

УДК 57.084.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-75-86

Е. Н. ЧУЯН, И. С. МИРОНЮК, М. Ю. РАВАЕВА,
Т. В. ГРИШИНА, И. В. ЧЕРЕТАЕВ, С. Е. ЧЕРНОБАЙ

Изменение показателей микро- и центральной гемодинамики у крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым, Россия 295007, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, пр. Академика Вернадского, д. 4
E-mail: psevdoallelizm@mail.ru

Статья поступила в редакцию 06.07.21 г.; принята к печати 08.10.21 г.

Резюме

Введение. Кожное кровообращение является репрезентативной моделью не только для изучения механизмов сосудистых заболеваний, но и для оценки текущего состояния центральной гемодинамики в доклинических исследованиях различных химических соединений. **Целью** исследования явилось выявление изменений показателей центральной и кожной микрогемодинамики у животных при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами в дозе 20 мг/кг. **Материалы и методы.** Исследования выполнены на 60 самцах лабораторных крыс линии «Вистар» массой 180–250 г (возраст 26 недель). Регистрацию частоты сердечных сокращений (ударов в минуту), систолического и диастолического артериального давления (мм рт. ст.) проводили с помощью системы NIBP200A (Biopac Systems, Inc., США). Изменения показателей кожного микроциркуляторного русла у животных регистрировали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии на приборе «Лазма-МЦ-1» (производство НПП «Лазма», Россия). **Результаты.** Результаты исследования показали, что у животных при введении ацетилсалициловой кислоты и тестируемых салицилатов развиваются брадикардия и два типа изменений со стороны микроциркуляторного русла и центральной гемодинамики: гиперемия на фоне гипотензии (ацетилсалициловая кислота и салицилат кобальта) и ишемия (салицилаты цинка, никеля и марганца), связанная с гипертензией. **Заключение.** Полученные данные подтверждают кардиотропную активность новых координационных соединений и доказывают, что создание таких соединений на основе ацетилсалициловой кислоты позволяет не только усилить физиологические эффекты, характерные для ацетилсалициловой кислоты, но и получить совершенно новые, отличные от молекулы-предшественницы, необходимые для создания эффективных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: кожная микрогемодинамика, центральная гемодинамика, ацетилсалициловая кислота, салицилаты кобальта, цинка, никеля и марганца, гиперемия, ишемия

Для цитирования: Чуян Е. Н., Миронюк И. С., Раваева М. Ю., Гришина Т. В., Черетаев И. В., Чернобай С. Е. Изменение показателей микро- и центральной гемодинамики у крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(4):75–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-75-86.

UDC 57.084.1

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-75-86

E. N. CHUYAN, I. S. MIRONYUK, M. Yu. RAVAEVA,
T. V. GRISHINA, I. V. CHERETAEV, S. E. CHERNOBAI

Changes in micro- and central hemodynamic parameters in rats under the action of acetylsalicylic acid and its coordination compounds with metals

Taurida Academy (SP) of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Republic of Crimea, Russia 4, pr. Akademika Vernadskogo, Simferopol, Republic of Crimea, Russia, 295007
E-mail: psevdoallelizm@mail.ru

Received 06.07.21; accepted 08.10.21

Summary

Introduction. The cutaneous blood circulation is a representative model both for studying the mechanisms of vascular diseases and for assessing the current state of the central hemodynamics in preclinical researches of various chemical compounds. **Aim.** The changes in the parameters of cutaneous microcirculation and central hemodynamics (heart rate and blood pressure) were studied in the animals under the action of acetylsalicylic acid and its coordination compounds with cations of cobalt, zinc, nickel and manganese at a dose of 20 mg/kg. **Materials and methods.** The research was conducted using the laser Doppler flowmetry method on the Lazma-MC device (manufactured by RPE Lazma, Russia) and the NIBP200A system (Biopac Systems, Inc., USA). **Results.** The study shows that animals develop bradycardia, and microcirculation and central hemodynamics change in two ways after the introduction of acetylsalicylic acid and the tested metal salicylates. These ways are hypotension-related hyperemia (acetylsalicylic acid and cobalt salicylate) and ischemia (zinc, nickel and manganese salicylates) associated with hypertension. **Conclusion.** The obtained data confirm the cardiotropic activity of new coordination

compounds. The data also prove that the generation of the acetylsalicylic acid derivatives allows enhancing its physiological effects, as well as obtaining completely new molecules. The molecules are different from the precursor one and are necessary for the production of effective drugs.

Keywords: *cutaneous microhemodynamics, central hemodynamics, acetylsalicylic acid, cobalt, zinc, nickel and manganese salicylates, hyperemia, ischemia*

For citation: *Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Ravaeva M. Yu., Grishina T. V., Cheretaev I. V., Chernobai S. E. Changes in micro- and central hemodynamic parameters in rats under the action of acetylsalicylic acid and its coordination compounds with metals. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(4):75–86. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-4-75-86.*

Введение

В настоящее время большой интерес специалистов различных областей привлекает сосудистое микроциркуляторное русло (МЦР), которое, являясь неотъемлемой частью сердечно-сосудистой системы (ССС), осуществляет взаимосвязь тканевого метаболизма и центральной гемодинамики (ЦГ) [1, 2]. Главным объектом для исследования МЦР является кожа, большим преимуществом которой является доступность и возможность выполнения широкого спектра измерений, поскольку кожное МЦР отражает не только местные, но и большинство системных процессов, как в норме, так и при развитии функциональных и патологических изменений [3, 4]. 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, остается весьма актуальным дальнейшее исследование их изменений у животных при введении им новых химических соединений ацетилсалициловой кислоты (АСК), в которых, помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует переходный «металл – микроэлемент» [5, 6].

Необходимо отметить, что применение салицилатов для лечения заболеваний ССС крайне ограничено, что связано, в том числе, и с недостаточным количеством экспериментальных и клинических исследований, проводимых в данной области [6]. Очевидным является и незначительное количество исследований влияния АСК и ее производных на кожную микрогемодинамику [7–9], что не позволяет установить механизмы биологического действия этих соединений, а следовательно, повысить терапевтический потенциал исходного соединения на фоне снижения побочных эффектов и повышения резистентности к терапии аспирином. Вместе с тем такие исследования являются крайне актуальными особенно в условиях сложившейся эпидемиологической обстановки, поскольку основные нарушения при COVID-19 развиваются именно на уровне микрососудистого русла с развитием системной дисфункции эндотелия (вазомоторной и обменной) и активацией тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, вовлекая в патологический процесс все органы и системы организма, что открывает новые перспективы экспериментальных исследований АСК и ее соединений.

В наших предыдущих исследованиях показано действие АСК и новосинтезированных салицилатов кобальта (Co^{2+}), цинка (Zn^{2+}), никеля (Ni^{2+}) и марганца (Mn^{2+}) в дозах 5 и 10 мг/кг на показатели тканевой микрогемодинамики [10] и кардиореспираторной

системы крыс [11]. Однако дозы тестируемых соединений, используемые в данных исследованиях, соответствуют профилактической и терапевтической для длительного применения АСК у людей (75–100 мг/сутки), тогда как при неотложных клинических состояниях, таких как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, показано использование нагрузочной дозы 160–325 мг [12], что при пересчете для крыс [13] соответствует дозе 20 мг/кг.

Таким образом, **цель** исследования – выявить изменения показателей кожной микро- и центральной гемодинамики у животных при действии ацетилсалициловой кислоты и ее координационных соединений с металлами в дозе 20 мг/кг.

Материалы и методы исследования

Исследования выполнены на 60 самцах лабораторных крыс линии «Вистар» массой 180–250 г (возраст 26 недель). Животных содержали в стандартных условиях вивария при температуре 18–22 °С на подстилке «Рехофикс МК 2000» (на основе початков кукурузы) с естественным 12-часовым свето-темновым циклом, свободным доступом к воде (ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными»). После предварительного отбора животных разделили на шесть групп по 10 крыс в каждой.

К 1-й группе (контрольной) относились животные, которым производили внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора (NaCl , 0,9 %). Животным 2–6-й групп осуществляли внутрибрюшинные инъекции АСК, ACCo^{2+} , ACZn^{2+} , ACNi^{2+} и ACMn^{2+} в дозе 20 мг/кг. Тестируемые вещества были синтезированы на кафедре общей и неорганической химии ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» под руководством профессора А. Н. Гусева (химическая чистота составляла не менее 98,0 %) [5].

Исследование изменений показателей ЦГ и МЦР под влиянием салицилатов проводили через 20 мин после внутрибрюшинного введения тестируемых соединений [10].

Регистрацию частоты сердечных сокращений (ЧСС, ударов в минуту); систолического артериального давления (САД, мм рт. ст.); диастолического артериального давления (ДАД, мм рт. ст.) у животных всех групп проводили с помощью системы NIBP200A (Biopac Systems, Inc., США) с использованием программы «AcqKnowledge». Датчик, измеряющий АД и ЧСС (ircuffsensog 9.5), устанавливали на проксимальном конце хвоста крысы (рис. 1). После регистрации рассчитывали пульсовое артериальное давление (ПАД, мм рт. ст.; разница показателей САД и ДАД).

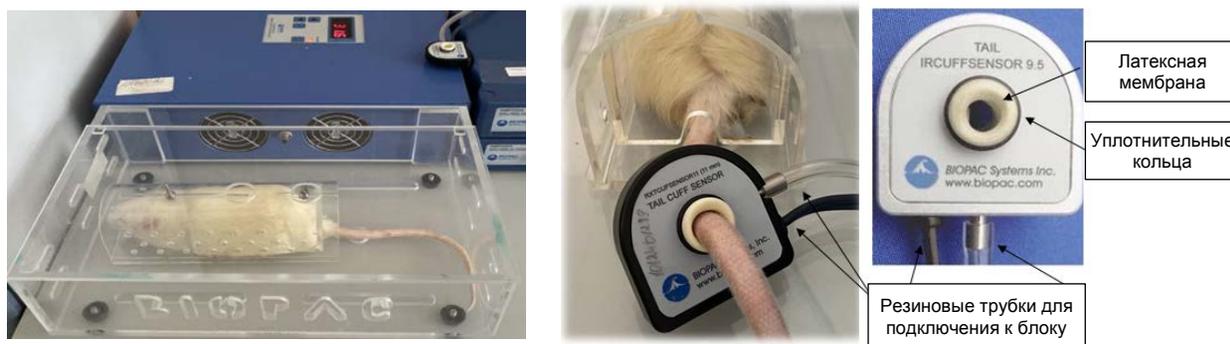


Рис. 1. Внешний вид системы неинвазивного измерения кровяного давления и частоты сердечных сокращений у мелких животных Biopac Systems, Inc. NIBP200A

Fig. 1. The design of the system for noninvasive measurement of blood pressure and heart rate in small animals Biopac Systems, Inc. NIBP200A

Изменения показателей кожного МЦР у животных исследовали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на приборе «Лазма-МЦ-1» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы «LDF 2,20.0.507WL». Оптоволоконный зонд прибора «Лазма-МЦ-1» фиксировали тканевым пластырем перпендикулярно у основания хвоста крысы (рис. 2).

Исследования проводили в соответствии с существующими рекомендациями [14–16]. Методика исследования и анализа показателей кожной МЦ у животных подробно описана в нашей предыдущей работе [10]. В ходе исследования оценивали осцилляторные и неосцилляторные показатели кожной микрогемодинамики. Амплитудно-частотные характеристики осцилляций кожного кровотока у крыс имеют определенные особенности и приведены в работах [10, 17]. Амплитуды осцилляций кровотока нейрогенного и миогенного эндотелиально-независимого происхождения прямо связаны с величинами просвета микрососудов, а следовательно, с тонусом микрососудов. Нейрогенный (НТ) и миогенный (МТ) тонусы, показатели шунтирования (ПШ) и нутритивного кровотока (Мнутр.) рассчитывали согласно рекомендациям [17, 18]. Наряду с этим, определяли общую мощность спектра флуксуций (М), вклад каждого компонента (X_i , %) в общую мощность спектра, а также мощность механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР, и соотношение притока крови к венозному оттоку (С) [18].

Оценку показателей объемного кровотока проводили на основе стандартной ЛДФ-метрии, рассчитывая общий объемный кровоток (ООК, перф. ед./мм рт. ст.), объемный нутритивный кровоток (ОНК, перф. ед./мм рт. ст.), объемный шунтовой кровоток (ОШК, перф. ед./мм рт. ст.) [18].

Расчет коэффициента эффективности (КЭ) биологического действия соединений АСК с металлами по сравнению с молекулой предшественницей (АСК) проводили по формуле [11]: $KЭ = (AC_{мет.} - АСК) / АСК$, где $AC_{мет.}$ – показатели, зарегистрированные у животных при введении салицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} (средние значения измерений в 3–6-й группах); АСК – показатели, зарегистрированные у животных при введении АСК (средние значения измерений во 2-й группе).



Рис. 2. Установка оптоволоконного зонда прибора «Лазма-МЦ-1» у основания хвоста крысы

Fig. 2. The adjustment of the fiber-optic probe of the device «Lazma-MC-1» at the base of the tail

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью программ «Statistica 8.0» (StatSoft, США) и «Microsoft Excel 2016». 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 $p < 0,05$. Для корректности сравнения с литературными данными результаты представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки, как принято в справочной литературе [9, 14–16, 18], относительно используемых нами показателей ССС. Значения показателей в процентах рассчитаны относительно значений контрольной группы (приняты за 100 %).

Результаты исследования и их обсуждение

Изменение ЧСС у животных при действии ацетилсалициловой кислоты и ее производных. Как показали проведенные исследования, у животных 1-й группы при введении физиологического раствора ЧСС составила $414,50 \pm 7,95$ удара в минуту, что согласуется с результатами наших и других экспериментальных исследований [11, 19]. Введение крысам

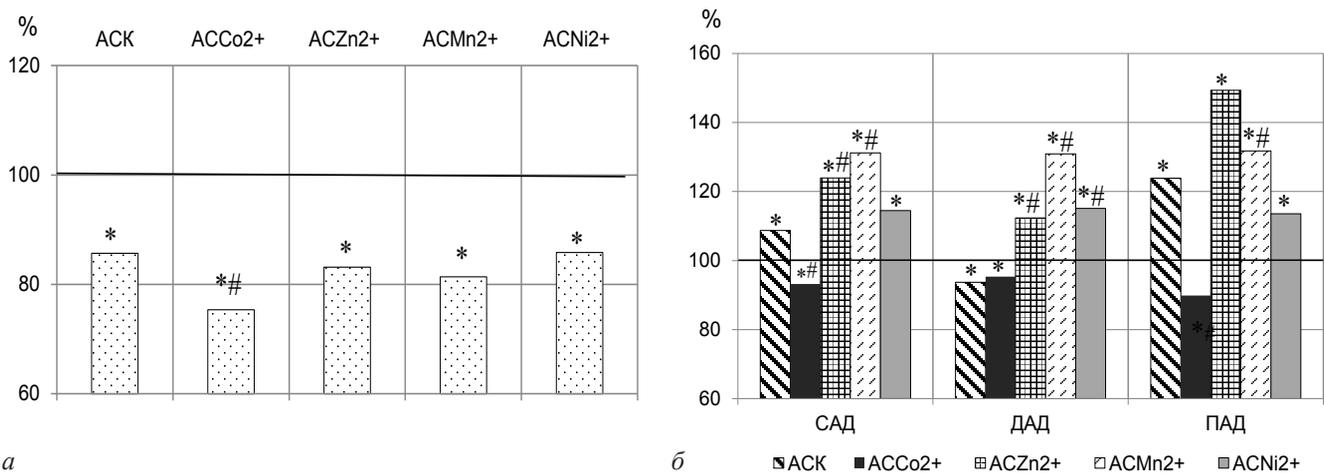


Рис. 3. Частота сердечных сокращений (а) и систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и пульсовое (ПАД) артериальное давление (б) у крыс после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 % (обозначено сплошной горизонтальной линией): * – значимый уровень достоверности (p<0,05) по критерию Манна – Уитни относительно значений показателей в 1-й группе животных; # – значимый уровень достоверности (p<0,05) по критерию Манна – Уитни относительно значений показателей во 2-й группе животных, которым вводили ацетилсалициловую кислоту (АСК).

Fig. 3. Heart rate (a) and systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and pulse blood pressure (PAD) (б) in rats after administration of acetylsalicylic acid (ASA) and salicylates of cobalt (ASCo²⁺), zinc (ASZn²⁺), nickel (ASNi²⁺) and manganese (ASMn²⁺) relative to the values in the control group of animals taken as 100 %: * – the significance level (p < 0,05) according to the Mann – Whitney criterion relative to the values of parameters in the control group of animals; # – the significance level (p < 0,05) according to the Mann – Whitney criterion relative to the values of parameters in the group of animals administered the acetylsalicylic acid (ASA)

АСК приводило к достоверному снижению ЧСС на 14,33 % (p<0,001) по отношению к таковой в 1-й (контроль) группе животных (рис. 3, а).

При введении животным АССо²⁺ данный показатель снизился на 24,65 % (p<0,001) относительно контроля (1-я группа), причем урежение сердечного ритма было на 7,42 % (p<0,05) более выражено, чем после инъекции АСК. Введение животным АСZn²⁺, АСMn²⁺, АСNi²⁺ также привело к снижению ЧСС на 16,82 % (p<0,01), 18,59 % (p<0,01) и 14,15 % (p<0,01) соответственно относительно значений этого показателя

в 1-й (контроль) группе животных (рис. 3, а). При этом статистически значимых различий между значениями этого показателя у животных, которым вводили тестируемые салицилаты и АСК, не наблюдалось, о чем свидетельствуют КЭ, близкие к нулю (рис. 4).

Таким образом, внутрибрюшинное введение крысам АСК и ее соединений привело к статистически значимому уменьшению ЧСС, т. е. развитию отрицательного хронотропного эффекта. При этом введение животным АСZn²⁺, АСMn²⁺ и АСNi²⁺ вызывает эффект, характерный для АСК, а АССо²⁺ усиливает данный эффект (рис. 3, а; 4).

Изменение АД у животных при действии ацетилсалициловой кислоты и ее производных. У животных 1-й (контрольной) группы при введении физиологического раствора исследуемые показатели находились в пределах физиологической нормы: САД – 115,79±1,23 мм рт. ст.; ДАД – 71,57±0,95 мм рт. ст., что согласуется с результатами наших и других экспериментальных исследований [11, 19].

Введение животным АСК привело к достоверному увеличению САД на 8,76 % (p<0,001) на фоне снижения ДАД на 6,31 % (p<0,01) и, как следствие, к увеличению ПАД на 23,87 % (p<0,001) по отношению к значениям этих показателей в 1-й (контроль) группе крыс (рис. 3, б).

Аналогичное с АСК, но выраженное в большей степени увеличение САД было характерно и для салицилатов Zn²⁺, Ni²⁺ и Mn²⁺, которое, в отличие от АСК, сопровождалось достоверным увеличением ДАД (рис. 3, б).

Наиболее выраженный рост САД и ДАД у крыс зарегистрирован в ответ на введение им АСMn²⁺ (САД на 31,23 % (p<0,05), ДАД на 30,94 % (p<0,05)), а ПАД после введения АСZn²⁺ (на 49,33 % (p<0,01)) относительно значений исследуемых показателей у животных первой группы (рис. 3, б).

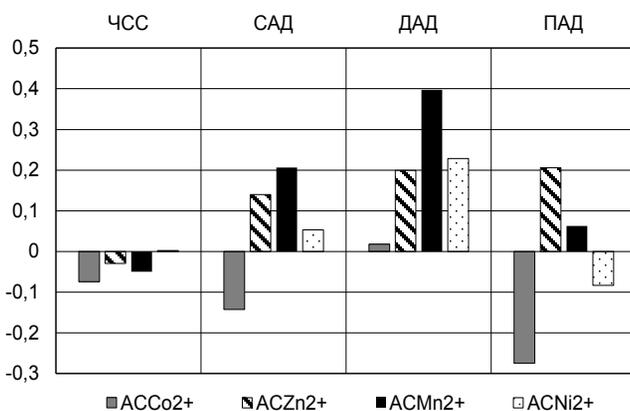


Рис. 4. Коэффициенты эффективности (КЭ) частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), пульсового артериального давления (ПАД) у животных при введении салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСZn²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) относительно значений этих показателей у животных при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК)

Fig. 4. Efficiency coefficients (CE) of heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse blood pressure (PAD) of animals administrated the cobalt (ASCo²⁺), zinc (ASZn²⁺), nickel (ASNi²⁺) and manganese (ASMn²⁺) relative to the values of these parameters in animals after the administration of acetylsalicylic acid (ASA)

Однако введение крысам АССо²⁺ вызывало противоположную реакцию компонентов АД, не характерную для других салицилатов, а именно – однонаправленное снижение САД на 6,77 % ($p \leq 0,01$), ДАД на 4,66 % ($p \leq 0,05$) и ПАД на 10,16 % ($p \leq 0,05$) относительно значений этих показателей в 1-й (контрольной) группе животных (рис. 3, б). Следует отметить, что введение АССо²⁺ привело к 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. Следствием этого явилось и снижение ПАД у животных этой группы, в отличие от его повышения у крыс после введения АСК (рис. 4).

Таким образом, введение крысам АСК и салицилатов металлов привело к разнонаправленному изменению показателей АД, что может являться следствием изменения тонуса гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов и изменения функционирования эндотелия кровеносных сосудов.

Изменение показателей МЦР у животных при действии ацетилсалициловой кислоты и ее производных. У животных контрольной группы значения исследуемых показателей МЦР согласуются с результатами наших и других экспериментальных исследований [10, 17].

При введении крысам экспериментальных групп АСК и тестируемых салицилатов происходили значительные изменения показателей кожной микрогемодинамики по сравнению со значениями этих показателей в контрольной группе животных (рис. 5). ЛДФ-метрия активных (эндотелиальных, миогенных, нейрогенных) факторов регуляции МЦ показала, что введение животным АСК привело к достоверному увеличению (на 70–86 %) амплитуд этих ритмов относительно значений в контроле (рис. 5, а). Однако введение животным салицилатов металлов вызвало разнонаправленные изменения данных показателей (рис. 6, а). Так, инъекция АССо²⁺ привела к увеличению амплитуд эндотелиальных колебаний (Аэ) на 124,43 % ($p \leq 0,01$) относительно значений этого показателя у животных 1-й (контрольной) группы (рис. 5, а) и на 120,42 % ($p \leq 0,01$) относительно значений этого показателя у животных, которым вводили АСК (рис. 6)

Медленные колебания эндотелиального генеза характеризуют состояние нутритивного кровотока и отражают воздействие гуморально-метаболических факторов на МЦР, синхронизированы с периодическим релизингом оксида азота (NO) эндотелием сосудов, играющим вазодилатирующую роль и обеспечивающим физиологическую регуляцию тонуса гладких мышц сосудов [16]. Известно, что в эндотелии постоянно образуется пул NO, обуславливающий базальный уровень секреции этого вазорелаксанта, что способствует поддержанию сосудистого тонуса в нормальных условиях [16]. Вероятно, наблюдаемое увеличение амплитуды эндотелиальных ритмов, зарегистрированное при введении животным АСК и особенно АССо²⁺, свидетельствует об увеличении

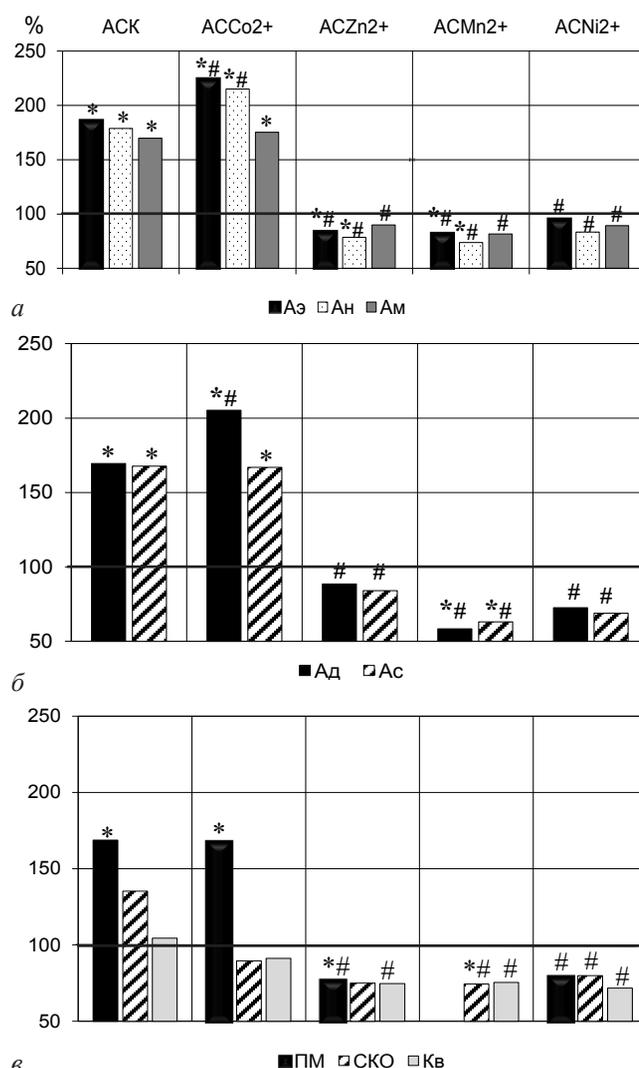


Рис. 5. Амплитуды эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан), миогенных (Ам) (а), дыхательных (Ад), пульсовых (Ас) (б) ритмов, неосцилляторных показателей микроциркуляции (в) у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта (АССо²⁺), цинка (АСЗн²⁺), никеля (АСNi²⁺) и марганца (АСMn²⁺) относительно значений в 1-й группе животных, принятых за 100 % (обозначено сплошной горизонтальной линией); ПМ – показатель перфузии, SKO – среднее квадратичное отклонение, Kv – коэффициент вариации

Fig. 5. Changes in the amplitudes of endothelial (Ae), neurogenic (An), myogenic (Am) (a), respiratory (Bp), pulse (As) (б) rhythms, non-oscillatory microcirculation parameters (в) in animals after the administration of acetylsalicylic acid (ASA) and salicylates of cobalt (ASCo²⁺), zinc (ASZn²⁺), nickel (ASNi²⁺) and manganese (ASMn²⁺) relative to the values in the control group of animals accepted for 100 %: PM is the blood microcirculation; SKO is the mean square deviation; Kv is the coefficient of variation

базального уровня секреции NO, способствующего вазодилатации микрососудов.

Однако введение животным ACNi²⁺ привело к тенденции, а ACZn²⁺ и особенно ACMn²⁺ – к статически значимому снижению Аэ на 4,12 % ($p \geq 0,05$), 15,48 % ($p \leq 0,05$) и 17,04 % ($p \leq 0,05$) соответственно, как относительно значений этого показателя в контрольной группе крыс (рис. 6, а), так и значений у животных после введения АСК, а следовательно, к уменьшению секреции NO, что зачастую наблюдается при развитии патологических процессов [4, 20].

Инъекция АССо²⁺, аналогично с АСК, привела к увеличению амплитуд осцилляций в миогенном диа-

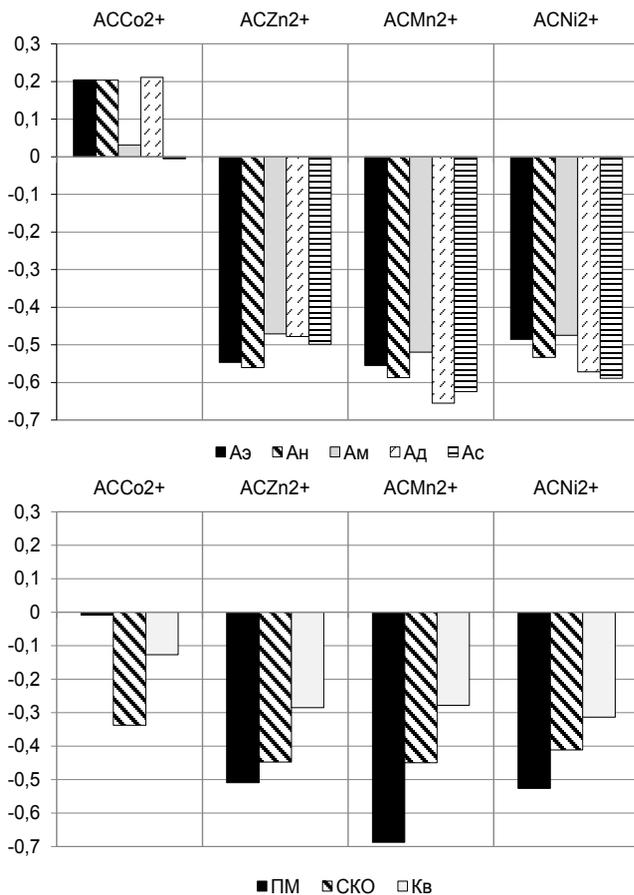


Рис. 6. Коэффициенты эффективности (КЭ) показателей кожной микрогемодинамики у животных при введении салицилатов кобальта ($ASCo^{2+}$), цинка ($ASZn^{2+}$), никеля ($ASNi^{2+}$) и марганца ($ASMn^{2+}$) относительно значений этих показателей у животных при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК): Ae – амплитуды эндотелиальных колебаний; An – амплитуды нейрогенных колебаний; Am – амплитуды миогенных колебаний; Ad – амплитуды дыхательных колебаний; As – амплитуды пульсовых колебаний; ПМ – показатель перфузии; СКО – среднее квадратичное отклонение; Кв – коэффициент вариации

Fig. 6. Efficiency coefficients (CE) of microcirculation parameters in animals when administered with cobalt ($ASCo^{2+}$), zinc ($ASZn^{2+}$), nickel ($ASNi^{2+}$) and manganese ($ASMn^{2+}$) salicylates relative to the values of these parameters in animals when administered the acetylsalicylic acid (ASA): Ae – the amplitudes of endothelial oscillations; An – the amplitudes of neurogenic oscillations; Am – the amplitudes of myogenic oscillations; Ar – the amplitudes of respiratory oscillations; Ap – the amplitudes of pulse oscillations; BM – the perfusion index; MSD – the mean square deviation; Kv – the coefficient of variation

пазоне (Am) на 75,29 % ($p \leq 0,01$) относительно значений у животных контрольной группы (рис. 5, a). Миогенные высокоамплитудные осцилляции обусловлены периодической активностью гладкомышечных волокон артериол, приводящих к изменению диаметра их просвета (вазомоции) и регистрируются не только на уровне сфинктеров, но и более проксимальных артериол, что является приспособительным нейротрофическим механизмом, достоверно увеличивающим число функционирующих капилляров и направленность потока крови из артериол в капиллярное русло [15].

Таким образом, существенное увеличение Am при введении животным АСК и особенно $ASCo^{2+}$ свидетельствует об увеличении активности миоцитов прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол, что сопровождается дилатацией прекапилляров при регистрации базального кровотока, увеличением

числа функционирующих капилляров и, как следствие, приоритетного тока крови в нутритивное русло. Подтверждением этому является и снижение МТ прекапиллярных сфинктеров: введение АСК животным привело к снижению этого показателя на 53,81 % ($p \leq 0,05$), а $ASCo^{2+}$ вызвало его уменьшение на 67,99 % ($p \leq 0,05$) относительно его значения в контроле и на 30,65 % ($p \leq 0,05$) относительно значений у животных, которым вводили АСК (рис. 6).

Поскольку МТ является последним звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом [21], то снижение данного показателя указывает на увеличение диаметра прекапилляров и, как следствие, увеличение направленного тока крови из артериол в капиллярное русло (рис. 7).

Введение животным $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$, $ASMn^{2+}$, напротив, вызвало снижение Am на фоне повышения МТ, особенно выраженное у животных после применения салицилата Mn^{2+} (на 122,88 % ($p \leq 0,01$) относительно контроля и на 382,57 % ($p \leq 0,001$) относительно значений у животных, которым вводили АСК) (рис. 5, a). Данные изменения указывают на констрикцию метартериол и прекапиллярных сфинктеров, которые в коже выполняют распределительную функцию и вносят максимальный вклад в формирование внутрисосудистого сопротивления на микроциркуляторном уровне.

Связь тонуса прекапилляров с плотностью капилляров [15] дает основание трактовать констрикцию прекапиллярных сфинктеров как реакцию в ответ на снижение плотности капилляров в коже животных, подвергнутых введению $ACZn^{2+}$ и особенно $ASMn^{2+}$, т. е. лимитирование нутритивного кровотока, о чем свидетельствует и достоверное снижение $M_{\text{внутр}}$ (рис. 7), что является подтверждением уменьшения поступления крови в капиллярное русло.

Изменения показателей МЦР животных под влиянием салицилатов характеризовались вовлечением еще одного регуляторного компонента – *нейрогенного*, активность которого также свидетельствует об уровне нутритивного кровотока. Так, в ответ на введение животным АСК и $ASCo^{2+}$ произошло увеличение амплитуд нейрогенных колебаний (An), которые отражают активность со стороны симпатических адренергических нервных волокон, а их влияние локализуется на гладкомышечных стенках микрососудов [16] на 78,68 % ($p \leq 0,001$) и 115,06 % ($p \leq 0,01$) соответственно относительно значений в контроле (рис. 6, a). Необходимо отметить, что рост амплитуды этого ритма у животных под влиянием $ASCo^{2+}$ был выражен на 20,35 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении крысам АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ этого показателя (рис. 6).

Таким образом, выраженное увеличение амплитуд флаксмоций в нейрогенном частотном диапазоне в ЛДФ-грамме животных в ответ на введение АСК и особенно $ASCo^{2+}$ свидетельствует о снижении контроля артериолярного тонуса со стороны симпатической нервной системы, что подтверждается уменьшением НТ прекапиллярных резистивных микрососудов на 55,70 % ($p \leq 0,01$) и 75,83 % ($p \leq 0,01$) у крыс после введения им АСК и $ASCo^{2+}$ соответственно (рис. 7).

Напротив, введение животным $АСNi^{2+}$ привело к тенденции, а $АСZn^{2+}$ и особенно $АСMn^{2+}$ к статически значимому снижению Ан на 16,67 % ($p \leq 0,001$), 21,44 % ($p \leq 0,001$), 26,23 % ($p \leq 0,001$) соответственно относительно значений в контроле (рис. 5, а) и на 53,36 % ($p \leq 0,05$), 56,04 % ($p \leq 0,001$), 58,72 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений этого показателя у животных, которым вводили АСК, что демонстрирует отрицательный КЭ (рис. 6). Снижение Ан у животных 4–6-й групп привело к увеличению нейрогенного компонента артериолярного тонуса на 36,50 % ($p \leq 0,05$), 42,11 % ($p \leq 0,05$) и 155,66 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно значений в контроле (рис. 7). Описанные изменения нейрогенного компонента флуксуций свидетельствуют о повышении симпатической адренергической активности, уменьшении лабильности сосудистой стенки, увеличении ее жесткости и периферического сопротивления, что существенно ограничивает возможность кровенаполнения микрососудов.

Поскольку имеются отличия в регуляции артериол и артериовенулярных анастомозов (АВА) [16], то важно оценивать соотношения шунтового и нутритивного кровотока, показателем которого в ЛДФ-грамме является ПШ. Значения ПШ при введении животным АСК и тестируемых салицилатов имели тенденцию к снижению относительно значений такового у животных контрольной группы (рис. 7), при этом было больше 1, что свидетельствует об отсутствии спазма шунтов [14] в МЦР животных всех групп.

На фоне увеличения амплитуд активных, тонусформирующих факторов регуляции МЦ под влиянием АСК и $АСCo^{2+}$ наблюдалась активация пассивных компонентов регуляции микрососудистого тонуса, т. е. факторов, вызывающих колебания кровотока вне системы МЦР. Зарегистрирован статистически значимый рост амплитуд сердечных (Ас, пульсовая волна со стороны артерий) на 67,75 % ($p \leq 0,05$) и 105,25 % ($p \leq 0,05$) соответственно, что прямо пропорционально изменению притока крови в системе МЦ за счет пульсового кровенаполнения [14]. Относительно значений данных показателей в контроле выявлен рост и дыхательных осцилляций (Ад) на 69,40 % ($p \leq 0,001$) и 66,88 % ($p \leq 0,05$) соответственно (рис. 5, б). Необходимо отметить, что рост Ад у животных после введения им $АСCo^{2+}$ был выражен на 21,15 % ($p \leq 0,05$) больше, чем при введении крысам АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ этого показателя (рис. 6). Увеличение амплитуды дыхательной волны, которая в ЛДФ-грамме обусловлена периодическими колебаниями давления в венозном отделе МЦР, свидетельствует о венозном полнокровии, а возможно, и нарушении венозного оттока, что может привести к застойным явлениям в данном отделе МЦР [16].

Следовательно, наблюдаемое увеличение амплитуд дыхательных и пульсовых волн в ЛДФ-граммах животных после введения им АСК и в большей степени $АСCo^{2+}$ относительно значений данных показателей в контроле, наряду со снижением вазомоторного тонуса, периферического сопротивления, свидетельствует о высоком притоке крови со стороны артериол, связанном с вазодилатацией, и ограничением

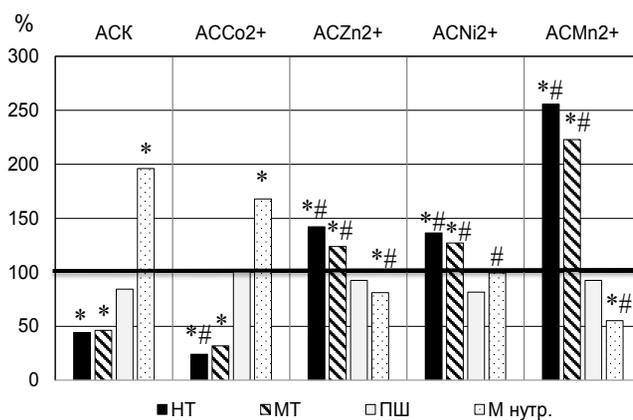


Рис. 7. Нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), показатель шунтирования (ПШ) и нутритивный кровоток (Мнутр.) кожной микрогемодинамики у животных после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($АСCo^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 % (обозначено сплошной горизонтальной линией)

Fig. 7. Changes of neurogenic tone (NT), myogenic tone (MT), increased artery bypass grafting (PH), nutritive blood flow of animals administrated the acetylsalicylic acid (ASA) and salicylates cobalt ($ASCo^{2+}$), zinc ($ASZn^{2+}$), nickel ($ASNi^{2+}$) and manganese ($ASMn^{2+}$) relative to values in the control group of animals taken as 100 %

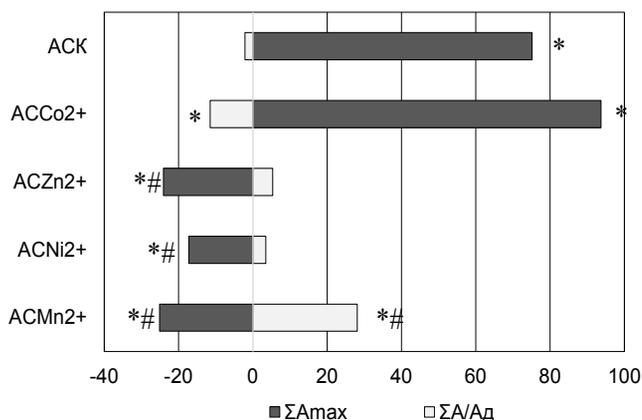


Рис. 8. Изменение суммы амплитуд в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах (ΣA_{max}); соотношения притока крови к венозному оттоку ($\Sigma A/Ad$) в ЛДФ-граммах крыс при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК), салицилатов кобальта ($АСCo^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$) относительно значений в первой группе животных, принятых за 100 % (обозначено сплошной горизонтальной линией)

Fig. 8. Changes of sum of amplitudes in the endothelial, neurogenic, myogenic, and pulse frequency ranges (ΣA_{max}); the ratio of blood flow to venous outflow ($\Sigma A/Ar$) after the administration of acetylsalicylic acid (ASA) and salicylates of cobalt ($ASCo^{2+}$), zinc ($ASZn^{2+}$), nickel ($ASNi^{2+}$) and manganese ($ASMn^{2+}$) relative to the values in the control group of animals taken as 100 %

венозного оттока, что приводит к гиперемии тканей у животных этих групп.

Подтверждением этого является и статистически значимое увеличение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР, о котором судили по сумме амплитуд в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном и пульсовом частотных диапазонах [16] в ЛДФ-граммах крыс 2-й (АСК, на 75,16 % ($p \leq 0,01$) относительно контроля) и особенно 3-й ($АСCo^{2+}$, на

93,69 % ($p \leq 0,001$) относительно контроля) групп. Причем при введении $АССо^{2+}$ увеличение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР, происходило на фоне достоверного снижения соотношения притока крови к венозному оттоку на 10,97 % ($p \leq 0,01$) относительно контроля (рис. 8).

Противоположные изменения амплитуд высокочастотных ритмов произошли при введении животным $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$. Так, инъекции $АСNi^{2+}$ привели к тенденции, а $АСZn^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ – к статически значимому снижению Ад, свидетельствующему об увеличении венозного оттока [16], и Ас, указывающему на уменьшение объема притока артериальной крови в МЦР, модулированного пульсовой волной, как относительно значений в контроле (рис. 5, б), так и у крыс, которым вводили АСК, о чем свидетельствуют отрицательные КЭ этих показателей (рис. 6). Подтверждением этому является и снижение мощности механизмов, обеспечивающих приток крови в МЦР у животных этих групп (рис. 8). Следует отметить, что при введении $АСMn^{2+}$ указанные изменения сопровождалось достоверным увеличением соотношения притока крови к венозному оттоку (на 28,07 % ($p \leq 0,05$) относительно контроля), что указывает на уменьшение кровенаполнения венозного отдела МЦР.

Очевидно, что уменьшение объема притока артериальной крови в МЦР за счет систолического выброса под влиянием $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ 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 изменения со стороны регуляторных механизмов МЦР у животных при введении тестируемых салицилатов привели и к изменению неосцилляторных показателей МЦ, в частности, показателя микроциркуляции (ПМ) (рис. 5, в), отражающего усредненную величину перфузии в капиллярах, артериолах и венах [22].

Изменения ПМ, которые определяются скоростью движения эритроцитов, величиной тканевого гематоцита и диаметром сосудов, находящегося под контролем активных механизмов [16], под влиянием тестируемых соединений носили разнонаправленный характер. Так, после введения животным АСК и $АССо^{2+}$ перфузия увеличилась на 68,80 % ($p \leq 0,001$) и 67,40 % ($p \leq 0,01$) относительно значений в контроле, 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 на 96,06 %; $p \leq 0,01$ (АСК) и 67,99 %; $p \leq 0,001$ ($АССо^{2+}$), а следовательно, к усилению обменных процессов.

Напротив, на фоне введения животным $АСZn^{2+}$, $АСMn^{2+}$ и $АСNi^{2+}$ ПМ снизился на 22,50 % ($p \leq 0,001$),

47,20 % ($p \leq 0,001$) и 20,00 % ($p \geq 0,001$) соответственно, относительно как значений у животных контрольной группы (рис. 5, в), так и значений этого показателя у крыс, которым вводили АСК (рис. 6), что явилось следствием выраженного уменьшения секреции NO, увеличения миогенного и нейрогенного тонусов, возрастания жесткости сосудистой стенки и депрессии нутритивного кровотока.

Остальные неосцилляторные показатели, а именно – уровень флакса (СКО) и Кв в ЛДФ-граммах животных, которым вводили тестируемые салицилаты, были сопоставимы с таковыми в контрольной группе животных, что демонстрирует отсутствие статистически значимых различий значений этих показателей (рис. 5, в). При этом значения этих показателей были достоверно ниже таковых у крыс, которым вводили АСК (рис. 6), что свидетельствует о снижении временной изменчивости перфузии и модуляции кровотока во всех частотных диапазонах [23].

ЛДФ-метрия, наряду с осцилляторными и неосцилляторными показателями, дает возможность проследить изменения показателей объемного кровотока, что представляет интерес как для понимания механизмов тканевого обмена, так и для выявления особенностей изменения кровообращения под воздействием различных факторов [16].

У животных экспериментальных групп изменения ООК, ОНК и ОШК носили разнонаправленный характер. Так, у крыс 2-й группы после введения АСК зарегистрировано повышение ООК и ОНК на 41,66 % ($p \leq 0,01$) и 71,67 % ($p \leq 0,01$) и снижение ОШК на 48,85 % ($p \leq 0,001$) относительно значений этих показателей у животных контрольной группы (рис. 9), что свидетельствует об увеличении общего потока крови в микрососудистом русле за счет увеличения объемной скорости кровотока в нутритивных микрососудах на фоне уменьшения нутритивного кровотока.

После введения животным $АССо^{2+}$ значения показателей объемного кровотока значительно повысились: ООК – на 373,94 % ($p \leq 0,01$), ОНК – на 387,98 % ($p \leq 0,01$), ОШК – на 334,39 % ($p \leq 0,01$) относительно значений в контроле, а также величин этих показателей у крыс, которым вводили АСК (рис. 9).

Поскольку ОНК отражает кровоток в капиллярах, то величина его в большей степени определяется миогенной активностью прекапиллярных сфинктеров, которые являются последним звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом [18]. Следовательно, причиной повышения нутритивного кровотока у животных этой группы явилось уменьшение периферического сопротивления и вазодилатация в области прекапиллярных сфинктеров, открытие латентных капилляров и увеличение числа функционирующих капилляров, что обусловило повышение притока крови в МЦР.

Большую роль в периферической гемодинамике, как известно, играют анастомозы, создавая пути движения крови в обход основной массы капилляров. Нейросинаптический адренергический механизм является ведущим в регуляции кровотока по АВА [16]. Исходя из этого, снижение нейрогенного тонуса микрососудов является причиной повышения

шунтового кровотока, наблюдаемого у животных после введения $ASCo^{2+}$, в результате чего произошло увеличение вазодилатации на путях притока крови в систему микроциркуляции.

Контроль ООК осуществляется за счет нейросинаптических механизмов регуляции сокращения миоцитов артериол и является суммарной величиной ОНК и ОШК [18]. Таким образом, увеличение значений ООК у крыс данной группы является следствием снижения НТ и МТ микрососудов, обусловивших повышение ОНК и ОШК.

Отличные от описанных изменения объемных показателей МЦ произошли в коже крыс после введения им $ACZn^{2+}$, $ACMn^{2+}$ и $ACNi^{2+}$: ООК, ОНК и ОШК существенно снизились на 60–90 % относительно значений этих показателей в 1-й (контроль) и 2-й (АСК) групп животных (рис. 9). Известно, что снижение ОНК связано с повышением МТ и, как следствие, уменьшением притока крови в нутритивное русло; снижение ОШК обусловлено повышением нейrogenных влияний со стороны симпатической адренергической системы, способствующих увеличению вазоконстрикции артериол, а следовательно, уменьшению притока в МЦР [22].

Очевидно, что уменьшение объема притока артериальной крови в МЦР под влиянием $ACZn^{2+}$, $ACNi^{2+}$ и $ACMn^{2+}$, связанное с увеличением миогенного и нейrogenного 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 нунутритивного кровотока у животных 4–6-й групп привело к уменьшению ООК.

Заключение

Экспериментально установлено, что под влиянием АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца произошла эффективная модуляция показателей МЦР 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 ЧСС и АД. Однако очевидно, что исследованные осцилляции кожного кровотока играют важную роль в регуляции внутрисосудистого давления. В частности, за счет миогенной ауторегуляции обеспечивается удерживание в физиологических границах гидростатического давления при колебаниях АД, в основе которой лежит чувствительность гладкомышечных клеток микрососудов к растяжению, под влиянием которого их сократительная активность усиливается, что и является одним из определяющих факторов транскапиллярного обмена веществ и жидкости [24]. Дыхательные колебания, вызываемые дыхательными экскурсиями грудной клетки, представлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, а амплитуда пульсовой волны, связанная с кардиоритмом, зависит от смены САД и ДАД, приводящей к изменению скорости движения эритроцитов в микрососу-

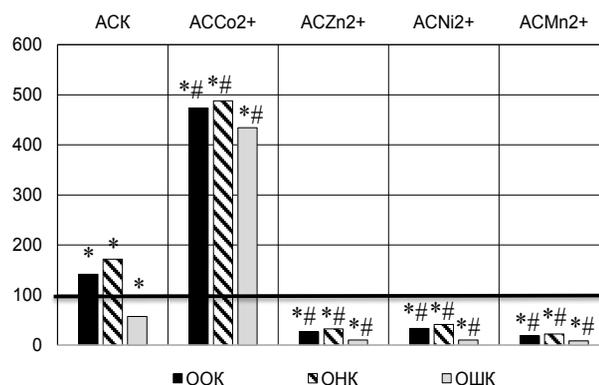


Рис. 9. Изменения общего объемного кровотока (ООК), общего нутритивного кровотока (ОНК) и общего шунтового кровотока (ОШК) микрогемодинамики кожи крыс после введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($ASCo^{2+}$), цинка ($ASZn^{2+}$), никеля ($ASNi^{2+}$) и марганца ($ASMn^{2+}$) относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 % (обозначено сплошной горизонтальной линией)

Fig. 9. Changes in the total volumetric blood flow (ООК), total nutritive blood flow (ОНК) and total shunt blood flow (ОШК) after administration of acetylsalicylic acid (АСК) and salicylates of cobalt ($ASCo^{2+}$), zinc ($ASZn^{2+}$), nickel ($ASNi^{2+}$) and manganese ($ASMn^{2+}$) into animals relative to the values in the control group of animals taken as 100 %

дах [16]. 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 определенном уровне в результате общих нейrogenных и гуморальных факторов регуляции по принципу прямой и обратной связи.

Реакция микрососудов кожи на АСК заключалась в достоверном изменении активности практически всех компонентов регуляции МЦР, что выражалось 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 на фоне уменьшения нунутритивного кровотока. Данные изменения в регуляции МЦР в целом могут свидетельствовать о развитии гиперемии, которая сопровождалась изменением АД (повышением САД на фоне снижения ДАД) и брадикардией, что является одним из видов проявления фармакологического действия АСК, связанного с ее противовоспалительным и жаропонижающим действием.

Полученные результаты существенно дополняют данные клинических и экспериментальных исследований, в которых показано, что АСК не влияет на сердечный ритм здоровых людей [25–27], однако улучшает показатели variability ритма сердца волонтеров, что особенно выражено при кардионагрузке [27], а также не вызывает значимых влияний на АД, либо приводит к дозозависимому снижению САД и ДАД [28, 29]. Авторы исследований связывают эти эффекты со свойством АСК ингибировать простагландины (PGF_2 и PGE_2) клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и увеличения вагусных влияний на сердце [30].

Координационные соединения АСК, в которых, помимо лиганда, обладающего биоактивными свойствами, присутствует металл-микроэлемент, вызвали разнонаправленные изменения как со стороны МЦР, так и ЦГ. Можно выделить два основных типа данных изменений.

Первый из них развивается у животных после введения им $АССо^{2+}$ и сходен с таковым при АСК, характеризуется увеличением перфузии микрососудов, снижением вазомоторного тонуса, периферического сопротивления и развитием вазодилатации, однако $АССо^{2+}$ 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 числа 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 нутритивного кровотока по капиллярам и затрудненный отток крови со стороны венул вызвали усиление и шунтового нутритивного кровотока по АВА, которые играют роль тонких регуляторов капиллярного кровообращения: расширяясь при артериальной гиперемии, они разгружают капилляры от избытка крови.

Указанные изменения МЦР у животных после введения салицилата кобальта вызвали снижение показателей АД, что обусловлено снижением периферического сопротивления вследствие уменьшения тонуса микрососудов. Вместе с тем артериальная гипотензия в результате ауторегуляторной реакции приводит к снижению тонуса гладких мышц артериол и прекапилляров, вызывая их дилатацию, что обеспечивает изменение уровня перфузии ткани в условиях колебания величины АД.

Возможно, такие изменения со стороны МЦР и ЦГ связаны со способностью АСК и $АССо^{2+}$ блокировать циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов с последующим ингибированием синтеза из арахидоновой кислоты простагландинов, что приводит к угнетению функции тромбоксан-синтетазы и, в результате, уменьшению образования активного проагреганта тромбоксана A_2 , в то время как уровень простацилина, мощного естественного вазодилататора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким [29], что отражается в развитии гиперемии.

Второй тип изменений МЦР и ЦГ развивается у крыс при введении им $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и особенно $АСMn^{2+}$ и характеризуется уменьшением перфузии, связанным со снижением секреции NO, увеличением миогенного и нейрогенного тонусов, констрикцией метартериол и прекапилляров, снижением лабильно-

сти сосудистой стенки и возрастанием ее жесткости, что приводит к увеличению периферического сопротивления, уменьшению числа функционирующих капилляров и существенно ограничивает возможность кровенаполнения микрососудов. Следствием повышения периферического сопротивления преимущественно в области резистивных микрососудов являются уменьшение объемной скорости нутритивного и шунтового кровотоков, числа 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 [14].

Под влиянием $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ и $АСMn^{2+}$ произошли не только противоположные относительно АСК и $АССо^{2+}$ 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. 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.

Данный тип изменений МЦ и ЦГ, по всей видимости, связан с тем, что производные АСК с цинком, никелем и марганцем ацетируют ЦОГ-1 во всех тканях, включая эндотелиальные клетки, одновременно с уменьшением синтеза тромбоксана A_2 они, по крайней мере, в высоких дозах (в наших исследованиях 20 мг/кг), могут тормозить образование простацилина – природного антиагреганта и вазодилататора, что и приводит к развитию микрососудистой ишемии и артериальной гипертензии.

Следовательно, у животных при введении им АСК и салицилатов металлов развивается брадикардия и различные варианты изменений со стороны МЦР и ЦГ: гиперемия на фоне гипотензии и ишемия, связанная с гипертензией.

Полученные данные подтверждают эффективность новых координационных соединений с двухвалентными металлами и доказывают, что создание таких соединений на основе АСК позволяет не только усилить физиологические эффекты, характерные для АСК, но и получить совершенно новые, отличные от молекулы-предшественницы, необходимые для создания эффективных лекарственных препаратов.

Финансирование / Financing

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-70142) на экспериментальном оборудовании центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации. / The work was carried out with

the financial support of the RFBR grant № 20-33-70142 on the basis of the Center for Collective Use of Scientific Equipment «Experimental Physiology and Biophysics» of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Протокол исследования соответствовал этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных и одобрен Этическим комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (протокол № 3 от 23.03.2021 г.). / The protocol of the study corresponded to the ethical principles and norms of biomedical research involving animals and was approved by the Ethical Committee on Bioethics of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Protocol № 3 of 03.23.2021).

Литература / References

1. Ovadia-Blechman Z, Gritzman A, Shuvi M, Gavish B, Aharonson V, Rabin N. The response of peripheral microcirculation to gravity-induced changes // *Clinical Biomechanics*. 2018;(57):19–25. Doi: 10.1016/j.clinbiomech.2018.06.005.
2. Федорович А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – № 16 (4). – С. 11–26. [Fedorovich AA. Mikrososudistoe ruslo kozhi cheloveka kak obekt issledovaniya // *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikro-cirkuljacija*. 2017;16(4):11–26. (In Russ.)]. Doi:10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26.
3. Holovatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as model of generalized microvascular function // *J. Appl. Physiol.* 2008;(105):370–372. Doi: 10.1152/jappphysiol.00858.2007.
4. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульянов. медико-биол. журн. – 2018. – Т. 4. – С. 8–17. [Radaykina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. Rol' jendotelial'noj disfunkcii v patologii serdechno-sosudistoj sistemy // *Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2018;(4):8–17. (In Russ.)]. Doi: 10.23648/UMBJ.2018.32.22685.
5. Gusev A, Baluda Y, Braga E, Kryukova M, Kiskin M, Chuyan E, Ravaeva M, Cheretaev I, Linert W. Mn(II), Co(II), Ni(II) and Zn salicylates: Synthesis, structure and biological properties studies // *Inorganica Chimica Acta*. 2021:528: Doi: 10.1016/j.ica.2021.120606.
6. Чуюн Е. Н., Миронюк И. С., Черетаев И. В. и др. Физиологические механизмы действия салицилатов на сердечно-сосудистую систему // Рос. физиолог. журн. им. И. М. Сеченова. – 2021. – Т. 107, № 3. – С. 288–311. [Chuyan EN, Mironyuk IS, Cheretaev IV, Ravaeva MY, Grishina TV. Fiziologicheskie mehanizmy dejstvija salicilatov na serdechno-sosudistuju sistemu // *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova*. 2021;107(3):288–311. (In Russ.)]. Doi: 10.31857/S0869813921030055.
7. Holowatz LA, Jennings JD, Lang JA, Kenney WL. Systemic low-dose aspirin and clopidogrel independently attenu-

ate reflex cutaneous vasodilation in middle-aged humans // *J. Appl. Physiol.* 2010;108(6): 1575–1581. Doi:10.1152/jappphysiol.01362.2009.

8. Bulckaen H, Prévost G, Boulanger E, Robitaille G, Roquet V, Gaxatte C, Garçon G, Corman B, Gosset P, Shirali P, Creusy C, Puisieux F. Low-dose aspirin prevents age-related endothelial dysfunction in a mouse model of physiological aging // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2008;294(4):H1562–H1570. Doi:10.1152/ajpheart.00241.2007.

9. Mikhailichenko LA, Tikhomirova IA. Parameters of microcirculation in paired formations after single aspirin administration: laser Doppler flowmetry data // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011;151(1): 16–21. 2011. Doi:10.1007/s10517-011-1249-4.

10. Раваева М. Ю., Чуюн Е. Н., Миронюк И. С. и др. Показатели тканевой микрогемодинамики крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и ее комплексных соединений с металлами // Журн. эвол. биох. физиол. – 2021. – Т. 57, № 1. – С. 71–82. [Ravaeva MYu, Chuyan EN, Mironyuk IS, Cheretaev IV, Grishina TV. Indicators of tissue microhemodynamics in rats exposed to acetylsalicylic acid and metal salicylates // *J. Evol. Biohim. Phys.* 2021;57(1): 71–82. (In Russ.)]. Doi:10.31857/S0044452921010083.

11. Mironyuk IS, Chuyan EN, Ravaeva MY, Cheretaev IV. Changes in Central Hemodynamic Indices in Animals Under Action of Acetylsalicylic Acid and its Complex Compounds with Metals // *European Journal of Clinical Investigation*. 2021;51(1):49–50. Doi:10.1111/eci.13567.

12. 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;(25):166–181.

13. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с. [Habrieв RU. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskix veshhestv. Moscow, Medicina, 2005:832. (In Russ.)].

14. 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. [Kozlov VI, Azizov GA, Gurova OA, Litvin FB. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya v otsenke sostoyaniya i rasstroistv mikrotsirkulyatsii krovi. Moscow, RUDN, 2012:31. (In Russ.)].

15. Крупаткин А. И. Динамический колебательный контур регуляции капиллярной гемодинамики // Физиология человека. – 2007. – Т. 33(5). – С. 93–101 [Krupatkin A.I. Dinamicheskii kolebatel'nyy kontur reguljatsii kapillyarnoi gemodinamiki. Fiziologija cheloveka. 2007; 5(33): 93–101. (In Russ.)].

16. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М.: Медицина, 2005. – 254 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Lazernaja dopplerovskaja floumetrija mikrocirkuljatsii krovi. Moscow, Medicina, 2005:254. (In Russ.)].

17. Humeau A, Koitka A, Abraham P, Saumet J-L, L'Huillier J-P. Time-frequency analysis of laser Doppler flowmetry signals recorded in response to a progressive pressure applied locally on anaesthetized healthy rats // *Phys Med Biol*. 2004;49(5):843–857. Doi: 10.1088/0031-9155/49/5/014.

18. Крупаткин А. И. Оценка объемных параметров общего, нутритивного и шунтового кровотока микрососудистого русла кожи с помощью лазерной доплеровской флоуметрии // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, № 1. – С. 114–119. [Krupatkin AI. Ocenka ob'emnyh parametrov obshhego, nutritivnogo i shuntovogo krovotorka mikrososudistogo rusla kozhi spomoshh'ju lazernoj dopplerovskoj floumetrii // *Fiziologija cheloveka*. 2005;31(1): 114–119. (In Russ.)].

19. Куркин Д. В., Волотова Е. В., Бакулин Д. А. и др. Влияние наркотизации хлоралгидратом на выживаемость животных при перевязке общих сонных артерий // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 1. – С. 23–28. [Kurkin DV, Volotova EV, Bakulin DA, Hanina JuA, Verhuljak DV, Tjurenkov IN. Vlijanie narkotizacii hloralgidratom navyzhivaemost' zhivotnyh pri perevjazke obshhijh sonnyh arterij // *Sovremennye problem y naukii obrazovanija*. 2017;(1):23–28. (In Russ.)].

20. Афонасьева Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Т. 11. – С. 103–104. [Afonas'eva TM. Endothelial dysfunction. Opportunities for early diagnosis // *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2016;(11):103–104. (In Russ.)].

21. Kvandal P, Stefanovska A, Veber M, Kvernmo HD, Kvernmo HD. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines // *Microvascular Research*. 2003;65(3):160–171. Doi: 10.1016/s0026-2862(03)00006-2.

22. Сидоров В. В., Ронкин М. А., Максименко И. М. Физические основы метода лазерной доплеровской флоуметрии и его применение в неврологической практике // *Биомед технологии и радиоэлектроника*. – 2003. – № 12. – С. 26–35. [Sidorov VV, Ronkin MA, Maksimenko IM. Fizicheskie osnovy metoda lazernoj dopplerovskoj floumetrii i ego primenenie v nevrologicheskoj praktike // *Bio-medicinskie tehnologii i radiojelktronika*. 2003;(12):26–35. (In Russ.)].

23. Kouadio AA, Jordana F, Koffi NJ, Le Bars P, Soueidan A. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: a review // *Arch. Oral. Biol*. 2018; (86):58–71. Doi:10.1016/j.archoralbio.2017.11.009.

24. Поленов С. А. Основы микроциркуляции // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2008. – № 1 (25). – С. 5–19. [Polenov SA. Osnovy mikrocirkuljacji // *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2008;1(25):5–19. (In Russ.)].

25. Sierpmann M, Rauh R, Spanos E, Dill O, Mueck H, Mueck-Weymann M. The effects of acetylic salicylic acid on heart rate variability in healthy subjects // *Clin. Autonomic Res*. 2007;17(2):115. Doi:10.1007/s10286-007-0408-1.

26. Schwab JM, Chiang N, Arita M, Serhan CN. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation resolution programmes // *Nature*. 2007;447(7146):869. Doi:10.1038/nature05877.

27. Solheim S, Pettersen AA, Arnesen H, Seljeflot I. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease // *Thromb. Haemost*. 2006;96(5):660. Doi:10.1160/TH06-06-0337.

28. Tauseef M, Sharma KK, Fahim M. Aspirin restores normal baroreflex function in hypercholesterolemic rats by its antioxidative action // *Eur. J. Pharmacol*. 2007;556(1–3):136. Doi: 10.1016/j.ejphar.2006.11.029.

29. Tjonahen E, Oh SF, Siegelman J, Elangovan S, Percarpio KB, Hong S, Arita M., Serhan CN. Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis // *J. Chem. Biol*. 2006;13(11):1193. Doi: 10.1016/j.chembiol.2006.09.011.

30. Shi X, Ding M, Dong Z, Chen F, Ye J, Wang S, Leonard SS, Castranova V, Vallyathan V. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF- κ B activation, and TNF- α production // *Molecular and cellular biochemistry*. 1999;199(1–2):93. Doi:10.1023/a:1006934612368.

Информация об авторах

Чуян Елена Николаевна – д-р биол. наук, профессор, зав. кафедрой физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: elena-chuyan@rambler.ru.

Миронюк Ирина Сергеевна – преподаватель кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: psevdallelizm@mail.ru.

Раваева Марина Юрьевна – канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: ravaevam@yandex.ru.

Гришина Татьяна Владимировна – аспирант кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: tatyanka.grishina.1998@mail.ru.

Черетаев Игорь Владимирович – канд. биол. наук, доцент кафедры физиологии человека и животных и биофизики Института биохимических технологий, экологии и фармации, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: 5612178@ukr.net.

Чернобай Светлана Евгеньевна – старший преподаватель кафедры английской филологии Института иностранной филологии, Таврическая академия (СП), ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, г. Симферополь, e-mail: svetoniya@mail.ru.

Authors information

Chuyan Elena N. – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: elena-chuyan@rambler.ru.

Mironyuk Irina S. – Lecturer of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the V. I. Vernadsky, Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: psevdallelizm@mail.ru.

Ravaeva Marina Yu. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: ravaevam@yandex.ru.

Grishina Tatiana V. – Postgraduate student of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: tatyanka.grishina.1998@mail.ru.

Cheretaev Igor V. – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Human and Animal Physiology and Biophysics of the Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: 5612178@ukr.net.

Chernobai Svetlana E. – Senior Lecturer of the Department of English Philology of the Institute of Foreign Philology, Taurida Academy (SP) of the V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, e-mail: svetoniya@mail.ru.