

*На правах рукописи*

**МИРОНЮК ИРИНА СЕРГЕЕВНА**

**Механизмы вазо- и кардиотропных эффектов координационных соединений ацетилсалициловой кислоты**

1.5.5 – физиология человека и животных

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Симферополь – 2022

Работа выполнена на кафедре физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского».

**Научный руководитель:** доктор биологических наук, профессор  
**Чуян Елена Николаевна**

**Официальные оппоненты:** **Дерюгина Анна Вячеславовна**  
доктор биологических наук  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского». Институт биологии и биомедицины, доцент кафедры физиологии и анатомии.

**Менджеричкий Александр Маркович**  
доктор биологических наук, профессор  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донской государственный технический университет», профессор кафедры биологии и общей патологии.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева».

Защита диссертации состоится «12» мая 2022 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.318.08 при ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу: 295007, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Ялтинская, 20, зал защиты диссертаций (аудитория 301).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» по адресу: 295007, Республика Крым, г. Симферополь, проспект Академика Вернадского, 4, корпус А и на сайте университета <https://science.cfuv.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 24.2.318.08,  
к.б.н., доцент

Хусаинов Д.Р.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 (Ovadia-Blechman et al., 2018). 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 (Федорович и др. 2017; Holowatz et. al., 2008).

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 (Holowatz et. al., 2008). 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 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 (BMJ 2002; 324:71; Lanas et al., 2000) 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 (Lanas, 2006; Lai et al., 2006; Комаров, 2009; Вельц и др., 2018).

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 (Чхаидзе и др., 2021), 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 вазо- и кардиотропных свойств, углубляет и расширяет представления о механизмах биологического действия АСК и синтезируемых на ее основе координационных соединений, 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 «Организация и контроль доклинических исследований», «Введение в фармакологию» и в программы научно-исследовательской и производственной практик обучающихся.

**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 вазо- и 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 кожного МЦР, ЦГ, 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 СОЖ животных, что может иметь решающее значение для снижения побочных эффектов препарата.

**Степень достоверности и апробация результатов.** 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** представлен обзор отечественных и зарубежных работ, в котором отражены сведения о биологическом и фармакологическом профиле АСК, физиологических и молекулярных механизмах действия АСК и ее координационных соединений на сердечно-сосудистую систему, о биологической роли микроэлементов кобальта, цинка, никеля и марганца.

Во **второй главе** описаны оборудование, материал и методы исследования. Экспериментальная часть работы выполнена на 320

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

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

**Исследование острой токсичности координационных соединений АСК** проводили на 100 крысах при однократном 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. ЛД<sub>20</sub> – ЛД<sub>50</sub> определяли экспериментальным путем согласно ГОСТ 32644-2014, ЛД<sub>100</sub> – с помощью пробит-анализа (Ардашев и др., 2013).

**Выбор доз тестируемых соединений.** Учитывая, что в настоящее время достаточной для длительного применения у людей признана доза АСК 75 – 100 мг/сутки, при неотложных клинических состояниях (острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт) используется нагрузочная доза 160 – 325 мг (Expert Consensus Document, 2004), расчетным методом с использованием коэффициентов пересчета доз соединений для человека и крыс (Хабриев, 2005) определили, что для крыс массой 180 – 200 грамм профилактической дозе соответствует доза – 5 мг/кг, терапевтической – 10 мг/кг, а однократной (нагрузочной) дозе – 20 мг/кг.

С целью реализации поставленных задач проведены две серии экспериментов (рис. 1).

Регистрация исследуемых показателей проводилась через 20 минут после внутрибрюшинного введения тестируемых соединений в течение последующих 120 минут, поскольку в этот период наблюдается максимальная концентрация салицилатов в крови (Reis et al., 2018).

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

**Регистрация и анализ показателей кожного МЦР** осуществлялись методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), который является одним из наиболее широко распространенных методов оптической неинвазивной диагностики функционального состояния микроциркуляторной части сосудистого русла (Жарких и др., 2018) при помощи лазерного анализатора

кровотока «Лазма-МЦ» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 2.20.0.507WL.

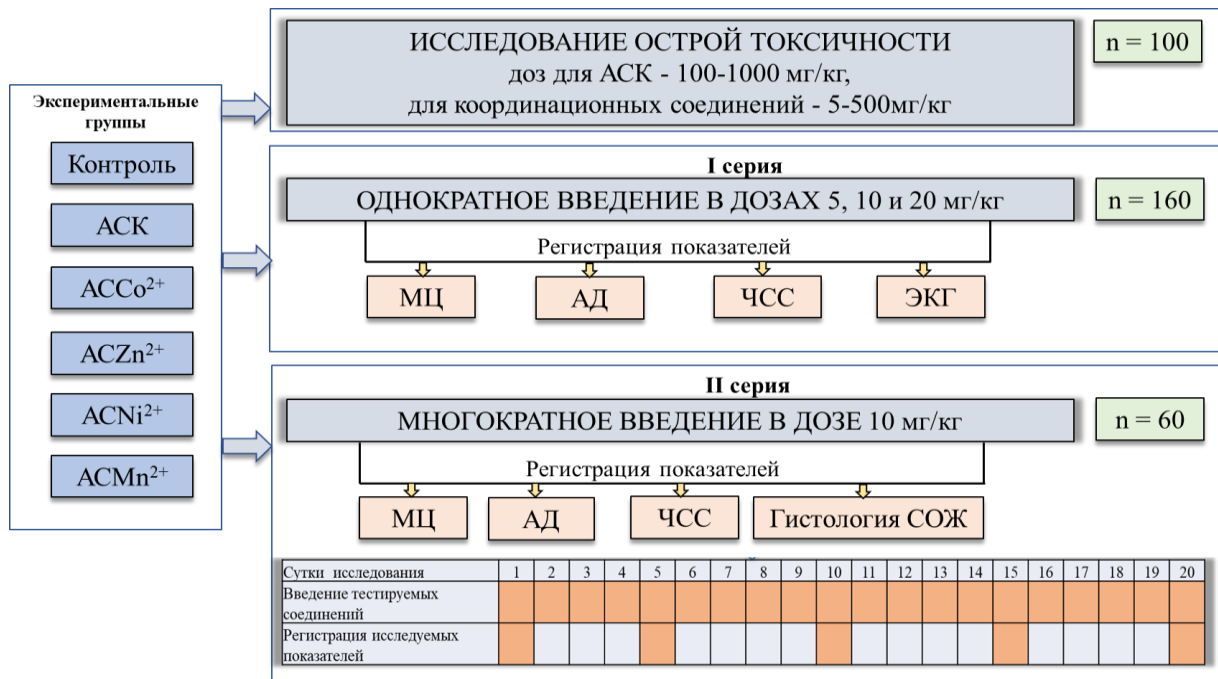


Рисунок 1 – Схема проведения исследований

Метод основан на облучении кожного покрова когерентным лазерным излучением с последующей регистрацией интенсивности обратно отраженного излучения от статичных и подвижных структур ткани. После фотометрирования интенсивности отраженного излучения, аналоговой и цифровой обработки вычисляли неосцилляторные показатели базального кровотока: показатель перфузии (ПМ, перф. ед.), среднее квадратичное отклонение (флакс, СКО, перф. ед.), коэффициент вариации (Кв, %) и проводили анализ структуры ритмов колебаний кровотока, рассчитывая амплитуды эндотелиального (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), дыхательного (Ад) и пульсового (Ас) генеза (Крупаткин и др., 2005; Крупаткин и др., 2007; Numeau et al., 2004). Наряду с этим определяли соотношение притока крови к венозному оттоку, нейрогенный (НТ) и миогенный (МТ) тонусы, показатель шунтирования (ПШ) и величину нутритивного кровотока ( $M_{\text{нутр.}}$ ) (Козлов и др., 2012; Крупаткин и др., 2013), проводили оценку показателей объемного кровотока, рассчитывая общий объемный (ООК, перф. ед. / мм рт. ст.), объемный нутритивный (ОНК, перф. ед. / мм рт. ст.) и объемный шунтовой кровотока (ОШК, перф. ед. / мм рт. ст.) (Крупаткин и др., 2005).

**Регистрация и анализ показателей ЭКГ** осуществлялись во II стандартном отведении на компьютерном полиграфе «Віорас МР-150» («Віорас Systems, Inc.», США) в условиях ингаляционного изофлуранового наркоза. Не ранее чем через 20 минут после внутрибрюшинного введения АСК и тестируемых салицилатов животным инвазивно накладывали игольчатые датчики по стандартной схеме и регистрировали кривую ЭКГ течение  $5 \pm 3$  мин.



Для оценки длительности зубцов ЭКГ у всех животных с помощью программы Acknowledge («Biopac Systems, Inc.», США) вычисляли ЧСС на участке свободном от артефактов длительностью не менее 60 секунд, после чего проводили усреднение данного участка с последующим расчетом длительности комплекса QRS (с, отражает деполяризацию желудочков) и интервала QT (с, временной промежуток между началом деполяризации миокарда желудочков и окончанием их реполяризации) (Западнюк и Захария, 1983).

**Гистологический и морфометрический анализы СОЖ** осуществляли после курсового введения тестируемых салицилатов (20 дней) путем забора материала из пищеводной части (*cardiaca*) и тела (*corpus*) желудка крыс. Для исследования морфологии СОЖ использовался метод световой микроскопии: микроскоп DM2000 (Leica, Германия) с объективами Plan 10x и Plan 40x; камера DFC295; сканер гистопрепаратов Aperio CS2 (Leica, США). Морфометрические характеристики тканевых структур гистологических препаратов получали, используя программу ImageJ, калибруя измерения по шкале TS-M1 0.01 mm/100 *div stage micrometer* (Коржевский и др., 2010). Морфометрический анализ на светооптическом уровне включал измерение толщины СОЖ и плоского эпителия пищеводной части, слизистой оболочки (СО) тела желудка и покровного эпителия (ПЭ, относительной площади, занимаемой капиллярами, подсчет главных (Г) и обкладочных клеток (О) на единицу фундальных желез СОЖ.

**Статистическая обработка полученных данных** включала проверку распределения данных на нормальность с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Поскольку распределение данных у большинства исследуемых групп не соответствовало закону нормального распределения, значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Для анализа эффективности биологического действия салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца по сравнению с молекулой предшественницей АСК проводился расчет коэффициента эффективности (КЭ) по формуле:  $КЭ = (АС_{мет.} - АСК) / АСК$ , где  $АС_{мет.}$  – значения показателей, зарегистрированные у животных при введении салицилатов  $Co^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  (средние значения измерений в каждой экспериментальной группе); АСК – значения исследуемых показателей, зарегистрированные у животных при введении АСК.

**Третья и четвертая главы** содержат результаты собственных исследований и обсуждение.

**Анализ острой токсичности** тестируемых соединений показал, что ЛД<sub>20</sub> для АСК составила 500 мг/кг,  $АСCo^{2+}$  – 30 мг/кг,  $АСZn^{2+}$  – 230 мг/кг,  $АСNi^{2+}$  – 30 мг/кг,  $АСMn^{2+}$  – 380 мг/кг. ЛД<sub>50</sub> для АСК составила 910 мг/кг,  $АСCo^{2+}$  – 70 мг/кг,  $АСZn^{2+}$  – 445 мг/кг,  $АСNi^{2+}$  – 100 мг/кг,  $АСMn^{2+}$  – 675 мг/кг. Абсолютная летальная доза ЛД<sub>100</sub> для АСК – 1530 мг/кг, для  $АСCo^{2+}$  – 130 мг/кг, для  $АСZn^{2+}$  – 775 мг/кг, для  $АСNi^{2+}$  – 250 мг/кг, для  $АСMn^{2+}$  – 750 мг/кг. Полученные результаты в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 позволяют отнести

АССо<sup>2+</sup> и АСNi<sup>2+</sup> ко 2 классу опасности – высоко опасным веществам, а АСК, АСZn<sup>2+</sup> и АСMn<sup>2+</sup> – к 3 классу опасности – умеренно токсичным веществам.

**Вазотропное действие тестируемых салицилатов при однократном введении.** Реакция микрососудов кожи на АСК в дозах 5, 10 и особенно 20 мг/кг заключалась в достоверном изменении активности практически всех компонентов регуляции МЦР (рис. 2), что выражалось в увеличении перфузии на 68,80 % ( $p \leq 0,01$ ); амплитуд эндотелиальных ритмов, которые отражают воздействие гуморально-метаболических факторов на нутритивный кровоток и синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов (Kvandal et al., 2003; Крупаткин и Сидоров, 2005) на 86,36 % ( $p \leq 0,01$ ); миогенных ритмов, которые обусловлены периодической активностью гладкомышечных волокон артериол, приводящих к изменению диаметра их просвета (Крупаткин, 2007) на 69,89 % ( $p \leq 0,01$ ); нейрогенных осцилляций, которые отражают активность со стороны симпатических адренергических нервных волокон, а их влияние локализуется на гладкомышечных стенках микрососудов (Schmid – Schonbein, 1997; Крупаткин, 2003) на 78,68 % ( $p \leq 0,01$ ), сердечных (пульсовая волна со стороны артерий) на 67,75 % ( $p \leq 0,01$ ) и дыхательных ритмов (присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен) на 69,40 % ( $p \leq 0,01$ ) на фоне снижения миогенного (на 53,81, %;  $p \leq 0,01$ ) и нейрогенного тонусов (на 55,70 %;  $p \leq 0,01$ ), снижения периферического сопротивления, увеличения диаметра прекапилляров, что приводит к развитию вазодилатации, увеличению притока крови в нутритивное русло, объемной скорости кровотока в нутритивных микрососудах (на 71,67 %;  $p \leq 0,01$ ) на фоне уменьшения ненутритивного кровотока (на 48,85 %;  $p \leq 0,001$ ). Данные изменения в регуляции МЦР в целом свидетельствуют о развитии гиперемии, которая в большей степени выявлена у животных после введения им АСК в дозе 20 мг/кг и сопровождалась изменением АД: повышением САД на 8,76 % ( $p \leq 0,001$ ) на фоне снижения ДАД на 6,31 % ( $p \leq 0,01$ ) относительно контроля (рис. 3 – а, б).

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 АССо<sup>2+</sup> в дозах 5, 10 и 20 мг/кг и АСZn<sup>2+</sup> в дозах 5 и 10 мг/кг и заключался в усилении вазодилатации и гиперемии, которые по некоторым параметрам превосходят таковые при введении крысам АСК в тех же дозах (рис. 2). Наиболее выраженные изменения характерны для животных, которым вводили АССо<sup>2+</sup> в дозе 20 мг/кг: увеличение ПМ, отражающего усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венулах (Esther et al., 1997; Lupinskaya, 2003) на 67,40 % ( $p \leq 0,01$ ), снижение вазомоторного тонуса на 67,99 % ( $p \leq 0,05$ ), периферического сопротивления на 75,83% ( $p \leq 0,01$ ), а, следовательно, развитие вазодилатации.

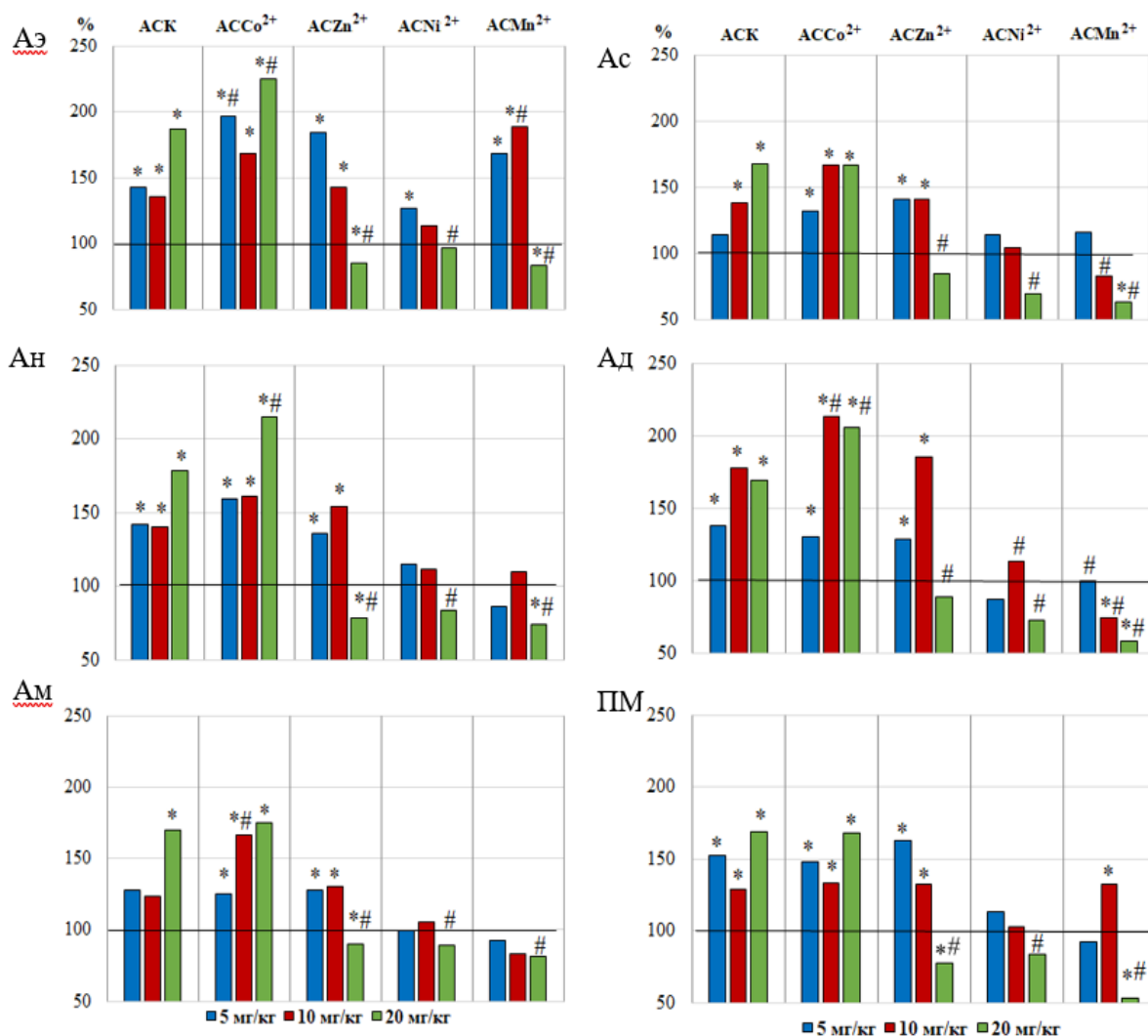


Рисунок 2 – Изменение амплитуд эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам), пульсовых (Ас), дыхательных (Ад) ритмов и показателя микроциркуляции (ПМ) у животных после введения АСК и салицилатов ACCо<sup>2+</sup>, ACZn<sup>2+</sup>, ACNi<sup>2+</sup> и ACMn<sup>2+</sup> в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%)

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

Следует отметить, что ACCо<sup>2+</sup> в большей степени, чем АСК увеличивал метаболическую активность эндотелия на 124,43 % ( $p \leq 0,01$ ), снижал жесткость сосудистой стенки резистивных микрососудов вследствие снижения симпатических прессорных влияний (снижение НТ на 23,29 % ( $p \leq 0,01$ ), уменьшал тонус прекапиллярных метартериол на 67,99 % ( $p \leq 0,01$ ), что при высоком притоке крови со стороны артериол и затрудненном оттоке крови со стороны венул (рост Ад на 105,25 %;  $p \leq 0,01$ ) привело к развитию гиперемии тканей у животных этой группы, что может привести к застойным явлениям в данном отделе МЦР (Афонасьева, 2016). В отличие от АСК, усиление нутритивного кровотока по капиллярам и затрудненный отток крови со стороны

венул вызвали усиление и шунтового ненутритивного кровотока на 334,39 % ( $p \leq 0,01$ ) по артерио-венулярным анастамозам (АВА), которые играют роль тонких регуляторов капиллярного кровообращения: расширяясь при артериальной гиперемии, они разгружают капилляры от избытка крови.

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

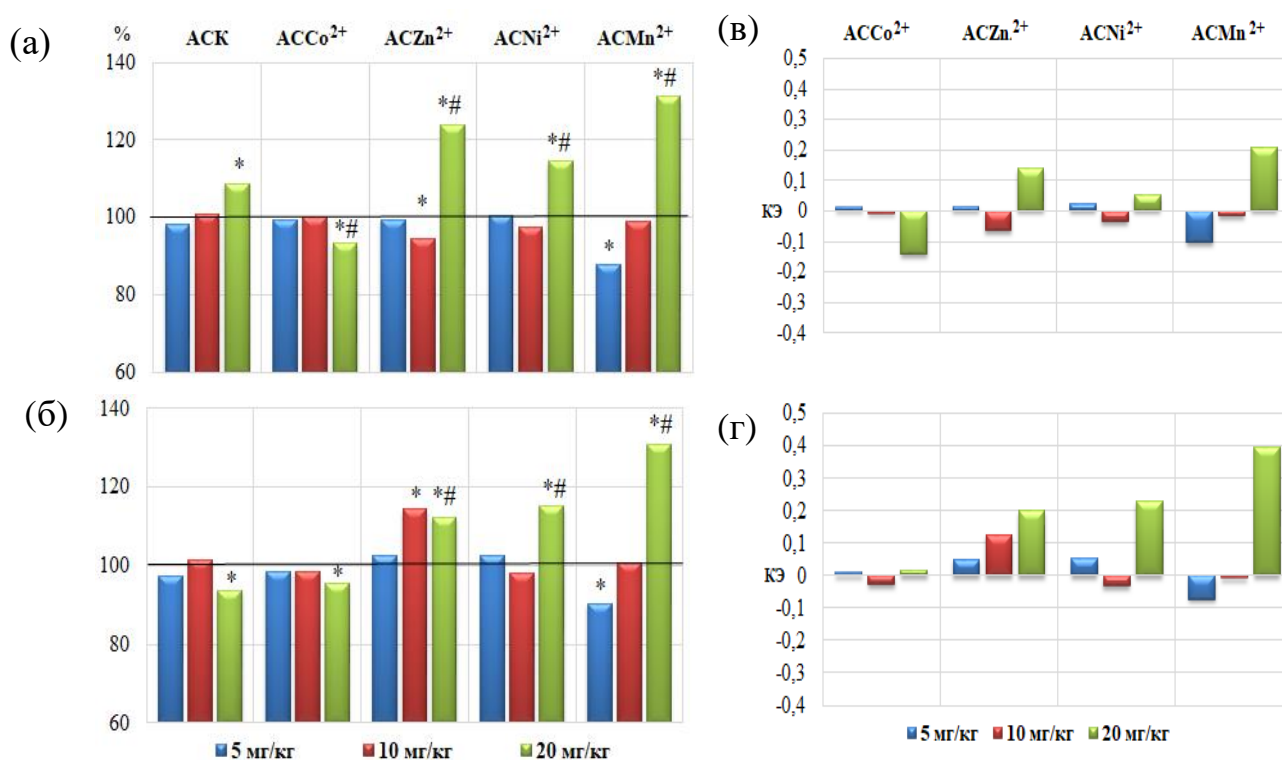


Рисунок 3 – Изменение систолического (а) и диастолического (б) артериального давления у животных после введения АСК и салицилатов  $АСCo^{2+}$ ,  $ACZn^{2+}$ ,  $ACNi^{2+}$  и  $ACMn^{2+}$  в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%) и коэффициентов эффективности (КЭ) систолического (в) и диастолического (г) артериального давления относительно значений этих показателей у животных при введении АСК

Примечания – те же, что на рис. 2.

*Второй тип изменений* тканевой МГД развивался после введения животным салицилатов  $Mn^{2+}$  и  $Ni^{2+}$  в дозах 5 и 10 мг/кг и характеризовался ослаблением вазодилатации и уменьшением гиперемии по сравнению с АСК. Так, при введении животным салицилата  $Mn^{2+}$  в дозе 5 мг/кг произошло достоверное увеличение амплитуды только одного ритма – Аэ на 75,80 % ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 2) на фоне снижения САД на 12,08 % ( $p \leq 0,05$ ), ДАД на 9,63 %

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

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

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

*Третий тип изменений* со стороны МГД и АД развивался у крыс при введении им  $АСZn^{2+}$ ,  $АСNi^{2+}$  и особенно  $АСMn^{2+}$  в дозе 20 мг/кг (рис. 2, 3) и характеризовался уменьшением перфузии (максимально при  $АСMn^{2+}$  на 47,20 %;  $p \leq 0,05$ ), связанным со снижением Аэ (максимально при введении  $АСMn^{2+}$  на 17,05 %;  $p \leq 0,05$ ), а, следовательно, уменьшением секреции NO, увеличением МТ (максимально при  $АСMn^{2+}$  на 122,88 %;  $p \leq 0,01$ ), и НТ (максимально при  $АСMn^{2+}$  на 155,66 %;  $p \leq 0,01$ ), констрикцией метартериол и прекапилляров, снижением лабильности сосудистой стенки и возрастанием её жесткости, что приводит к увеличению периферического сопротивления, уменьшению количества функционирующих капилляров и существенно ограничивает возможность кровенаполнения микрососудов.

(б) Следствием повышения периферического сопротивления преимущественно в области резистивных микрососудов явилось и уменьшение объемной скорости общего, нутритивного и шунтового кровотоков (максимально при  $АСMn^{2+}$  на 60-90 %;  $p \leq 0,01$ ), количества функционирующих капилляров и развитие ишемии. Снижалось и кровенаполнение венолярного 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 (Козлов и др., 2012). Благодаря увеличению общего периферического сопротивления микрососудов вследствие констрикции артериол и прекапилляров, повысились и основные компоненты АД, что привело к развитию артериальной гипертензии (рис. 3). Наиболее выраженный рост САД и ДАД у крыс зарегистрирован в ответ на введение им  $АСMn^{2+}$  в дозе 20 мг/кг (САД на 31,23 % ( $p \leq 0,05$ ), ДАД на 30,94 % ( $p \leq 0,05$ )) относительно значений исследуемых показателей у животных контрольной группы (рис. 3).

Таким образом, у животных при введении им АСК и салицилатов металлов развиваются противоположные варианты вазотропных изменений:

вазодилатация на фоне гипотензии и вазоконстрикция, связанная с гипертензией. Следует обратить внимание, что эффекты, связанные с изменением МГД и АД, проявлялись в значительной мере при увеличении дозы тестируемых координационных соединений до 20 мг/кг.

**Хронотропное действие тестируемых салицилатов при однократном введении.** Под влиянием АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг у крыс зарегистрировано снижение ЧСС в среднем на 15,00 % ( $p \leq 0,05$ ) относительно значений в контрольной группе, которое не зависело от дозы (рис. 4).

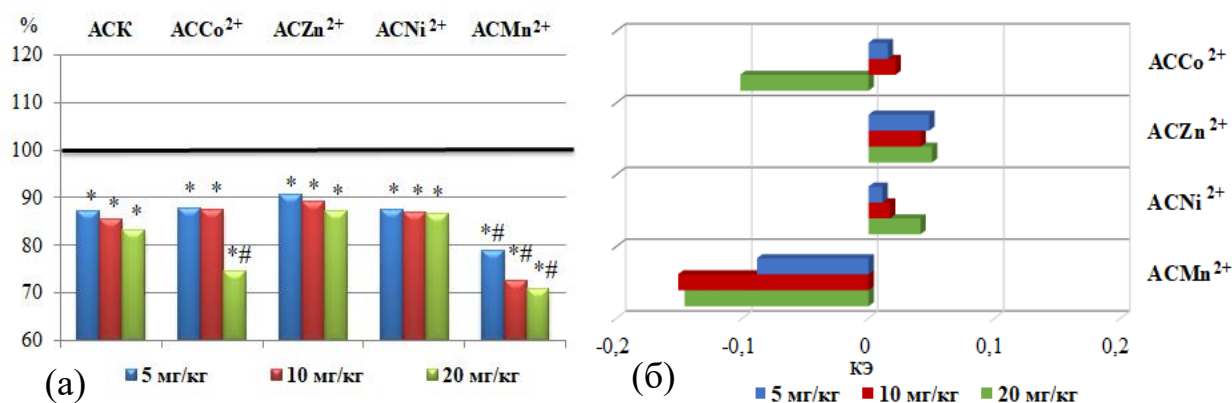


Рисунок 4 – Изменение частоты сердечных сокращений у животных после введения АСК и салицилатов АССо<sup>2+</sup>, АСZn<sup>2+</sup>, АСNi<sup>2+</sup> и АСMn<sup>2+</sup> в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (а – в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%; б – коэффициент эффективности в сравнении со значениями этого показателя у животных при введении АСК)

Примечания – те же, что на рис. 2.

Введение животным тестируемых салицилатов также привело к отрицательному хронотропному эффекту на сердечный ритм лабораторных животных, однако выраженность эффекта зависела как от биметалла, входящего в состав координационного соединения, так и от дозы вводимого вещества. Максимальный брадикардический эффект зарегистрирован при введении АССо<sup>2+</sup> в дозе 20 мг/кг (на 25,31 % ( $p \leq 0,05$ )) и АСMn<sup>2+</sup> в дозах 5 (на 21,01 %;  $p \leq 0,05$ ), 10 мг/кг (на 27,29 %;  $p \leq 0,05$ ) и 20 мг/кг (на 28,13 %;  $p \leq 0,05$ ), выраженный сильнее, чем у животных, которым вводили АСК в тех же дозах, о чем свидетельствует отрицательный КЭ (рис. 4 – б).

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

**Динамика вазотропных показателей под влиянием многократного введения тестируемых соединений.** Анализ полученных результатов показал, что при введении АСК в течение 1 – 15 дней сохранялись вазотропные реакции, связанные с вазодилатацией микрососудов. Однако более длительное введение АСК (15 – 20 суток) нивелировало различия с контрольной группой, что

свидетельствует о снижении гиперемии сосудов (рис. 5). Тестируемые салицилаты вызвали разнонаправленные вазотропные изменения, которые зависели как от металла, входящего в их состав, так и от продолжительности их введения.

*Первый тип изменений* развивался у животных при многократном введении (в течение 1 – 15 дней) салицилатов кобальта, цинка и никеля в дозе 10 мг/кг (рис. 5). У животных этих групп развивались реакции, характерные для АСК, а именно увеличение перфузии, диаметра прекапилляров и количества функционирующих капилляров, снижение периферического сопротивления, а, следовательно, вазодилатация микрососудов, увеличение притока крови в нутритивное микрососудистое русло на фоне уменьшения венозного оттока.

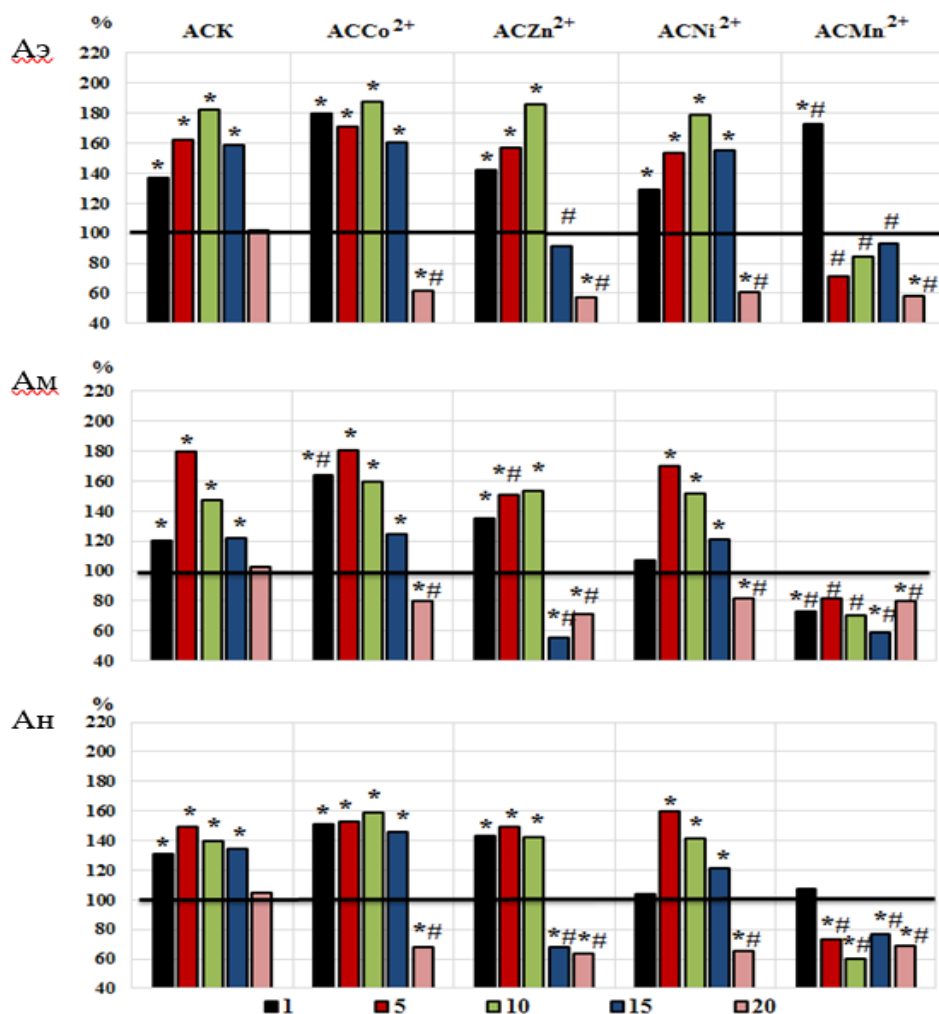


Рисунок 5 – Динамика амплитуд эндотелиальных (Аэ), миогенных (Ам) нейрогенных (Ан) ритмов у животных в течение 20-тикратного введения АСК и салицилатов АССо<sup>2+</sup>, АСZn<sup>2+</sup>, АСNi<sup>2+</sup> и АСMn<sup>2+</sup> (относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %)

Примечания – те же, что на рис. 2.

Описанные изменения МЦР вызвали тенденцию к снижению АД (рис. 6), достоверно выраженному после 10-тикратного введения АССо<sup>2+</sup> (САД на 10,49 %;  $p \leq 0,05$  и ДАД на 14,43 %;  $p \leq 0,05$ ).

Однако после 15 – 20-тикратных инъекций координационных соединений АСК с кобальтом, цинком, никелем, а также 5 – 20-тикратных введений салицилата марганца в ЛДФ-граммах крыс зарегистрированы реакции, *характерные для третьего типа* изменений тканевой МЦ и ЦГ (рис. 5, 6), а именно – вазоконстрикция метартериол и прекапилляров, снижение лабильности сосудистой стенки и возрастание её жесткости.

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

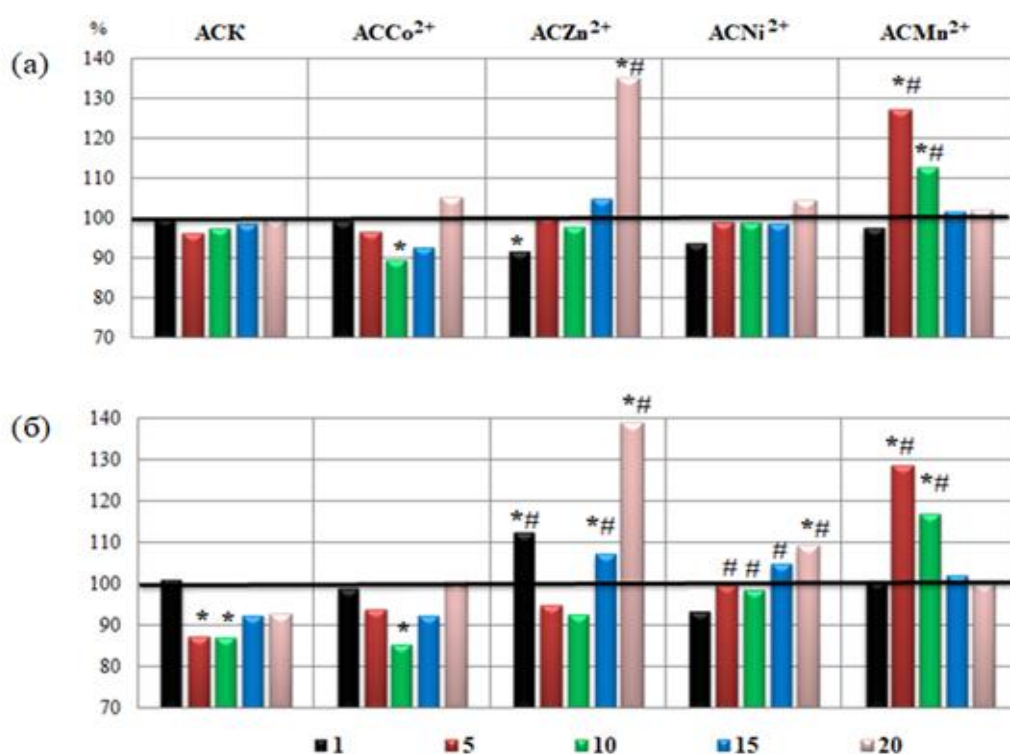


Рисунок 6 – Динамика систолического (а) и диастолического (б) артериального давления после введения АСК и салицилатов  $АСCo^{2+}$ ,  $АСZn^{2+}$ ,  $АСNi^{2+}$  и  $АСMn^{2+}$  в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%  
Примечания – те же, что на рис. 2.

Таким образом, под влиянием многократного введения АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца произошла модуляция показателей кожной МЦ и АД экспериментальных животных, которая зависела



как от металла в составе вводимого соединения, так и от продолжительности его введения, что демонстрирует кумулятивный эффект салицилатов металлов.

**Динамика ЧСС крыс под влиянием многократного введения тестируемых соединений.** При ежедневном введении крысам в течение 20 дней АСК и тестируемых салицилатов в дозе 10 мг/кг после снижения ЧСС в первые сутки в последующие дни исследования наблюдали положительный хронотропный эффект, связанный с увеличением ЧСС после инъекций  $АСNi^{2+}$  (10 – 15 сутки, максимально на 19,05 %;  $p \leq 0,05$ ),  $АСMn^{2+}$  (10 – 20 сутки, максимально на 32,80 %;  $p \leq 0,05$ ),  $АСCo^{2+}$  (20 сутки) и особенно  $АСZn^{2+}$  (5 – 20 сутки, максимально на 44,66 %;  $p \leq 0,05$ ) относительно значений этого показателя в контроле. Следует отметить, что после 20-тикратного введения АСК и  $АСNi^{2+}$  отмечено приближение значений этого показателя к уровню контрольных ( $p \geq 0,05$ ) (рис. 7).

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

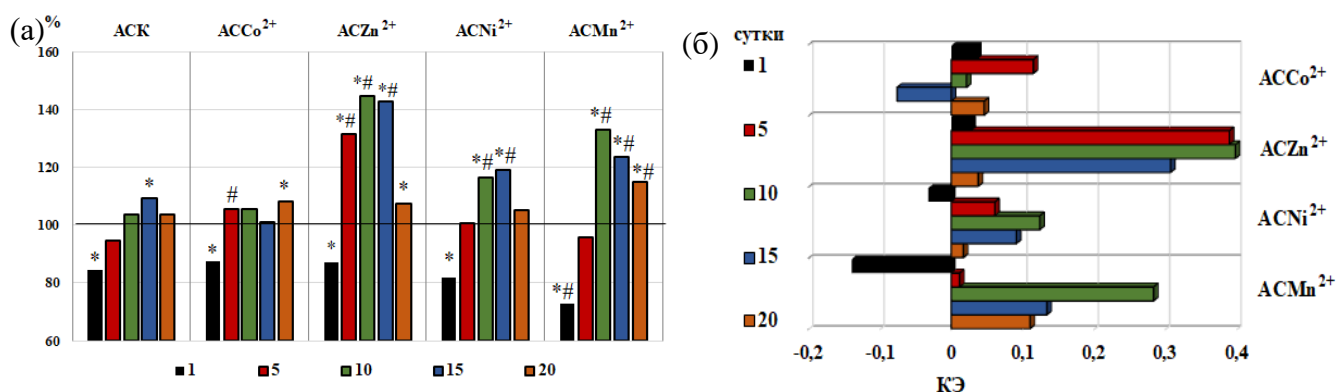


Рисунок 7 – Динамика частоты сердечных сокращений после введения АСК и салицилатов  $АСCo^{2+}$ ,  $АСZn^{2+}$ ,  $АСNi^{2+}$  и  $АСMn^{2+}$  в разные сроки эксперимента (1, 5, 10, 15, 20 сутки) (а – в % относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100%; б – коэффициент эффективности (КЭ) в сравнении со значениями этого показателя у животных при введении АСК)

Примечания – те же, что на рис. 2.

**Изменение показателей ЭКГ под влиянием тестируемых соединений.**

Анализ продолжительности комплекса  $QRS$  показал, что после введения животным АСК и тестируемых салицилатов во всех исследуемых дозах наблюдалось статистически значимое увеличение длительности комплекса, наиболее выраженное после введения  $АСCo^{2+}$  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 (рис. 8 – а).

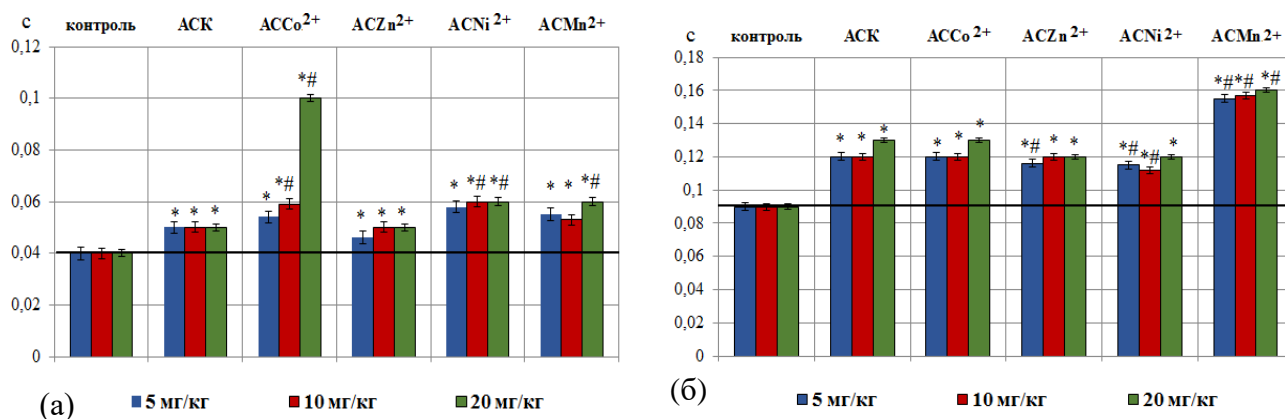


Рисунок 8 – Изменение длительности комплекса QRS (а) и интервала QT (б) на ЭКГ животных при введении АСК и салицилатов ACCo<sup>2+</sup>, ACZn<sup>2+</sup>, ACNi<sup>2+</sup> и ACMn<sup>2+</sup> относительно значений в контрольной группе животных  
Примечание: те же, что на рис. 2.

Анализ длительности интервала QT (электрическая систола сердца), показал, что после введения крысам АСК и всех салицилатов во всех исследуемых дозах наблюдалось статистически значимое увеличение длительности интервала QT (рис. 8 – б), наиболее выраженное после введения животным ACMn<sup>2+</sup> 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.

**Гистологический и морфометрический анализы показателей СОЖ после многократного введения тестируемых соединений.** Ежедневное введение животным АСК, ACCo<sup>2+</sup> и ACZn<sup>2+</sup> в дозе 10 мг/кг в течение 20 дней привело к утолщению СОЖ безжелезистой (пищеводной) части за счет гиперкератоза (рис. 9А - б, в, г).

Подтверждением этому являются результаты морфометрического анализа, показавшие статистически значимое увеличение толщины СОЖ пищеводной части на 21,18 % ( $p \leq 0,05$ ), 46,00 % ( $p \leq 0,05$ ) и 44,44 % ( $p \leq 0,05$ ) соответственно относительно значений данного показателя у крыс контрольной группы (рис. 9-В), что, по-видимому, явилось следствием утолщения плоского эпителия СОЖ. Введение ACNi<sup>2+</sup>, напротив, привело к истончению СОЖ безжелезистой части (рис. 9А-д): толщина СОЖ и плоского эпителия уменьшились на 35,50 % ( $p \leq 0,05$ ) и 7,51 % ( $p \leq 0,05$ ) соответственно относительно значений этих показателей у животных, получавших АСК (рис. 9В). Известно, что десквамация (отслаивание) слизистой является следствием гиперкератоза, при котором происходит ослабление межклеточных контактов и нарушение интеграции эпителиального пласта (Непомнящих и др., 2010; Nolte et al., 2016; Устенко и др., 2020).

Изменения толщины слизистой оболочки железистой части желудка после курсового введения АСК, ACCo<sup>2+</sup>, ACZn<sup>2+</sup>, ACMn<sup>2+</sup> не наблюдалось, однако после инъекций ACNi<sup>2+</sup> зарегистрировано статистически значимое уменьшение толщины СОЖ на фоне тенденции к уменьшению относительной

площади СОЖ, занимаемой главными клетками, потеря которых, как показано (Nolte et al., 2016), происходит раньше, чем париетальных.

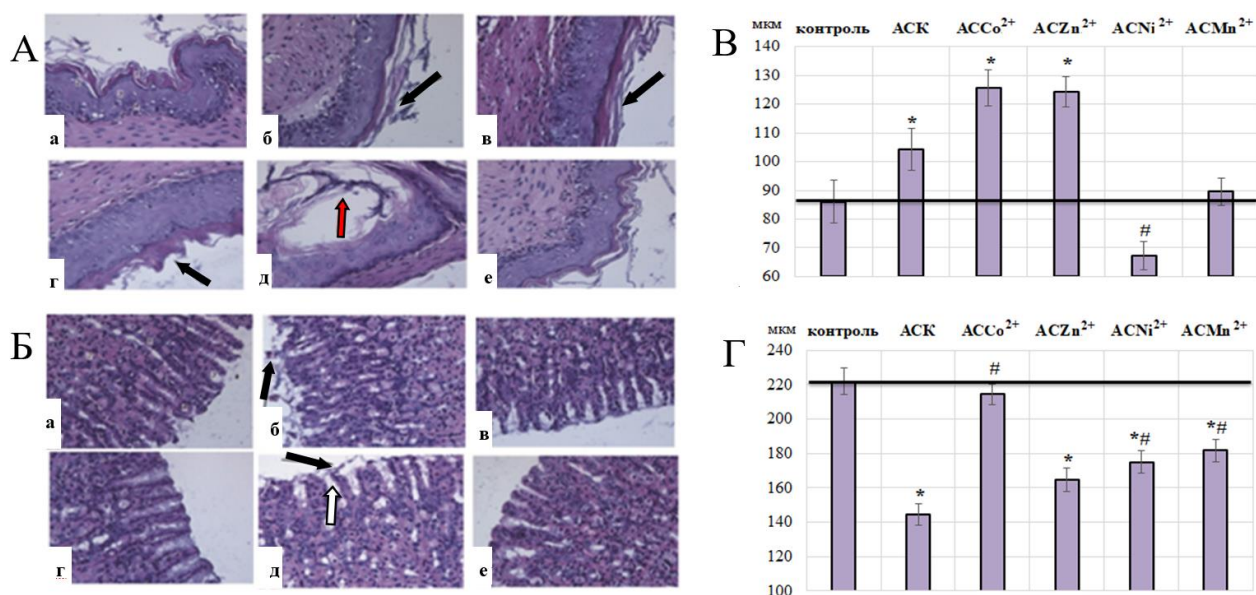


Рисунок 9 – Гистологические изменения слизистой оболочки пищеводной части желудка (А) и слизистой оболочки тела желудка (Б) у крыс контрольной группы (а), получавших инъекции АСК (б) и салицилатов кобальта (в), цинка (г), никеля (д), марганца (е) и гистограммы изменения толщины слизистой оболочки пищеводной части желудка (В), покровного эпителия слизистой оболочки тела желудка (Г) в мкм по данным морфометрического анализа

Примечания: черная стрелка – гиперкератоз, красная стрелка – десквамация, белая стрелка – расширение желудочных ямок. Гематоксилин-эозин. Объектив 10х. Масштабная линейка 100 мкм (А) и 400 мкм (Б); остальные обозначения те же, что на рис. 2.

Таким образом, у крыс под влиянием АСNi<sup>2+</sup>, в отличие от других экспериментальных групп, происходило значимое истончение слизистой оболочки безжелезистой и железистой частей желудка, что может привести к атрофии СОЖ.

В большей степени введение животным АСК и салицилатов привело к изменениям *толщины покровного эпителия слизистой тела желудка* (рис. 9-Б). Наиболее существенное уменьшение толщины покровного эпителия СОЖ относительно значений в контрольной группе животных выявлено у крыс, получавших инъекции АСК (на 53,45 %;  $p \leq 0,05$ ; рис. 9-Г), что, по-видимому, является следствием повреждения СОЖ при длительном приеме этого препарата, зарегистрированного во многих исследованиях (Kelly et al., 1996; Chan and Chung, 2001; Lanas, 2001).

При многократном введении АСZn<sup>2+</sup> отмечено достоверное снижение данного показателя на 25,74% ( $p \leq 0,05$ ), АСNi<sup>2+</sup> – на 18,11 % ( $p \leq 0,05$ ) и АСMn<sup>2+</sup> – на 21,14% ( $p \leq 0,05$ ) относительно значений в контрольной группе животных, однако значения этого показателя были на 13,96 %, 21,02 % ( $p \leq 0,05$ ) и 25,65 % ( $p \leq 0,05$ ) выше, чем у крыс, которым вводили АСК (рис. 9-Г).

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

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Такие изменения со стороны МЦР и ЦГ, возможно, связаны со способностью АСК и указанных салицилатов блокировать ЦОГ с последующим блокированием синтеза из арахидоновой кислоты простагландинов (PGF<sub>2</sub> и PGE<sub>2</sub>) клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов. PGF<sub>2</sub> является простагландином с сосудосуживающими свойствами, а PGE<sub>2</sub>, напротив, вызывает вазодилатацию, увеличивает проницаемость сосудов, способствуя экстравазации жидкости (Solheim et al., 2006; Gori et al., 2008). Ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов приводит к угнетению функции тромбоксан-синтетазы и, в результате, уменьшению образования активного проагреганта тромбоксана А<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>), который является одним из основных индукторов агрегации тромбоцитов и мощным вазоконстриктором, действующим через путь Gq-белка. При этом уровень простациклина (PGI<sub>2</sub>), мощного естественного вазодилататора и ингибитора адгезии тромбоцитов к эндотелию, действующему аналогично эндотелиальному оксиду азота, сохраняется достаточно высоким (De Meersman et al., 2000; Кошевой и др., 2015), что и приводит к развитию вазодилатации, а в некоторых случаях и гиперемии (рис. 10).

Существует также мнение (Awtry and Loscalzo, 2000), 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 ТХА<sub>2</sub>, в синтезе которого основную роль играет ЦОГ-1, в образовании простациклина PGI<sub>2</sub> принимают участие обе изоформы ЦОГ (Clarke et al., 1991; Mc Adam et al., 1999). Именно с этим связана эффективность малых доз АСК, поскольку бóльший ингибирующий эффект оказывается на тромбоциты, а не на сосудистую стенку, где происходит образование простациклина (Clarke et al., 1991).

В настоящем исследовании впервые установлено, что комплексообразование АСК с металлами может привести не только к усилению или ослаблению эффектов, свойственных молекуле-предшественнице, но и к появлению новых кардиотропных свойств, отличных от АСК. Данные эффекты зарегистрированы у крыс при введении им АСZn<sup>2+</sup>, АСNi<sup>2+</sup> и особенно АСMn<sup>2+</sup> в большой дозе – 20 мг/кг, которая соответствует однократной нагрузочной для

человека, а также после длительного применения – 15 – 20-тикратных инъекций  $ACCo^{2+}$ ,  $ACZn^{2+}$ ,  $ACNi^{2+}$ , 5 – 20-тикратных введений  $ACMn^{2+}$  в дозе 10 мг/кг, которая соответствует терапевтической для человека, и заключались в увеличении общего периферического сопротивления микрососудов вследствие констрикции артериол и прекапилляров, повышении основных компонентов АД. С другой стороны, при повышении АД гладкие мышцы артериол сокращаются, вызывая увеличение их тонуса.

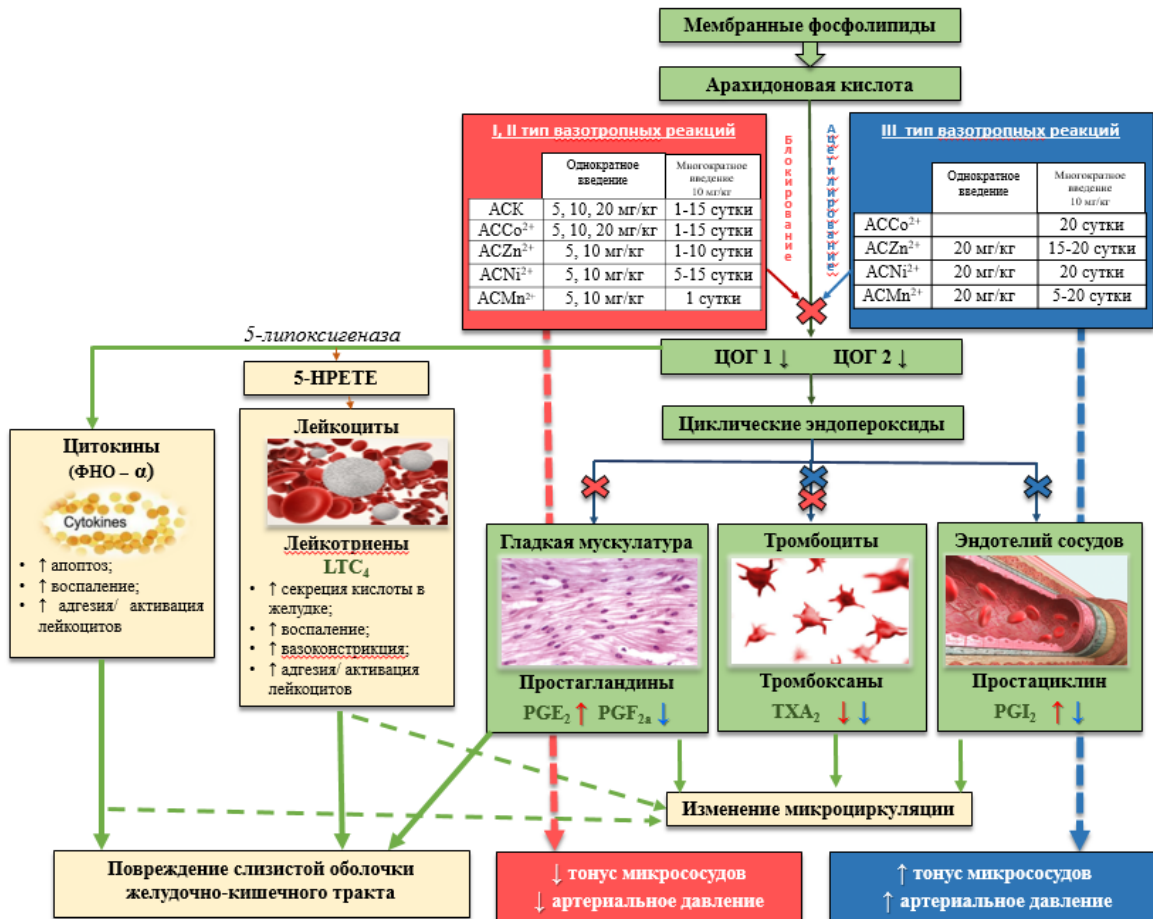


Рисунок 10 - Схема механизмов действия АСК и ее координационных соединений с металлами ( $ACCo^{2+}$ ,  $ACZn^{2+}$ ,  $ACNi^{2+}$  и  $ACMn^{2+}$ )

Примечания – ЦОГ – циклооксигеназа,  $PGE_2$  - простагландин E2,  $PGF_{2a}$  – простагландин F2 $\alpha$ ,  $PGI_2$  - простаглицлин I2,  $TXA_2$  - тромбоксан A2,  $LTC_4$  – лейкотриен C4, 5-НРЕТЕ - 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота; стрелки вниз / вверх – уменьшение / увеличение эффекта.

Третий тип вазотропных изменений, по всей видимости, связан с тем, что данные соединения АСК с металлами ацетилируют ЦОГ–1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, одновременно с уменьшением синтеза тромбоксана A<sub>2</sub> они, по крайней мере в высоких дозах (в наших исследованиях 20 мг/кг), могут тормозить образование простаглицлина ( $PGI_2$ ) – природного антиагреганта и вазодилатора. Индуцированное салицилатами этой группы одновременное ингибирование  $TXA_2$  и  $PGI_2$  оказывает противоположные по сравнению с салицилатами 1 и 2 групп эффекты на тонус сосудов, что и приводит к развитию микрососудистой вазоконстрикции, ишемии и

артериальной гипертензии (рис. 10). При этом снижение выработки простагландинов и  $\text{TXA}_2$  может определять как терапевтические, так и токсические свойства салицилатов. Есть мнение, что уменьшение синтеза простагландин  $\text{PGI}_2$  на фоне существенного подавления образования  $\text{TXA}_2$  при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, которые являются ингибиторами ЦОГ-2, негативно влияет на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (Генадинник и Нелаева, 2005), 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 ( $\text{PGF}_2$  и  $\text{PGE}_2$ ) клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и увеличения вагусных влияний на сердце (Ketterer et al., 1996).

С ингибированием ЦОГ-1 с последующей блокадой эндогенного биосинтеза простагландинов  $\text{E}_2$ , которые являются основными защитными резервами СОЖ, связывают и развитие НПВП-гастропатий, что приводит к существенному снижению кровотока и ишемии слизистой оболочки, а также утрате ее барьерных свойств за счет уменьшения продукции бикарбоната и слизи (Комаров, 2009; Chan et al., 2004; Becker et al., 2004). Ингибирование ЦОГ, помимо вышеуказанных изменений, приводит к усилению синтеза лейкотриенов, активизирующих реакции воспаления, увеличение кислотности желудочного сока, нарушение микроциркуляции с выраженной вазоконстрикцией микрососудов и повреждение СОЖ (рис. 10).

Считается, что поражение ЖКТ при приеме НПВП в первую очередь обусловлено системным эффектом препаратов, связанным с блокадой ЦОГ-1, а не их локальным раздражающим действием на слизистую оболочку. Вместе с тем, накоплена информация и о большом значении местного действия АСК на СОЖ. Предполагают, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины может вызывать апоптоз эпителиальных клеток (Tarnawski et al., 1990).

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, что по-видимому, 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, моноаминооксидазы, простагландины, липоксигеназы, процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительные цитокины, противовоспалительные липидные медиаторы.

Полученные данные открывают перспективы дальнейшего исследования биологических эффектов координационных соединений «АСК – металл-комплексобразователь» (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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Раваева МЮ, Чуян ЕН, **Миронюк ИС**, Черетаев ИВ, Колесник ВВ, Пивоварчук АВ, Гришина ТВ. Показатели кардиореспираторной системы крыс при действии ацетилсалициловой кислоты в разных концентрациях // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2020. Т. 6(72), № 1. С. 150–161.
2. Чуян ЕН, **Миронюк ИС**, Раваева МЮ, Черетаев ИВ, Гришина ТВ. Показатели кардиореспираторной системы крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2020. Т. 6(72), № 2. С. 267–280.
3. Чуян ЕН, **Миронюк ИС**, Раваева МЮ, Черетаев ИВ, Гришина ТВ, Аблаева РН. Дозозависимые кардиотропные эффекты ацетилсалицилатов // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2020. Т. 6(72), № 4. С. 175–196.
4. Чуян ЕН, **Миронюк ИС**, Черетаев ИВ, Раваева МЮ, Гришина ТВ. Физиологические механизмы действия салицилатов на сердечно-сосудистую систему // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2021. Т. 107, № 3. С. 288–311.
5. Раваева МЮ, Чуян ЕН, **Миронюк ИС**, Черетаев ИВ, Гришина ТВ. Показатели тканевой микрогемодинамики крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами // Журн. эвол. биох. физиол. 2021. 57, №1. С. 71–82.
6. Ravaeva MYu, Chuyan EN, Cheretaev IV, **Mironyuk IS**, Grishina TV. Tissue microhemodynamic indices in rats exposed to acetylsalicylic acid and metal salicylates // Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2021. V.57. P. 75–87.
7. Чуян ЕН, **Миронюк ИС**, Раваева МЮ, Гришина ТВ, Черетаев ИВ. Изменение показателей микро- и центральной гемодинамики у крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021. Т. 20(4). С. 75-86
8. Chuyan EN, **Mironyuk IS**, Ravaeva MY. Acetylsalicylic acid and its derivatives: The dynamics of the circulatory dimensions // Journal of Physics: Conference Series. 2021. Vol. 1967. Article 012032.
9. **Mironyuk IS**, Chuyan EN, Cheretaev IV. Acetylsalicylic acid and its complex compounds with metals: mechanisms of skin microhemodynamic changes // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2021. Vol. 853. Article 012019.
10. **Mironyuk IS**, Makalish TP, Aliev MA. The effect of acetylsalicylic acid and its complex compounds with metals on the morphometric parameters of the gastric mucosa // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science (EES). 2021. Sci. 853 012013
11. **Миронюк ИС**, Бирюкова ЕА, Чуян ЕН, Асанова АР. Изменение показателей электрокардиограммы крыс под влиянием ацетилсалициловой кислоты и ее

- комплексных соединений с металлами // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. Т. 11 № 3. С. 25–33.
12. Чуян ЕН, **Миронюк ИС**, Бирюкова ЕА, Придатко АИ, Гришина ТВ, Раваева МЮ, Черетаев ИВ, Асанова ЭР, Асанова АР. Показатели сердечно-сосудистой системы крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского Биология. Химия. 2021. Т. 7(73), № 3. С. 271–288.
  13. **Mironyuk I**, Chuyan E, Ravaeva M, Cheretaev I. Indicators of pain sensitivity of rats under the action of coordination compounds of acetylsalicylic acid with metals nickel, cobalt and zinc // European Journal of Clinical Investigation. 2021. –Vol. 51, Suppl. 1. – P. 144.
  14. **Миронюк ИС**, Чуян ЕН. Физиологические механизмы кардиотропных эффектов координационных соединений ацетилсалициловой кислоты с металлами // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского Биология. Химия. 2021. Т. 7(73), № 4. С. 108-133.

**Благодарности.** Автор искренне признателен и выражает глубокую благодарность своему научному руководителю д.б.н., профессору Чуян Е.Н., коллегам и соавторам, оказывающим помощь в проведении исследований в ходе выполнения работы – доцентам Раваевой М.Ю., Черетаеву И.В., Бирюковой Е.А., Джелдубаевой Э.Р. и всем сотрудникам кафедры за помощь, советы и конструктивные предложения.