$) (таблица). Однако после 20-тикратного введения АСК значения

МТ увеличились на 30,29% ($p \leq 0,001$) относительно значений в контрольной группе животных (таблица 3.8).

При однократном введении $ASCo^{2+}$ отмечено снижение МТ 49,43 % ($p \leq 0,001$) относительно значений данного показателя в контрольной группе животных. В последующие сутки отмечена снижению МТ, однако, только после 20-тикратного введения $ASCo^{2+}$ происходило статистически значимое увеличение значений МТ на 76,12 % ($p \leq 0,001$) и на 92,43 % ($p \leq 0,001$) относительно значений этого показателя, как в контрольной группе, так и у животных, получавших АСК

После 15-20 – тикратного введения $ACZn^{2+}$ отмечено увеличение МТ относительно значений, зарегистрированных в первый день наблюдения, однако наблюдалось статистически значимое различие с контролем и с группой животных, получавших АСК.

После 1-15- тикратного введения салицилата Ni^{2+} происходило снижение значений МТ, наиболее выраженное после 5 –тикратного введения (на 58,00 %; $p \leq 0,001$) относительно значений в контрольной группе животных (таблица). После 20-тикратного введения этого соединения отмечено увеличение МТ на 20,99 %; $p \leq 0,001$) относительно таковых в контроле.

После 5-тикратного введения животным $ACMn^{2+}$ отмечено повышение значений МТ относительно таковых, зарегистрированных в 1-й день наблюдения. После 10- 20-тикратного введения $ACMn^{2+}$ отмечено увеличение значений МТ на 113,63% ($p \leq 0,001$), 153,34% ($p \leq 0,001$) и 111,38% ($p \leq 0,001$), как относительно значений в контрольной группе, так и на 140,16% ($p \leq 0,001$), 177,90% ($p \leq 0,001$) и 81,09% ($p \leq 0,001$) относительно значений у группы животных, получавших инъекции АСК соответственно.

Таким образом, нашими исследованиями установлено, что под влиянием многократного введения (20 дней) АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг произошла эффективная модуляция показателей кожной МГД экспериментальных животных.

Таблица 3.8 – Динамика компонентов тонуса микрососудов у животных после многократного введения АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг

	Сутки исследования	Группа/ номер					
		Контроль (1)	АСК (2)	АСCo ²⁺ (3)	АСZn ²⁺ (4)	АСNi ²⁺ (5)	АСMn ²⁺ (6)
Нейрогенный тонус (НТ)	1	9,84± 0,11	5,17± 0,45 p ₁ ≤0,01	3,27 ± 0,63 p ₁ ≤0,05	3,27± 0,30 p ₁ ≤0,05	4,24± 0,33 p ₁ ≤0,05	6,16± 0,42 p ₁ ≤0,05
	5	7,46 ± 0,23	3,26 ± 0,24 p ₁ ≤0,01	4,01 ± 0,38 p ₁ ≤0,01	4,01 ± 0,47 p ₁ ≤0,01	2,78 ± 0,22 p ₁ ≤0,01	12,26 ± 0,21 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05
	10	7,65 ± 0,13	3,47 ± 0,20 p ₁ ≤0,05	4,27 ± 0,14 p ₁ ≤0,05	4,27 ± 0,22 p ₁ ≤0,05	2,84 ± 0,26 p ₁ ≤0,05	13,67 ± 0,50 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
	15	9,88 ± 0,39	4,36 ± 0,33 p ₁ ≤0,05	4,47 ± 0,18 p ₁ ≤0,05	4,47 ± 0,28 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001	4,88± 0,22 p ₁ ≤0,05	11,25 ± 0,25 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
	20	4,59 ± 0,24	6,34 ± 0,46	16,10 ± 0,39 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,01	16,10± 0,28 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001	12,70±0,42 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001	13,58 ± 0,50 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
Миогенный тонус (МТ)	1	10,41± 0,24	5,93±0,31 p ₁ ≤0,01	3,19± 0,57 p ₁ ≤0,05	7,15± 0,39 p ₁ ≤0,05	4,34±0,18 p ₁ ≤0,05	9,56± 0,40 p ₁ ≤0,05
	5	8,62 ± 0,19	3,13 ± 0,14 p ₁ ≤0,05	3,92 ± 0,26 p ₁ ≤0,05	3,70 ± 0,22	3,01 ± 0,32 p ₁ ≤0,05	12,82 ± 0,16 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
	10	8,31 ± 0,22	3,58 ± 0,23 p ₁ ≤0,05	4,62 ± 0,34 p ₁ ≤0,05	3,50 ± 0,16 p ₁ ≤0,05	2,88 ± 0,28 p ₁ ≤0,05	12,64 ± 0,41 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
	15	7,68 ± 0,17	3,74 ± 0,59 p ₁ ≤0,05	4,09 ± 0,37 p ₁ ≤0,05	11,82± 0,22 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	3,79 ± 0,53 p ₁ ≤0,05	11,32 ± 0,19 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001
	20	5,04 ± 0,15	7,12±0,98	15,07 ± 0,60 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001	27,52± 0,21 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	11,05±0,15 p ₁ ≤0,05	12,84 ± 0,40 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,001

3.3 Изменение артериального давления у крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами

У крыс контрольной группы зарегистрированы следующие значения показателей АД: САД – $115,79 \pm 1,23$ мм рт. ст.; ДАД – $71,57 \pm 0,95$ мм рт. ст.; ПАД – $44,20 \pm 1,00$ мм рт. ст., что согласуется с результатами других экспериментальных исследований [12, 50, 94] (таблица 3.8).

3.3.1 Изменение артериального давления у крыс под влиянием однократного введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5 мг/кг, 10 мг/кг и 20 мг/кг.

После введения АСК в дозах 5 и 10 мг/кг не было отмечено достоверных изменений показателей АД, однако введение АСК в дозе 20 мг/кг привело к достоверному увеличению САД на 8,76 % ($p \leq 0,05$) на фоне снижения ДАД на 6,31 % ($p \leq 0,05$), и, как следствие, к увеличению ПАД на 23,87 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных (рисунок 3.17). При этом значение САД было на 10,90 % ($p \leq 0,05$) и на 7,90 % ($p \leq 0,05$) выше по сравнению с таковыми, регистрируемыми при введении животным АСК в дозах 5 и 10 мг/кг соответственно (таблица 3.9, рисунок 3.17).

Значение ДАД у животных, которым вводили АСК в дозе 20 мг/кг, напротив, оказалось достоверно ниже относительно такового при использовании АСК в дозе 10 мг/кг на 7,70 % ($p \leq 0,05$), а ПАД достоверно выше относительно значения этого показателя при использовании АСК 5 мг/кг на 33,17 % ($p \leq 0,05$) и АСК 10 мг/кг на 24,33 % ($p \leq 0,05$) (таблица 3.9, рисунок 3.17).

Аналогично с АСК, статистически значимых изменений показателей АД при введении животным AsCo^{2+} в дозах 5 и 10 мг/кг не наблюдалось (таблица 3.9, рисунок 3.17).

Однако при введении AsCo^{2+} в дозе 20 мг/кг отмечено снижение САД на 6,77 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 4,66 % ($p \leq 0,05$), ПАД на 10,16 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей в контрольной группе животных (таблица 3.9, рисунок

3.17). Следствием этого явилось и снижение ПАД у животных этой группы в отличие от его повышения при использовании АСК той же дозы.

Следует отметить, что введение $АССо^{2+}$ в дозе 20 мг/кг привело к однонаправленному с АСК той же концентрации снижению ДАД, о чем свидетельствует КЭ, близкий к нулю, однако противоположной реакции со стороны САД, которое снизилось у животных этой группы и составило 85,72 % ($p \leq 0,05$) от значения этого показателя у животных, которым вводили АСК 20 мг/кг, о чем свидетельствует отрицательный КЭ (рисунок 3.18). Поэтому ПАД у крыс, которым вводили $АССо^{2+}$ в дозе 20 мг/кг стал ниже этого показателя у животных 4-ой группы (АСК 20 мг/кг) на 27,46 % ($p \leq 0,05$) (рисунок 3.18).

Аналогично АСК и $АССо^{2+}$, статистически значимых изменений показателей АД при введении животным $АСZn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг не наблюдалось относительно этих значений контрольной группы животных (таблица 3.9, рисунок 3.17). Однако при введении животным $АСZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг отмечено снижение САД на 5,63 % ($p \leq 0,05$) на фоне увеличения ДАД на 14,35 % ($p \leq 0,05$), что привело к уменьшению ПАД на 37,27 % ($p \leq 0,05$) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (рисунок 3.17).

Следует отметить, что показатели системного АД изменялись в большей степени при введении $АСZn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг: увеличение САД на 23,98 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 12,35 % ($p \leq 0,05$) и, как следствие, выраженное увеличение ПАД на 49,33 % ($p \leq 0,05$) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (таблица 3.9, рисунок 3.17). При этом САД у животных этой группы было на 24,62 % ($p \leq 0,05$) и на 31,37 % ($p \leq 0,05$), ПАД на 60,98 % ($p \leq 0,05$) и на 138,00 % ($p \leq 0,05$) выше, чем значения этих показателей у крыс, которым вводили тестируемое соединение в дозах 5 и 10 мг/кг соответственно (таблица 3.9, рисунок 3.17).

Таблица 3.9 – Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений у животных при действии ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($АСCo^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$)

Группа/ номер		САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ПАД, мм ртст.	ЧСС, уд./мин
1		2	3	4	5
Контроль (1)		115,79±1,23	71,57±0,95	44,20±1,00	401,84±4,63
АСК	5 мг/кг (2)	113,51±1,01 $p_4 \leq 0,05$	69,79±0,96	41,11±1,10 $p_4 \leq 0,05$	348,22±4,21 $p_1 \leq 0,05$
	10 мг/кг (3)	116,65±1,03 $p_4 \leq 0,05$	72,61±0,86 $p_4 \leq 0,05$	44,03±1,23 $p_4 \leq 0,05$	344,15±5,73 $p_1 \leq 0,05$
	20 мг/кг (4)	125,93±1,46 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	67,06±1,75 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	54,75±1,81 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	334,15±5,22 $p_1 \leq 0,05$
АСCo ²⁺	5 мг/кг (5)	114,93±1,87	70,50±1,04	41,00±1,94	353,55±3,46 $p_1 \leq 0,05$ $p_7 \leq 0,05$
	10 мг/кг (6)	115,64±1,67	70,50±1,08	37,11±2,70	351,52±4,43 $p_1 \leq 0,05$ $p_7 \leq 0,05$
	20 мг/кг (7)	107,95±2,13 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	68,24±1,23 $p_1 \leq 0,05$	39,71±1,46 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	300,13±3,26 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$ $p_5 \leq 0,05$ $p_6 \leq 0,05$
АСZn ²⁺	5 мг/кг (8)	115,19±0,60 $p_9 \leq 0,05$ $p_{10} \leq 0,05$	73,35±1,41 $p_9 \leq 0,05$ $p_{10} \leq 0,05$	41,00±1,43 $p_9 \leq 0,05$ $p_{10} \leq 0,05$	365,00±5,66 $p_1 \leq 0,05$
	10 мг/кг (9)	109,27±1,33 $p_1 \leq 0,05$ $p_{10} \leq 0,05$	81,84±1,65 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$ $p_8 \leq 0,05$	27,73±2,39 $p_1 \leq 0,05$ $p_3 \leq 0,05$	358,39±5,22 $p_1 \leq 0,05$
	20 мг/кг (10)	143,55±5,42 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$ $p_9 \leq 0,05$	80,41±1,91 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$	66,00±5,25 $p_1 \leq 0,05$ $p_4 \leq 0,05$ $p_9 \leq 0,05$	350,98±4,74 $p_1 \leq 0,05$

Продолжение таблицы 3.9

1		2	3	4	5
АСMn ²⁺	5 мг/кг (11)	101,79±1,98 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	64,68±1,41 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	37,03±1,31 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05 p ₁₃ ≤0,05	317,38±4,50 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05 p ₁₃ ≤0,05
	10 мг/кг (12)	114,69±1,45 p ₁₃ ≤0,05	71,97±0,96 p ₁₃ ≤0,05	43,32±1,61 p ₁₃ ≤0,05	292,17±3,99 p ₁ ≤0,05 p ₃ ≤0,05
	20 мг/кг (13)	151,95±1,44 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₁₁ ≤0,05 p ₁₂ ≤0,05	93,71±1,29 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₁₁ ≤0,05 p ₁₂ ≤0,05	58,24±2,00 p ₁ ≤0,05 p ₁₁ ≤0,05 p ₁₂ ≤0,05	285,39±4,25 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₁₁ ≤0,05
АСNi ²⁺	5 мг/кг (14)	116,38±1,51 p ₁₅ ≤0,05 p ₁₆ ≤0,05	73,50±0,91 p ₁₆ ≤0,05	44,10±1,39 p ₁₆ ≤0,05	352,06±4,49 p ₁ ≤0,05
	10 мг/кг (15)	112,64±1,09 p ₁₆ ≤0,05	70,27±1,10 p ₁₆ ≤0,05	41,82±1,39 p ₁₆ ≤0,05	350,02±4,29 p ₁ ≤0,05
	20 мг/кг (16)	132,60±3,87 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₁₄ ≤0,05 p ₁₅ ≤0,05	82,40±2,35 p ₁ ≤0,05 p ₄ ≤0,05 p ₁₄ ≤0,05 p ₁₅ ≤0,05	50,20±3,05 p ₁ ≤0,05 p ₁₄ ≤0,05 p ₁₅ ≤0,05	347,94±3,49 p ₁ ≤0,05
Примечания – те же, что и в таблице 3.2					

Увеличение ДАД у животных, которым вводили АСZn²⁺ также имело дозовую зависимость. Так, в дозе вещества 10 мг/кг увеличение ДАД было на 11,5 % (p≤0,05) больше, чем при введении животным тестируемое соединение в дозе 5 мг/кг, а в дозе 20 мг/кг рост ДАД был на 9,62 % (p≤0,05) больше, чем в дозе 5 мг/кг данного тестируемого соединения (таблица 3.9, рисунок 3.17). Введение животным АСZn²⁺ в дозе 20 мг/кг привело к однонаправленному с АСК той же дозе, однако выраженному на 13,99 % (p≤0,05) больше, увеличению САД, о чем свидетельствует положительный КЭ (рисунок 3.18).

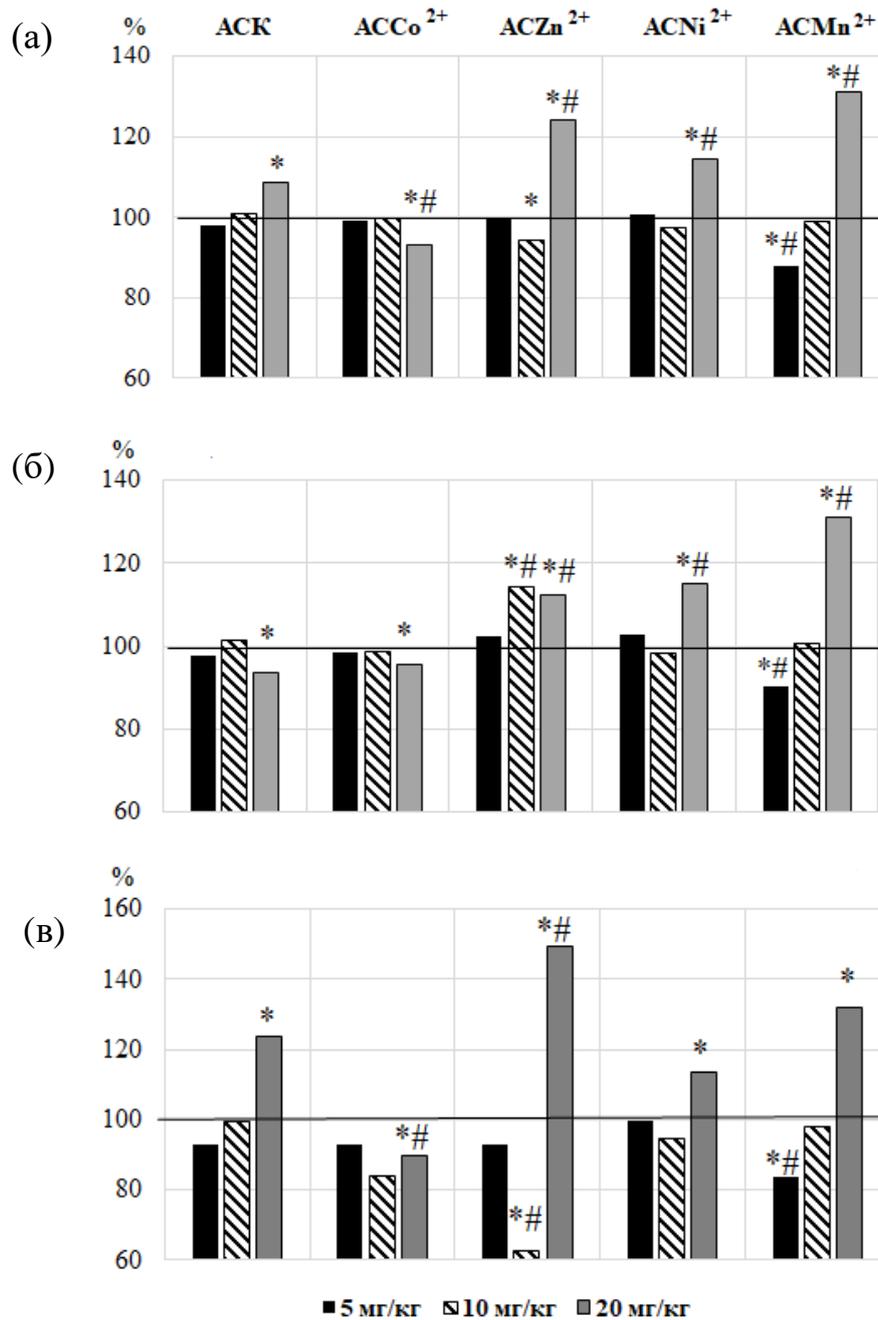


Рисунок 3.17 – Изменение систолического (а), диастолического (б) и пульсового (в) артериального давления у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%)

Примечания – те же, что на рис. 3.1

Однако зарегистрирована противоположная относительно АСК и АССо²⁺ в той же дозе реакция со стороны ДАД, которое увеличилось у животных этой группы и составило 119,92 % ($p \leq 0,05$) относительно значения этого показателя у животных, которым вводили АСК 20 мг/кг, о чем свидетельствует положительный КЭ (рисунок 3.18).

Следствием этого явилось и увеличение ПАД у животных этой группы, которое на 20,55 % ($p \leq 0,05$) превысило значение этого показателя у животных после инъекции АСК той же дозы.

При введении животным АСМn²⁺ также произошли дозозависимые изменения со стороны АД. Так, применение АСМn²⁺ в дозе 5 мг/кг САД снизилось на 12,08 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 9,63 % ($p \leq 0,05$), а ПАД на 16,21 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этих показателей у животных контрольной группы (таблица 3.9, рисунок 3.17). Статистически значимых изменений показателей АД при введении тестируемого соединения в дозе 10 мг/кг не наблюдалось по отношению к значениям в контрольной группе животных (таблица 3.9, рисунок 3.17).

При увеличении дозы АСМn²⁺ до 20 мг/кг отмечено однонаправленное увеличения САД на 31,23 % ($p \leq 0,05$), ДАД на 30,94 % и ПАД на 31,76 % ($p \leq 0,05$) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (таблица 3.9, рисунок 3.17). При этом значения регистрируемых показателей АД у животных этой группы достоверно превышали таковые у крыс, которым вводили данное соединение в меньших дозах (рисунок 3.17).

Аналогично с АСК, статистически значимых изменений показателей АД при введении животным АСNi²⁺ в дозах 5 и 10 мг/кг не наблюдалось ($p \geq 0,05$) (таблица 3.9, рисунок 3.17). Однако при увеличении дозы АСNi²⁺ до 20 мг/кг отмечено однонаправленное с АСК, но более выраженное увеличение САД на 14,52 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контроле (рисунок 3.17).

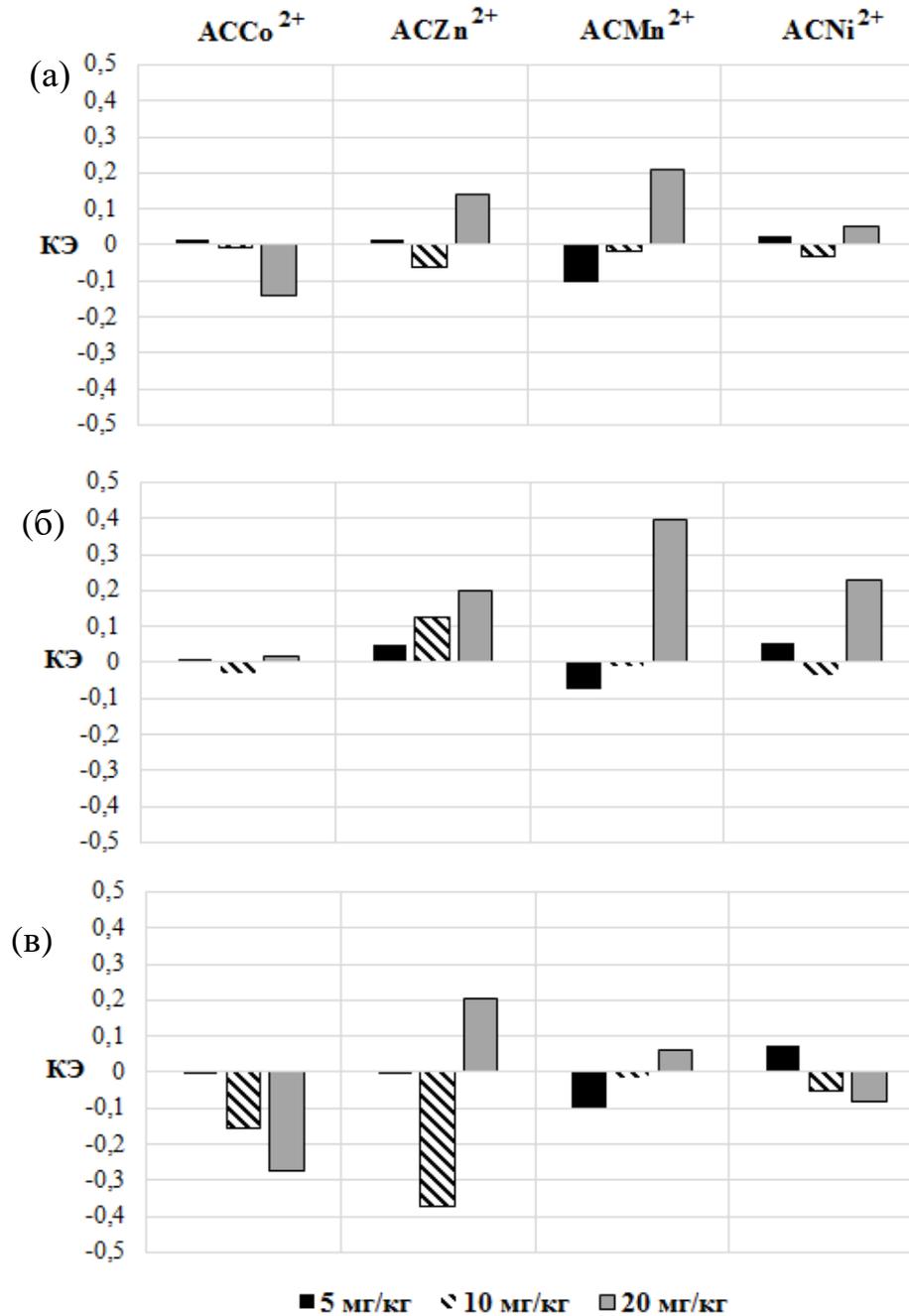


Рисунок 3.18 – Коэффициенты эффективности (КЭ) систолического (а), диастолического (б) и пульсового (в) артериального давления, зарегистрированные у животных при введении салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) в дозах 5, 10 и 20 мг/кг в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении АСК в тех же дозах

При этом зарегистрирована противоположная по сравнению с АСК реакция на тестируемое соединение со стороны ДАД, которое повысилось, как относительно контрольных значений на 15,13 % ($p \leq 0,05$) (рисунок 3.17), так и значений у крыс, которым вводили АСК на 22,88 % ($p \leq 0,05$) (рисунок 3.18). ПАД возросло на 13,58 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям контрольной группы животных, однако достоверных различий относительно значения этого показателя у животных, которым вводили АСК, не было.

В результате проведенного исследования зарегистрированы изменения артериального давления у крыс после введения тестируемых салицилатов в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, выявлены отличия этих изменений по сравнению с контролем и значениями этих показателей у животных, которым вводили эталонное вещество (АСК) и зависимость этих изменений от дозы вводимого вещества.

3.3.2 Динамика с артериального давления у крыс под влиянием многократного введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг

При многократном введении животным АСК статистически значимых изменений значений САД не наблюдалось относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.9 и рисунок 3.19). При этом после 5- и 10-тикратных введений АСК отмечено достоверное снижение ДАД в среднем на 12,88 % ($p \leq 0,001$) и, как следствие – увеличение ПАД в среднем на 16,08 % ($p \leq 0,001$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.10, рисунок 3.19).

В последующие сутки наблюдения также происходило снижение значений ДАД относительно таковых, зарегистрированных в первый день наблюдения, однако статистически значимых различий с контролем не наблюдалось ($p \geq 0,05$) (таблица 3.10, рисунок 3.19).

Аналогично действию АСК, при однократном введении $AsCo^{2+}$ изменений значений САД и ДАД относительно значений данного показателя в контрольной

группе животных не зарегистрировано (рисунок 3.19). В последующие сутки отмечена тенденция к снижению показателей артериального давления ($p \geq 0,001$), однако, только после 10-тикратного введения $АССо^{2+}$ происходило статистически значимое снижение значений САД на 10,49 % ($p \leq 0,001$), ДАД на 14,43 % ($p \leq 0,001$) относительно значений этих показателей в контрольной группе животных (рисунок 3.19).

После 20-тикратного введения $АССо^{2+}$ отмечено увеличение значений показателей АД, однако статистически значимых различий с контролем не наблюдалось ($p \geq 0,05$) (рисунок 3.19). Статистически значимых различий между значениями АД у животных, которым многократно вводили $АССо^{2+}$ и АСК не зарегистрировано во все сроки наблюдения, о чем свидетельствуют КЭ, близкие к нулю (рисунок 3.20). При однократном введении животным $АСZn^{2+}$, в отличие от АСК и других салицилатов, как уже отмечалось, наблюдалось статистически значимое снижение значений САД на 8,38 % ($p \leq 0,001$) и увеличение значений ДАД на 12,30 % ($p \leq 0,001$) и, как следствие – выраженное снижение значений ПАД на 39,89 % ($p \leq 0,001$) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (рисунок 3.19). После 5-тикратного введения $АСZn^{2+}$, напротив, отмечено увеличение САД и снижение ДАД относительно значений, зарегистрированных в первый день наблюдения, однако статистически значимых различий с контролем не наблюдалось ($p \geq 0,05$).

После 20-тикратного введения $АСZn^{2+}$ происходили наиболее выраженные изменения значений АД: увеличение САД на 35,21 % ($p \leq 0,001$) и ДАД на 38,95 % ($p \leq 0,001$) соответственно относительно этих значений в контрольной группе животных (таблица 3.10, рисунок 3.19).

В ходе исследования зарегистрированы и определенные отличия изменения показателей АД при введении крысам $АСZn^{2+}$ и АСК.

Таблица 3.10 – Динамика показателей системного артериального давления у крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺)

Систололическое артериальное давление (САД, мм рт. ст.)	Сутки исследования	Группа/ номер					
		Контроль (1)	АСК (2)	АССо ²⁺ (3)	АСZn ²⁺ (4)	АСNi ²⁺ (5)	АСMn ²⁺ (6)
	1	2	3	4	5	6	7
	1	112,89±0,95	112,94±0,86	112,06±0,49	103,44±1,05 p ₁ ≤0,05	105,88±1,72	110,11±1,19
	5	108,86±1,24	104,71±1,1	105,27±1,45	109,55±1,01	107,87±2,02	138,64±2,62 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05
	10	108,53±1,22	105,72±1,28	97,15±1,05 p ₁ ≤0,05	106,24±1,35	107,55±1,25	122,22±3,28 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05
	15	108,98±1,17	107,31±0,81	100,99±0,94	114,41±2,12	107,29±1,03	110,67±0,56
	20	106,75±1,15	106,42±1,03	112,52±1,34	144,34±1,38 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	111,59±3,47	109,00±0,81
Диастолическое артериальное давление (ДАД, мм рт. ст.)	1	70,28±1,22	71,06±1,45	69,50±1,55	78,93±0,98 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	65,78±0,50 p ₂ ≤0,05	70,73±1,70
	5	71,74±1,21	62,59±0,79 p ₁ ≤0,05	67,36±0,76	68,06±1,09	71,63±1,61 p ₂ ≤0,05	92,29±1,79 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05
	10	73,16±1,28	63,72±0,7 p ₁ ≤0,05	62,61±0,6 p ₁ ≤0,05	67,94±1,59	72,14±1,27 p ₂ ≤0,05	85,60±2,24 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05

Продолжение таблицы 3.10

	1	2	3	4	5	6	7
	15	68,66±1,49	63,52±0,97	63,36±0,84	73,51±1,91 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	71,96±2,37 p ₂ ≤0,05	70,00±1,36
	20	70,18±1,62	65,76±0,79	71,41±1,53	98,38±0,88 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	77,42±2,69 p ₁ ≤0,05 p ₂ ≤0,05	71,00±0,69
Примечания – те же, что и в таблице 3.2							

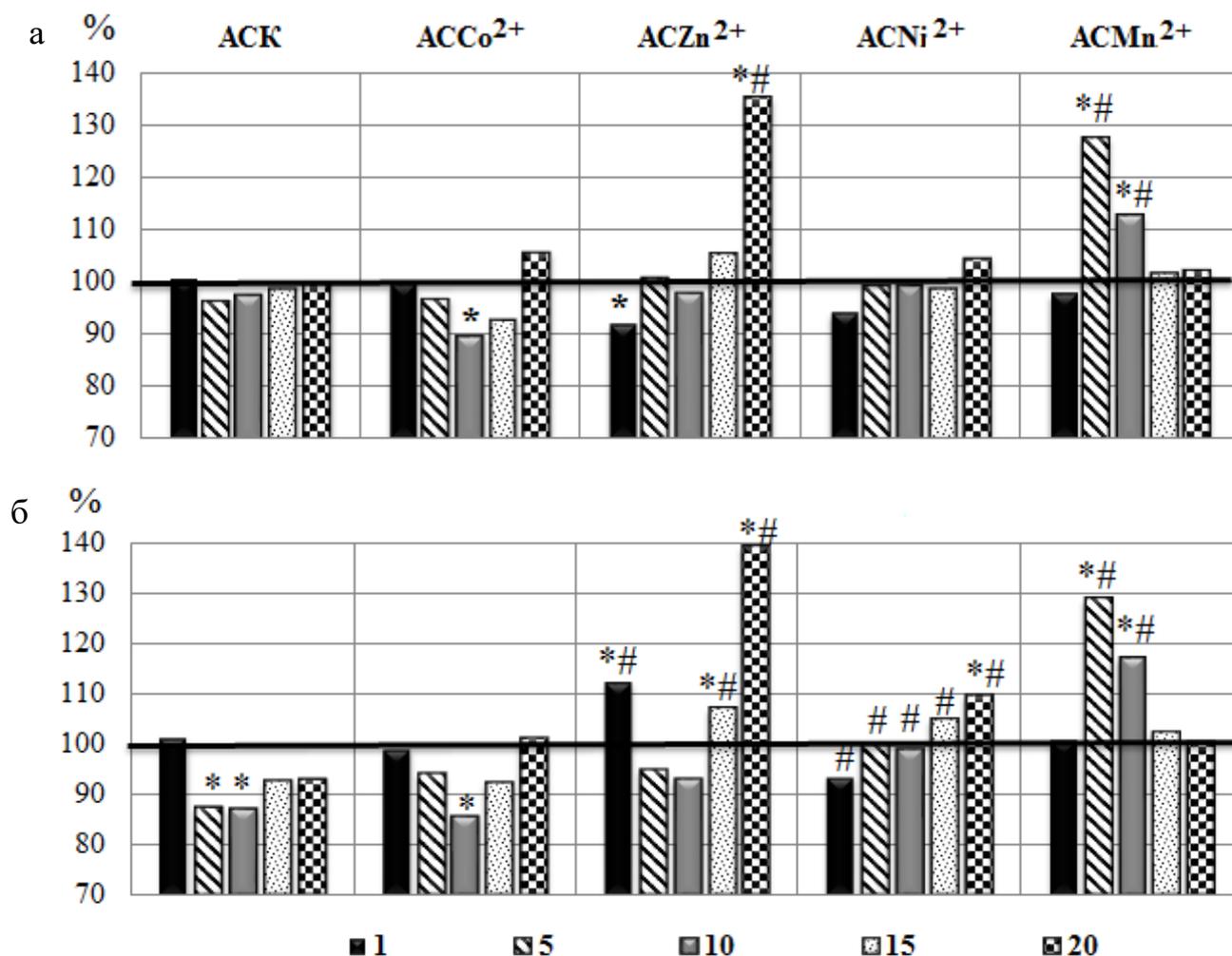


Рисунок 3.19 – Изменение систолического (а) и диастолического артериального давления (б) у крыс после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%

Примечания – те же, что на рис. 3.1

После 15-тикратного введения АСZn²⁺ отмечено статистически значимое увеличение значений ДАД на 7,06 % ($p \leq 0,001$), как относительно значений контроля, так и на 15,72 % ($p \leq 0,001$) у животных, получавших инъекции АСК (рисунок 3.20).

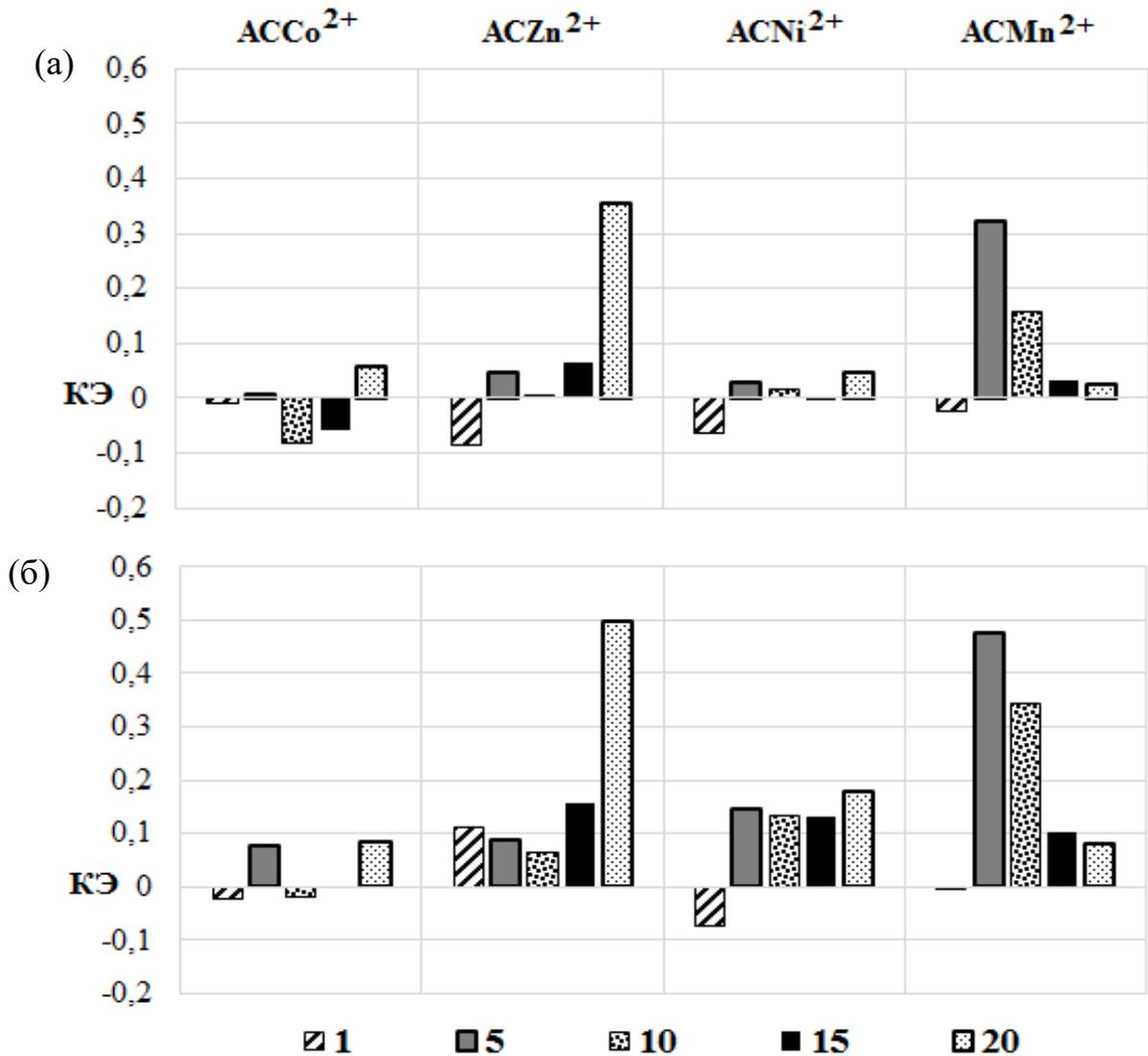


Рисунок 3.20 – Коэффициенты эффективности (КЭ) изменения систолического (а) и диастолического (б) артериального давления у животных при введении салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении АСК в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки)

Так, после однократного введения $ACZn^{2+}$ отмечено статистически значимое увеличение значений ДАД на 11,07 % ($p \leq 0,001$) относительно таковых у животных, получавших инъекции АСК (рисунок 3.20). Следует отметить, что после 20-тикратного введения $ACZn^{2+}$ зарегистрирована противоположная относительно АСК и $ACCo^{2+}$ реакция со стороны САД и ДАД, которые

увеличились у животных этой группы и составили 135,63 % ($p \leq 0,001$) и 139,60 % ($p \leq 0,001$) относительно значений этих показателей у животных, получавших инъекции АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ (рисунок 3.20).

После многократного введения животным $АСNi^{2+}$ значения САД и ДАД достоверно не отличались от таковых в контрольной группе крыс, за исключением 20 дня исследования, когда у животных 5-ой группы зарегистрировано увеличение значений ДАД на 9,35% ($p \leq 0,001$) относительно значений у крыс в контроле (рисунок 3.19). При этом зарегистрировано статистически значимое уменьшение значений ДАД на 7,44 % ($p \leq 0,001$) после однократного введения $АСNi^{2+}$ и, напротив, увеличение значений этого показателя после 5- и 10-тикратных введений вещества в среднем на 13,83% ($p \leq 0,001$), а после 20-тикратного введения – на 17,73% ($p \leq 0,001$) относительно значений у животных, получавших инъекции АСК, о чем свидетельствуют КЭ в данные сроки наблюдения (рисунок 3.20).

При однократном введении животным $АСMn^{2+}$ значения показателей САД и ДАД были на уровне значений контрольной группы ($p \geq 0,05$). Однако после 5-10-тикратных введений $АСMn^{2+}$ отмечено статистически значимое увеличение значений показателей АД, как относительно значений в контрольной группе, так и относительно значений у животных, получавших инъекции АСК (рисунок 3.20). В последующие сутки отмечено уменьшение значений САД и ДАД до уровня значений контрольной группы (таблица 3.10, рисунок 3.19).

Таким образом, в ходе исследования выявлено влияние АСК и салицилатов на системное АД экспериментальных животных. Однократное введение АСК и тестируемых салицилатов, за исключением $АСZn^{2+}$, не вызвало изменений значений САД и ДАД относительно таковых в контрольной группе. Однако при ежедневном введении исследуемых веществ в течение 20-ти дней выявлены изменения показателей АД, как относительно значений данных показателей в контрольной группе, так и у животных, получавших инъекции АСК.

В отличие от исходного соединения (АСК) многократное внутрибрюшинное введение крысам $АСZn^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг вызывало увеличение систолического и диастолического АД, но в разные сроки наблюдения, а введение $АСNi^{2+}$ – увеличение только диастолического АД. Статистически значимых различий между значениями АД у животных, которым многократно вводили $АССo^{2+}$ и АСК не зарегистрировано. При этом после 20-тикратного введения салицилатов значения АД (за исключением $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$) возвращались к исходным значениям.

3.4 Изменение хронотропной функции сердца у крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами

У крыс контрольной группы зарегистрирована ЧСС $401,84 \pm 4,63$ ударов в минуту, что согласуется с результатами других экспериментальных исследований [12, 50, 94] (таблица 3.9).

3.4.1 Изменение частоты сердечных сокращений крыс под влиянием однократного введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг

Результаты исследования свидетельствуют, что введение крысам АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг приводило к снижению ЧСС на 13,34 % ($p \leq 0,05$), 14,35 % ($p \leq 0,05$) и 16,84 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям данного показателя, зарегистрированного в контрольной группе животных (таблица 3.9, рисунок 3.21).

При введении животным $АССo^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг также было зарегистрировано снижение ЧСС в среднем на 12,26 % ($p \leq 0,05$) по отношению к контрольным значениям (таблица 3.9, рисунок 3.21). Однако наиболее выраженное снижение ЧСС было зарегистрировано при введении $АССo^{2+}$ в дозе

20 мг/кг – на 25,31 % ($p \leq 0,05$) относительно контрольных значений и на 10,18% ($p \leq 0,05$) относительно значений, зарегистрированных в группе АСК, что демонстрирует отрицательный КЭ (рисунок 3.22).

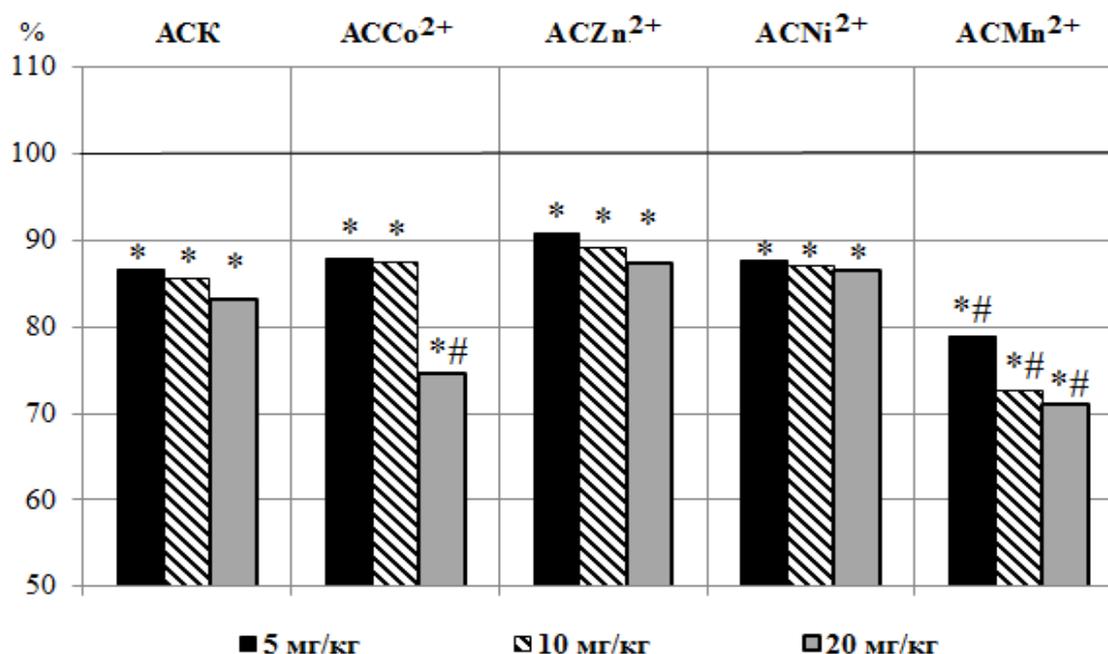


Рисунок 3.21 – Изменения частоты сердечных сокращений у крыс после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%)

Примечание – те же, что на рис. 3.1

Отметим, что при введении лабораторным животным как АСZn²⁺, так и АСNi²⁺ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг зарегистрировано однонаправленное снижение ЧСС: в дозе 5 мг/кг – на 9,16 % ($p \leq 0,05$) и на 12,38% ($p \leq 0,05$), 10 мг/кг – на 10,81 % ($p \leq 0,05$) и на 12,89 % ($p \leq 0,05$) и 20 мг/кг на 12,65 % ($p \leq 0,05$) и на 13,41 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.9, рисунок 3.21).

Под влиянием АСMn²⁺ в дозе 5 мг/кг значения ЧСС у животных снизилась на 21,01 % ($p \leq 0,05$), при этом введение АСMn²⁺ в дозах 10 и 20 мг/кг вызывало максимальное снижение ЧСС в среднем на 28,13 % ($p \leq 0,05$) по отношению к

контрольным значениям и на 8,85 % ($p \leq 0,05$), на 15,10 % ($p \leq 0,05$) и 14,59 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям, зарегистрированным в группе АСК, что демонстрирует отрицательный КЭ (рисунок 3.22).

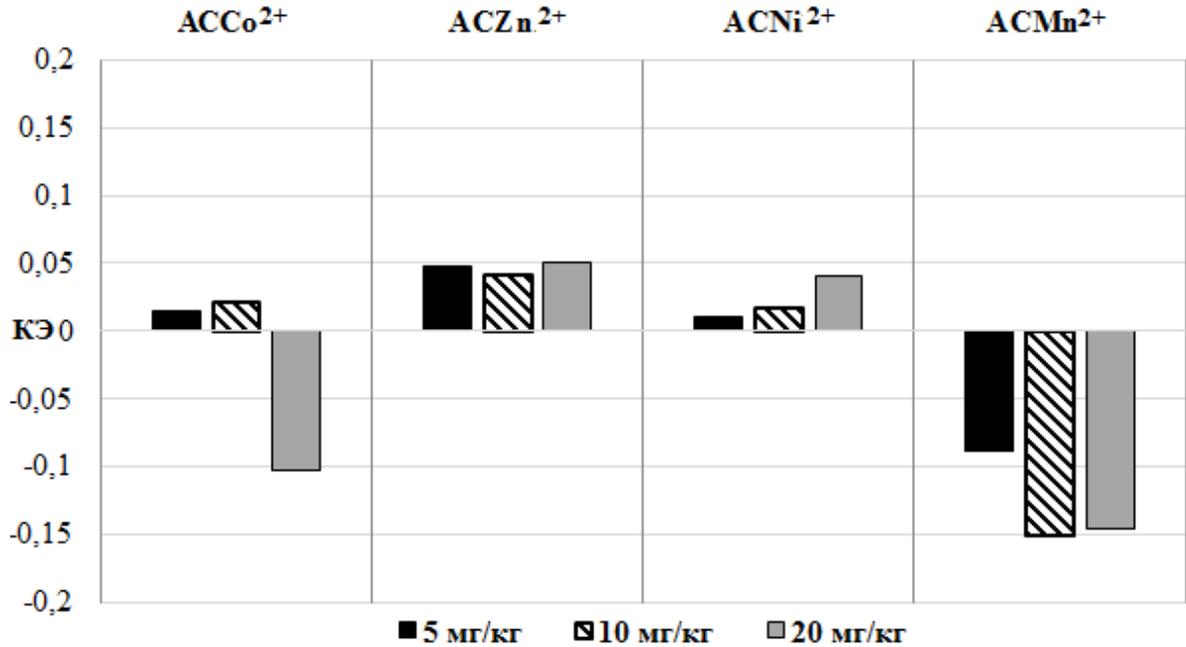


Рисунок 3.22 – Коэффициенты эффективности (КЭ) изменения частоты сердечных сокращений у животных при введении салицилатов кобальта (ACCo²⁺), цинка (ACZn²⁺), никеля (ACNi²⁺) и марганца (ACMn²⁺) в дозах 5, 10 и 20 мг/кг в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении АСК в тех же дозах

Таким образом, результаты анализа изменения ЧСС свидетельствуют о том, что однократное введение как АСК, так и тестируемых салицилатов двухвалентных металлов во всех дозах приводит к выраженному отрицательному хронотропному эффекту на сердечный ритм лабораторных животных.

3.4.2 Динамика частоты сердечных сокращений крыс под влиянием многократного введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг

После однократного введения АСК произошло снижение значений ЧСС у крыс на 12,61% ($p \leq 0,001$) относительно значения этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.11, рисунок 3.23). После 5-тикратного введения АСК отмечено повышение значений данного показателя относительно таковых, зарегистрированных в первый день наблюдения, однако они оставались ниже таковых в контроле ($p \geq 0,05$) (рисунок 3.23). Следует отметить, что после 10-тикратного введения АСК наблюдалась тенденция ($p \geq 0,05$), а после 15-тикратного – статистически значимое увеличение значений ЧСС на 9,10 % ($p \leq 0,001$) по отношению к значениям данного показателя в контрольной группе животных (таблица 3.11, рисунок 3.23). Однако после 20-тикратного введения АСК значения ЧСС приблизились к таковым в контрольной группе животных, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий (рисунок 3.23).

После однократного введения салицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} и Mn^{2+} , аналогично с АСК, как уже отмечалось выше, происходило снижение значений ЧСС, наиболее выраженное после инъекции ACNi^{2+} (на 15,42 %; $p \leq 0,001$) относительно значений в контрольной группе животных (таблица 3.11, рисунок 3.23).

В последующие сутки при введении животным ACCo^{2+} происходило увеличение значений ЧСС относительно таковых, зарегистрированных в первый день наблюдения (рисунок 3.23).

На протяжении всего срока наблюдения не выявлено ($p \geq 0,05$) достоверных изменений относительно значений у животных контрольной группы.

Таблица 3.11 – Динамика частоты сердечных сокращений у крыс (ударов в минуту) после введения ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг

Сутки исследования	Группа/ номер					
	Контроль (1)	АСК (2)	АСCo ²⁺ (3)	АСZn ²⁺ (4)	АСNi ²⁺ (5)	АСMn ²⁺ (6)
1	2	3	4	5	6	7
1	401,84±4,77	339,58±2,97 p ₁ ≤0,001	352,03±5,42 p ₁ ≤0,05	349,31±7,13 p ₁ ≤0,05	328,66±8,10 p ₁ ≤0,001	348,44±7,45 p ₁ ≤0,05
5	369,56±8,84	349,96±5,81	390,23±12,55 p ₂ ≤0,001	486,30±31,05 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	371,37±16,4	354,08±4,73
10	339,02±8,82	350,81±5,92	358,31±8,74	490,43±10,82 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	394,35±16,38 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,05	450,24±15,08 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,05
15	338,04±7,28	368,83±7,24 p ₁ ≤0,001	340,85±6,7	482,14±16,97 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,001	402,46±6,10 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,05	418,28±5,91 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,05
20	354,60±9,70	367,08±5,90	384,00±9,25 p ₁ ≤0,05	381,00±10,04 p ₁ ≤0,05	373,33±9,41	407,61±4,59 p ₁ ≤0,001 p ₂ ≤0,05
Примечания – те же, что в табл. 3.2						

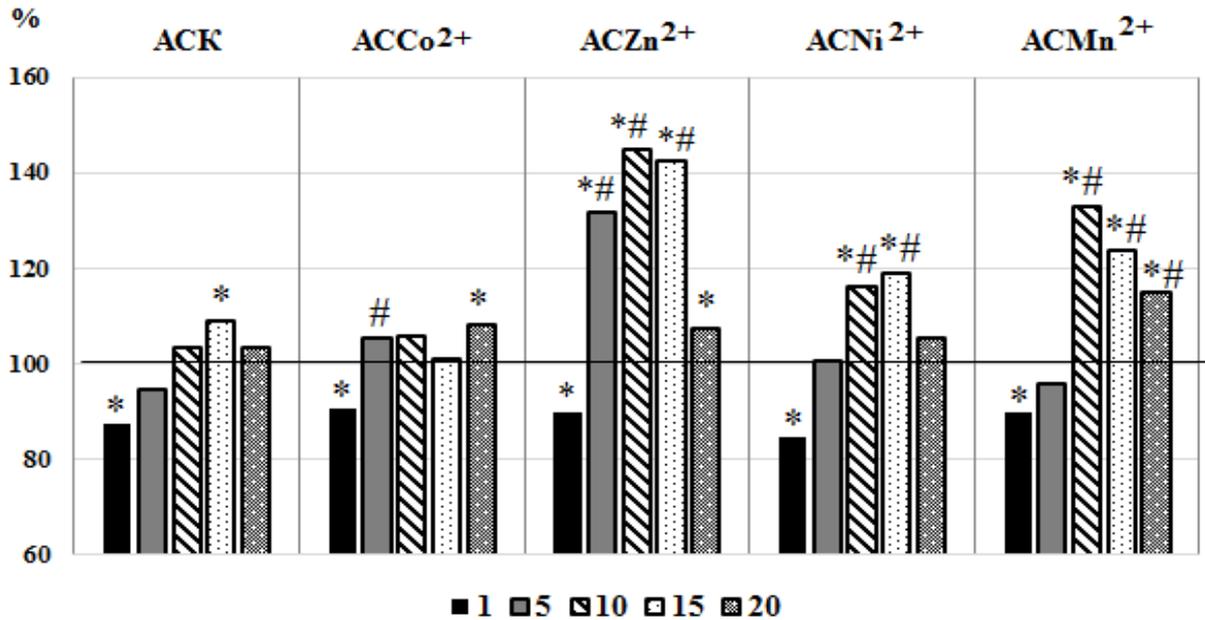


Рисунок 3.23 – Динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС) у крыс при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100% в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки)

Примечания: те же, что на рис. 3.1

При этом после 5-тикратного введения АССо²⁺ отмечено статистически значимое увеличение значений ЧСС на 11,50 % ($p \leq 0,001$) относительно таковых у животных, получавших инъекции АСК, о чем свидетельствуют положительные значения КЭ (рисунок 3.24).

Наиболее выраженные изменения значений ЧСС наблюдались у крыс после введения АСZn²⁺, как относительно значений в контрольной группе (рисунок 3.23), так и у животных, получавших инъекции АСК (рисунок 3.24). Так, при введении животным АСZn²⁺ на 5-е, 10-е и 15-е сутки наблюдения данный показатель увеличился на 31,58% ($p \leq 0,001$), 44,66% ($p \leq 0,001$) и 42,62% ($p \leq 0,001$) соответственно относительно значений в контрольной группе, причем учащение сердечного ритма было в среднем на 36,48 % ($p \leq 0,001$) более выраженное, чем

при инъекции АСК, что отражено в положительных значениях КЭ (рисунок 3.24). После 20-тикратного введения $ACZn^{2+}$ значения ЧСС приблизились к таковым, как в контрольной, так и в группе крыс, которым ежедневно вводили АСК, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий (рисунок 3.23).

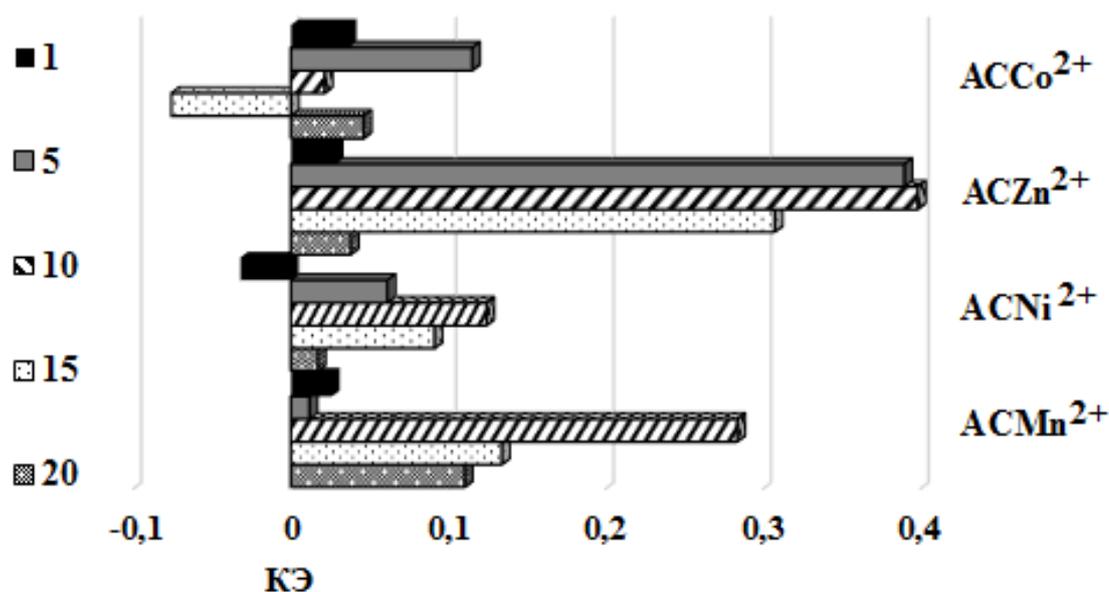


Рисунок 3.24 – Коэффициенты эффективности (КЭ) изменений частоты сердечных сокращений у животных при введении салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении АСК в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки)

После 5-тикратного введения животным $ACNi^{2+}$ значения ЧСС увеличились относительно значений данного показателя, зарегистрированных у крыс этой группы после однократной инъекции данного соединения, и приблизились к контрольным (таблица 3.11, рисунок 3.23).

После 10- и 15-тикратного введения животным $ACNi^{2+}$ отмечалось увеличение значений ЧСС на 16,32% ($p \leq 0,001$) и 19,05% ($p \leq 0,001$) соответственно относительно контрольных значений этого показателя и на 12,41% ($p \leq 0,001$),

9,11% ($p \leq 0,001$) относительно таковых у животных, получавших инъекции АСК. Следует отметить, что значения ЧСС приблизились к контрольным после 20-тикратного введения $АСNi^{2+}$, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий со значениями показателя в 1 и 2 группах крыс.

После 5-тикратного введения животным $АСMn^{2+}$ отмечено повышение значений данного показателя относительно таковых, зарегистрированных в 1-й день наблюдения, однако они оставались ниже значений в контроле ($p \geq 0,05$) (рисунок 3.23). После 10-, 15- и 20-тикратного введения $АСMn^{2+}$ отмечено увеличение значений ЧСС на 32,80% ($p \leq 0,001$), 23,73% ($p \leq 0,001$) и 15,54% ($p \leq 0,001$) соответственно, как относительно значений в контрольной группе, так и на 28,34% ($p \leq 0,001$), 13,40% ($p \leq 0,001$) и 10,73% ($p \leq 0,001$) относительно значений у животных, получавших инъекции АСК (таблица 3.11, рисунок 3.23).

В отличие от других тестируемых соединений только на фоне введения животным $АСMn^{2+}$ зарегистрированы статистически значимые различия данного показателя на 20-й день эксперимента относительно значений у животных 1-ой и 2-ой групп (рисунок 3.23).

Таким образом, однократное введение животным АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг привело к снижению ЧСС, а в последующие сутки наблюдения введение $АСNi^{2+}$, $АСMn^{2+}$ и особенно $АСZn^{2+}$ способствовало увеличению ЧСС, а на 20-е сутки наблюдения происходило приближение значений ЧСС к уровню контрольных значений, за исключением $АСMn^{2+}$.

3.5 Изменение показателей электрокардиограммы крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг

При анализе ЭКГ у животных контрольной группы после внутрибрюшинного введения физиологического раствора исследуемые показатели ЭКГ соответствовали нормальным значениям для крыс линии *Wistar*

[25] и согласуются с результатами других экспериментальных исследований [124, 162] (рисунок 3.25, 3.27).

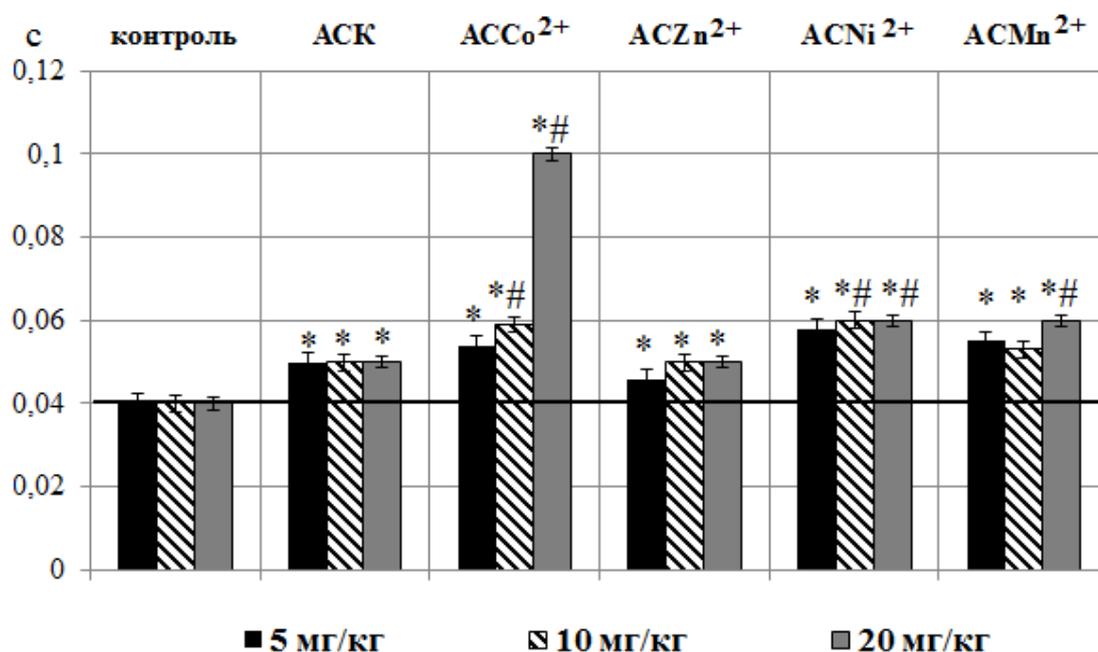


Рисунок 3.25 – Изменения длительности комплекса QRS (в секундах) на электрокардиограмме животных при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в дозах 5,10, 20 мг/кг

Примечания – те же, что на рис. 3.1

Введение АСК крысам в дозах 5, 10 и 20 мг/кг приводило к достоверному увеличению длительности комплекса QRS в среднем на 25,00 % ($p \leq 0,001$) относительно значений в контрольной группе животных (рисунок 3.25).

Аналогично действию АСК, при введении животным салицилата кобальта в дозах 5 и 10 мг/кг зарегистрировано увеличение длительности комплекса QRS на 35,00 % ($p \leq 0,05$) и 47,50 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений в контрольной группе крыс (рисунок 3.25). При этом максимального увеличения длительности комплекса QRS достигала в дозе 20 мг/кг – на 150 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям, зарегистрированным в контрольной группе животных

(рисунок 3.25). Следует отметить, что после введения крысам $АССо^{2+}$ в дозах 10 и 20 мг/кг длительность комплекса QRS была больше на 18,00 % ($p \leq 0,05$) и 100,00 % ($p \leq 0,05$), чем при введении АСК в тех же дозах, что отражено в положительных значениях КЭ (рисунок 3.26).

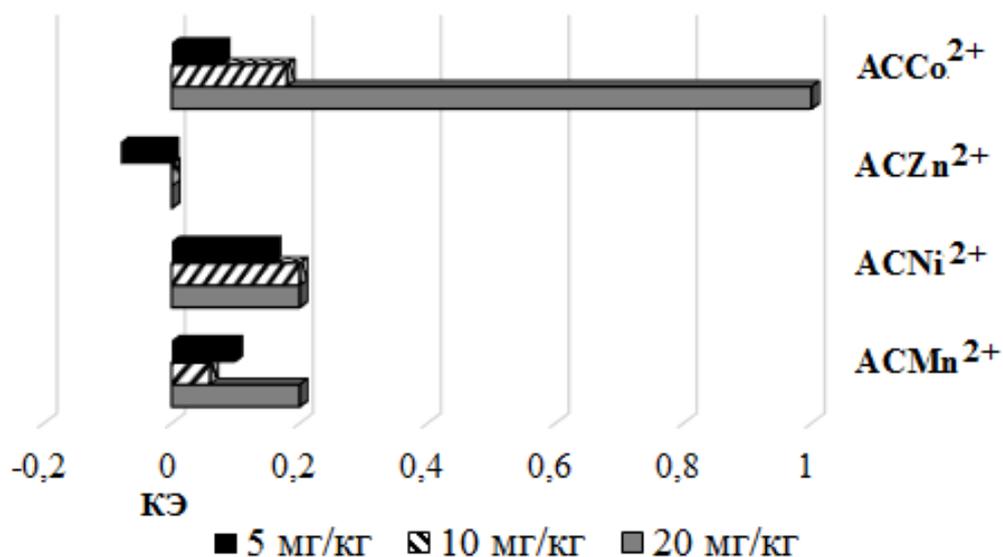


Рисунок 3.26 – Коэффициенты эффективности (КЭ) изменения длительности комплекса QRS при введении салицилатов кобальта ($АССо^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$) в дозах 5,10, 20 мг/кг в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении АСК в тех же дозах

Наблюдались и дозовые различия: увеличение длительности комплекса QRS у животных после введения $АССо^{2+}$ в дозе 20 мг/кг было выражено на 8,00 % ($p \leq 0,05$) и 18,00 % ($p \leq 0,05$) больше по сравнению с его значениями после введения животным в дозах 5 и 10 мг/кг (рисунок 3.25).

После введения животным *салицилата цинка* в дозе 5 мг/кг, аналогично с АСК, длительность комплекса QRS увеличилась на 15,00% ($p \leq 0,001$), а в дозах 10 и 20 мг/кг – в среднем на 25,00% ($p \leq 0,001$) соответственно по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных (рисунок 3.25). При этом значения показателя QRS достоверно не отличались от таковых в группе

животных, получавших АСК, о чем свидетельствует КЭ, близкий к нулю (рисунок 3.26).

При введении животным *салицилата никеля* в дозах 5, 10 и 20 мг/кг зарегистрировано увеличение длительности комплекса QRS в среднем на 48,33% ($p \leq 0,001$) по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных (рисунок 3.25). Нужно отметить, что введение животным $АСNi^{2+}$ в дозах 10 и 20 мг/кг вызывало более выраженное увеличение длительности комплекса QRS в среднем на 20,00% ($p \leq 0,001$) относительно значений этих показателей группы животных, получавших АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ (рисунок 3.26).

Введение *салицилата марганца* крысам в дозах 5, 10 и 20 мг/кг приводило к достоверному увеличению длительности комплекса QRS на 37,50 % ($p \leq 0,001$), 32,50 % ($p \leq 0,001$) и 50,00 % ($p \leq 0,001$) соответственно по отношению к значениям в контрольной группе животных (рисунок 3.25). При этом после введения крысам $АСMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг значения показателя QRS были больше на 20,00 % ($p \leq 0,001$), чем при введении АСК в той же дозе, что отражено в положительных значениях КЭ (рисунок 3.26).

Таким образом, анализ продолжительности комплекса QRS показал, что, после введения животным АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца во всех исследуемых дозах наблюдалось статистически значимое его увеличение относительно значений этого показателя в контрольной группе животных, наиболее выраженное после введения салицилата кобальта в дозе 20 мг/кг, как относительно значений этого показателя в контрольной группе, так и у животных, получавших АСК.

После введения АСК и салицилата кобальта значения длительности *интервала QT* однонаправленно увеличивались в дозах 5 и 10 мг/кг в среднем на 33,33 % ($p \leq 0,001$), а в дозе в 20 мг/кг – на 44,44 % ($p \leq 0,001$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (рисунок 3.27).

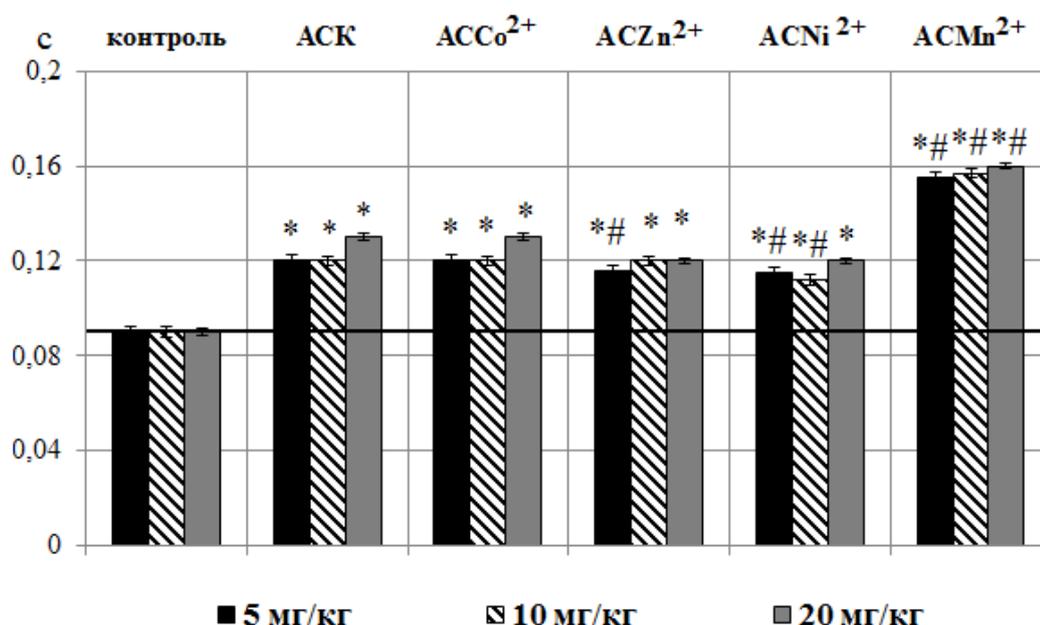


Рисунок 3.27 – Изменения длительности интервала QT (в секундах) на электрокардиограмме животных при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССo²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в дозах 5, 10, 20 мг/кг

Примечание – те же, что на рис. 3.1

Салицилат цинка в дозе 5 мг/кг также привел к увеличению длительности интервала QT на 28,88 % ($p \leq 0,001$), а в дозах 10 и 20 мг/кг в среднем на 33,33 % ($p \leq 0,001$) относительно значений в контрольной группе животных (рисунок 3.27). Введение животным АСZn²⁺ в дозе 5 мг/кг вызывало увеличение длительности интервала QT на 20,00 % ($p \leq 0,001$) также и относительно значений показателя в группе животных, получавших АСК, о чем свидетельствует отрицательный КЭ (рисунок 3.28). Следует отметить, что увеличение длительности интервала QT при введении АСZn²⁺ в дозах 10 и 20 мг/кг лабораторным животным по отношению к группе АСК не достигало уровня значимости (рисунок 3.28).

Салицилат никеля в дозах 5, 10 и 20 мг/кг также вызвал увеличение длительности интервала QT на 27,77 % ($p \leq 0,001$), 24,44 % ($p \leq 0,001$) и 33,33 % ($p \leq 0,001$) относительно таковых в контрольной группе животных (рисунок 3.27).

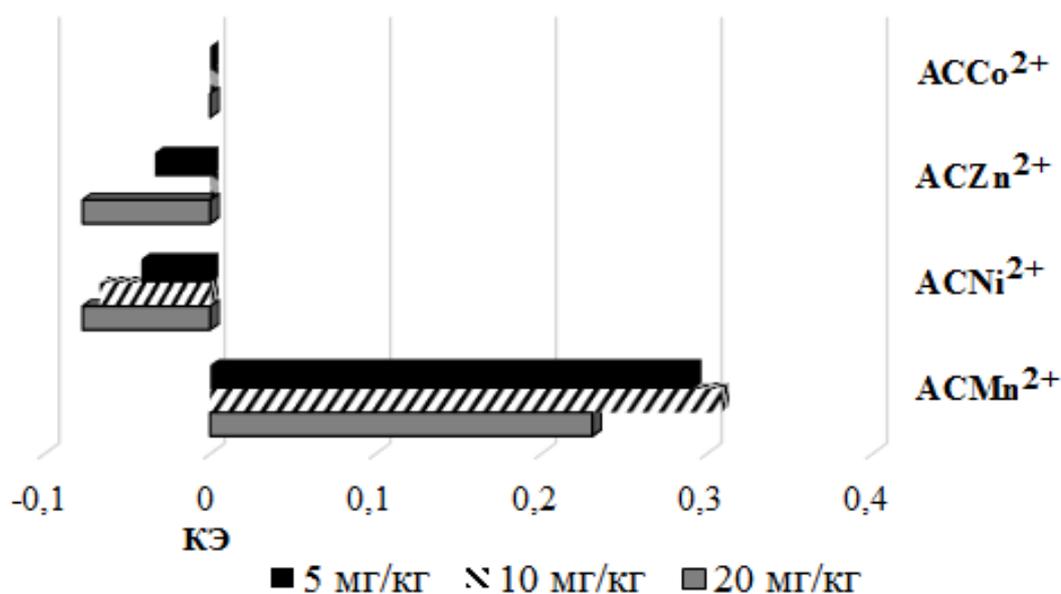


Рисунок 3.28 – Коэффициенты эффективности (КЭ) изменения длительности интервала QT при введении салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) в дозах 5, 10, 20 мг/кг в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении АСК в тех же дозах

Однако по сравнению со значениями данного показателя в группе животных, получавших АСК, длительности интервала QT у крыс после введения $ACNi^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг была меньше на 4,16 % ($p \leq 0,001$) и 6,66 % ($p \leq 0,001$), о чем свидетельствуют отрицательные значения КЭ (рисунок 3.28). Следует отметить, что увеличение длительности интервала QT при введении $ACNi^{2+}$ в дозе 20 мг/кг лабораторным животным, аналогично введению $ACZn^{2+}$, не достигало уровня значимости по отношению к группе АСК.

Наиболее выраженное увеличение длительности интервала QT наблюдалось при введении *салицилата марганца* во всех дозах в среднем на 74,81 % ($p \leq 0,001$) относительно значения этого показателя в контрольной группе (рисунок 3.27) и на 27,69% ($p \leq 0,001$) относительно значения этого показателя в группе животных, получавших АСК, что подтверждается положительным КЭ (рисунок 3.28).

Таким образом, анализ длительности интервала QT показал, что после введения крысам АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца во всех

исследуемых дозах наблюдалось статистически значимое увеличение длительности интервала QT, наиболее выраженное после введения животным салицилата марганца во всех дозах.

3.6 Влияние ацетилсалициловой кислоты и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца на гистологические показатели слизистой оболочки желудка крыс

При визуальной оценке желудок и его слизистая оболочка у крыс всех экспериментальных групп имели обычный вид, без патологических изменений. Стенка желудка крыс представлена слизистой оболочкой, подслизистой основой, мышечной и серозной оболочками. Гистологическое исследование показало, что структура СОЖ животных контрольной и экспериментальных групп соответствовала морфологии органа в норме с учетом особенностей данного вида [2, 67, 216].

*Слизистая оболочка пищеводной части (безжелезистой) желудка у животных контрольной группы образована многослойным ороговевающим эпителием, в котором визуализируется от 3 до 6 слоев плоских эпителиальных клеток, в том числе зернистый, шиповатый, базальный слои без признаков ороговения, собственной соединительнотканной пластинкой и мышечной пластинкой слизистой оболочки (*lam. muscularis mucosae*) (рисунок 3.29).*

Переход многослойного эпителия в железистую часть хорошо визуализируется.

Значения морфометрических показателей у крыс в контроле составляли: толщина СОЖ пищеводной части $86,00 \pm 7,40$ мкм; толщина плоского эпителия СОЖ – $19,78 \pm 2,79$ мкм (таблица 3.12, рисунок 3.30).

После 20-тикратного введения животным АСК, $АСCo^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ происходило статистически значимое увеличение толщины СОЖ пищеводной части на 21,18 % ($p \leq 0,05$), 46,00% ($p \leq 0,05$) и 44,44% ($p \leq 0,05$) соответственно

относительно значений данного показателя у крыс контрольной группы (рисунок 3.30), что, по-видимому, явилось следствием утолщения плоского эпителия СОЖ. Так, после введения животным АСК толщина плоского эпителия увеличилась на 50,00% ($p \leq 0,05$), после введения $АСCo^{2+}$ и $АСZn^{2+}$ зарегистрирован более выраженный рост данного показателя в среднем на 78,05% ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе (рисунок 3.30).

Указанные изменения происходили главным образом за счет гиперкератоза слизистой, который связан с ороговеванием эпителия СОЖ пищеводной части у животных на значительном протяжении, что подтверждается микрофотографиями, на которых отчетливо видно развитие гиперкератоза, сопровождающегося утолщением зернистого слоя СОЖ пищеводной части (рисунок 3.29).

Противоположные изменения морфометрических показателей СОЖ пищеводной части наблюдались после введения животным $АСNi^{2+}$: толщина СОЖ и плоского эпителия пищеводной части уменьшилась на 35,50% ($p \leq 0,05$) и 7,51% ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этого показателя у животных, получавших АСК (рисунок 3.30).

Данные изменения морфометрических показателей СОЖ у животных на фоне продолжительного введения $АСNi^{2+}$ могут являться следствием значительной десквамации (отслоения) покровного эпителия, что зафиксировано на гистопрепаратах (рисунок 3.29). После многократного введения животным $АСMn^{2+}$ отмечена лишь тенденция к увеличению толщины СОЖ и плоского эпителия пищеводной части, однако статистически значимых различий с контролем не наблюдалось ($p \geq 0,05$) (рисунок 3.30).

Таблица 3.12 – Результаты морфометрического анализа слизистой оболочки желудка крыс после 20-тикратных инъекций ацетилсалициловой кислоты (АСК), салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺), марганца (АСMn²⁺) в дозе 10 мг/кг

Группы	№	Толщина слизистой оболочки пищеводной части желудка (мкм)	Толщина плоского эпителия пищеводной части желудка (мкм)	Толщина слизистой оболочки тела желудка (мкм)	Толщина покровного эпителия слизистой оболочки тела желудка (мкм)	Главные клетки, % площади	Обкладочные клетки, % площади	Капилляры, % площади
Контроль	1	86,00±7,40	19,78±2,79	628,40±11,85	221,90±7,54	29,80±4,83	40,40±3,36	2,90±0,22
АСК	2	104,22±7,43 $p_1 \leq 0,05$	29,67±2,30 $p_1 \leq 0,05$	626,90±21,49	144,60±6,37 $p_1 \leq 0,05$	35,60±3,80	36,80±2,82	2,92±0,18
АССо ²⁺	3	125,56±6,23 $p_1 \leq 0,05$	35,33±2,55 $p_1 \leq 0,05$	642,00±6,53	214,30±5,95 $p_2 \leq 0,05$	31,40±3,03	40,80±4,81	2,97±0,24
АСZn ²⁺	4	124,22±5,18 $p_1 \leq 0,05$	35,11±4,38 $p_1 \leq 0,05$	603,90±19,43	164,80±6,71 $p_1 \leq 0,05$	25,20±3,02	37,60±4,62	2,88±0,25
АСNi ²⁺	5	67,22±5,02 $p_2 \leq 0,05$	27,44±4,14 $p_2 \leq 0,05$	566,00±5,47 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	175,00±6,35 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	27,00±3,70	45,60±6,12	2,88±0,27
АСMn ²⁺	6	89,56±4,69	27,67±2,56	615,30±31,05	181,70±6,65 $p_1 \leq 0,05$ $p_2 \leq 0,05$	30,60±3,67	35,80±4,44	2,93± 0,13
Примечания – те же, что в табл. 3.2								

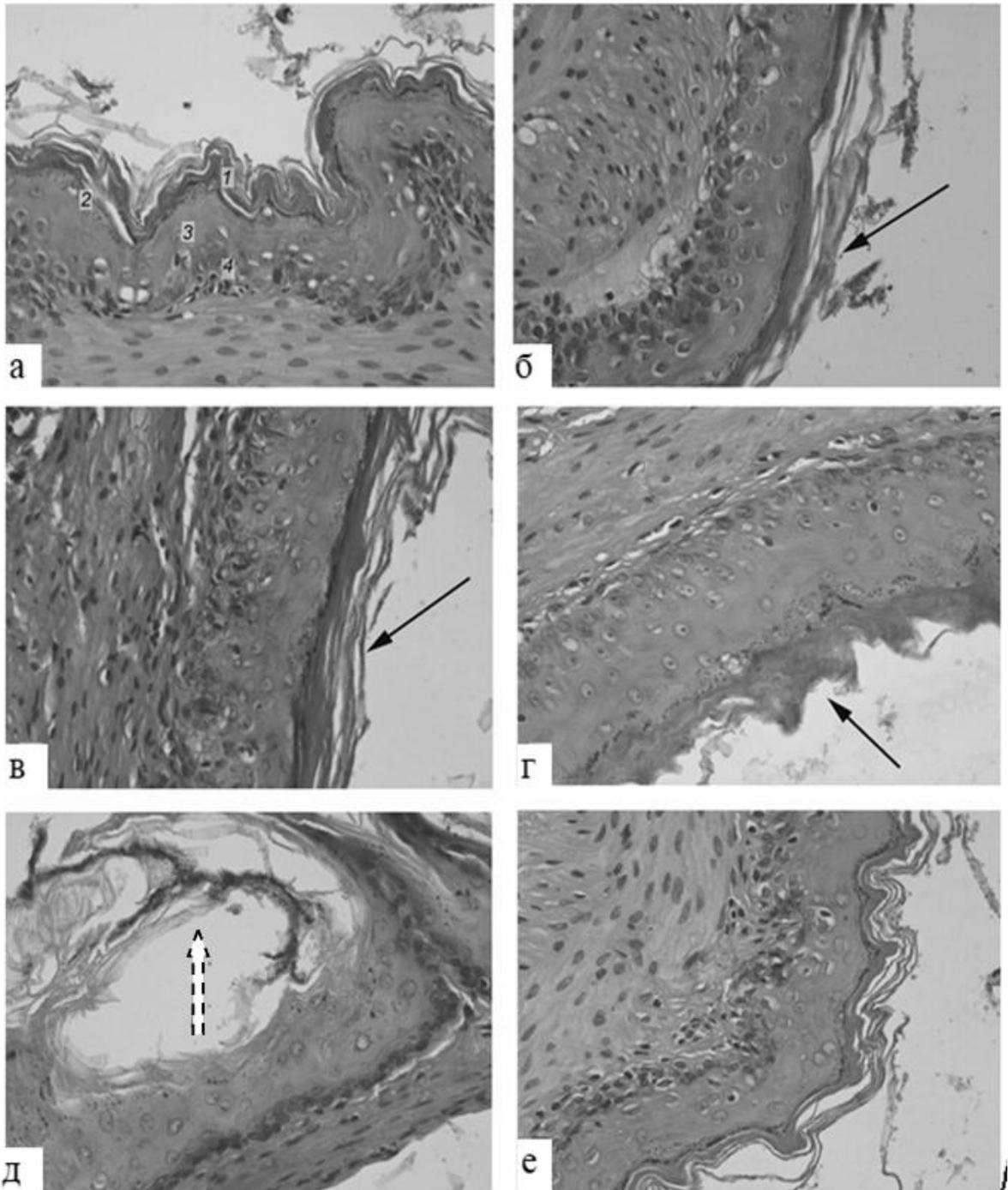


Рисунок 3.29 – Слизистая оболочка пищеводной части желудка у крыс контрольной группы (а), получавших 20-тикратные инъекции ацетилсалициловой кислоты (б), салицилатов кобальта (в), цинка (г), никеля (д), марганца (е)

Примечания – 1 - плоский эпителий, 2 - зернистый слой 3 - шиповатый слой, 4 - базальный слой. Сплошная стрелка - гиперкератоз, пунктирная стрелка - десквамация. Гематоксилин-эозин. Масштабная линейка 100 мкм. Объектив 40х

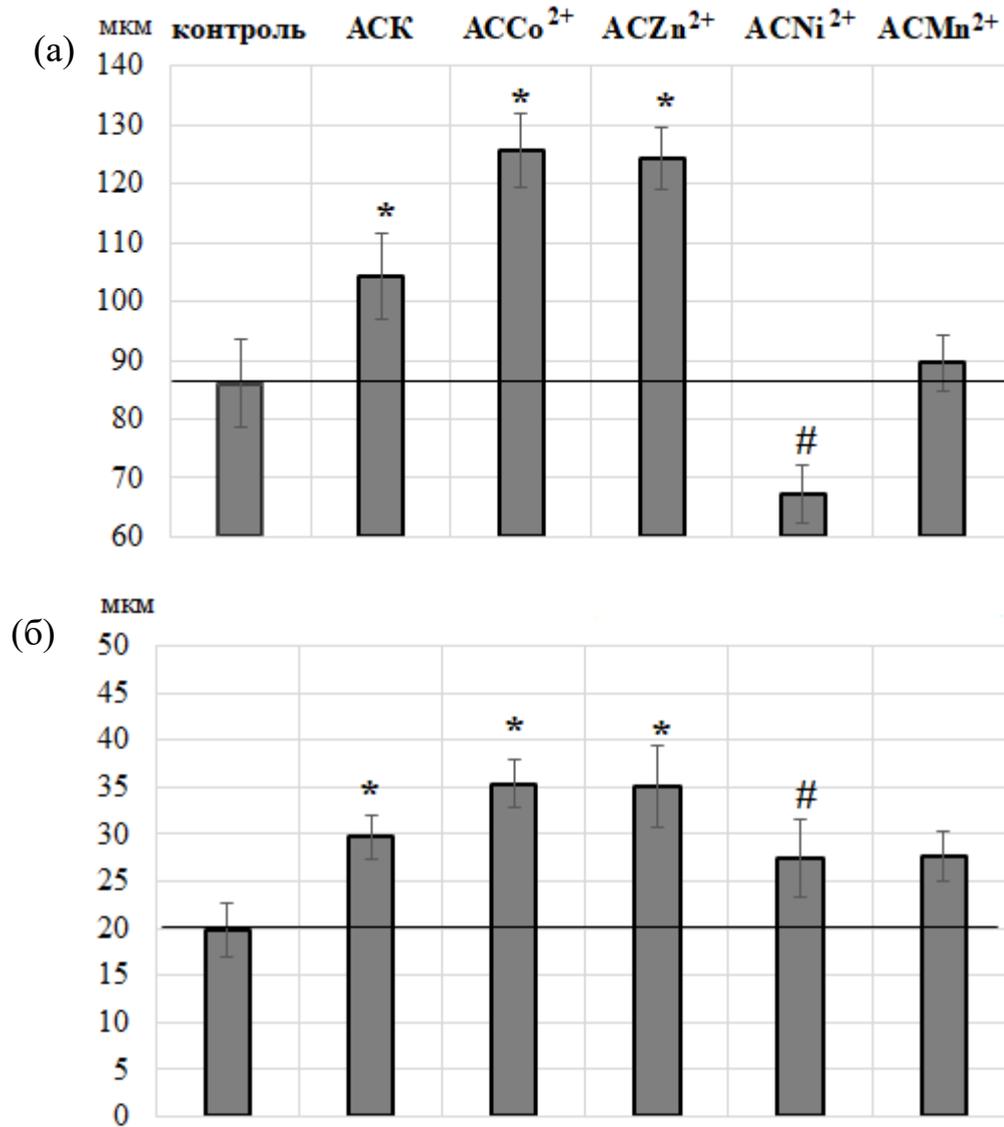


Рисунок 3.30 – Изменения толщины слизистой оболочки (а) и плоского эпителия пищеводной части желудка (б) у крыс контрольной группы и крыс, получавших 20-тикратные инъекции ацетилсалициловой кислоты (АСК), салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺), марганца (АСMn²⁺)

Примечания – те же, что на рис. 3.1

Таким образом, многократное введение животным АСК и салицилатов кобальта и цинка приводит к утолщению СОЖ пищеводной части за счет гиперкератоза, введение салицилата никеля – напротив, к истончению СОЖ в результате усиленного отслаивания ороговевшего эпителия со слизистой, происходящее, возможно, вследствие развивающегося патологического процесса,

а введение марганца не вызывает достоверных изменений морфологии этой части СОЖ.

Слизистая оболочка тела желудка представлена однослойным однорядным цилиндрическим эпителием, выстилающим желудочные ямки, в основание которых открываются железы желудка. В собственной пластинке слизистой желудка крысы местами определяются диффузно расположенные лейкоциты, среди которых преобладают лимфоциты и полиморфноядерные нейтрофилы. Мышечная пластинка и мышечная оболочка желудка образованы гладкомышечными клетками. Клетки мышечной пластинки расположены в один слой.

Подслизистая основа, представленная соединительной тканью, не содержит желез. В ней находятся сосудистые сплетения и нервное подслизистое сплетение Мейсснера. Мышечная оболочка хорошо развита и состоит из трех слоев. Снаружи желудок покрыт серозной оболочкой, состоящей из однослойного плоского эпителия — мезотелия — и слоя соединительной ткани. В соединительной ткани между железами проходят капиллярные сети, сформированные ответвлениями интрамуральных сосудов, проходящих в подслизистой основе.

Относительная площадь, занимаемая капиллярами, у крыс контрольной группы составляла $2,90 \pm 0,22$ % (таблица 3.12). Капиллярные сети в слизистой оболочке тела желудка у животных всех экспериментальных групп имели мало отличий, как между группами, так и в сравнении с контрольной группой, занимая в среднем 2,8-3,1 % от общей площади СОЖ (таблица 3.12). В слизистой оболочке тела желудка присутствуют также единичные эозинофильные лейкоциты.

В железах хорошо определялись ГК и париетальные ОК, дистрофических изменений в структуре которых не отмечалось.

Относительная площадь, занимаемая ГК и ОК, у крыс контрольной группы составила $29,80 \pm 4,83$ % и $40,40 \pm 3,36$ % соответственно (таблица 3.12).

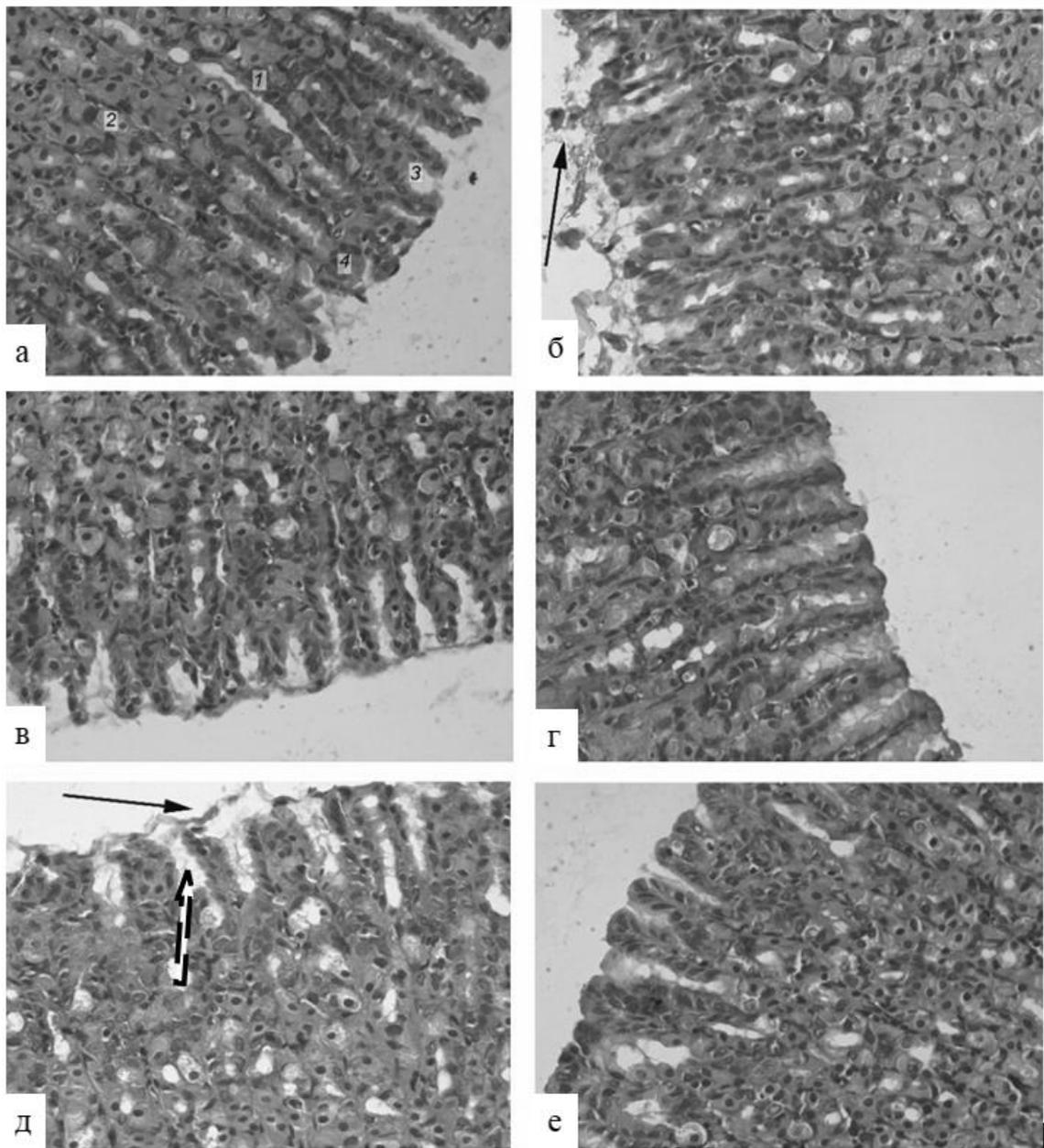


Рисунок 3.31 – Слизистая оболочка тела желудка у крыс контрольной группы (а), получавших 20-тикратные инъекции ацетилсалициловой кислоты (б), салицилатов кобальта (в), цинка (г), никеля (д), марганца (е)

Примечания – 1 - главные клетки, 2 - обкладочные клетки, 3 - покровный эпителий, 4 - железистая клетка. Сплошная стрелка - дистрофия и десквамация. Пунктирная стрелка - расширение желудочных ямок. Гематоксилин-эозин. Масштабная линейка 400 мкм. Объектив 40х

Анализ площади, занимаемой ГК и ОК в слизистой оболочке тела желудка крыс всех экспериментальных групп, показал отсутствие статистически значимых различий относительно значений данного показателя у животных контрольной группы.

У животных контрольной группы толщина *слизистой оболочки тела желудка* составляла $628,40 \pm 11,85$ мкм, а толщина покровного эпителия тела желудка – $221,90 \pm 7,54$ мкм (рисунок 3.32).

Описанная картина соответствует гистологической и морфометрической характеристике слизистой оболочке тела желудка крыс в норме [2, 71].

Результаты гистологического исследования СОЖ крыс экспериментальных групп показали, что при введении животным АСК и особенно $АСNi^{2+}$ апикальная часть складок слизистой оболочки отечна и разрыхлена, покровный эпителий за счет дистрофически-некротических изменений набухший, большинство клеток десквамированы, желудочные ячейки расширены и заполнены слизистой массой (рисунок 3.31).

Подтверждением этому явился морфометрический анализ толщины слизистой оболочки тела желудка. Так, у животных, которым вводили $АСNi^{2+}$ зарегистрировано статистически значимое уменьшение толщины СОЖ на 9,82 % ($p \leq 0,05$), как относительно значений данных показателей в контрольной группе, так и у животных, получавших инъекции АСК соответственно (рисунок 3.32).

В остальных экспериментальных группах данный показатель не отличался от такового в контрольной группе (рисунок 3.32).

В большей степени введение животным АСК и салицилатов привело к изменениям толщины *покровного эпителия слизистой тела желудка*. У животных всех экспериментальных групп зафиксировано снижение данного показателя, однако, выраженное в разной степени (рисунок 3.32). Наиболее существенное уменьшение толщины покровного эпителия СОЖ относительно значений в контрольной группе животных выявлено у крыс, получавших инъекции АСК (на 53,45%; $p \leq 0,05$).

При введении $АСZn^{2+}$ отмечено достоверное снижение данного показателя на 25,74% ($p \leq 0,05$), $АСNi^{2+}$ на 18,11% ($p \leq 0,05$) и $АСMn^{2+}$ на 21,14% ($p \leq 0,05$) относительно значений контрольной группы животных (рисунок 3.32), однако значения этого показателя были на 13,96%, 21,02% ($p \leq 0,05$) и 25,65% ($p \leq 0,05$) выше, чем у крыс 2-ой группы, которым вводили АСК.

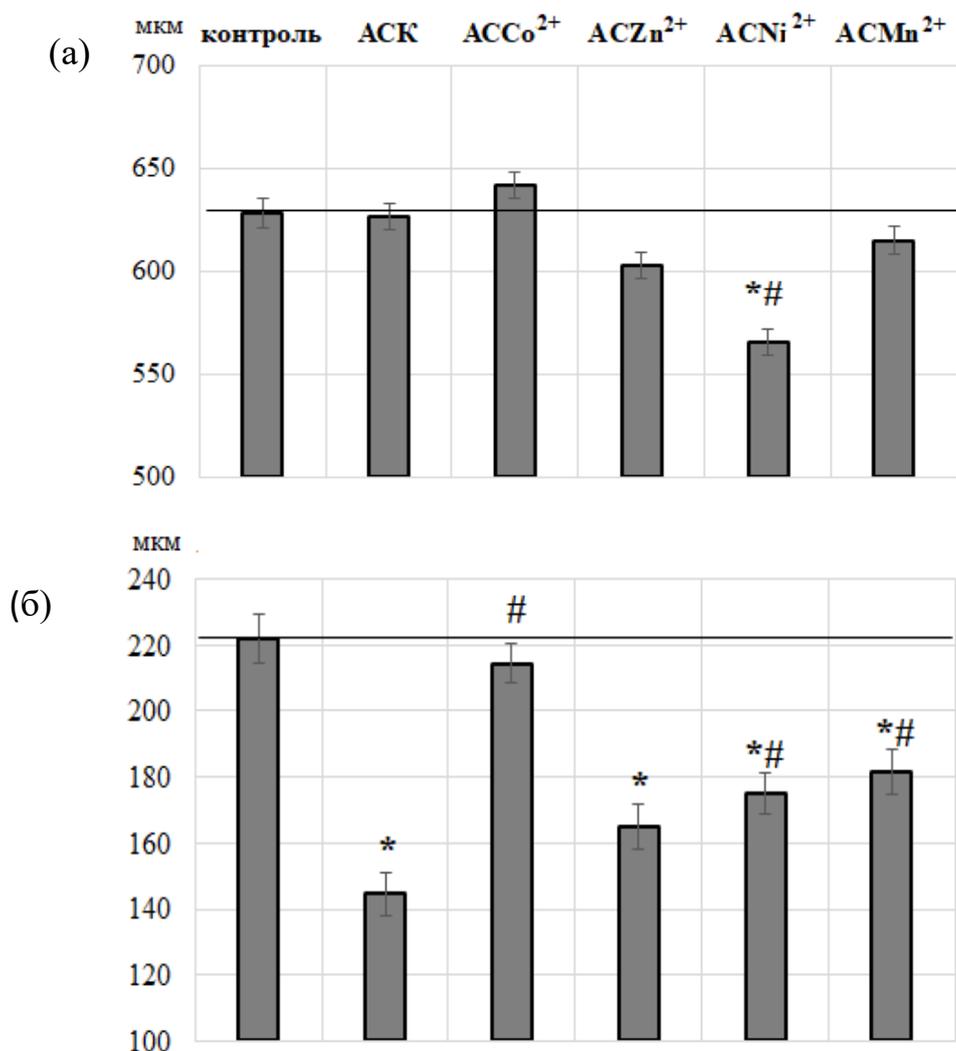


Рисунок 3.32 – Изменение толщины слизистой оболочки тела желудка (а) и покровного эпителия слизистой оболочки тела желудка (б) у крыс контрольной группы и получавших 20-тикратные инъекции ацетилсалициловой кислоты (АСК), салицилатов кобальта ($АССo^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$), марганца ($АСMn^{2+}$)

Примечания – те же, что на рис. 3.1

При многократном введении животным $AsCo^{2+}$ значения показателя приблизились к таковым в контрольной группе крыс, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий (рисунок 3.32).

Таким образом, многократное введение животным АСК приводит к значительному уменьшению толщины покровного эпителия СОЖ, введение тестируемых салицилатов также вызывает однонаправленное изменение этого показателя, однако, выраженное в меньшей степени. При этом у животных под влиянием салицилата никеля, в отличие от крыс других экспериментальных групп, происходит значимое истончение слизистой оболочки безжелезистой и железистой частей желудка.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные исследования позволили установить, что координационные соединения АСК с катионами металлов кобальта, цинка, никеля и марганца модифицируют вазо- и кардиотропные эффекты молекулы-предшественницы, что приводит к изменениям показателей центральной и периферической (кожной) гемодинамики.

В настоящее время все больший интерес специалистов различных областей привлекает сосудистое МЦР, поскольку параметры микроциркуляции служат «окном» в мир фундаментальных тканевых физиологических процессов.

МЦР является неотъемлемой частью замкнутой ССС, в которой не просто происходит переход артериальной системы в венозную, а реализуется ее основная фундаментальная роль – взаимодействие между тканевыми структурами органов и биологическими жидкостями, поддержание внутреннего гомеостаза организма [218]. МЦ не только реагирует на метаболические сигналы из ткани для регуляции кровотока, но и, наоборот, ткани реагируют на медиаторы, высвобождаемые из микрососудов в ответ на механические и химические стимулы [10]. В силу этого именно в МЦР в первую очередь происходят сдвиги компенсаторно-приспособительного характера и формируются физиологические и патологические изменения, что делает микроциркуляторные сосуды основной «мишенью» для самых разных групп химических соединений и фармакологических препаратов.

Очевидным является незначительное количество исследований влияния АСК и ее координационных соединений на периферическую микрогемодинамику, что не дает полной информации о количественных и качественных изменениях микроциркуляторных процессов и не позволяет вскрыть механизмы биологического действия этих соединений на ССС.

Результаты проведенных исследований демонстрируют, что микроциркуляторные эффекты АСК и ее координационных соединений у животных связаны с изменением активности как внутрисосудистых, так и внесосудистых механизмов регуляции МЦ и зависят как от дозы, так и от длительности применения химических соединений.

Анализ «структура-эффект» показал, что координационные соединения АСК, в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует металл-микроэлемент вызвали разнонаправленные вазотропные эффекты, которые можно разделить на три основных типа.

Первый из них развивался у животных после введения им АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, $АССо^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг (рисунок 4.1).

ЛДФ-метрия активных, тонусформирующих (эндотелиальных, миогенных, нейрогенных) факторов регуляции МЦ показала, что введение животным АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг привело к достоверному увеличению (на 70 – 86 %) амплитуд этих ритмов относительно значений в контроле. Причем, при увеличении дозы АСК до 20 мг/кг рост амплитуд эндотелиальных, миогенных и нейрогенных ритмов был выражен в большей степени (таблица 3.1; рисунок 3.1).

Аналогичные изменения со стороны кожной МЦ развивались у животных после введения им $АССо^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг (таблица 3.1; рисунок 3.1). Так, инъекции крысам $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг, как и АСК, приводили к увеличению Аэ, которые отражают воздействие гуморально-метаболических факторов на МЦР и характеризуют состояние нутритивного кровотока [29] на 84,09 % и 42,04 % ($p \leq 0,001$) соответственно относительно значений в контрольной группе (таблица 3.1; рисунок 3.1).

Инъекция $АССо^{2+}$ также вызвала увеличение метаболической активности эндотелия, наиболее выраженное в дозе 20 мг/кг, когда Аэ возросла на 124,43 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя у животных контрольной группы и на 33,44% ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении животным тестируемое соединение в дозе 10 мг/кг соответственно (таблица 3.1; рисунок 3.1).

Причем рост $A\alpha$ был выражен на 20,42 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении крысам АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ данного показателя (таблица 3.1; рисунок 3.12).

Медленные колебания вблизи 0,01 Гц ритма синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов [190], играющего важную роль в регуляции давления и распределении потока крови. Известно, что в эндотелии постоянно образуется пул NO, обуславливающий базальный уровень секреции этого вазорелаксанта, что способствует поддержанию сосудистого тонуса в нормальных условиях [147].

Таким образом, наблюдаемое увеличение амплитуды эндотелиальных ритмов, зарегистрированное у животных этих групп (АСК и $ASCo^{2+}$ во всех дозах и $ACZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг), свидетельствует об увеличении базального уровня секреции NO, способствующего вазодилатации микрососудов.

О вазодилатации микрососудов свидетельствует и увеличение амплитуд осцилляций в миогенном диапазоне (Ам), которые обусловлены периодической активностью гладкомышечных волокон артериол, приводящих к изменению диаметра их просвета (вазомоции) и тесно коррелируют с числом функционирующих капилляров [40].

Показано, что максимально выраженный рост этого показателя относительно значений у животных контрольной группы зарегистрирован у крыс под влиянием АСК в дозе 20 мг/кг (на 69,89 %; $p \leq 0,05$), $ASCo^{2+}$ в дозах 10 мг/кг (на 66,32 %; $p \leq 0,05$) и 20 мг/кг (на 75,25 %; $p \leq 0,05$). В частности, введение $ASCo^{2+}$ в дозе 10 мг/кг вызвало увеличение Ам на 34,71 % ($p \leq 0,05$) больше по сравнению со значением амплитуды этого ритма в группе животных, которым вводили АСК в той же дозе (таблица 3.1; рисунок 3.1).

Следует отметить, что после введения $ASCo^{2+}$ увеличение амплитуд осцилляций в миогенном диапазоне имело прямую зависимость от дозы: в дозах 10 и 20 мг/кг значения данного показателя увеличились на 33,33 % ($p \leq 0,05$) и 40,49 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении животным тестируемое соединение в дозе 5 мг/кг (таблица 3.1; рисунок 3.1).

Вещества	I тип						III тип			II тип			II тип			III тип		
	АСК			АССо ²⁺			АСZn ²⁺			АСNi ²⁺			АСMn ²⁺					
Показатели / дозы (мг/кг)	5	10	20	5	10	20	5	10	20	5	10	20	5	10	20			
Тонус микрососудов	↓	↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓	↓	↑↑	-	-	↑↑	-	-	↑↑			
САД	-	-	↑	-	-	↓↓	-	↓	↑↑	-	-	↑↑	↓↓	-	↑↑			
ДАД	-	-	↓	-	-	↓	-	↑↑	↑↑	-	-	↑↑	↓↓	-	↑↑			
ЧСС	↓	↓	↓	↓	↓	↓↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓			
Длительность комплекса QRS на ЭКГ	↑	↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑↑			
Длительность интервала QT на ЭКГ	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑			

Рисунок 4.1 – Схема кардиотропных эффектов ацетилсалициловой кислоты (АСК), салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) при однократном введении в дозах 5, 10 и 20 мг/кг

Примечания – сплошная стрелка (↑↓) - статистически значимые изменения значений исследуемых показателей относительно значений у крыс контрольной группы; стрелка в прямоугольнике; ↑↓ - статистически значимые изменения значений исследуемых показателей относительно значений у животных, получавших АСК

Существенное увеличение Ам у животных этих групп свидетельствует об увеличении активности миоцитов прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол, что сопровождается дилатацией прекапилляров при регистрации базального кровотока, увеличением количества функционирующих капилляров, и, как следствие, к приоритетному току крови в нутритивное русло [40]. Подтверждением этого является и снижение МТ прекапиллярных сфинктеров: введение $АССо^{2+}$ в дозах 10 и 20 мг/кг животным привело к уменьшению МТ прекапиллярных сфинктеров на 66,60 % ($p \leq 0,05$) и 70,97 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно его значения в контрольной группе (таблица 3.3; рисунок 3.8, 3.13). Поскольку МТ является последним звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом [51], то снижение данного показателя указывает на увеличение диаметра прекапилляров, что при определенном давлении содействует направленному току крови из артериол в капиллярное русло.

Изменения показателей МЦР животных под влиянием тестируемых салицилатов характеризовались и вовлечением другого регуляторного компонента – нейрогенного, активность которого свидетельствует об уровне нутритивного кровотока. Так, в ответ на введение животным АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, $АССо^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг произошло статистически значимое увеличение Ан, которые отражают активность со стороны симпатических адренергических нервных волокон, а их влияние локализуется на гладкомышечных стенках микрососудов [40, 227].

В большей степени рост амплитуд осцилляций нейрогенного генеза зарегистрирован у животных после инъекций АСК и $АССо^{2+}$ в дозе 20 мг/кг на 78,68 % ($p \leq 0,05$) и 115,06 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений в контроле (таблица 3.1; рисунок 3.1). При этом рост амплитуды этого ритма у животных под влиянием $АССо^{2+}$ был выражен на 20,35 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении крысам АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ этого показателя (рисунок 3.12).

Выраженное увеличение амплитуд флуксуций в нейрогенном частотном диапазоне в ЛДФ-грамме животных этих групп свидетельствует об ограничении вазоконстрикторного контроля артериолярного тонуса симпатическими нервами [40]. Это подтверждается снижением НТ прекапиллярных резистивных микрососудов, который воспроизводит активность β -адренорецепторов мембраны гладкомышечных клеток. Так, после введения АСК, $АССо^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг значения НТ снижались относительно таковых в контрольной группе животных (таблица 3.3, рисунок 3.3, 3.8, 3.13), что в свою очередь свидетельствует о снижении жесткости сосудистой стенки преимущественно резистивных микрососудов в результате снижения симпатических прессорных влияний [40, 227].

Поскольку имеются отличия в регуляции артериол и АВА [40], то важно оценивать соотношения шунтового и нутритивного микрокровотока, показателем которого в ЛДФ-грамме является ПШ.

Значения ПШ при введении животным АСК, $АССо^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг имели тенденцию к снижению относительно значений такового у животных контрольной группы ($p \geq 0,05$), при этом были больше 1, что свидетельствует об отсутствии спазма шунтов [40] в МЦР животных этих групп (таблица 3.3).

На фоне увеличения амплитуд активных, тонусформирующих факторов регуляции МЦ, под влиянием АСК, $АССо^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг наблюдалась активация и компонентов регуляции микрососудистого тонуса, вызывающих колебания кровотока вне системы МЦР, а именно статистически значимый рост амплитуд сердечных (пульсовая волна со стороны артерий) и дыхательных осцилляций (присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен) относительно значений данных показателей в контроле (таблица 3.1; рисунок 3.1).

Рост Ас, которая прямо пропорционально изменению притока крови в системе МЦ [39], наблюдался после введения АСК в дозах 10 и 20 мг/кг (на 38,31% $p \leq 0,05$ и 67,75 %; $p \leq 0,05$), $АССо^{2+}$ в дозе 5 мг/кг на 31,54% ($p \leq 0,05$), а в

дозах 10 и 20 мг/кг в среднем на 66,58 % ($p \leq 0,05$) и $ACZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг (в среднем на 40,53 %; $p \leq 0,05$) относительно значений данного показателя в контрольной группе животных (таблица 3.1; рисунок 3.1).

После введения АСК, $ACCo^{2+}$ во всех дозах и $ACZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг отмечен рост Ад, которая в ЛДФ-грамме обусловлена периодическими колебаниями давления в венозном отделе МЦР [39, 53], особенно выраженный при введении $ACCo^{2+}$ в дозах 10 и 20 мг/кг относительно значений этого показателя как в контроле, так и у группы животных, получавших АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ этого показателя (таблица 3.1; рисунок 3.1). Отмечены и достоверные дозовые различия: после введения $ACCo^{2+}$ в дозах 10 и 20 мг/кг увеличение Ад было в среднем на 61,17 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении животным тестируемое соединение в дозе 5 мг/кг (таблица 3.1).

Известно, что увеличение амплитуды дыхательной волны свидетельствует об увеличении веноулярного кровенаполнения, а, возможно, и нарушении венозного оттока, что может привести к застойным явлениям в данном отделе МЦР [39, 53, 115, 227]. Об этом позволяют судить расчетные величины изменения мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в микроциркуляторное русло (сумма амплитуд в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах, ΣA_{max}) и соотношения притока крови к венозному оттоку ($\Sigma A/Ad$) [68].

Как видно из рисунка 4.2, под влиянием АСК наблюдается тенденция к снижению соотношения притока крови к венозному оттоку относительно контроля ($p \geq 0,05$), что свидетельствует об уменьшении венозного оттока на фоне статистически значимого увеличения мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР, особенно выраженного после введения АСК в дозах 5 и 20 мг/кг – на 25,39 % ($p \leq 0,05$) и 75,16 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений в контрольной группе животных.

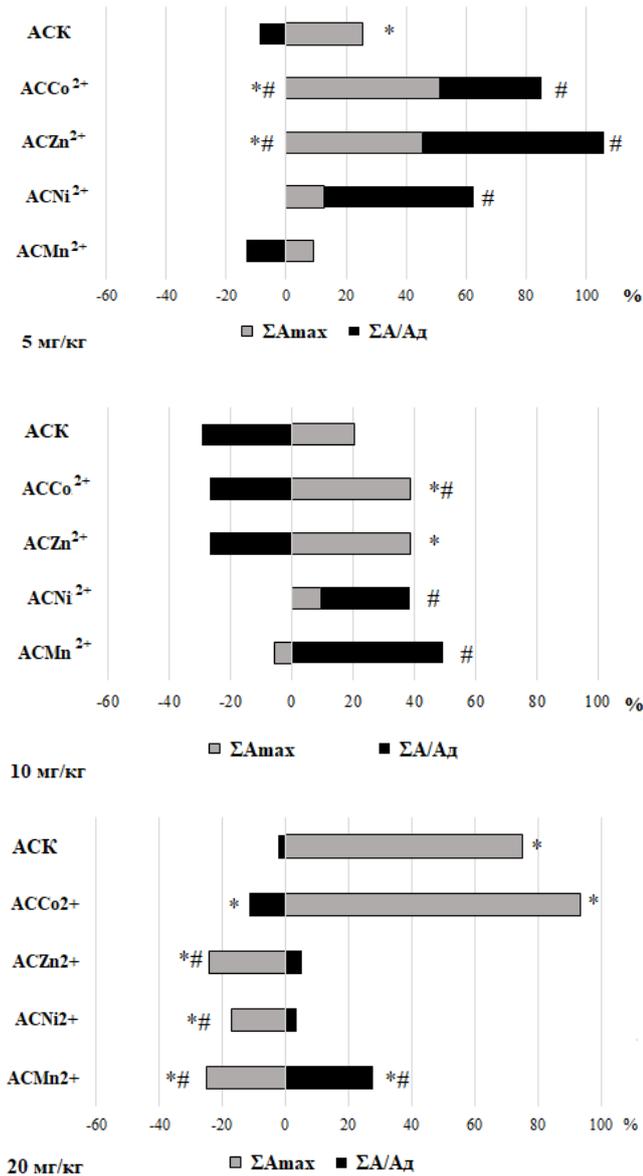


Рисунок 4.2. – Изменение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в микроциркуляторное русло (сумма амплитуд в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах, ΣA_{max}) и соотношения притока крови к венозному оттоку ($\Sigma A/Ad$) после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно контрольной группы)

Примечания – те же, что на рис. 3.1

Однако введение животным $ASCo^{2+}$ и $ACZn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг привело к росту соотношения притока крови к венозному оттоку, как относительно контроля ($p \geq 0,05$), так и значений данного показателя у животных, которым вводили АСК ($p \leq 0,05$), указывающее на уменьшение кровенаполнения венозного отдела МЦР за счет увеличения оттока крови.

Увеличение дозы $ASCo^{2+}$ и $ACZn^{2+}$ до 10 мг/кг, напротив, вызвало уменьшение соотношения притока крови к венозному оттоку относительно контроля, аналогичное АСК, что связано с уменьшением венозного оттока на фоне роста притока крови в МЦР. Инъекция животным $ASCo^{2+}$ в дозе 20 мг/кг способствовала еще большему увеличению притока крови (на 93,69 %; $p \leq 0,05$) на фоне снижения соотношения притока крови к венозному оттоку (на 10,97 %; $p \leq 0,01$) относительно значений данного показателя у животных контрольной группы (рисунок 4.2), что вызвало увеличение венозного кровенаполнения.

Таким образом, увеличение амплитуд эндотелиальных, миогенных, нейрогенных и пульсовых волн в ЛДФ-грамме животных наряду со снижением вазомоторного тонуса и периферического сопротивления свидетельствует о высоком притоке крови со стороны артериол, связанным с вазодилатацией, на фоне уменьшения соотношения притока крови к венозному оттоку, что приводит к гиперемии тканей у животных этих экспериментальных групп, особенно выраженное после инъекций $ASCo^{2+}$ в дозе 20 мг/кг.

Выявленные изменения со стороны регуляторных механизмов МЦР у животных при введении тестируемых салицилатов привели и к изменению неосцилляторных показателей МЦ, в частности, ПМ, отражающего усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венулах. Изменение ПМ определяется скоростью движения эритроцитов, величиной тканевого гематокрита, вариациями изменений внутреннего диаметра сосудов [85, 189], что, в свою очередь, контролируется активными механизмами регуляции капиллярного кровотока посредством изменения амплитуд осцилляций миогенного, нейрогенного и эндотелиального генеза [189].

Под влиянием АСК и $АССо^{2+}$ во всех тестируемых дозах и $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг перфузия увеличилась в среднем на 47,72 ($p \leq 0,05$) относительно значений в контроле (таблица 3.2; рисунок 3.1), что явилось следствием модуляции микроциркуляторных процессов со стороны активных механизмов регуляции: усиления выработки эндотелием вазодилататоров, снижения активности симпатических эфферентов, дилатации гладкомышечных прекапилляров. Указанные изменения привели к существенному увеличению притока крови в капиллярное русло и нутритивного кровотока относительно значений такового у крыс контрольной группы, а, следовательно, к усилению обменных процессов.

Прирост A_m и A_n , отмечавшийся после введения АСК и салицилатов кобальта и цинка, внес свой вклад в увеличение уровня СКО, характеризующего вариабельность тканевого кровотока (максимально при инъекции АСК в дозе 20 мг/кг на 35,29 %; $p \leq 0,05$), и снижение K_v (максимально при инъекциях $АССо^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг на 29,39 % ($p \leq 0,05$) и 35,02% ($p \leq 0,05$) соответственно, что явилось следствием изменения ПМ и СКО, так как отражает соотношение между изменчивостью перфузии и ее средним значением. После введения $АСZn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг значения K_v , напротив, увеличились на 43,65% ($p \leq 0,05$) относительно значений контрольной группы животных (таблица 3.2), что указывает на локальное увеличение активной модуляции тканевого кровотока [39, 53].

Важно отметить, что ЛДФ-метрия позволяет исследовать показатели объемного кровотока, отражающие истинные изменения нутритивного и шунтового компонентов, что представляет интерес, как для понимания механизмов тканевого обмена, так и для выявления особенностей изменения кровообращения под воздействием различных факторов [39]. Так, у крыс после введения АСК в дозах 10 и 20 мг/кг зарегистрировано повышение ООК (общий поток крови в микрососудистом русле), ОНК (объемная скорость кровотока в нутритивных микрососудах) и ОШК (шунтовой кровотока по АВА), за исключением АСК в дозе 20 мг/кг, где наблюдали снижение ОШК относительно контроля (таблица 3.4, рисунок 3.6, 3.11, 3.16).

Таким образом, у крыс после введения АСК в дозе 20 мг/кг возрастает общий поток крови в микрососудистом русле за счет увеличения объемной скорости кровотока в нутритивных микрососудах на фоне снижения ненутритивного кровотока ($p \geq 0,05$). После введения животным $АСCo^{2+}$ во всех дозах и $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг значения показателей объемного кровотока значительно повысились, особенно после введения данного соединения в дозе 20 мг/кг, как относительно значений в контроле, а также величин этих показателей у крыс, которым вводили АСК. Отмечены и достоверные дозовые различия: после введения $АСCo^{2+}$ в дозе 20 мг/кг увеличение ООК и ОНК было в среднем на 246,13 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении животным тестируемое соединение в дозе 5 мг/кг (таблица 3.4; рисунок 3.16).

Известно, что величина ОНК определяется миогенной активностью прекапиллярных сфинктеров, которые являются последним звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом [39]. Увеличение нутритивного кровотока связано, в первую очередь, с количеством функционирующих капилляров, которое зависит от миогенного контура регуляции микрососудов (Ам). Поэтому, очевидно, что повышение нутритивного кровотока у животных этой группы связано со снижением МТ, уменьшением периферического сопротивления, вазодилатацией в области прекапиллярных сфинктеров, результатом чего стало увеличение функциональной активности и открытие латентных капилляров. Возрастание количества функционирующих капилляров и увеличение их диаметра за счет повышения кровенаполнения способствует повышению притока крови в МЦР [76].

Известно, что атриовентрикулярные анастомозы (АВА) играют особую роль в периферической гемодинамике, создавая пути движения крови в обход основной массы капилляров и, в то же время, условия для параллельного включения основной массы капилляров в периферический кровоток, являясь путями коллатерального притока крови в МЦР в случаях выключения каких-либо артериальных ветвей. Ведущим в регуляции кровотока по АВА является нейросинаптический адренергический механизм [39]. Следовательно, причиной

повышения шунтового кровотока является снижение нейрогенного тонуса микрососудов, наблюдаемое у животных после введения $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг, $АССо^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, в результате чего происходит увеличение вазодилатации на путях притока крови в систему МЦ.

ООК является суммарной величиной ОНК и ОШК и контролируется нейросинаптическими механизмами регуляции сокращения миоцитов артериол [39]. Следовательно, увеличение ООК у крыс этих групп является следствием снижения НТ и МТ микрососудов, обусловивших повышение ОНК и ОШК.

Таким образом, как показали проведенные исследования, реакция микрососудов кожи на АСК заключалась в достоверном изменении активности практически всех компонентов регуляции МЦР и выражалась в увеличении перфузии, вазодилатации, снижении периферического сопротивления, увеличении диаметра прекапилляров, а, следовательно, увеличении притока крови в нутритивное микрососудистое русло, объемной скорости кровотока в нутритивных микрососудах, что является одним из видов проявления фармакологического действия АСК, связанного с её противовоспалительным и жаропонижающим действием.

Полученные данные согласуются с литературными, в которых показано, что употребление аспирина здоровыми людьми (7 дней; 500 мг/день) увеличивает скорость движения эритроцитов по капиллярам безымянного пальца левой руки [194], а у детей (однократно; 10 мг/кг) улучшает кровоток в сосудах среднего пальца [120]. В то же время, аспирин (81 мг/кг, 7 дней, перорально) не влияет на МЦ кожи взрослых здоровых людей [136], однако другое исследование с применением аспирина в той же дозе (81 мг/кг, 7 дней, перорально) продемонстрировало ослабление рефлекторной вазодилатации в коже здоровых людей (53 ± 2 г.) [171].

Исследования влияния АСК на периферическую МГД проводились и в экспериментах на животных. Показано, что аспирин (3 дня, 100 мг/кг, перорально) улучшает показатели периферического кровотока у мышей в холодной и тепловой пробах, улучшает функционирование эндотелия

кровеносных сосудов, восстанавливая нормальный процесс их дилатации (перорально 90 - 120 мкг/день, мышцы 8 или 16 недель) [121]. Методом ЛДФ выявлено, что введение аспирина (5 мг/кг, внутримышечно) крысам спустя 30 мин увеличивает среднее квадратичное отклонение и значения амплитуд нейрогенного и мышечного генеза, снижает амплитуды эндотелиального генеза; спустя 60 мин наблюдается снижение скорости кровотока и амплитуд эндотелиального генеза. Интересно отметить, что такой эффект оказался статистически значимым только для участков кожи на правой стороне тела крыс, но не для симметричных участков слева [209].

Полученные нами данные существенно дополняют немногочисленные данные, полученные другими исследователями, сведениями о том, что действие АСК на микрокровоток зависит от дозы, проявляясь в большей степени в дозе 20 мг/кг. Кроме того, биметалл, включенный в состав координационного соединения АСК изменяет выраженность вазотропного эффекта АСК. Установлено, что при действии $АСCo^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг развивается вазодилатация, сходная с таковой у крыс при введении АСК, связанная с увеличением перфузии микрососудов, снижением вазомоторного тонуса, периферического сопротивления (рисунок 4.1). Однако $АСCo^{2+}$ в дозе 20 мг/кг в большей степени, чем АСК увеличивает метаболическую активность эндотелия, снижает жесткость сосудистой стенки резистивных микрососудов вследствие снижения симпатических прессорных влияний, уменьшает тонус прекапиллярных метартериол вследствие развития мышечной релаксации, что при высоком притоке крови со стороны артериол и затрудненном оттоке крови со стороны венул приводит к развитию гиперемии тканей у животных этой группы. Увеличение градиента давления при артериальной гиперемии на протяжении капилляров увеличивает скорость кровотока в них, приводит к росту количества функционирующих капилляров, что связано с повышением внутрикапиллярного давления и падением тонуса капиллярных стенок и, как следствие, к приоритетному току крови в нутритивное русло, а, следовательно, к усилению обменных процессов. В отличие от АСК, усиление притока крови со стороны

артериол, нутритивного кровотока по капиллярам и затрудненный отток крови со стороны венул, которые приводят к гиперемии тканей у животных этой группы, вызывают усиление и шунтового ненутритивного кровотока по АВА, которые играют роль тонких регуляторов капиллярного кровообращения: расширяясь при артериальной гиперемии, они разгружают капилляры от избытка крови.

Нашими исследованиями установлено, что под влиянием АСК и салицилатов произошла не только эффективная модуляция показателей МЦР, но и ЦГ, выявлена связь между ними. Нужно отметить, что до сих пор нет убедительных данных о том, являются ли изменения МЦ причиной или следствием изменения АД и ЧСС. Однако очевидно, что эндотелиальные колебания играют важную роль в регуляции внутрисосудистого давления. Удерживание в физиологических границах гидростатического давления при колебаниях АД является одним из определяющих факторов транскапиллярного обмена веществ и жидкости [60], что обеспечивается за счет миогенной ауторегуляции, в основе, которой лежит чувствительность гладкомышечных клеток микрососудов к растяжению, под влиянием которого их сократительная активность усиливается. Дыхательные колебания представлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемыми дыхательными экскурсиями грудной клетки, а амплитуда пульсовой волны, связанная с кардиоритмом, зависит от смены САД и ДАД, приводящих к изменению скорости движения эритроцитов в микрососудах [147]. Кроме того, пульсовые колебания кровотока синхронизированы с кардиоритмом, а, следовательно, зависят от ЧСС.

Таким образом, тонус микрососудов, в большей части сосудов сопротивления, связан с системным АД, изменяя его и удерживая на определённом уровне в результате общих нейрогенных и гуморальных факторов регуляции по принципу прямой и обратной связи. Причем на уровне МЦР гемодинамика и метаболизм не просто взаимосвязаны, но и взаимозависимы.

При однократном внутрибрюшинном введении крысам АСК в дозах 5 и 10 мг/кг показатели АД достоверно не изменялись, однако инъекция АСК в дозе 20

мг/кг сопровождалась повышением САД на 8,76 % ($p \leq 0,001$) на фоне снижения ДАД на 6,31 % ($p \leq 0,01$) относительно контроля (таблица 3.5 рисунок 3.17, 4.1). При этом значение САД было на 10,9 % ($p \leq 0,05$) и на 7,9 % ($p \leq 0,05$) выше по сравнению с таковыми, регистрируемыми при введении животным АСК в дозах 5 и 10 мг/кг соответственно (таблица 3.5; рисунок 3.17-А). Значение ДАД у животных, которым вводили АСК в дозе 20 мг/кг, напротив, оказалось достоверно ниже относительно такового при использовании АСК в дозе 10 мг/кг на 7,7 % ($p \leq 0,05$) (таблица 3.5; рисунок 3.17-Б).

Влияние АСК на АД у здоровых людей было изучено в нескольких исследованиях. Так, Voger и соавт. в исследовании на 13 здоровых женщинах ($24,9 \pm 0,5$ г.), которые были рандомизированы для приема аспирина (100 мг/день) в течение одной недели, значимых влияний препарата на АД не было обнаружено [114]. Вместе с тем, Hermida с соавт. в исследовании на 55 здоровых людях ($20,9 \pm 1,8$ лет, 35 мужчин и 20 женщин) после приёма аспирина (500 мг/день) в течение одной недели при пробуждении, днём или перед сном зарегистрировали значимое снижение АД только при приёме аспирина днём, спустя 7 – 9 ч после пробуждения [168]. Во другом исследовании при использовании двух доз аспирина (100 и 500 мг/кг) и большей выборки (73 человека) предыдущие результаты были воспроизведены: дозы в 100 и 500 мг/кг приводили к небольшому, но статистически значимому снижению САД и ДАД на 2 мм рт. ст. Более выраженный эффект оказал аспирин в дозе 100 мг/кг перед сном [168]. Большинство исследований, оценивающих влияние аспирина на АД при гипертонической болезни, показывают, что при использовании в низких дозах аспирин сам по себе не влияет на значения АД и не противодействует снижению АД антигипертензивными препаратами, однако улучшает их эффект [141, 249].

В экспериментах на крысах линии Вистар АСК (0,01 мМ/кг, 14 дней, интрагастрально) также не влиял на АД [72]. При этом в экспериментальном исследовании Wu с соавт. показано, что АСК снимает вызванную ангиотензином II гипертонию у крыс – наблюдалось снижение САД в среднем на 15% (30 - 35 мм

рт. ст.). Стоит отметить, что эти эффекты проявлялись только при хроническом введении аспирина (перорально, 12 и 56 дней по 100 мг/кг) [246].

На основании имеющихся данных можно заключить, что АСК не влияет на АД у здоровых людей и интактных животных. Наши исследования подтверждают литературные, демонстрируя отсутствие выраженных изменений со стороны АД при однократном внутривенном введении АСК в низких дозах (5 и 10 мг/кг), однако инъекция АСК в дозе 20 мг/кг сопровождалась изменением АД: повышением САД на фоне снижения ДАД (рисунок 4.1). Однако координационные соединения АСК с металлами вызвали иные реакции со стороны АД. Так, введение крысам $АСZn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг вызвало снижение САД на 5,63 % ($p \leq 0,05$) и на 6,33 % ($p \leq 0,05$) на фоне увеличения ДАД на 14,35 % ($p \leq 0,05$) и на 10,17% ($p \leq 0,05$) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы и животных, которым вводили АСК (таблица 3.5; рисунок 3.18). Увеличение дозы $АСCo^{2+}$ до 20 мг/кг вызвало достоверное снижение показателей АД, что обусловлено снижением периферического сопротивления вследствие уменьшения тонуса микрососудов. Следует отметить, что введение $АСCo^{2+}$ способствовало однонаправленному с АСК снижению ДАД, однако противоположной реакции со стороны САД, которое снизилось у животных этой группы и составило 85,72 % ($p \leq 0,001$) от значения этого показателя у животных, которым вводили АСК, о чем свидетельствует отрицательный КЭ (таблица 3.5; рисунок 3.18).

Таким образом, первый тип изменений тканевой МГД и системного АД, наблюдаемый у животных после введения им $АСCo^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и $АСZn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг, сходен с АСК и характеризовался снижением показателей АД, что обусловлено уменьшением периферического сопротивления вследствие уменьшения тонуса микрососудов. Вместе с тем, артериальная гипотензия в результате ауторегуляторной реакции привела к снижению тонуса гладких мышц артериол и прекапилляров, вызывая их дилатацию, что обеспечивает изменение уровня перфузии ткани в условиях колебания величины

АД (рисунок 4.1). Указанные изменения наиболее выражены у животных после введения им салицилата кобальта в дозе 20 мг/кг.

Второй тип изменений тканевой МГД и АД развивался после введения животным салицилатов Mn^{2+} и Ni^{2+} в дозах 5 и 10 мг/кг (рисунок 4.1). Так, на ЛДФ-граммах крыс после введения $АСMn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг произошло достоверное увеличение только Аэ на 75,8 % ($p \leq 0,05$) по отношению к значению этого показателя в контрольной группе животных (таблица 3.1; рисунок 3.1). При увеличении дозы $АСMn^{2+}$ до 10 мг/кг наблюдалось дальнейшее увеличение Аэ (на 110,6 %; $p \leq 0,05$) по отношению к таковому в контрольной группе животных, что сопровождалось снижением АД на 29,1 % ($p \leq 0,05$) и увеличением ПМ на 38,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе животных.

Вазотропный эффект $АСNi^{2+}$ в дозе 5 мг/кг также заключался только в увеличении метаболической активности эндотелия на 75,10 % ($p \leq 0,05$) и снижении модуляции микрокровотока, а в дозе 10 мг/кг данное соединение оказалось вообще не эффективным относительно изменения показателей МЦ (таблица 3.1; рисунок 3.1).

Введение животным $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг не привело к статистически значимому изменению соотношения притока крови к венозному оттоку относительно контроля ($p \geq 0,05$; рисунок 4.2), однако $АСNi^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг и $АСMn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг вызвали увеличение значений данного показателя относительно животных, которым вводили АСК ($p \leq 0,05$), указывающее на уменьшение кровенаполнения венозного отдела МЦР (рисунок 4.2).

После введения животным $АСNi^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг и $АСMn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг значения показателей объемного кровотока (ООК, ОНК и ОШК) достоверно увеличились, как относительно значений в контроле, так и величин этих показателей у крыс, которым вводили АСК, однако были значительно ниже значений этих показателей у животных после введения салицилатов, которые вызывали первый тип вазотропных реакций. Следует отметить, что после введения $АСMn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг зарегистрировано снижение значений ООК и

ОНК и увеличение ОШК относительно контроля и значений у животных, получавших АСК (таблица 3.4, рисунок 3.6, 3.11).

Статистически значимых изменений показателей АД при введении АСNi²⁺ в дозах 5 и 10 мг/кг и АСMn²⁺ в дозе 10 мг/кг не наблюдалось ($p \geq 0,05$), однако при введении АСMn²⁺ в дозе 5 мг/кг зарегистрировано снижение САД на 12,08 % ($p \leq 0,05$) и ДАД на 9,63 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей у животных контрольной группы (таблица 3.5; рисунок 3.17).

Таким образом, второй тип изменений кожной МЦ и АД характеризовался ослаблением вазодилатации и уменьшением гиперемии по сравнению с АСК и отсутствием изменений системного АД, за исключением АСMn²⁺ в дозе 5 мг/кг (рисунок 4.1).

Третий тип изменений со стороны МГД и АД развивался у крыс при введении им АСZn²⁺, АСNi²⁺ и особенно АСMn²⁺ в дозе 20 мг/кг и имел существенные отличия от вазотропных эффектов, характерных для АСК. Так, введение животным АСNi²⁺ привело к тенденции, а АСZn²⁺ и особенно АСMn²⁺ к статически значимому снижению Аэ на 15,48 % ($p \leq 0,05$) и 17,04 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений, как в контрольной группе крыс (таблица 3.1; рисунок 3.1), так и у животных после введения АСК в среднем на 55,02 % ($p \leq 0,05$), а, следовательно, к уменьшению секреции NO, что зачастую наблюдается при развитии патологических процессов [7].

Введение животным АСZn²⁺, АСNi²⁺, АСMn²⁺ в дозе 20 мг/кг, в отличие от АСК, вызвало и снижение Ам на фоне повышения МТ, особенно выраженное у животных после инъекции АСMn²⁺ (на 122,88 % ($p \leq 0,05$) относительно контроля (таблица 3.3; рисунок 3.13) и на 382,57% ($p \leq 0,05$) относительно значений у животных, которым вводили АСК (таблица 3.3), что указывает на констрикцию метартериол и прекапиллярных сфинктеров, которые в коже выполняют распределительную функцию.

Поскольку тонус прекапилляров тесно связан с плотностью капилляров, то можно предположить, что констрикция прекапиллярных сфинктеров является реакцией на снижение плотности капилляров у животных после введения им

$ACZn^{2+}$ и особенно $ACMn^{2+}$, то есть лимитирование нутритивного кровотока служит защитным механизмом с целью охранительного ограничения поступления крови в капиллярное русло.

Введение животным $ACNi^{2+}$ привело к тенденции, а $ACZn^{2+}$ и особенно $ACMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг к статически значимому снижению амплитуд волн нейрогенного генеза на 21,44 % ($p \leq 0,05$) и 26,23 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений в контроле (таблица 3.1; рисунок 3.1) и на 53,36 % ($p \leq 0,05$), 56,04 % ($p \leq 0,05$) и 58,72 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этого показателя у животных, которым вводили АСК, что демонстрирует отрицательный КЭ (рисунок 3.12). Снижение A_n у животных после введения $ACZn^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ вызвало увеличение нейрогенного компонента артериолярного тонуса на 141,36 % ($p \leq 0,05$) и на 111,94 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений в контроле, а после введения $ACNi^{2+}$ увеличение НТ на 208,37 ($p \leq 0,05$) относительно значений в группе животных, получавших АСК (таблица 3.3; рисунок 3.13), что указывает на выраженную активацию симпатических вазомоторных волокон, а, следовательно, усиление симпатической импульсации и возрастание жесткости сосудистой стенки.

При введении животным $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг зарегистрированы и противоположные по сравнению с АСК и $ACCo^{2+}$ в той же дозе изменения амплитуд высокочастотных ритмов: инъекции $ACZn^{2+}$ привели к тенденции, а $ACNi^{2+}$ и особенно $ACMn^{2+}$ к статически значимому снижению A_d , свидетельствующее о снижении кровенаполнения веноулярного звена микрососудистого русла [115], и A_c , указывающее на уменьшение объема притока артериальной крови в МЦР, модулированного пульсовой волной, относительно значений в контроле (таблица 3.1; рисунок 3.1). При этом значения A_c и A_d в ЛДФ-граммах животных, которым вводили $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ были достоверно ниже значений этих показателей у крыс, которым вводили АСК в той же дозе, о чем свидетельствуют отрицательные КЭ этих показателей (рисунок 3.12).

Очевидно, что уменьшение объема притока артериальной крови в МЦР за счет систолического выброса под влиянием $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг связано с увеличением как миогенного, так и нейрогенного сосудистого тонуса, а, следовательно, и с повышением периферического сопротивления преимущественно в области резистивных микрососудов, что повлекло за собой снижение градиента артериовенозного давления и, как следствие, снижение кровенаполнения веноулярного звена микрососудистого русла.

Выявленные особенности изменений со стороны регуляторных механизмов МЦР кожи животных при введении им $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг привели и к изменению усредненной величины перфузии в капиллярах, артериолах и венулах (таблица 3.2; рисунок 3.1), которая в отличие от АСК и $АСCo^{2+}$ в той же дозе, а также $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг статистически значимо снижалась. Так, на фоне введения животным $АСZn^{2+}$, $АСMn^{2+}$ (20 мг/кг) показатель перфузии снизился на 22,50 % ($p \leq 0,05$) и 47,20 % ($p \leq 0,05$) соответственно, как относительно значений у животных контрольной группы (рисунок 3.1), так и значений этого показателя у крыс, которым вводили АСК (рисунок 3.2), что явилось следствием выраженного уменьшения секреции NO, увеличения миогенного тонуса, усиления симпатической импульсации и возрастания жесткости сосудистой стенки. Уменьшение перфузии привело к депрессии нутритивного кровотока, о чем свидетельствует снижение $M_{нутр.}$ относительно значений как в контроле ($АСZn^{2+}$, $АСMn^{2+}$), так и у животных после введения АСК ($АСZn^{2+}$, $АСMn^{2+}$ и $АСNi^{2+}$) (таблица 3.3; рисунок 3.13).

Остальные неосцилляторные показатели, а именно уровень флакса (СКО) и K_v в ЛДФ-граммах животных, которым вводили тестируемые салицилаты были сопоставимы с таковыми в контрольной группе животных, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий показателей. При этом значения данных показателей были достоверно ниже таковых у крыс, которым вводили АСК, что демонстрирует отрицательный КЭ и свидетельствует о снижении временной изменчивости перфузии [39, 189].

После введения животным $АСZn^{2+}$, $АСMn^{2+}$ и $АСNi^{2+}$ в дозе 20 мг/кг

произошли также отличные от описанных при АСК изменения объемных показателей МЦ: ООК, ОНК и ОШК снизились на 60 – 90 % относительно значений этих показателей в контроле и у животных, которым вводили АСК (таблица 3.4; рисунок 3.16). Снижение ОНК у животных этих групп связано с повышением МТ, что связано с закрытием прекапиллярных сфинктеров и, как следствие, уменьшением притока крови в нутритивное русло. В свою очередь снижение ОШК обусловлено повышением нейрогенных влияний со стороны симпатической адренергической системы, способствующих увеличению вазоконстрикции артериол, а, следовательно, уменьшению притока в МЦР.

Очевидно, что уменьшение объема притока артериальной крови в МЦР под влиянием $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$ (20 мг/кг), связанное с увеличением миогенного и нейрогенного тонусов, периферического сопротивления преимущественно в области резистивных микрососудов, привело к значительному снижению объемной скорости капиллярного кровотока, что на фоне уменьшения кровенаполнения веноулярного звена микрососудистого русла вызвало уменьшение объемной скорости кровотока и в веноулярном отделе МЦР. В итоге снижение как нутритивного, так и ненутритивного кровотока у животных этих групп привело к уменьшению ООК (таблица 3.4; рисунок 3.16).

Таким образом, третий тип изменений МЦР развивался у крыс при введении им $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$ и особенно $ACMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг и характеризовался уменьшением перфузии, связанным со снижением секреции NO, увеличением миогенного и нейрогенного тонусов, констрикцией метартериол и прекапилляров, снижением лабильности сосудистой стенки и возрастанием её жесткости, что привело к увеличению периферического сопротивления, уменьшению количества функционирующих капилляров, существенно ограничивающее возможность кровенаполнения микрососудов. Следствием повышения периферического сопротивления преимущественно в области резистивных микрососудов является уменьшение объемной скорости нутритивного и шунтового кровотоков, количества функционирующих капилляров и возникновение ишемии. В итоге снижается и кровенаполнение веноулярного звена МЦР, что может служить

защитным механизмом, приводящим к закрытию АВА для сохранности тканевого кровотока при тех или иных нарушениях, а при ишемии способствует усилению притока крови в капилляры [29]. Представленная концепция согласуется с результатами исследований [59], показавшими определенную зависимость тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров от объема общей перфузии МЦР.

Под влиянием $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ произошли не только противоположные относительно АСК и $АСCo^{2+}$ изменения со стороны МЦР, но и ЦГ: благодаря увеличению общего периферического сопротивления микрососудов вследствие констрикции артериол и прекапилляров, повысились основные компоненты АД, что привело к развитию артериальной гипертензии (таблица 3.5; рисунок 3.5; 4.1). С другой стороны, при повышении АД гладкие мышцы артериол сокращаются, вызывая увеличение их тонуса. Необходимо отметить, что сужение периферических артериол и увеличение сосудистого сопротивления являются сопутствующими изменениями в системе МЦ при гипертонической болезни [221].

Таким образом, установлено, что комплексообразование АСК с металлами может привести к появлению новых кардиотропных свойств, отличных от АСК, что имеет дозозависимый характер. Следует обратить внимание, что эффекты, связанные с изменением микрогемодинамики и АД, проявлялись в значительной мере при увеличении дозы тестируемых координационных соединений до 20 мг/кг. Однако в последние годы АСК, согласно рекомендациям, назначают в малых дозах, что вполне обоснованно как с фармакологической, так и с клинической точки зрения [148].

Следует также отметить, что в клинической практике показано курсовое применение АСК в терапевтической дозе (14 дней и более) [148]. Поэтому актуальным явилось исследование вазотропных реакций под влиянием АСК и тестируемых салицилатов при их многократном введении в течение 20 суток в дозе 10 мг/кг, которая соответствует терапевтической для человека, и выявление зависимости данных эффектов от продолжительности введения тестируемых соединений.

Анализ полученных результатов показал, что при введении АСК (10 мг/ кг) в течение 1 – 15 дней сохранялись вазотропные реакции, связанные с вазодилатацией микрососудов. Однако более длительное введение АСК (15 – 20 сутки) нивелировало различия с контрольной группой, что можно расценивать в качестве снижения гиперемии сосудов (рисунок 4.3).

Тестируемые салицилаты вызвали разнонаправленные вазотропные изменения, которые зависели как от металла, входящего в их состав, так и от продолжительности их введения. Выявленные изменения тканевой и центральной гемодинамики можно условно разделить на несколько типов (рисунок 4.3).

Первый тип изменений развивался у животных при многократном введении (в течение 1 – 15 дней) салицилатов кобальта, цинка и никеля в дозе 10 мг/кг (рисунок 4.3).

У животных этих групп зарегистрированы реакции, характерные для АСК, а именно увеличение перфузии, диаметра прекапилляров и количества функционирующих капилляров, снижение периферического сопротивления, а, следовательно, вазодилатация микрососудов, увеличение притока крови в нутритивное микрососудистое русло на фоне уменьшения венозного оттока. Эти изменения периферической МГД вызвали тенденцию к снижению АД (таблица 3.8; рисунок 3.31), достоверно выраженному после 10-тикратного введения $АСCo^{2+}$ (снижению САД на 10,49 %; $p \leq 0,05$); ДАД на 14,43 %; $p \leq 0,05$).

Однако после 15 – 20-тикратных инъекций соединений АСК с кобальтом, цинком, никелем, а также 5 – 20-тикратных введений салицилата марганца в ЛДФ-граммах крыс зарегистрированы *изменения, характерные для третьего типа* изменений тканевой и центральной гемодинамики (рисунок 4.3), а именно – вазоконстрикция метартериол и прекапилляров, снижение лабильности сосудистой стенки и возрастание её жесткости. Указанные изменения привели к увеличению периферического сопротивления, уменьшению количества функционирующих капилляров, что существенно ограничивает возможность кровенаполнения микрососудов.

У животных этих групп зарегистрировано увеличение АД (наиболее выраженные изменения происходили после 5-тикратного введения $АСMn^{2+}$ (САД на 27,34 %; $p \leq 0,001$ и ДАД на 28,65 %; $p \leq 0,001$) и 20-тикратного введения $АСZn^{2+}$ (САД на 35,21 %; $p \leq 0,001$) и ДАД на 38,95 %; $p \leq 0,001$) относительно значений этих показателей в контрольной группе животных (таблица 3.8; рисунок 3.31, 4.3) и происходили на фоне увеличения кровенаполнения веноулярного звена МЦ русла, что может служить противоишемическим защитным механизмом, способствующим усилению притока крови в капилляры.

Таким образом, координационные соединения АСК, в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует металл-микроэлемент вызвали разнонаправленные вазотропные изменения.

Под влиянием введения АСК и ее соединений с металлами произошли *изменения ЧСС у экспериментальных животных* (рисунок 4.1). После однократного введения АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг у крыс зарегистрировано снижение ЧСС в среднем на 15,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений в контрольной группе, которое не зависело от дозы (таблица 3.5; рисунок 3.19). В доступной литературе встречаются сведения об отсутствии влияния аспирина на ЧСС здоровых добровольцев [229, 233]. При этом предварительный приём 81 мг аспирина при кардионагрузке (наклон головы на 60 градусов) улучшал показатели ВСП волонтеров [223].

Однократное введение крысам салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг также привело к уменьшению ЧСС, т.е. отрицательному хронотропному эффекту, свойственному АСК, однако выраженность эффекта зависела как от биметалла, входящего в состав координационного соединения, так и от дозы вводимого вещества (таблица 3.5).

Максимальный отрицательный хронотропный эффект зарегистрирован при введении $АССo^{2+}$ в дозе 20 мг/кг (на 25,31 %; $p \leq 0,05$) и $АСMn^{2+}$ в дозах 5 (на 21,01 %; $p \leq 0,05$), 10 (на 27,29 %; $p \leq 0,05$) и 20 (на 28,13 %; $p \leq 0,05$) мг/кг, что может свидетельствовать о развитии патологической брадикардии.

Вещества	I тип					I тип					III тип	I тип					III тип	II тип	I тип					III тип	II тип	III тип				
	АСК					АССо ²⁺						АСZn ²⁺							АСNi ²⁺							АСMn ²⁺				
Сутки	1	5	10	15	20	1	5	10	15	20		1	5	10	15	20			1	5	10	15	20			1	5	10	15	20
Тонус микро­сосу­дов	↓	↓	↓	↓	-	↓	↓	↓	↓	↑		↓	↓	↓	↑	↑			-	↓	↓	↓	↑			-	↑	↑	↑	↑
САД	-	-	-	-	-	-	-	↓	-	-		↓	-	-	-	↑			-	-	-	-	-			-	↑	↑	-	-
ДАД	-	↓	↓	-	-	-	-	↓	-	-		↑	-	-	↑	↑			-	↑	↑	↑	↑			-	↑	↑	-	-
ЧСС	↓	-	-	↑	-	↓	↑	-	-	↑		↓	↑	↑	↑	↑			↓	-	↑	↑	-			↓	-	↑	↑	↑

Рисунок 4.3 – Схема кардиотропных эффектов ацетилсалициловой кислоты (АСК), салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) при многократном введении в дозе 10 мг/кг на протяжении 20-ти суток

Примечания – сплошная стрелка ↑↓ - статистически значимые изменения значений исследуемых показателей относительно контрольной группы; стрелка в прямоугольнике; \uparrow \downarrow - статистически значимые изменения значений исследуемых показателей относительно, группы животных, получавших АСК

Следует отметить, что брадикардический эффект при однократном введении данных соединений был выражен сильнее, чем у животных, которым вводили АСК в тех же дозах, о чем свидетельствует отрицательный КЭ (таблица 3.5; рисунок 3.20; 4.1).

При ежедневном введении в течение 20 дней АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг после снижения ЧСС в первые сутки в последующие дни исследования наблюдали положительный хронотропный эффект, связанный с увеличением ЧСС после инъекций $АСNi^{2+}$ (10 – 15 сутки, максимально на 19,05 %; $p \leq 0,05$), $АСMn^{2+}$ (10 – 20 сутки, максимально на 32,80 %; $p \leq 0,05$), $АСCo^{2+}$ (20 сутки) и особенно $АСZn^{2+}$ (5 – 20 сутки, максимально на 44,66 %; $p \leq 0,05$). Следует отметить, что после 20-тикратного введения АСК и $АСNi^{2+}$ отмечено приближение значений этого показателя к уровню контрольных ($p \geq 0,05$) (таблица 3.9; рисунок 3.33).

Объективно оценить механизмы изменения ЧСС у животных под влиянием АСК и ее координационных соединений возможно в результате *анализа ЭКГ*, который позволяет получить представление об интегральных характеристиках деятельности ССС и межсистемных механизмах регуляции, в связи с чем остается значимым в экспериментальной физиологии, патофизиологии, клинических и доклинических исследованиях и имеет широкие перспективы как при оценке эффективности различных лекарственных препаратов, так и фармакологической безопасности и кардиотоксичности новосинтезированных химических соединений [64].

Анализ *продолжительности комплекса QRS*, имеющего ведущее значение для оценки функции миокарда и отражающего время и характер распространения деполяризации по миокарду желудочков [124] показал, что после введения животным АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца во всех исследуемых дозах наблюдалось статистически значимое увеличение длительности комплекса QRS относительно значений этого показателя в контрольной группе животных, наиболее выраженное после введения $АСCo^{2+}$ в дозе 20 мг/кг на 150,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этого показателя в

контрольной группе животных и на 100,00 % ($p \leq 0,05$) относительно значения данного показателя в группе животных, получавших АСК, что отражено в положительных значениях КЭ (рисунок 3.22, 4.1).

Согласно данным литературы, увеличение длительности QRS на 40 % и более является маркером межжелудочковой и/или внутрижелудочковой десинхронизации [117], независимым предиктором желудочковых аритмий [127], а, следовательно, кардиальных заболеваний [13]. Поэтому можно предположить, что существенное увеличение продолжительности комплекса QRS у животных при введении $АССо^{2+}$ может свидетельствовать о развитии патологической брадикардии вследствие нарушения проводимости миокарда на уровне желудочков [23]. Наши данные согласуются с экспериментальными, в которых было показано, что введение кобальта крысам вызывало кардиогенный эффект [23]. При этом, вследствие накопления катиона $Со^{2+}$ внутри клеток миокарда возникает кардиотоксический эффект двухвалентных солей кобальта [23]. Можно предположить, что одним из кардиотоксических эффектов $Со^{2+}$ является нарушение фундаментальных процессов метаболизма энергии в митохондриях, которые не могут поддерживать адекватный уровень сократительных функций кардиомиоцитов, что влияет как на систолу, так и на диастолу [165].

Кардиотоксический эффект салицилата $Со^{2+}$ выявлен только в дозе 20 мг/кг, которая, как показали исследования острой токсичности тестируемых соединений, приближается к $ЛД_{20}$, равной 30 мг/кг, при которой наблюдалась 20 % смертность животных. По мнению некоторых авторов, существуют пороговые дозы поступления кобальта в организм, превышение которых приводит к возникновению токсического эффекта [125]. Действительно, патоморфологические и экспериментальные исследования показали, что $Со^{2+}$ может вызвать дозозависимые структурные расстройства в тканях миокарда, который характеризуется высокой интенсивностью его метаболизма и считается мишенью его токсических эффектов, вплоть до некротических изменений в сердце [125]. Результаты исследований *in vitro*, проведенных на культурах

кардиомиоцитов, помогли установить, что двуххлористый кобальт стимулирует окислительный стресс и апоптоз в дозозависимой манере [125].

Таким образом, в больших дозах минеральные соли Co^{2+} оказывают токсические эффекты и считаются негативным фактором, однако, если поступает в организм Co^{2+} в малых дозах, то помимо негативных реакций наблюдаются физиологические эффекты, которые могут быть применены в практической медицине [232].

Аналогично АСК, под влиянием тестируемых салицилатов во всех дозах произошло статистически значимое увеличение длительности интервала QT (электрическая систола сердца), которая отражает сумму процессов деполяризации и последующей реполяризации миокарда желудочков [14].

Следует отметить, что в последние годы растет интерес исследователей и клиницистов к влиянию лекарственных препаратов на интервал QT, поскольку сильное укорочение или удлинение интервала QT свидетельствует о нарушении синхронизации процесса реполяризации, что является сильным аритмогенным фактором, приводящим к возникновению желудочковых аритмий [200].

Наиболее выраженное удлинение интервала QT зарегистрировано после введения животным АСMn^{2+} во всех дозах в среднем на 74,81 % ($p \leq 0,001$) относительно значения этого показателя в контрольной группе и на 27,69 % ($p \leq 0,001$) относительно значения данного показателя в группе животных, получавших АСК, что подтверждается положительным КЭ (таблица 3.6; рисунок 3.24).

Из данных литературы известно, что длительность интервала QT не является величиной постоянной и носит нелинейный обратно пропорциональный характер изменению ЧСС [14]. При этом подробно описано удлинение интервала QT с последующим развитием брадикардии под действием разных лекарственных препаратов. Механизмом этого явления считают пролонгирование фазы реполяризации, которая индуцирует ранние постдеполяризации и пространственную дисперсию рефрактерности. Кроме того, удлинение QT является прогностическим критерием для определения в

доклинических исследованиях кардиотоксичности лекарственных препаратов, связанной с развитием патологических аритмий [14] вследствие нарушения работы ионных каналов и изменения скорости выхода ионов калия из клеток миокарда [117].

Таким образом, выявленное в наших исследованиях выраженное увеличение длительности QT более чем на 70 % под влиянием салицилата марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг может быть признаком нарушения проводимости на уровне дистального отдела миокарда у животных. Механизмом этого явления, возможно, является пролонгирование фазы реполяризации, которая индуцирует ранние постдеполяризации и пространственную дисперсию рефрактерности [14], что приводит к электрической нестабильности желудочков миокарда и является в последующем причиной развития аритмий у исследуемых животных.

Полученным данные согласуются с литературными, в которых показано, что введение $АСMn^{2+}$ в дозах от 0,5 до 5 мг/кг приводит к увеличению интервала QT и комплекса QRS в ЭКГ мелких лабораторных животных [127]. Поражение проводящей системы сердца в сочетании с тенденцией к брадикардии наблюдается при хронической марганцевой интоксикации [127]. Кроме того, введение марганца напрямую влияет на баланс эритроцитов в миокарде, что может играть важную роль в нарушении его сократительной функции [13].

Таким образом, тестируемые салицилаты модулируют кардиотропное действие АСК в отношении изменений показателей ЭКГ.

Необходимо отметить, что, наряду с целой плеядой положительных терапевтических эффектов, АСК занимает лидирующее среди всех НПВП положение не только по объемам применения, но и совокупному количеству побочных эффектов, среди которых негативные воздействия на пищеварительную и иммунную системы, а также кожу и подкожные ткани [126, 181]. Наиболее частой нежелательной реакцией, связанной с приемом АСК, является гастротоксичность – НПВП-гастропатия. В частности, отмечается, что длительный прием аспирина вызывает раздражение и повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ), изжогу, тошноту, рвоту, эрозийный гастрит,

увеличение числа больших кровотечений в 1,6 раза [192].

Таким образом, учитывая клиническую эффективность АСК, крайне важной задачей остается не только расширение и усиление её терапевтического потенциала, но и снижение, а, по возможности, ликвидация побочных нежелательных эффектов, ограничивающих прием препарата, в том числе снижения риска повреждения СОЖ. По мнению ряда авторов, перспективным способом для реализации этой задачи является создание комплексных соединений на основе АСК, в частности, с двухвалентными металлами [159, 181].

Биоскрининг тестируемых салицилатов выявил, что длительное (20 дней) введение животным АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозе 10 мг/кг привело к *изменениям гистологических и морфометрических показателей СОЖ*, выраженных в разной степени. Так, наблюдалось утолщение слизистой оболочки пищеводной части желудка за счет гиперкератоза, который связан с ороговеванием эпителия после инъекций АСК (на 21,18 %; $p \leq 0,05$), $АСCo^{2+}$ (на 46,00 %; $p \leq 0,05$) и $ACZn^{2+}$ (на 44,44 %; $p \leq 0,05$). Введение $ACNi^{2+}$, напротив, вызвало атрофию плоского эпителия безжелезистой части желудка, характеризующуюся его истончением (на 35,50 % $p \leq 0,05$) в результате усиленного отслаивания ороговевшего эпителия со слизистой, или десквамации, что является следствием гиперкератоза, при котором происходит ослабление межклеточных контактов и нарушение интеграции эпителиального пласта [58, 216].

Изменения толщины слизистой оболочки железистой части желудка после курсового введения АСК, $АСCo^{2+}$, $ACZn^{2+}$, $ACMn^{2+}$ не наблюдалось, однако после инъекций $ACNi^{2+}$ зарегистрировано статистически значимое уменьшение толщины СОЖ на фоне тенденции к уменьшению относительной площади СОЖ, занимаемой главными клетками (табл. 3.12; рис.3.31).

Известно, что истончение слизистой оболочки железистого эпителия желудка, приводящее к атрофии, у грызунов может затрагивать как отдельные клеточные линии, так и все клеточные типы одновременно, однако потеря главных клеток происходит раньше, чем париетальных [58, 216].

Таким образом, у крыс под влиянием $АСNi^{2+}$, в отличие от других экспериментальных групп, происходило значимое истончение слизистой оболочки безжелезистой и железистой частей желудка.

В большей степени введение животным АСК и салицилатов привело к изменениям толщины покровного эпителия слизистой железистой части желудка: многодневное введение животным АСК вызвало его истончение на 53,45% ($p \leq 0,05$), что, по-видимому, является следствием повреждения СОЖ при длительном приеме этого препарата, зарегистрированного во многих исследованиях [126, 181, 192]. Введение тестируемых салицилатов также способствовало однонаправленному с АСК изменению этого показателя, однако, выраженному в значительно меньшей степени. Так, при многократном введении $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ значения толщины покровного эпителия СОЖ были на 13,96% ($p \leq 0,05$), 21,02% ($p \leq 0,05$) и 25,65% ($p \leq 0,05$) выше, чем у крыс, которым вводили АСК. При многократном введении животным $АССo^{2+}$ значения показателя приблизились к таковым в контрольной группе крыс, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий (рисунок 3.32).

Вопросы профилактики поражения слизистой ЖКТ при длительном применении АСК до конца не изучены и остаются актуальными для клинической практики и фундаментальной медицины. Необходимо отметить, что при приеме АСК перорально поглощение препарата приближается к ста процентам, однако количество вещества, достигающего системного кровотока составляет 50-68%. Во время поглощения в системе воротной вены и в печени АСК подвергается пресистемному метаболизму [197]. Период полувыведения АСК короткий – не более 15 – 20 мин, а период полувыведения салициловой кислоты, а, следовательно, салицилатов более длительный и при приеме небольших доз составляет 2 – 3 ч [197], так как часть АСК, попавшая в системный кровоток, быстро гидролизуется эстеразами плазмы крови. В наших исследованиях АСК и тестируемые салицилаты вводились внутривентрально и попадали в кровоток, минуя ЖКТ, то можно предположить, что все изменения СОЖ, выявленные после 20-тикратного их введения связаны, во-первых, с механизмом системного, а не

местного действия данных соединений, а, во-вторых, с более длительным периодом действия салицилатов по сравнению с АСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные доказывают кардиотропную эффективность новых координационных соединений АСК с двухвалентными металлами, выраженность которой зависит как от биметалла, входящего в состав соединения, так и от дозы и продолжительности его введения.

Показано, что при действии $АСCo^{2+}$ (5, 10 и 20 мг/кг; 1 – 15 сутки) $АСZn^{2+}$ (5 и 10 мг/кг; 1 – 10 сутки), $АСNi^{2+}$ (5 и 10 мг/кг; 5 – 15 сутки) и $АСMn^{2+}$ (5 и 10 мг/кг, 1 сутки) развивались вазотропные реакции 1 и 2 типов, характерные для АСК, а именно вазодилатация на фоне гипотензии, что обусловлено снижением периферического сопротивления вследствие уменьшения тонуса микрососудов (рисунок 4.1, 4.3).

Такие изменения со стороны МЦР и ЦГ, возможно, связаны со способностью АСК и указанных салицилатов блокировать PGH -синтаза, также известную как ЦОГ (рисунок 4.4), которая существует в двух изоформах (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), имеющих значительную степень гомологии их аминокислотных последовательностей. ЦОГ-1 присутствует в эндоплазматическом ретикулуме подавляющего числа клеток и кровяных пластинок. Именно она способствует синтезу простагландинов, определяющих протекторные свойства СОЖ, нормальный кровоток, процессы активации и агрегации тромбоцитов.

ЦОГ-2 присутствует у млекопитающих в ограниченном числе клеток. Производство данной изоформы ЦОГ активируется воспалительными стимулами и факторами роста, способствует образованию простагландинов и последующему развитию воспалительной реакции [105].

Блокирование ЦОГ приводит к последующему блокированию синтеза из арахидоновой кислоты простагландинов (PGF_2 и PGE_2) клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов. PGF_2 является простаноидом с сосудосуживающими свойствами, а PGE_2 , напротив, вызывает вазодилатацию, увеличивает проницаемость сосудов, способствуя экстравазации жидкости [158, 235].

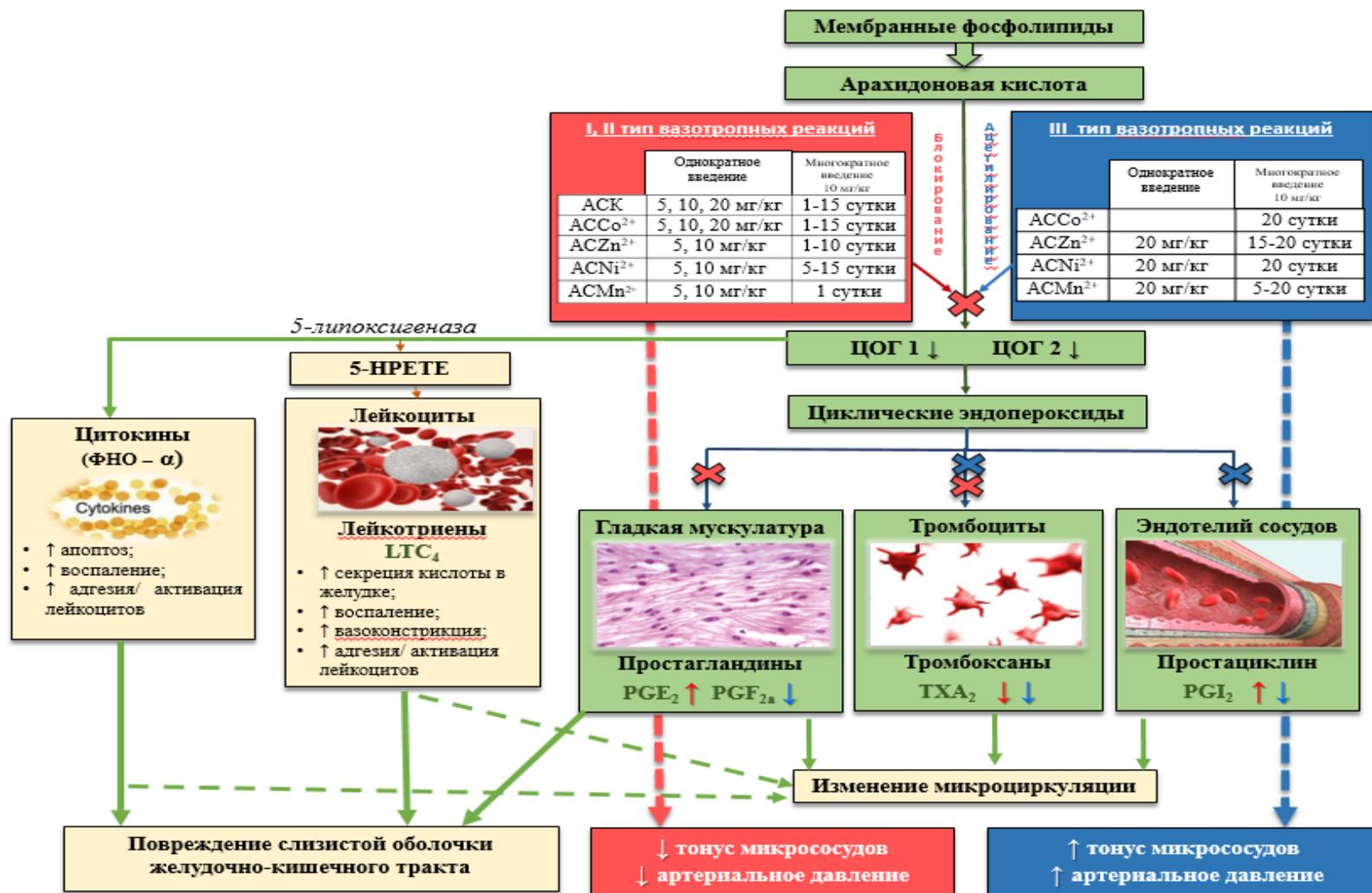


Рисунок 4.4 – Схема механизмов действия АСК и координационных соединений АСCo²⁺, АСZn²⁺, АСNi²⁺ и АСMn²⁺

Примечания – ЦОГ - циклооксигеназа, PGE₂ - простагландин E₂, PGF_{2α} -простагландин F_{2α}, PGI₂ - простациклин I₂, TXA₂ - тромбоксан A₂, LTC₄ - лейкотриен C₄, 5-НРЕТЕ - 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота; стрелки вниз / вверх – уменьшение / увеличение эффекта

Ингибирование ЦОГ–1 тромбоцитов приводит к угнетению функции тромбоксан-синтетазы и, в результате, уменьшению образования активного проагреганта тромбоксана A_2 (TXA_2), который является одним из основных индукторов агрегации тромбоцитов и мощным вазоконстриктором, действующим через путь G_q -белка. При этом уровень простациклина (PGI_2), мощного естественного вазодилататора и ингибитора адгезии тромбоцитов к эндотелию, действующему аналогично эндотелиальному оксиду азота, сохраняется достаточно высоким [75, 141], что и приводит к развитию вазодилатации, а в некоторых случаях и гиперемии (рисунок 4.4). Благодаря этому АСК и ее комплексные соединения предотвращают повреждение эндотелия, которое возникает, например, при атеросклерозе, вызывая спазм сосудов и тромбоз [158].

Существует также мнение [104], что механизмы ингибирования тромбоцитов опосредованы NO/цГМФ-зависимым процессом и приводят не только к изменению синтеза простациклина, но и к увеличению выработки NO в эндотелиальных клетках. Данный механизм подтверждается существенным увеличением амплитуд эндотелиальных ритмов, которые отражают воздействие гуморально-метаболических факторов на нутритивный кровоток и синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота эндотелием сосудов на ЛДФ-граммах крыс, которым вводили салицилаты данной группы. Следует обратить внимание, что в отличие от TXA_2 , в синтезе которого основную роль играет ЦОГ-1, в образовании простациклина PGI_2 принимают участие обе изоформы ЦОГ [135, 207].

Следует отметить, что АСК воздействует в большей степени в системе портального кровообращения на ЦОГ–1 тромбоцитов [135]. АСК подвергается быстрой абсорбции и нарушает функции тромбоцитов уже в течение 1 часа. Именно с этим связана эффективность малых доз АСК, поскольку бóльший ингибирующий эффект оказывается на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простациклина [135]. Для максимального ингибирования ЦОГ необходимо не менее суток, а при ежедневном употреблении низких доз АСК наблюдается её кумулятивный эффект [135].

В настоящем исследовании впервые установлено, что комплексообразование АСК с металлами может привести не только к усилению или ослаблению эффектов, свойственных молекуле-предшественнице, но и к появлению новых вазотропных свойств, отличных от АСК. Данные эффекты зарегистрированы у крыс при введении им $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и особенно $АСMn^{2+}$ в большой дозе – 20 мг/кг, которая соответствует однократной нагрузочной для человека [135], а также после длительного применения – 15 – 20-тикратных инъекций $АСCo^{2+}$, $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$, 5 – 20-тикратных введений $АСMn^{2+}$ в дозе 10 мг/кг и заключались в увеличении общего периферического сопротивления микрососудов вследствие констрикции артериол и прекапилляров, развитии ишемии, связанной с артериальной гипертензией (рисунок 4.1, 4.3). С другой стороны, при повышении АД гладкие мышцы артериол сокращаются, вызывая увеличение их тонуса.

Третий тип вазотропных изменений, по всей видимости, связан с тем, что данные координационные соединения АСК с металлами ацетилируют ЦОГ–1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, они, по крайней мере в высоких дозах (в наших исследованиях 20 мг/кг), могут тормозить образование простациклина (PGI_2) – природного антиагреганта и вазодилататора. Индуцированное салицилатами этой группы снижение PGI_2 оказывает противоположные по сравнению с салицилатами 1 и 2 групп эффекты на тонус сосудов, что и приводит к развитию микрососудистой вазоконстрикции, ишемии и артериальной гипертензии (рисунок 4.4).

Тромбоциты продуцируют тромбоксан TXA_2 , который является одним из основных индукторов агрегации тромбоцитов и мощным вазоконстриктором, действующим через путь G_q -белка. Его синтез усиливается во время воспаления и повреждения тканей, а также после активации тромбоцитов. Это важно для сужения артериальных сосудов при повреждении сосуда и кровотечении (гемостатическая функция) [158]. При этом снижение выработки простагландинов и TXA_2 может определять как терапевтические, так и токсические свойства салицилатов. Есть мнение, что уменьшение синтеза простациклина PGI_2 на фоне

существенного подавления образования TXA_2 при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, которые являются ингибиторами ЦОГ-2, негативно влияет на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [15], однако данные клинических исследований свидетельствуют о том, что данный эффект наблюдается только при применении препаратов в высоких дозах, что экспериментально доказано в настоящем исследовании.

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

С ингибированием ЦОГ-1 и последующей блокадой эндогенного биосинтеза простагландинов E_2 , которые являются основными защитными резервами СОЖ, регулируя циркуляцию крови в слизистой желудка, ее восстановление через пролиферацию эпителиальных клеток, управляя функциями иммунных клеток слизистой, выделением слизи, а также секрецией бикарбонатов и соляной кислоты в желудке, связывают и развитие НПВП-гастропатий, что приводит к существенному снижению кровотока и ишемии слизистой оболочки, а также утрате ее барьерных свойств за счет уменьшения продукции желудочного сока и слизи [32, 126]. Ингибирование ЦОГ, помимо вышеуказанных изменений, приводит к усилению синтеза лейкотриенов, активизирующих реакции воспаления, увеличение кислотности желудочного сока, нарушение МЦ с выраженной вазоконстрикцией микрососудов и повреждение СОЖ (рисунок 4.4).

Считается, что поражение ЖКТ при приеме НПВП в первую очередь обусловлено системным эффектом препаратов, связанным с блокадой ЦОГ-1, а не их локальным раздражающим действием на СОЖ. Вместе с тем, накоплена информация и о большом значении местного действия АСК на СОЖ. Предполагают, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины может вызывать апоптоз эпителиальных клеток [238].

Таким образом, новые координационные соединения АСК, в которых помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует металл-

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

Сведения о вазотропной активности соединений кобальта противоречивы. Большинство исследований свидетельствуют о его вазодилатационном влиянии, однако в экспериментах по искусственному жизнеобеспечению изолированной почки крысы наблюдали резкую вазоконстрикцию при добавлении хлористого кобальта в циркулирующий раствор [238]. Показано, что кобальт увеличивает экспрессию генов эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и NO-синтазы, что приводит к улучшению оксигенации крови и поддержанию тонуса сосудов [238]. Повышенное поступление кобальта оказывает значительное влияние на параметры системной гемодинамики, об этом свидетельствует ряд научных трудов [238]. Соединения кобальта вызывают довольно значительное снижение кровяного давления у кроликов, кошек, собак и других животных. Кобальт вызывает ослабление гипертензивного действия адреналина [238].

Известно, что цинк оказывает вазодилатирующий эффект на сосуды путем взаимодействия с NO-синтазой [252].

О роли других микроэлементов в функционировании ССС до сих пор известно не много, тем не менее установлено, что никель играет важную роль в образовании и эффектах цГМФ, сигнального агента, который регулирует различные физиологические процессы [138].

Установлено, что комплексные соединения АСК с металлами способны изменять активность ряда ферментов. Например, в экспериментах [187] 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 (СОД1) [187]. Последний эффект связан со строением СОД1, которая содержит в активном центре атом меди и для стабилизации структуры белка ей необходим цинк [194]. 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.) [120], марганец (СОД, каталаза, аргиназа и др.) [120], кобальт (карбоксипептидаза, карбоангидраза, алкогольдегидрогеназа и др.) ([171], а цинк регулирует активность более 300 различных ферментов (оксидоредуктазы, лиазы, гидролазы, трансферазы и т.д.) [121]. 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. Возможность комплексообразования АСК с переходными металлами позволяет предположить, что определённые биологические эффекты салицилатов могут быть связаны с взаимодействием с металлоферментами [209].

Таким образом, проведенные исследования экспериментально подтверждают, что координационные соединения АСК с катионами металлов кобальта, цинка, никеля и марганца модифицируют вазо- и кардиотропные эффекты АСК, что приводит к изменениям показателей центральной и периферической (кожной) гемодинамики, ЭКГ сердца, которые зависят как от биметалла, входящего в состав комплексного соединения, так и от дозы и продолжительности его введения, что позволяет не только усилить или ослабить физиологические эффекты, характерные для АСК, но и получить совершенно новые, отличные от молекулы-предшественницы.

Полученные данные открывают перспективы дальнейшего исследования биологических эффектов координационных соединений «АСК – металл-комплексообразователь» (как наиболее перспективный салицилат цинка) в

качестве кандидатов в лекарственные препараты для комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний с наибольшей эффективностью при снижении негативных побочных действий.

ВЫВОДЫ

1. Новые координационные соединения АСК с катионами кобальта, цинка, никеля и марганца модифицируют вазо- и кардиотропные эффекты АСК, приводя к изменениям показателей центральной и периферической (кожной) гемодинамики, ЭКГ сердца, которые зависят как от биметалла, входящего в состав комплексного соединения, так и от дозы и продолжительности его введения, что позволяет не только усилить или ослабить физиологические эффекты, характерные для АСК, но и получить совершенно новые, отличные от молекулы-предшественницы.

2. Соединения АСК с катионами металлов кобальта, цинка, никеля и марганца вызывают три типа вазотропных реакций: 1) усиление вазодилатации и гиперемии на фоне снижения артериального давления, обусловленное снижением периферического сопротивления вследствие уменьшения тонуса микрососудов, характерные для АСК после введения салицилатов кобальта в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и цинка в дозах 5 и 10 мг/кг; 2) ослабление характерной для АСК вазодилатации после введения салицилатов никеля и марганца в дозах 5 и 10 мг/кг; 3) развитие вазоконстрикции и ишемии на фоне гипертензии, не характерных для АСК после введения салицилатов цинка, никеля и марганца в дозе 20 мг/кг.

3. Введение животным салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг привело к изменению хронотропной функции сердца и показателей ЭКГ, аналогичному АСК, однако наиболее выраженное увеличение длительности комплекса QRS зарегистрировано после введения салицилата кобальта в дозе 20 мг/кг, а увеличение длительности интервала QT после введения салицилата марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, что сопровождалось максимальным отрицательным хронотропным эффектом как относительно значений этого показателя как у крыс контрольной группы, так и у животных, которым вводили АСК.

4. Установлена зависимость вазотропных реакций тестируемых соединений от продолжительности их курсового введения: после ежедневного введения в дозе 10 мг/кг АСК и салицилатов кобальта (1 – 15 сутки), цинка (1 – 10 сутки), никеля (5 – 15 сутки) и марганца (1 сутки) выявлено увеличение перфузии, снижение периферического сопротивления, вазодилатация микрососудов на фоне гипотензии; после инъекции салицилатов кобальта и никеля (20 сутки), цинка (15 – 20 сутки) и марганца (5 – 20 сутки) зарегистрировано увеличение тонуса и общего периферического сопротивления микрососудов вследствие констрикции артериол и прекапилляров на фоне гипертензии.

5. Установлена зависимость хронотропных эффектов тестируемых соединений в дозе 10 мг/кг от продолжительности их курсового введения: после отрицательного хронотропного эффекта в результате однократного введения в последующие дни исследования выявлен положительный хронотропный эффект, связанный с увеличением ЧСС после инъекций салицилатов никеля (10 – 15 сутки), марганца (10 – 20 сутки), кобальта (20 сутки) и особенно цинка (5 – 20 сутки) относительно значений этого показателя в контроле и у крыс, которым вводили АСК.

6. После курсового введения крысам (10 мг/кг; 20 дней) салицилатов кобальта и цинка зарегистрировано однонаправленное с АСК увеличение толщины слизистой оболочки и плоского эпителия безжелезистой (пищеводной) части желудка, напротив, истончение слизистой оболочки безжелезистой и железистой частей желудка после введения салицилата никеля; уменьшение толщины покровного эпителия слизистой оболочки железистой части желудка после введения тестируемых салицилатов, однако выраженное в меньшей степени, чем после введения АСК, что может иметь решающее значение для снижения побочных эффектов АСК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВА	артериоло-венулярные анастомозы
АТФ	аденозинтрифосфат
АД	артериальное давление
АСК	ацетилсалициловая кислота
Аэ	амплитуда эндотелиального ритма
Ан	амплитуда нейрогенного ритма
Ам	амплитуда миогенного ритма
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАТ	двойная антитромбоцитарная терапия
АСNi ²⁺	салицилат никеля
АСMn ²⁺	салицилат марганца
АСZn ²⁺	салицилат цинка
АССо ²	салицилат кобальта
Кв	коэффициент вариации
КЭ	коэффициент эффективности
ЛДФ	лазерная доплеровская флоуметрия
Мнутр	нутритивный кровоток
МГД	микрогемодинамика
МТ	миогенный тонус
НТ	нейрогенный тонус
МЦР	микроциркуляторное русло
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОНК	объемный нутритивный кровоток
ООК	общий объемный кровоток
ОШК	объемный шунтовой кровоток
ПАД	пульсовое артериальное давление

перф.ед.	перфузионные единицы
ПМ	показатель микроциркуляции (перфузии)
ПШ	показатель шунтирования
ПЭ	покровный эпителий
PGE ₂	простагландин E ₂
PGI ₂	простациклин
САД	систолическое артериальное давление
СКО	среднее квадратичное отклонение
СОЖ	слизистая оболочка желудка
ССС	сердечно-сосудистая система
СТГ	сосудисто-тромбоцитарный гемостаз
ТХА ₂	тромбоксан A ₂
ЦГ	центральная гемодинамика
ЦОГ	циклооксигенеза
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭС	эндотелий сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов, Г. М. Экологические особенности содержания микроэлементов / Г. М. Абдурахманов: монография. – Москва : Наука, 2004. – 280 с.
2. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия: руководство / Г. Г. Автандилов. – М : Медицина, 1990. – 384 с.
3. Алёхин, Е. К. Аспирин: новая жизнь старого лекарства / Е. К. Алёхин // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – Т. 5, № 7. – С. 85-90.
4. Алиев, А. А. Обмен веществ у животных / А. А. Алиев – Москва : НИЦ «Инженер», 2007. –420 с.
5. Ардашев, В. Н. Доказательная медицина: обзор современных математических методов анализа / В. Н. Ардашев, И. Е. Калёнова, Н. Б. Ляпкина / Под ред. В. В. Бояринцева. — М. : АВН УНМД Президента РФ, 2013. — 224 с.
6. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия / А. П. Арзамасцев – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.
7. Афонасьева, Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т. М. Афонасьева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 11. – С. 103–104.
8. Береснева, О. Н. Комбинированное влияние возраста и сокращения массы действующих нефронов на ремоделирование миокарда у крыс / О. Н. Береснева, М. М. Парастаева, Н. В. Швед, Г. Т. Иванова, А. Г. Кучер // Нефрология. –2015. – Т. 19 №. 4. – С. 234-246.
9. Будрицкий, А. М. Составление обзоров по доклиническим исследованиям лекарственных средств на примере висмута субсалицилата / А. М. Будрицкий, Д. Ю. Ивкин, С. В. Оковитый // Вестник ВГМУ. – 2019. – Т. 18 (3). – С. 16–31.
10. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, №1. – С.4-15.

11. Вельц, Н. Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения / Н. Ю. Вельц, Е. О. Журавлева, Т. М. Букатина, Г. В. Кутехова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – Т. 6, №1. – С. 11–18.
12. Венгеровский, А. И. Синдром Рейе – тяжёлое осложнение терапии салицилатами / А. И. Венгеровский, Н. О. Батурина, А. С. Саратиков // Экспер. и клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 2. – С. 76–80.
13. Волобуева, Е. Е. Токсические свойства марганца / Е. Е. Волобуева, С. А. Пимонова, О. С. Булычева // Успехи современного естествознания. – 2014. – Т. 6. – С. 87–97.
14. Воробьев, Л. В. ЭКГ-анализ интервала Q-T с позиции физиологичности сердечных сокращений / Л. В. Воробьев // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – Т. 1. – С. 10–15.
15. Генадинник, А. Г. Влияние аспирина на тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом / А. Г. Генадинник, А. А. Нелаева // Сахарный диабет. – 2005. – Т. (4). – С. 32–34.
16. Гернштейн, Л. М. Морфохимическая характеристика мозга крыс линии Вистар, различающихся по локомоторной активности в открытом поле / Л. М. Гернштейн, А. С. Камышева, Т. Л. Чеботарева, А. В. Сергутина, Е. И. Орлова // ЖВНД. – 1991. – Т. 41, № 2. – С. 300–305.
17. ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики. – М. : Стандартинформ, 2019. – 12 с.
18. ГОСТ Р 50258-92 Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия. – М. : ГОССТАНДАРТ РОССИИ, 1992. – 7 с.
19. ГОСТ Р 51232-98 Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества. – М. : ГОССТАНДАРТ РОССИИ, 1999. – 21 с.
20. Григорьева, А. С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП / А. Г. Генадинник, А. А. Нелаева // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т. 2, №1. – С. 17 – 22.

21. Гуляева, Н. В. Биохимические корреляты индивидуально-типологических особенностей поведения крыс / Н. В. Гуляева, М. Ю. Степаничев // ЖВНД. – 1997. – Т. 47, вып. 2. – С. 329–338.
22. Данилов, А. И. Многоликая ацетилсалициловая кислота (к 120-летию создания антиагреганта) [Электронный ресурс] / А.И. Данилов, А.В. Литвинов, С.Н. Козлов, А.С. Скотников, О.Г. Рожнова // «Клиническая фармакология и терапия» – № 1. – 2018. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-1/mnogolikaya-atsetilsalitsilovaya-kislota-k-120-letiyu-sozdaniya-antiagreganta/>.
23. Доломатов, С. И. Современные аспекты регуляторных, патофизиологических и токсических эффектов, вызываемых ионами кобальта при оральном поступлении в организм человека / С. И. Доломатов, Т. П. Сатаева, В. В. Жуков // Анализ риска здоровью. – 2019. – Т. 3. – С. 161-174.
24. Жарких, Е. В. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики / Е. В. Жарких, И.Н. Маковик, Е.В. Потапова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 23–32.
25. Западнюк, И. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: учебное пособие / И. П. Западнюк, Е. А. Захария. Киев: Вища школа. – 1983. – 383 с.
26. Иванов, И.С. Влияние микроэлементов Cu, Co, Zn и Mn в органической форме на организм животных / И.С. Иванов, В.А. Руденок, Е.И. Трошин, А.Н. Куликов // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2016. – №4. – С. 246–249.
27. Кабыш, А. А. О биогеохимических провинциях в регионе Южного Урала / А.А. Кабыш // Актуальные проблемы ветеринарии, животноводства и подготовки кадров на Южном Урале. –1995. – С. 25-27.
28. Ковальский, В. В. Современные направления и задачи биогеохимии // Биологическая роль микроэлементов: [сб. ст.]. – Москва, 1983. – С. 3-17.

29. Козлов, В. И. Лазерная доплеровская флоуметрия и анализ коллективных процессов в системе микроциркуляции / В. И. Козлов, Л. В. Корси, В. Г. Соколов // Физиология человека. –1998. – Т. 24, №6. – С. 112-121.
30. Козлов, В. И. Современные клиничко-морфологические аспекты изучения расстройств микроциркуляции крови / В.И. Козлов // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – Т.3. –С. 17–20.
31. Козлов, В.И. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови / В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, Ф.Б. Литвин – М.: РУДН – 2012. – 31 с.
32. Комаров, А. Л. Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты: как повысить безопасность лечения / А. Л. Комаров // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2009. – №4. – С. 65-72.
33. Кондратенко, Ю.А. Синтез, строение и термическое поведение комплекса $\{Co_2[N(CH_2CH_2OH)_3]_2Cl_2\}Cl_2$ / Ю.А. Кондратенко // ЖОХ. – 2017. – Т. 87, №4. – С. 698-700.
34. Конорев, М.Р. Клиническая фармакология, фармакологическая терапия: пособие / М.Р. Конорев, Н.Г. Гуринов, О.И. Кузьмина, О.П. Дорожкина, О.В. Курлюк, Е.Г. Антонова, Т.В. Маханькова, Н.В. Ковова, Т.М. Соболенко (под ред. М.Р. Конорева). Витебск: – ВГМУ, – 2015. – 354 с.
35. Коплик, Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу / Е.В. Коплик // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – Т. 9, № 1. – С.16-18.
36. Коржевский, Д.Э. Основы гистологической техники [Текст] / Д.Э. Коржевский, А.В. Гияров – СПб.: СпецЛит. – 2010. – 95 с.
37. Крупаткин, А.И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики / А.И. Крупаткин // Физиология человека. –2007. – Т. 33, №5. – С 93–101.
38. Крупаткин, А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей / А.И. Крупаткин – М.: Научный мир– 2003. – 328 с.

39. Крупаткин, А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – М.: Медицина. –2005. – 254 с.
40. Крупаткин, А.И. Оценка объемных параметров общего, нутритивного и шунтового кровотока микрососудистого русла кожи с помощью лазерной доплеровской флоуметрии / А.И. Крупаткин // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, №1. – С. 114–119.
41. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. рук-во для врачей. – М.: Либроком. – 2013. – 496 с.
42. Кузник, Б. И. Система гемостаза / Физиология человека // Под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. – М.: Медицина. – 2000. – Т. 1. – С. 313-325.
43. Кузник, Б. И. Цитокины и система гемостаза I. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 2. – С. 12-23.
44. Кулаков, В.В. Двойная антитромбоцитарная терапия: современные представления по назначению, прерыванию и возобновлению / В.В. Кулаков, С.М. Хохлунов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, №2. – С. 331–336.
45. Куприянов, В.В. Микроциркуляторное русло / В.В. Куприянов, Я.Л. Караганов, В.И. Козлов. – М. : Медицина, 1975. – 216 с.
46. Куркин, Д.В. Влияние наркотизации хлоралгидратом на выживаемость животных при перевязке общих сонных артерий / Д.В. Куркин, Е.В. Волотова, Д.А. Бакулин, Ю.А. Ханина, Д.В. Верхоляк, И.Н. Тюренков // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №. 1. – С. 23-31.
47. Курьянова, Е.В. Влияние наркоза и рефлекторной стимуляции симпатoadреналовой и парасимпатической систем на вариабельность сердечного ритма крыс / Е.В. Курьянова // Естественные науки. Журнал фундаментальных и прикладных исследований. – 2011. – Т. 2, №35. – С. 140– 148.

48. Лагута, П.С. Аспирин: история и современность [Электронный ресурс] / П.С. Лагута, Ю.А. Карпов // «РМЖ» – № 25. – С. 1256. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Aspirin_istoriya_i_sovremennosty.
49. Лапшин, С.А. Новое в минеральном питании сельскохозяйственных животных / С.А. Лапшин, В.А. Кальницкий // М.: РОСАГРОПРОМИЗДАТ, 1988. – 205 с.
50. Литвицкий, П. Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции / П. Ф. Литвицкий // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19, № 1. – Р. 82–92.
51. Лупинская, З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З.А. Лупинская // Вестник КРСУ. – 2003. – Т. 7. – С.49–58.
52. Лушников, Н. А. Минеральные вещества и природные добавки в питании животных. Курган : КГСХА, 2003. – 192 с.
53. Маколкин, В. И. Микроциркуляция в кардиологии / В. И. Маколкин. – М. : Визарт, 2004. – 135 с.
54. Маколкин, В.И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии / В.И. Маколкин, В.В. Бранько, Э.А. Богданова // Пособие для врачей. – М.: Россельхозакадемия. – 1999. – 48 с.
55. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М. Д. Машковский. – М.: Изд-во Новая Волна. – 2002. – Т. 1.– 540 с.
56. Микроциркуляция и способы ее коррекции / Н.А. Ефименко, Н.Е. Чернеховская, Т. А. Федорова. – М. : [б. и.], 2003. – 174 с.
57. Мchedlishvili, Г. И. Микроциркуляция крови : общие закономерности регулирования и нарушений / Г. И. Мchedlishvili. – Л. : Наука, 1989. – 296 с.
58. Непомнящих, Д.Л. Биопсия в гастроэнтерологии: морфогенез общепатологических процессов / Д.Л. Непомнящих, Г.А. Лапий, С.В. Айдагулова, М.А. Бакарев // под ред. Г.И. Непомнящих Изд-во РАМН. – 2010.
59. Остроумова, О.Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно–сосудистых заболеваний: основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения

переносимости / О.Д. Остроумова // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, №5. – С. 275–281.

60. Поленов, С.А. Основы микроциркуляции / С.А. Поленов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 1, №25. – С. 5–19.

61. Прозоровский, В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. – 1962. – Т. 25, №1. – С. 115–119.

62. Регистр лекарственных средств России (РСЛ). – М. – Пациент. – 2003.

63. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под редакцией Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. – М.: Профиль–2С. – 2010. – 358 с.

64. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / ред. А.Н. Миронов. М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с

65. Румянцева, Д.О. Клиническая фармакокинетика и метаболизм ацетилсалициловой кислоты. Современное состояние проблемы / Д.О. Румянцева, Е.В. Кокурина, Ф.С. Байбуртский // Экспер клин фармакол. – 1998. – Т. 61. – С. 76–80.

66. Рыбакова, А.В. Существующие требования и подходы к дозированию лекарственных средств лабораторным животным / А.В. Рыбакова, М.Н. Макарова, А.Е. Кухаренко, А.С. Вичаре, Ф.Р. Рюффер // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 207–217.

67. Самоделкин, Е.И. Гистологическая и гистометрическая характеристики слизистой оболочки желудка интактных неинбредных белых крыс / Е.И. Самоделкин, П.В. Косарева, Л.А. Четвертных, О.В. Шинкарик, В.В. Неклюдова, С.В. Никитин, М.В. Черанева // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 28, № 2. – С. 108–113.

68. Сидоров, В.В. Физические основы метода лазерной доплеровской флоуметрии и его применение в неврологической практике / В.В. Сидоров, М.А.

Ронкин, И.М. Максименко // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2003. – № 12. – С. 26-35.

69. Сиротин, Б. З. Микроциркуляция при сердечно–сосудистых заболеваниях : монография / Б. З. Сиротин, К. В. Жмеренецкий. – Хабаровск, 2008. – 150 с.

70. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии / А.Н. Рогоза [и др.]. – М. : Медика, 2007.

71. Соколенко, В. М. Порівняльний аналіз впливу ацетилсаліцилової кислоти та саліцилатів рослинного походження на судинно-тромбоцитарний гемостаз / В. М. Соколенко, О. Р. Пуденко, Т. С. Новосьолова // Світ медицини та біології. – 2017. – Т. 13, № 2 (60). – С. 157-161.

72. Сонин, Д.Л. Влияние препарата Нотромбел на системную гемодинамику и толерантность к тромбину в эксперименте / Д.Л. Сонин, Д.Л. Дементьева, С.Г. Чефу // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. –Т. 16, №4. –С. 65–72.

73. Степаничев, М. Ю. Нейрохимические особенности крыс, различающихся по поведению в тесте эмоционального резонанса. Свободнорадикальные процессы и липиды коры больших полушарий мозга старых крыс / М. Ю. Степаничев, М. В. Онуфриев, Н. А. Лазарева, Н. В. Гуляева // ЖВНД. – 1995. – Т. 45, № 5. – С. 236.

74. Тепляков, А. Т. Микроциркуляция при патологии малого круга (ранняя диагностика, патогенез, клиника, лечение) / А. Т. Тепляков. – Томск : Изд–во Томск. ун–та, 1988. – 206 с.

75. Фармакогнозия. Конспект лекций для подготовки к экзамену / Кошевой О.Н., Ковалев В.Н., Ковалева А.М. и др.; под общ. ред. О.Н. Кошевого. – Изд-е 9, испр. и доп. – Х.: НФаУ, 2015. – 88 с.

76. Фаткуллин, И. Ф. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке динамики микроциркуляции при отеках беременных / И. Ф. Фаткуллин,

Р. И. Габидуллина, Л. В. Орлов // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т.83. – №4. – С. 289-293.

77. Фаттахов, В.В. Неинвазивные методы выявления микроваскулярной патологии / В. В. Фаттахов, Н. В. Максумова // Практик. медицина. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 43–48.

78. Федорович, А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования / А.А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16 (4). – С.11–26.

79. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина: 2005, 832 с.

80. Хантурина, Г.Р. Выведение солей тяжелых металлов из органов экспериментальных животных / Г.Р. Хантурина, М.Р. Хантурин // Acta Biomedica Scientifica. – 2009. –№ 1. –С. 284–286.

81. Цехмистренко, Т. А. Индивидуально–типологические особенности состояния микроциркуляции крови у девушек / Т. А. Цехмистренко, Т. И. Станишевская // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 1(17). – С. 51–57.

82. Черетаев, И.В. Анальгетические и противовоспалительные эффекты ацетилсалициловой кислоты: физиологические механизмы / И.В. Черетаев, Д.Р. Хусаинов, Е.Н. Чуян, М.Ю. Раваева, А.Н. Гусев, В.Ф. Шульгин, И.И. Коренюк, С.А. Иванов // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2020. – Т. 6 (72), № 1. – С. 197–219.

83. Черетаев, И.В. Нейротропные эффекты салицилатов: физиологические механизмы / И.В. Черетаев, Д.Р. Хусаинов, И.И. Коренюк, Е.Н. Чуян, М.Ю. Раваева, В.Ф. Шульгин, А.Н. Гусев // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология, химия. – 2019. – Т. 5 (71), № 4. – С. 201–213.

84. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – 2-е изд. – М. : Медицина, 1984. – 459 с.

85. Чуюн, Е.Н. Изменение инфранианной ритмики поведения крыс в «открытом поле» при воздействии ЭМИ КВЧ / Е.Н. Чуюн, О.Б. Московчук, В.А. Насилевич // Ученые записки ТНУ. – 2001. – № 3. – С. 127-132.
86. Чхаидзе, И. З. Системный эндотелиит при новой коронавирусной инфекции COVID-19: гендерные и перинатальные риски / И. З. Чхаидзе, Д. А. Лиознов, Н. Н. Петрищев, Д. А. Ниаури // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, №4. – С. 4–13.
87. Шилов, А.М. Ацетилсалициловая кислота – нестероидный противовоспалительный препарат как антиагрегант в практике лечения сердечно–сосудистых заболеваний / А.М. Шилов, С.А. Князева // «РМЖ» – 2007. – № 6. – С. 550.
88. Шитикова, А. С. Тромбоцитарный гемостаз / А. С. Шитикова. – СПб.: Изд-во СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2000. – 222 с.
89. Шитикова, А. С. Тромбоцитопатии врождённые и приобретённые / А. С. Шитикова. — СПб.: ИИЦ ВМА. – 2008. – 384 с.
90. Шляхто, Е.В. Противоитемическое и антиаритмическое действие ингибитора ангиотензин-превращающего фермента зофеноприла при острой ишемии миокарда в эксперименте / Е.В. Шляхто, М.М. Галагудза, И.О. Блохин, В.А. Цырлин // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т. 12. – №. 3. – С. 237-242.
91. Яковчук, Т.В. Зависимость психотропных эффектов ацетилсалицилатов от функционального состояния дофаминергической системы / Т.В. Яковчук, Д.Р. Хусаинов, И.И. Коренюк, О.В. Катюшина // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 4. – С. 70–74.
92. AD2000 Collaborative Group, Bentham P., Gray R., Sellwood E., Hills R., Crome P., Raftery J. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomised open-label trial // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7(1). – P. 41-9.
93. Adamski-Werner L. Diflunisal Analogues Stabilize the Native State of Transthyretin. Potent Inhibition of Amyloidogenesis / Adamski-Werner L. Sara, K. Palaninathan Satheesh, C. Sacchettini James, W. Kelly Jeffery // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47 (2). – P. 355—374.

94. ADAPT-FS Research Group. Follow-up evaluation of cognitive function in the randomized Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial and its follow-up study // *Alzheimer's Dementia*. – 2015. – Vol. 11. – P. 216–225
95. Akinrinde, A.S. Alterations in blood pressure, anti-oxidant status and caspase 8 expression in cobalt chloride-induced cardio-renal dysfunction are reversed by *Ocimum gratis-simum* and gallic acid in Wistar rats / A.S. Akinrinde, A.A. Oyagbemi, T.O. Omobowale, E.R. Asenuga, T.O. Ajibade // *J. Trace. Elem. Med. Biol.* – 2016. – V. 36. – P. 27–37.
96. Albrecht, M. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats/ M. Albrecht, J. Henke, S. Tacke, M. Markert, B. Guth // *BMC Veterinary Research*. – 2014. – V. 198(10). –P.95–103.
97. Alexander, J.H. Prior aspirin use predicts worse outcomes in patients with non-ST- elevation acute coronary syndromes. PURSUIT Investigators. Platelet IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy / J.H. Alexander, J.H. Harrington, R.A. Harrington, R.H. Tuttle // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – V. 83. – P.1147–1151.
98. Almeida, O.P. Aspirin decreases the risk of depression in older men with high plasma homocysteine / O.P. Almeida, L. Flicker, B.B. Yeap // *Translational psychiatry*. – 2012. – V. 2(8). – 151 p.
99. Altinoz, M.A. From epidemiology to treatment: Aspirin's prevention of brain and breast-cancer and cardioprotection may associate with its metabolite gentisic acid/ M.A. Altinoz, I. Elmaci, S. Cengiz // *Chemico-biological interactions*. – 2018. – V. 291. – P. 29–39.
100. Angelova, P. Oxidative modulation of the transient potassium current IA by intracellular arachidonic acid in rat CA1 pyramidal neurons/ P. Angelova, W. Müller // *European Journal of Neuroscience*. – 2006. –V. 23(9). –P. 2375–2384.
101. Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. – 2009. – V. 373. – P.1849–1860.

102. Arck, P.C. Neuro-immunology of stress: skin takes center stage / P.C. Arck, A. Slominski, T.C. Theoharides, E.M. Peters, R. Paus // *J. Investig. Dermatol.* – 2006. – V. 126. – P. 1697-1704.
103. Arkhipova, O.V. The presynaptic effects of arachidonic acid and prostaglandin E2 at the frog neuromuscular junction/ O.V. Arkhipova, S.N. Grishin, G.F. Sitdikova, A.L. Zefirov // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* – 2006. – V. 36(3). – P. 307–312.
104. Awtry, E.H. Aspirin/ E.H. Awtry, J. Loscalzo // *Circulation.* – 2000. – V. 101(10). – P. 1206–1218.
105. Bayram F. The Importance of the Structural Similarity of Drugs Used for Depression and Inflammation, Two Comorbid Diseases / F. Bayram, R. Reis, B. Tunçer& H. Sipahi // *Current topics in medicinal chemistry.* – 2018. – 18(16). – P. 1416-1421.
106. Becker, J. S. Bioimaging of metals and biomolecules in mouse heart by laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry and secondary ion mass spectrometry / J. S. Becker, U. Breuer, H. F. Hsieh [et al.] // *Analytical chemistry.* – 2010. – Vol. 82, № 22. – P. 9528-9533.
107. Belhassena, I. Aspirin enhances regulatory functional activities of monocytes and downregulates CD16 and CD40 expression in myocardial infarction autoinflammatory disease/ I. Belhassena, W. Nouari, A. Messaoud // *International Immunopharmacology.* – 2020. – V 83. – P.106349.
108. Berk, J.L. The Diflunisal Trial: Study accrual and drug tolerance / J.L. Berk, O.B. Suhr, Y. Sekijima, T. Yamashita, M. Heneghan, R. Steven, Yu. Ando, S. Ikeda, P. Gorevic, G. Merlini, J.W. Kelly, M. Skinner, A.B. Bisbee, P.J. Dyck, L. Obici, // *Amyloid*, 2012. Vol. 19, S1. P. 37-38.
109. Bernando, A. Effect of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultra large von Willebrand factor multimers under flow/ A. Bernando, C. Ball, L. Nolasco // *Blood.* – 2004. – V. 104. – P.100–106.
110. Bhatt, D.L. Scientific and Therapeutic Advances in Antiplatelet Therapy/ D.L. Bhatt, E.J. Topol // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2003. – V. 2. – P.15–28.

111. Bhattacharyya, M. The role of leucocytes in the acetyl salicylic acid (aspirin) induced nitric oxide synthesis in the production of interferon- α , a potent inhibitor of platelet aggregation and a thrombolytic agent / M. Bhattacharyya, S. K. Karmohapatra, G. Bhattacharya [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2009. – Vol. 28, № 2. – P. 173-184.

112. Bica, K. In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid/ K. Bica, C. Rijksen, M. Nieuwenhuyzena // *Phys. Chem.* – 2010. – V.12. – P. 2011–2017.

113. Block, R. C. The effects of EPA+ DHA and aspirin on inflammatory cytokines and angiogenesis factors / R. C. Block, U. Dier, P. CalderonArtero [et al.] // *World Journal of Cardiovascular Diseases*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 14.

114. Böger, R.H. Effect of captopril on prostacyclin and nitric oxide formation in healthy human subjects: interaction with low dose acetylsalicylic acid/ R.H. Böger, S.M. Bode-Böger, P. Kramme // *British journal of clinical pharmacology*. – 1996. – V. 42(6). –P. 721 – 727.

115. Bollinger, A. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity / A. Bollinger, U. Yanar, U.K. Hoffmann, A. Franzeck // *Progress in Applied Microcirculation*. – 1993. – V. 20. – P. 52-58

116. Bonner R. F. Model for Laser Doppler measurements of blood flow in tissue microcirculation / R. F Bonner, R. Nossal // *Appl. Optics*. – 1981. – V. 20. – P. 2097-2107.

117. Braam, S. Mummery Prediction of drug induced cardiotoxicity using human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes / S. Braam, A. Tertoolen, T. Stolpe, R. Meyer, C. Passier // *StemCellRes*. – 2010. – V.4. – P. 107–116.

118. Brownless, N. J. Some complexes derived from zinc salicylate or 3,5-di-tert-butylsalicylate. The crystal structure of (2,2-bipyridyl)(methanol)(O-salicylato)(O,O-salicylato)zinc / N. J. Brownless, D. A. Edwards, M. F. Mahon // *Inorg. Chim. Acta*. – 1999. – V. 287. – C. 89–94.

119. Brunello, N. Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression/ N. Brunello, S. AlboMni,

G. Capone // *International clinical psychopharmacology*. –2006. – V. 21(4). –P. 219–225.

120. Buchanec, J. The effect of acetylsalicylic acid on some parameters of peripheral circulation in children (author's transl)/ J. Buchanec, P. Visnovský, J. Buchancová, E. Cervenáková // *Klinische Padiatrie*. – 1979. – V. 191(3). –P. 301–304.

121. Bulckaen, H. Low-dose aspirin prevents age-related endothelial dysfunction in a mouse model of physiological aging/ H. Bulckaen, G. Prévost, E. Boulanger // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2008. – V. 294(4). – H1562 – H1570.

122. Bussolati, B. IL-10 stimulates production of platelet-activating factor by monocytes of patients with active systemic lupus erythematosus (SLE) / B. Bussolati, C. Rollino, F. Mariano [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2000. – Vol. 122. – № 3. – P. 471-476.

123. Cao, W.J. Inflammatory cytokines inhibit ADAMTS-13 synthesis in hepatic stellate cells and endothelial cells/ W.J. Cao, M. Niiya, X.W. Zheng // *J. Thromb. Haemost.* – 2008. – V.7. – P. 1233–1235.

124. Carll, A. Whole and particle-free diesel exhausts differentially affect cardiac electrophysiology, blood pressure, and autonomic balance in heart failure-prone rats/ A. Carll, R. Lust, M. Hazari // *Toxicological sciences*. – 2012. – V. 128(2). – P.490–499.

125. Catalani, S. The Role of Albumin in Human Toxicology of Cobalt: Contribution from a Clinical Case/ S. Catalani, R. Leone, M.C. Rizzetti, A. Padovani, P. Apostoli // *ISRN Hematology*. – 2011. – 6p. Article ID 690620.

126. Chan, F.K. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taken low dose aspirin or naproxen / F.K. Chan, S.C. Chung // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V.344. –P. 967–973.

127. Charash, B. Dose-related effects of manganese on the canine electrocardiogram / B. Charash, E. Placek, T.A. Sos, P. Kligfield // *Journal of electrocardiology*. – 1982. – V. 15(2). – P. 149-152.

128. Chen, Y. Effect of aspirin plus clopidogrel on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / Y. Chen, X.U. Feng, Y. Zhang // *Chinese medical journal*. – 2006. – Vol. 119, № 1. – P. 32-36.
129. Cheretaev I.V., Korenyuk I.I., Khusainov D.R., Gamma T.V., Kolotilova O.I., Nozdrachev A.D. ATP-dependent And Calcium Mechanisms of the Effects of Salicylates on Electrical Potentials in Neurons in the Mollusk *Helix Albescens*, *Neuroscience and behavioral physiology*, 2016. Vol. 46 (6), 644–651. DOI: 10.1007/s11055-016-0291-0
130. Cherhan, C.N. Novel lipid mediators and resolution mechanism in acute inflammation / C.N. Cherhan // *Am. J. Pathol.* – 2010. – V.177. – P. 1576 – 1591.
131. Chiang, N. Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial / N. Chiang, E.A. Bermudez, Ridker P.M. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 101, № 42. – P. 15178-15183.
132. Chohan, Z.H. Transition metal acetylsalicylates and their anti-inflammatory activity/ Z.H. Chohan, M.S. Iqbal, H.S. Iqbal // *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. – 2002. – V. 17(2). – P. 87–91.
133. Cicha, I. Activated human platelets release connective tissue growth factor / I. Cicha, C.D. Garlich, W.G. Daniel, M. Goppelt-Struebe // *Thrombosis and haemostasis*. – 2004. – V. 91, № 04. – P. 755-760.
134. Claria, J. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions / J. Claria, C.N. Serhan // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1995. – V.92, № 21. – P. 9475-9479.
135. Clarke, R.J. Suppression of thromboxane A2 but not systemic prostacyclin by controlled-release aspirin/ R.J. Clarke, G. Mayo // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – V. 325. – P. 1137–1141.
136. Dahmus, J.D. Oral clopidogrel improves cutaneous microvascular function through EDHF-dependent mechanisms in middle-aged humans/ J.D. Dahmus, R.S. Bruning, W. Larry Kenney, L.M. Alexander // *American journal of physiology-regulatory, integrative and comparative physiology*. – 2013. – V. 305(4). – 452–458.

137. Damås, J.K. Interleukin-7-mediated inflammation in unstable angina: possible role of chemokines and platelets / J.K. Damås, T. Wæhre, A. Yndestad // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 21. – P. 2670-2676.
138. Das, S.K. Highly porous Co(II)-salicylate metal-organic framework: synthesis, characterization and magnetic properties / S. K. Das, M. K. Bhunia, M. M. Seikh, S. Duttac, A. Bhaumik // *Dalton Trans.* – 2011. – V.40. – C. 2932–2939.
139. De Boer, M.W. Invited review: Systematic review of diagnostic tests for reproductive-tract infection and inflammation in dairy cows / M.W. De Boer, S.J. Le Blanc, J. Dubuc // *Journal of Dairy Science*. – 2014. – V.97(7). –P. 3983–3999.
140. De La Cruz, J.P. Antioxidant Effect of Acetylsalicylic and Salicylic Acid in Rat Brain Slices Subjected to Hypoxia / J.P. De La Cruz, A. Guerrero, J.A. Gonzalez-Correa // *Journal of Neuroscience Research*. – 2004. –V. 75(2). P. 280–290.
141. De Meersman, R.E. Acetylsalicylic acid and autonomic modulation / R.E. De Meersman, A.S. Zion, J.S. Lieberman, J.A. Downey // *Clinical Autonomic Research*. – 2000. – V. 10, № 4. – P. 197-201.
142. De Palma, C. Endothelial nitric oxide synthase activation by tumor necrosis factor α through neutral sphingomyelinase 2, sphingosine kinase 1, and sphingosine 1 phosphate receptors: a novel pathway relevant to the pathophysiology of endothelium / C. De Palma, E. Meacci, C. Perrotta [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2006. – Vol. 26, №, 1. – P. 99-105.
143. Dixon, D.A. Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling / D.A. Dixon, N.D. Tolley, K. Bemis-Standoli // *The Journal of clinical investigation*. – 2006. – V. 116, № 10. – P. 2727-2738.
144. Dudzinski, D.M. Pharmacology of eicosanoids. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy / D.M. Dudzinski, C.N. Serhan, D.E. Golan, E.J. Armstrong, J.M. Galanter // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. – 2004. – P. 627–646.

145. Durand, S. Evidence of a myogenic response in vasomotor control of forearm and palm cutaneous microcirculations/ S. Durand, R. Zhang, J. Cui, T.E. Wilson, C.G. Grandall // *J Appl Physiol.* – 2004. – V.97. –P. 535–539.
146. Elliott F. A. The microcirculation of the brain, retina and bulbar conjunctiva / F. A. Elliott // *The microcirculation in clinical medicine.* – Boston, 1973. – P. 289–306.
147. Esther, C.R. The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice/ C.R. Esther, E.M. Marino, T.E. Howard, A. Machaud // *J. Clin. Invest.* – 1997. – V. 99 (10). – P. 2375–2385.
148. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2004. – V. 25. – P.166–181.
149. Fadeyi, O.O. Antipyretic, analgesic, anti-inflammatory and cytotoxic effects of four derivatives of salicylic acid and anthranilic acid in mice and rats/ O.O. Fadeyi, C.A. Obafemi, C.O. Adewunmi, E.O. Iwalewa // *African Journal of Biotechnology.* – 2004. – V. 3(8). – P. 426–431.
150. Fagrell, B. Problems using laser Doppler on the skin in clinical practice, *Laser Doppler* / B. Fagrell // *Nicosia.* – London. – 1994. – P. 127–134.
151. Fernandez, De Arriba A. Inhibition of cyclooxygenase-2 expression by 4-trifluoromethyl derivatives of salicylate, triflusal, and its deacetylated metabolite, 2-hydroxy-4trifluoromethylbenzoic acid / A. Fernandez De Arriba, F. Cavalcanti, A. Miralles, Y. Bayon, A. Alonso, M. Merlos, J. Garcia-Rafanell, J. Forn // *Mol. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 55. – P. 753-760. PMID: 10101034
152. Fiore, L.D. The bleeding time response to aspirin: identifying the hyperresponder/ L.D. Fiore, M.T. Brophy, A. Lopez // *American journal of clinical pathology.* – 1990. – V. 94(3). –P. 292–296.
153. Foye, W.O. Stability of metal complexes of salicylic acid derivatives and analogs III. 3, 6-dialkyl derivatives and pyridine analogs/ W.O. Foye, M.D. Baum, D.A. Williams // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 1967. – V. 56(3). – P. 332 – 336.

154. Furuno, T. Effects of various doses of aspirin on platelet activity and endothelial function / T. Furuno, F. Yamasaki, T. Yokoyama // *Heart and vessels*. – 2011. – V. 26, № 3. – P. 267-273.

155. Giannini, S. Interaction with damaged vessel wall in vivo in humans induces platelets to express CD40L resulting in endothelial activation with no effect of aspirin intake / S. Giannini, E. Falcinelli, L. Bury [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. – Vol. 300, № 6. – P. 2072-2079.

156. Gilligan, Molly Gartung. Aspirin-triggered proresolving mediators stimulate resolution in cancer / Gilligan, Molly Gartung, Allison Sulciner, Norris Megan, Sukhatme Paul, Vikas Bielenberg, Diane Huang, Sui Kieran, Mark Serhan, Charles Panigrahy, Dipak. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2019. – 116 p.

157. Goldstein, S.L. Pro-and anti-inflammatory cytokines in chronic pediatric dialysis patients: effect of aspirin / S.L. Goldstein, J.C. Leung, D.M. Silverstein // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – V. 1, № 5. – P. 979-986.

158. Gori, A.M. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet agreeability in acute coronary syndrome patients/ A.M. Gori, F. Cesari, R. Marcucci // *Atherosclerosis*. – 2009– V. 202. – P. 255–262.

159. Grigorieva, A.S. The optimization of pharmacotherapeutic activity upon the complex formation between biometals and non-steroid anti- inflammatory compounds/ A.S. Grigorieva // *Trace Elements in Medicine*. – 2000. – V.2(1). – P. 17–22.

160. Grisolia, S. Inactivation of metalloenzymes by salicylate/ S. Grisolia, S. Grisolia, J. Mendelson, D. Diederich // *FEBS letters*. – 1970. – V.11(2). –P.140–143.

161. Guan, X. Effects of aspirin on immobile behavior and endocrine and immune changes in the forced swimming test: comparison to fluoxetine and imipramine/ X. Guan, F. Shao, X. Xie // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2014. – V. 124. – P. 361–366.

162. Gui, L. Ventricular tachyarrhythmias in rats with acute myocardial infarction involves activation of small-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels/ L. Gui, Y. Jia, X. Qin // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2013. – V.304. – P.118–130.
163. Gum, P.A. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease / Gum P.A. // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – V. 88. – P. 230–235.
164. Gusev, A. Mn (II), Co(II), Ni(II) and Zn salicylates: Synthesis, structure and biological properties studies / A. Gusev, Y. Baluda, E. Braga, M. Kryukova, M. Kiskin, E. Chuyan, M. Ravaeva, I. Cheretaev, W.Linert // *Inorganica Chimica Acta.* – 2021. – P. 528. Article120606.
165. Hantson, P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy/ P. Hantson // *Clin.Toxicol.* – 2019. –V. 57(1). – P. 1–9.
166. He, X. CoCl_2 induces apoptosis via a ROS-dependent pathway and Drp1-mediated mitochondria fission in periodontal stem cells/ X. He, L. Gan, B. Zhang // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2018. – V. 315(3). –P. 389–C397.
167. Heitmeier, M. R. Interferon γ increases the sensitivity of islets of Langerhans for inducible nitric-oxide synthase expression induced by interleukin-1 / M. R. Heitmeier, A. I. Scarim, J. A. Corbett // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272, № 21. – P. 13697–13704.
168. Hermida, R.C. Influence of aspirin usage on blood pressure: dose and administration-time dependencies/ R.C. Hermida, J.R. Fernández, D.E. Ayala // *Chronobiologyinternational.* – 1997. – V. 14(6). – P 619–637.
169. Heuzé-Vourc'h, N. IL-20, an anti-angiogenic cytokine that inhibits COX-2 expression / N. Heuzé-Vourc'h, M. Liu, H. Dalwadi [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications.* – 2005. –Vol. 333, № 2. – P. 470-475.
170. Hirashima, Y. Elevation of platelet activating factor, inflammatory cytokines, and coagulation factors in the internal jugular vein of patients with subarachnoid hemorrhage/ Y. Hirashima, S. Nakamura, S. Endo // *Neurochemical research.* – 1997. – V. 22(10). – P. 1249–1255.

171. Holovatz, L.A. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function/ L.A. Holovatz, C.S. Thompson-Torgerson, W.L. Kenney // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – V.105. – P. 370–372.
172. Huang, Z.F. Differential regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA stability by interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in human in vitro differentiated macrophages / Z.F. Huang, J.B. Massey, D.P. Via // *Biochemical pharmacology.* – 2000. – V. 59, № 2. – P. 187-194.
173. Humeau, A. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats/ A. Humeau, A. Kontka, P. Abraham // *Phys Med Biol.* – 2004. – V. 49(5). – P. 843–857.
174. Iacoviello, L. Prostacyclin is required for t-PA release after venous occlusion/ L. Iacoviello, A.De. Curtis, M.C. D'Adamo // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 1994. – V. 266(2). –P. 429–434.
175. Ignatyev, I. Synthesis and characterization of cobalt (II) complexes with triethanolamine and succinate and/or nitrate anions/ I. Ignatyev // *Transition Metal Chemistry.* – 2018. – V. 43(2). –P. 127–136.
176. in t' Veld B.A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease / B.A. in t' Veld, A. Ruitenberg, A. Hofman, L.J. Launer, C.M. van Duijn, T. Stijnen, M.M. Breteler, B.H. Stricker // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345(21). – P. 1515-21.
177. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet.* – 1988. – V. 2. – P. 349–360.
178. Jeon, E.S. Cobalt chloride induces neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells through up regulation of mi-croRNA-124a / E.S. Jeon, J.H. Shin, S.J. Hwang // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – V. 444 (4). –P. 581–587.

179. Jiang, Q.Y. Synthesis and application research situation of aspirin complexes/ Q.Y. Jiang, Y.Z. Zhang, D.W. Lei, G.Q. Zhong // *Chemical Intermediates*. – 2007. – V. 8. – P. 26–30.

180. Jonathan, H. Chow. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 / H. Chow Jonathan, K. Khanna Ashish, Kethireddy Shravan // *Anesthesia & Analgesia Journal Publish Ahead of Print*. – 2020– P.41.

181. Kelly, J.P. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product/ J.P. Kelly, D.W. Kaufman, J.M. Jurgelon // *Lancet*. – 1996. – V. 348 –P. 1413-1416.

182. Ketterer, M. W. Is aspirin, as used for antithrombosis, an emotion-modulating agent? / M. W. Ketterer, J. Brymer, K. Rhoads [et al.] // *Journal of psychosomatic research*. – 1996. – Vol. 40, № 1. – P. 53-58.

183. Kishore, K. Structure-thermal behaviour studies on the salicylato complex of cobalt / K. Kishore, R. Nagarajan // *J. of Therm. Analysis*. – 1981. – V.22. – C. 25-32.

184. Klug, H.P. The Crystal Structure of Zinc Salicylate Dihydrate / H.P. Klug, L.E. Alexander, G.G. Sumner//*Acta Cryst*. – 1958. – V.11. – P.41–46.

185. Korenyuk, I.I. Cobalt and Zinc Salicylates as Functional Analogs of an Initiating Factor in the Molluscan Nervous System / I.I. Korenyuk, D.R. Khusainov, V.F. Shul'gin // *Neurophysiology*. – 2006. – Vol. 38, 1. – P. 9-14.

186. Korenyuk, I.I. Effects of salicylic acid and its salts on electrical activity of neurons of helix/ I.I. Korenyuk, D.R. Husainov, V.F. Shulgin // *Neurophysiology*. – 2005. – V. 37(2). – P 142-150.

187. Korkmaz, S. Superiority of zinc complex of acetylsalicylic acid to acetylsalicylic acid in preventing postischemic myocardial dysfunction / S. Korkmaz, A. Atmanli, S. Li, T. Radovits, P. Hegedűs, E. Barnucz, K. Hirschberg, S. Loganathan, Y. Yoshikawa, H. Yasui, M. Karck, G. Szabó // *Exp. Biol. Med. (May-wood)*. – 2015. – Vol. 240(9). – P. 1247–1255.

188. Korkmaz-Icöz, S. Administration of zinc complex of acetylsalicylic acid after the onset of myocardial injury protects the heart by upregulation of antioxidant enzymes/ S. Korkmaz-Icöz, A. Atmanli, T. Radovits // *The Journal of Physiological Sciences.* – 2016. – V. 66(2). – P. 113–125.
189. Kouadio, A.A. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: a review/ A.A. Kouadio., F. Jordana, N.J. Koffi, P. Le Bars, A. Soueidan // *Arch. Oral. Biol.* – 2018. – V.86. – P. 58–71.
190. Kvandal, P. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostangladines/ P. Kvandal, A. Stefanovska // *Microvascular Research.* – 2003. – V. 65(3). – P. 160–171.
191. Lai, K.C. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long term low dose aspirin use/ K.C. Lai, S.K. Lam // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V. 346. – P. 2033–2038.
192. Lanas, A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selectivenon-steroidalanti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events / A. Lanas // *Dig Liver Dis.* – 2001. – V.33, Suppl 2. – P. 29-34.
193. Lanza, F.L. A guide line for the treatment and prevention of NSAID–inducedulcers / F.L. Lanza // *Am. J. Gastroent.* – 1998. – V. 93. – P. 2037–2046.
194. Leithäuser, B. Influence of acetylsalicylic acid (Aspirin) on cutaneous microcirculation/ B. Leithäuser, C. Mrowietz, J.W. Park, F. Jung // *Clinical hemorheology and microcirculation.* – 2012. –V. 50(1-2). – P. 25–34.
195. Lemoine, P. Synthesis, crystal structures, and anti-convulsant activities of ternary [ZnII(3,5-diisopropylsalicylate)2], [ZnII(salicylate)2] and [ZnII(aspirinate)2] complexes / P. Lemoine, B. Viossat, N.H. Dung, A. Tomas, G. Morgant, F.T. Greenaway, J.R.J. Sorenson // *J. Inorg. Biochem.* – 2004. – V. 98. – P. 1734–1749.
196. Lentsch, A. B. Interleukin-2 induces increased platelet-endothelium interactions: a potential mechanism of toxicity / A. B. Lentsch, M. J. Edwards, F. N. Miller // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* – 1996. – Vol. 128, № 1. – P. 75-82.

197. Levy, G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a reassessment/ Levy G. // *Br J Clin Pharmacol.* –1980. – 10 Suppl 2. – P. 285S-9.
198. Lewis, A.J. The spontaneously contracting pregnant rat uterus as a model for anti-inflammatory drug activity/ A.J. Lewis, J. Cottney, M.F. Sugrue // *The Journal of Pharmacy and Pharmacology.* – 1975. –V. 27(5). –P. 375 – 376.
199. Lindskog, S. Cobalt (II) in metalloenzymes. A reporter of structure-function relations/ S. Lindskog // *Biochemistry.* Springer, Berlin, Heidelberg. 153–196. 1970.
200. Lionte, C. Toxic and Drug Induced Changes of the Electrocardiogram. In: Millis RM, editors/ C. Lionte, C. Bologna, L. Sorodoc // *Advances in Electrocardiograms-Clinical Applications.* Shanghai: Intech. – 2012. – P. 271–296.
201. Liu, Y. Effects of serum cobalt ion concentration on the liver, kidney and heart in mice/ Y. Liu, H. Xu, F. Liu, R. Tao, J. Yin // *Orthopaedic Surgery.* – 2010. – V. 2(2). – P.134–140.
202. Lyketsos, C.G. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial / C.G. Lyketsos, J.C. Breitner, R.C. Green, B.K. Martin, C. Meinert, S. Piantadosi, M. Sabbagh // *Neurology* – 2007. – Vol. 68. – P. 1800–1808.
203. Makovik, I.N. Detection of angiospastic disorders in the microcirculatory bed using laser diagnostics technologies / I.N. Makovik, A.V. Dunaev, V.V. Dremin, A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov, L.S. Khakhicheva, V.F. Muradyan, O.V. Pilipenko, I.E. Rafailov, K.S. Litvinova // *Journal of Innovative Optical Health Sciences.* – 2017. – Vol. 11(1). – P. 750016.
204. Mantovani, A. Cytokine regulation of endothelial cell function / A. Mantovani, F. Bussolino, E. Dejana // *The FASEB Journal.* – 1992. – Vol. 6, № 8. – P. 2591-2599.
205. Mao, H. Rational design of diflunisal analogues with reduced affinity for human serum albumin / H. Mao, P. J. Hajduk, R. Craig, R. Bell, T. Borre, S. W. Fesik // *J. Am. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 123 (43). – P. 10429-10435.

206. Matsunaga, S. Lithium as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Matsunaga, T. Kishi, P. Annas, H. Basun, H. Hampel, N. Iwata // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2015. – Vol. 48. – P. 403–410.
207. Mc Adam, B.F. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase–2: the human pharmacology of a selective inhibitor of cyclooxygenase–2 / B.F. Mc Adam, F. Catella–Lawson // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – V. 96. – P. 272–277.
208. Mezzaroba, L. The role of zinc, copper, manganese and iron in neurodegenerative diseases / L. Mezzaroba, D.F. Alfieri, A.N. Simão, E.M. Reiche // *Neurotoxicology*. – 2019. – Vol. 74. – P. 230–241.
209. Mikhailichenko, L.A. Parameters of microcirculation in paired formations after single aspirin administration: laser Doppler flowmetry data/ L.A. Mikhailichenko, I.A. Tikhomirova // *Bulletin of Experimental Biology & Medicine*. – 2011. – V. 151(1). –P. 16–21.
210. Mogilevskaya, E. Kinetic model of mitochondrial krebs cycle: unraveling the mechanism of salicylate hepatotoxic effects/ E. M ogilevskaya, O. Demin, I. Goryanin // *Journal of Biological Physics*. – 2006. – V. 32(3-4). – P. – 245–271.
211. Mohamed F.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics evaluation of prepared zinc aspirin suppositories / F.A. Mohamed, S.A. Aly, H.M. Abdel-Rahman // *Bulletin of Pharmaceutical Sciences. Assiut*. – 2003. – V. – 26(2). –P.187–199.
212. Montón, M. Endogenous Angiotensin II Produced by Endothelium Regulates Interleukin-1 β –Stimulated Nitric Oxide Generation in Rat Isolated Vessels / M. Montón, A. López-Farré, J. R. Mosquera [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30, № 5. – P. 1191-1197.
213. Nagelschmitz, J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers / J. Nagelschmitz, M. Blunck, J. Kraetzschmar // *Clinical pharmacology: advances and applications*. – 2014. – V. 6. – P.51–59.
214. Newton, R. C. The activation of human fibroblast prostaglandin E production by interleukin 1 / R. C. Newton, M. Covington // *Cellular immunology*. – 1987. – Vol. 110, № 2. – P. 338-349.

215. Nguyen, T. C. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis / T. C. Nguyen, A. Liu, L. Liu [et al.] // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92, № 1. – P. 121-124.
216. Nolte, T. Nonproliferative and Proliferative Lesions of the Gastrointestinal Tract, Pancreas and Salivary Glands of the Rat and Mouse / T. Nolte, P. Brander-Weber, C. Dangler, U. Deschl, M. R. Elwell, P. Greaves, R. Hailey, M. W. Leach, A. R. Pandiri, A. Rogers, C. C. Shackelford, A. Spencer, T. Tanaka, J. M. Ward // *Journal of Toxicologic Pathology*. – 2016. – Vol. 29 (1). P. 1-125.
217. Nomura, S. Relationship between platelet activation and cytokines in systemic inflammatory response syndrome patients with hematological malignancies / S. Nomura, H. Kagawa, Y. Ozaki [et al.] // *Thrombosis research*. – 1999. – Vol. 95, № 5. – P. 205-213.
218. Ovadia-Blechman, Z. The response of peripheral microcirculation to gravity-induced changes / Z. Ovadia-Blechman, A. Gritzman, M. Shuvi, B. Gavish, V. Aharonson, N. Rabin // *Clinical Biomechanics*. – 2018. – V. 57. – P. 19–25.
219. Owen, C.A. Inducible binding of bioactive cathepsin G to the cell surface of neutrophils/ C.A. Owen, M.A. Campbell, S.S. Boukedes, E.G. Campbell // *J. Immunol*. – 1995. – V.12. – P. 5803–5810.
220. Rainsford, K.D. Aspirin and related drugs / K.D. Rainsford // CRC Press, Sheffield, UK. – 2004. – 773 p.
221. Reis, R. The Importance of the Structural Similarity of Drugs Used for Depression and Inflammation. Two Comorbid Disease / R. Reis, B. Tunçer, H. Sipahi // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2018. – T. 18 (16). – C. 1416–1421.
222. Ristimäki, A. Induction of cyclooxygenase-2 by interleukin-1 alpha. Evidence for post-transcriptional regulation / A. Ristimäki, S. Garfinkel, J. Wessendorf [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1994. – Vol. 269, № 16. – P. 11769-11775.
223. Rolka, D.B. Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey/ D.B. Rolka, A. Fagot-Campagna, K.M. Narayan // *Diabetes Care*. – 2001. – V. 24(2). – P. 197–201.

224. Rubner, G. Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of Copper and Silver Complexes based on Acetylsalicylic Acid / G. Rubner, K. Bendsdorf, A. Wellner // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 344:684–688. 2010
225. Ryuko, S. Genome-wide screen reveals novel mechanisms for regulating cobalt uptake and detoxification in fission yeast / S. Ryuko, Y. Ma, N. Ma, M. Sakaue, T. Kuno // *Mol. Genet. Genomics.* – 2012. – V. 287(8). – P. 651–662.
226. Sanderson, S. Narrative review: Aspirin resistance and its clinical implications / S. Sanderson, J. Emery, T. Baglin, A.L. Kinmonth // *Annals of Internal Medicine.* – 2005. – V. 142(5). –P. 370–380.
227. Schmid – Schonbein, H. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations / H. Schmid – Schonbein, S. Ziege, R. Grebe, V. Blazek, R. Spielmann, F. Linzenich // *Int. J. Microcir.*– 1997. –№ 17. – P. 346-359.
228. Schur, I.V. Synthesis and Biological Activity of 4-Cycloaminopolyfluorosalicilyc Acids / I.V. Schur, E.V. Shchegol'kov, Y.V. Burgart // *Chemistry Select.* – 2019. – Vol. 4 (4). – P. 1483-1490.
229. Schwab, J.M. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation resolution programmes / J.M. Schwab // *Nature.* – 2007. – V. 447. – P. 869–874.
230. Sea, K. Insights into the role of the unusual disulfide bond in copper-zinc superoxide dismutase/ K. Sea, S.H. Sohn, A. Durazo // *Journal of Biological Chemistry.* – 2015. – V. 290 (4). – P. 2405 – 2418.
231. Shchegol'kov, E.V. Polyfluorinated salicylic acid derivatives as analogs of known drugs: Synthesis, molecular docking and biological evaluation. / E.V. Shchegol'kov, I.V. Shchur, Y.V. Burgart // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 25, 1. – P. 91-99.
232. Shrivastava, K. Cobalt supplementation promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat brain / K. Shrivastava, M.S. Ram, A. Bansal, S.S. Singh, G. Ilavazhagan // *High. Alt. Med. Biol.* – 2008. – V. 9(1). P. 63–75.

233. Siepman, M. The effects of acetylic salicylic acid on heart rate variability in healthy subjects / M. Siepman, R. Rauh, E. Spanos, O. Dill, H. Mueck, M. Mueck-Weymann // *Clin. Autonomic Res.* – 2007. – V. 17(2). – 115 p.
234. Sokolik, J. Anti-inflammatory activities of copper (II) and zinc (II) 3,6-dimethylsalicylates and their equimolar mixture / J. Sokolik, I. Tumova, M. Blahova // *Acta Facult. Farm. Univ. comenianae.* – 2006. – V. 53 (1). – P. 224-228.
235. Solheim, S. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease / S. Solheim, A.A Pettersen., H. Arnesen, I. Seljeflot // *Thromb. Haemost.* – 2006. – V. 96 (5). – 660 p.
236. Steinhubl, S.R. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial / S.R. Steinhubl // *JAMA.* – 2002. – V. 288. – P. 2411–2420.
237. Szekely, C.A. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type / C.A. Szekely, J.C. Breitner, A.L. Fitzpatrick, T.D. Rea, B.M. Psaty, L.H. Kuller, P.P. Zandi // *Neurology.* – 2008. – Vol. 70. – P. 17–24.
238. Tarnawski, A. Gastric microvascular endothelium: a major target for aspirin-induced injury and arachidonic acid protection. A ultrastructural analysis in the rat / A. Tarnawski, J. Stachura, H. Gergely, D. Hollander // *Eur J Clin Invest.* – 1990. – V. 20. – P. 432-40.
239. Tauseef, M. Aspirin restores normal baroreflex function in hypercholesterolemic rats by its antioxidative action / M. Tauseef, K.K. Sharma, M. Fahim // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – V. 556(1-3). – 136 p.
240. Terry, M.B. Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk / M.B. Terry, M.D. Gammon, F.F. Zhang // *J.A.M. A.* – 2004. – V. 291(20). – P. 2433 – 2440.
241. Tortosa, E. Acetylsalicylic acid decreases tau phosphorylation at serine 422 / E. Tortosa, J. Avila, M. Pérez // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol. 396. – P. 77–80.

242. Tougu, V. Interactions of Zn (II) and Cu (II) ions with Alzheimer's amyloid-beta peptide. Metal ion binding, contribution to fibrillization and toxicity / V. Tougu, A. Tiiman, P. Palumaa // *Metallomics*. – 2011. – Vol. 3. – P. 250–261.

243. Wang, J. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis / J. Wang, L. Tan, H.F. Wang, C.C. Tan, X.F. Meng, C. Wang, S.W. Tang, J.T. Yu // *J. Alzheimers Dis.* – 2015. – Vol. 44(2). – P. 385-396.

244. Watt, A.D. Metals, Membranes, and Amyloid- β Oligomers: Key Pieces in the Alzheimer's Disease Puzzle? / A.D. Watt, V.L. Villemagne, K.J. Barnham // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2013. – Vol. 33. – P. 283–293.

245. Williams, P.S. Aspirin for vascular dementia / P.S. Williams, G. Rands, M. Orrel, A. Spector // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2000. – Vol. 4: CD001296.

246. Wu, R. Antioxidative properties of acetylsalicylic acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats/ R. Wu, D. Lamontagne, J. de Champlain // *Circulation*. – 2002. – V. 105(3). – P. 387–392.

247. Xue, S. Antipyretic and analgesic effects of zinc acetylsalicylate/ S. Xue, S. Chen, M. Wang, J. Chen // *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*. – 1995. – V. 12 (2). – P. 133.

248. Yakovchyuk, T.V. Psychotropic effects of aspirin, acetylsalicylate cobalt and acetylsalicylate zinc at various doses / T.V. Yakovchyuk, O.V. Katiushyna, I.I. Koreniuk // *Health*. – 2012. – Vol. 4, № 11. – P. 1041-1045.

249. Yasumasu, T. Low-dose Aspirin Inhibits Cardiac Sympathetic Activation and Vagal Withdrawal Response to Morning Rising / T. Yasumasu, K. Takahara, Y. Otsuji // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 2017. – V. 70(4). –P. 239–244.

250. Yun, Y. Copper-aspirin complex inhibits cyclooxygenase-2 more selectively than aspirin/ Y. Yun, P. Chen, C.L. Zheng // *Yakugaku Zasshi*. – 2007. – V. 127(11). –P. 1869–1875.

251. Yusuf, S. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation/ S. Yusuf // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – V. 345. – P. 494–502.

252. Zalewski, P. D. Roles for endothelial zinc homeostasis in vascular physiology and coronary artery disease / P. D. Zalewski, J. F. Beltrame, A. A. Wawer [et al.] // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2019. – Vol. 59, № 21. – P. 3511-3525.

253. Zhao, Y. The quaternary lidocaine derivative QX-314 produces long-lasting intravenous regional anesthesia in rats/ Y. Zhao, C. Zhou, J. Liu // *PLoSOne*. – 2014. – V. 9(6). P. 34–41.