

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С МЕТАЛЛАМИ

Мироноук И. С., Бирюкова Е. А., Чуян Е. Н., Асанова А. Р.

Кафедра физиологии человека и животных и биофизики, Таврическая академия ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295007, пр-т Вернадского, 4, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Чуян Елена Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии человека и животных и биофизики, Таврической академии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: elena-chuyan@rambler.ru

For correspondence: Elena N. Chuyan, MD, Professor, Department of Human and Animal Physiology and Biophysics, Taurida Academy of Vernadsky CFU, e-mail: elena-chuyan@rambler.ru

Information about authors:

Mironyuk I. S., <https://orcid.org/0000-0003-0851-4148>

Biryukova E. A., <https://orcid.org/0000-0003-4538-5517>

Chuyan E. N., <https://orcid.org/0000-0002-6152-2350>

Asanova A. R., <https://orcid.org/0000-0002-0728-8874>

РЕЗЮМЕ

Исследовано влияние ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ее комплексных соединений с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг на электрокардиографические показатели крыс. Показано, что после введения животным АСК и тестируемых салицилатов во всех исследуемых дозах наблюдалось статистически значимое увеличение длительности комплекса QRS относительно значений этого показателя в контрольной группе животных, наиболее выраженное после введения салицилата кобальта в дозе 20 мг/кг как относительно значений этого показателя в контрольной группе, так и у животных, получавших АСК. Анализ длительности интервала QT также продемонстрировал рост данного показателя у животных всех групп, однако наиболее выраженное после введения салицилата марганца. Установлено, что тестируемые салицилаты обладают не только более выраженными, но зачастую и качественно новыми по сравнению с АСК кардиотропными эффектами.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, салицилаты, электрокардиографические показатели.

CHANGES IN ELECTROCARDIOGRAM PARAMETERS RATS UNDER THE INFLUENCE OF ACETYLSALICYLIC ACID AND ITS COMPLEX COMPOUNDS WITH METALS

Mironyuk I. S., Biryukova E. A., Chuyan E. N., Asanova A. R.

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

SUMMARY

The effect of acetylsalicylic acid (ASA) and its complex compounds with cobalt, zinc, nickel and manganese metals at doses of 5, 10 and 20 mg/kg on the electrocardiographic parameters of rats was studied. It was shown that after administration of ASA and the tested salicylates to animals in all the studied doses, there was a statistically significant increase in the duration of the QRS complex relative to the values of this indicator in the control group of animals, most pronounced after administration of cobalt salicylate at a dose of 20 mg/kg both relative to the values of this indicator in the control group and in animals treated with ASA. The analysis of the duration of the QT interval also showed an increase in this indicator in animals of all groups, but the most pronounced after the introduction of manganese salicylate. It was found that the tested salicylates have not only more pronounced, but often qualitatively new cardiotropic effects compared to ASA.

Key words: acetylsalicylic acid, salicylates, electrocardiographic parameters.

В настоящее время известно, что салицилаты различных металлов обладают выраженными кардиотропными эффектами, что позволяет рассматривать данные соединения в качестве кандидатов в новые фармакологические препараты [1]. В частности, показано, что соединения ацетилсалициловой кислоты (АСК), имеющие в составе металлы –комплексообразователи Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} оказывают выраженный эффект

на показатели центральной и периферической гемодинамики животных. Причем тестируемые салицилаты обладают не только более выраженными, но зачастую и качественно новыми по сравнению с АСК кардиотропными эффектами [2]. Поэтому, учитывая перспективность исследования биологических эффектов комплексных соединений АСК с металлами, актуальным является установление дозовой зависимости

действия салицилатов на сердечно-сосудистую систему (ССС). Вместе с тем в современной литературе мы не обнаружили результатов доклинических исследований прямого влияния салицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} и Mn^{2+} на работу миокарда, в том числе электрокардиографические (ЭКГ) показатели человека и лабораторных животных. При этом метод ЭКГ позволяет получить представление об интегральных характеристиках деятельности ССС и межсистемных механизмах регуляции, в связи с чем остается значимым в экспериментальной физиологии, патофизиологии, клинических и доклинических исследованиях и имеет широкие перспективы как при оценке эффективности различных лекарственных препаратов, так и фармакологической безопасности и кардиотоксичности новосинтезированных химических соединений.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось выявление изменений показателей ЭКГ крыс под влиянием АСК и ее комплексных соединений с металлами кобальта, цинка, никеля и марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проводились на базе Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского на кафедре физиологии человека и животных и биофизики.

В исследовании использовались 160 лабораторных половозрелых крыс-самцов 180-250 грамм линии Вистар («ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово»), прошедших карантин не менее 14 дней. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Все исследования на животных проводили в соответствии с принципами, изложенными в директиве 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых в научных целях.

В ходе эксперимента было проведено исследование биологической эффективности АСК, катионов металлов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} и Mn^{2+} в дозах 5, 10 и 20 мг/кг (чистота не менее 98,0 %; синтезированы на кафедре общей и неорганической химии Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского). Животные были разделены на 16 групп:

1 – контрольная (К) – животным проводили внутривенные инъекции физиологического раствора (NaCl , 0,9 %) объемом 0,2 мл;

2 – 4 – животным данных групп осуществляли внутривенные инъекции АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг соответственно объемом 0,2 мл;

5–7 – группы животных, которым проводили внутривенные инъекции салицилата кобальта в дозах 5, 10 и 20 мг/кг соответственно объемом 0,2 мл;

8 – 10 – животным данных групп проводили внутривенные инъекции салицилата цинка в дозах 5, 10 и 20 мг/кг соответственно объемом 0,2 мл.

11 – 13 – группы животных, которым проводили внутривенные инъекции салицилата никеля в дозах 5, 10 и 20 мг/кг соответственно объемом 0,2 мл;

14 – 16 – животным данных групп проводили внутривенные инъекции салицилата марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг соответственно объемом 0,2 мл.

Параметры ЭКГ у животных всех групп были зарегистрированы во II стандартном отведении на компьютерном полиграфе «Віорас МР-150» («Віорас Systems, Inc.», США) в условиях ингаляционного изофлуранового наркоза, с целью минимизации артефактов, искажающих запись ЭКГ [3]. Для этого, не ранее чем через 20 минут после внутривенного введения АСК и тестируемых салицилатов, животным инвазивно накладывали игольчатые датчики по стандартной схеме (верхние конечности – на предплечьях, нижние конечности – на внутренней стороне бедра) после чего, в течение 5 ± 3 мин регистрировали кривую ЭКГ. Для оценки длительности зубцов ЭКГ у всех животных с помощью программы Acknowledge («Віорас Systems, Inc.», США) вычисляли частоту сердечных сокращений (ЧСС) на участке свободном от артефактов длительностью не менее 60 секунд, после чего проводили усреднение данного участка с последующим расчетом длительности комплекса. В качестве наиболее существенных параметров ЭКГ у крыс выделены комплекс QRS (сек, отражает деполяризацию желудочков) и интервал QT (сек, временной промежуток между началом деполяризации миокарда желудочков и окончанием их реполяризации), которые имеют практическое значение для адекватной интерпретации данных экспериментальных исследований [3].

Согласно данным литературы [4], у наркотизированных животных значения как ЧСС, так и длительности составляющих кардиокомплекса отличаются вариабельностью, что связано с видом применяемой анестезии [4]. Известно, что различные препараты могут привести к вегетативным и сердечным изменениям различной степени [5], однако большинство исследователей отмечает, что к действию анестетика наиболее чувствительным параметром является ЧСС [5; 6].

Таким образом, поскольку параметры ЭКГ и эффекты тестируемых соединений могут су-

щественно отличаться у наркотизированных и ненаркотизированных животных, целесообразно все исследования проводить с обязательным использованием контрольной группы, что и было осуществлено в данном исследовании.

Расчеты, статистическая обработка и графическое оформление полученных в работе данных проводились с использованием программ «Acq Knowledge 4.2 for MP150», Microsoft Excel, StatSoft STATISTICA 8. Достоверность статистических различий между контрольной и экспериментальными группами определяли с помощью критерия Манна-Уитни, а достоверность статистических различий между дозами тестируемых соединений определяли с помощью критерия Дана.

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

$$КЭ = (АС_{мет.} - АСК) / АСК, (1)$$

где $АС_{мет.}$ – показатели ЭКГ, зарегистрированные у животных при введении салицилатов Co^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} (средние значения измерений в каждой экспериментальной группе); АСК – показатели ЭКГ, зарегистрированные у животных при введении АСК (средние значения измерений во 2, 3, 4-ой экспериментальных группах).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе ЭКГ у животных контрольной группы после внутрибрюшинного введения физиологического раствора исследуемые показатели ЭКГ соответствовали нормальным значениям для крыс линии Wistar [3]: ЧСС – $401,84 \pm 4,63$ ударов в минуту, длительность комплекса QRS – $0,04 \pm 0,02$ сек; длительность интервала QT – $0,09 \pm 0,01$ сек., что согласуется с результатами других экспериментальных исследований [7; 8] (рис. 1; рис. 2 – а, б).

Изменение ЧСС у животных под влиянием АСК и салицилатов металлов кобальта, цинка, никеля и марганца.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что введение крысам АСК в дозах 5, 10 и 20 мг/кг приводило к снижению ЧСС на 13,34 % ($p \leq 0,05$), 14,35 % ($p \leq 0,05$) и 16,84 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям данного показателя, зарегистрированного в контрольной группе животных (рис. 1), что согласуется с нашими данными, полученными ранее на ненаркотизированных животных [2].

При введении животным $АСCo^{2+}$ в дозах 5 и 10 мг/кг также было зарегистрировано снижение ЧСС в среднем на 12,26 % ($p \leq 0,05$) по

отношению к контрольным значениям (рис. 1). Наиболее выраженное снижение ЧСС было зарегистрировано при введении $АСCo^{2+}$ в дозе 20 мг/кг – на 25,31 % ($p \leq 0,05$) относительно контрольных значений и на 10,18% ($p \leq 0,05$), относительно значений, зарегистрированных в группе крыс, которым вводили АСК в той же дозе (рис. 1).

Отметим, что при введении лабораторным животным как $АСZn^{2+}$, так и $АСNi^{2+}$ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг наблюдалось однонаправленное снижение ЧСС: в дозе 5 мг/кг – на 9,16 % ($p \leq 0,05$) и на 12,38% ($p \leq 0,05$), 10 мг/кг – на 10,81 % ($p \leq 0,05$) и на 12,89 % ($p \leq 0,05$) и 20 мг/кг на 12,65 % ($p \leq 0,05$) и на 13,41 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных (рис. 1).

Следует отдельно отметить снижение значений ЧСС при введении $АСMn^{2+}$. Так, под влиянием $АСMn^{2+}$ в дозе 5 мг/кг значения ЧСС у исследуемых животных снизились на 21,01 % ($p \leq 0,05$), при этом введение $АСMn^{2+}$ в дозах 10 и 20 мг/кг вызывало максимальное снижение ЧСС у исследуемых животных в среднем на 28,13 % ($p \leq 0,05$) по отношению к контрольным значениям и на 8,85 % ($p \leq 0,05$), на 15,10 % ($p \leq 0,05$) и 14,59 % ($p \leq 0,05$) соответственно по отношению к значениям, зарегистрированным в группе животных, которым вводили АСК в тех же дозах (рис. 1).

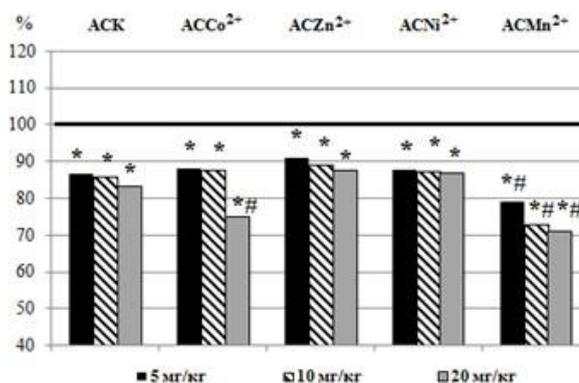


Рис. 1. Изменения частоты сердечных сокращений у крыс при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($АСCo^{2+}$), цинка ($АСZn^{2+}$), никеля ($АСNi^{2+}$) и марганца ($АСMn^{2+}$) в дозах 5, 10, 20 мг/кг относительно значений в контрольной группе животных, принятых за 100 %

Примечание: * – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в контроле; # - уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в группе животных, получавших АСК.

Изменение длительности комплекса QRS на ЭКГ животных под влиянием АСК и салицилатов металлов кобальта, цинка, никеля и марганца.

Введение АСК крысам в дозах 5, 10 и 20 мг/кг приводило к достоверному увеличению длительности комплекса QRS в среднем на 25,00 % ($p \leq 0,001$) по отношению к контрольной группе животных (рис. 2-а).

Аналогично действию АСК при введении животным салицилата кобальта в дозах 5 и 10 мг/кг зарегистрировано увеличение длительности комплекса QRS на 35,00 % ($p \leq 0,05$) и 47,50 % ($p \leq 0,05$) соответственно относительно контрольной группы. При этом максимального увеличения QRS достигал при $ACCo^{2+}$ в дозе 20 мг/кг – на 150% ($p \leq 0,05$) по отношению к значениям, зарегистрированным в контрольной группе животных (рис. 2-а). Следует отметить, что после введения крысам $ACCo^{2+}$ в дозах 10 и 20 мг/кг длительность комплекса QRS была больше на 18,00 % ($p \leq 0,05$) и 100,00 % ($p \leq 0,05$), чем при введении АСК в тех же дозах, что отражено в положительных значениях коэффициента эффективности (рис. 3-а).

Наблюдались и дозовые различия: увеличение длительности комплекса QRS у животных после введения данного соединения в дозе 20 мг/кг было выражено на 8,00 % ($p \leq 0,05$) и 18,00 % ($p \leq 0,05$) больше по сравнению с его значениями после введения животным в дозах 5 и 10 мг/кг (рис. 2-а).

После введения животным салицилата цинка в дозе 5 мг/кг, аналогично с АСК, длительность комплекса QRS увеличилась на 15,00% ($p \leq 0,001$), а в дозе 10 и 20 мг/кг – в среднем на 25,00% ($p \leq 0,001$) соответственно по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных (рис. 2-а). При этом значения показателя QRS достоверно не отличались от таковых в группе животных, получавших инъекции АСК (рис. 2-а), о чем свидетельствует КЭ, близкий к нулю (рис. 3-а).

При введении животным салицилата никеля в дозах 5, 10 и 20 мг/кг зарегистрировано увеличение длительности комплекса QRS в среднем на 48,33% ($p \leq 0,001$) по отношению к значениям этого показателя в контрольной группе животных (рис. 2-а). Нужно отметить, что введение животным $ACNi^{2+}$ в дозах 10 и 20 мг/кг вызвало более выраженное увеличение длительности комплекса QRS в среднем на 20,00% ($p \leq 0,001$) относительно значений этих показателей группы животных, получавших АСК, о чем свидетельствует положительный КЭ (рис. 2-а, 3-а).

Введение салицилата марганца крысам в дозах 5, 10 и 20 мг/кг приводило к достоверному увеличению длительности комплекса QRS на

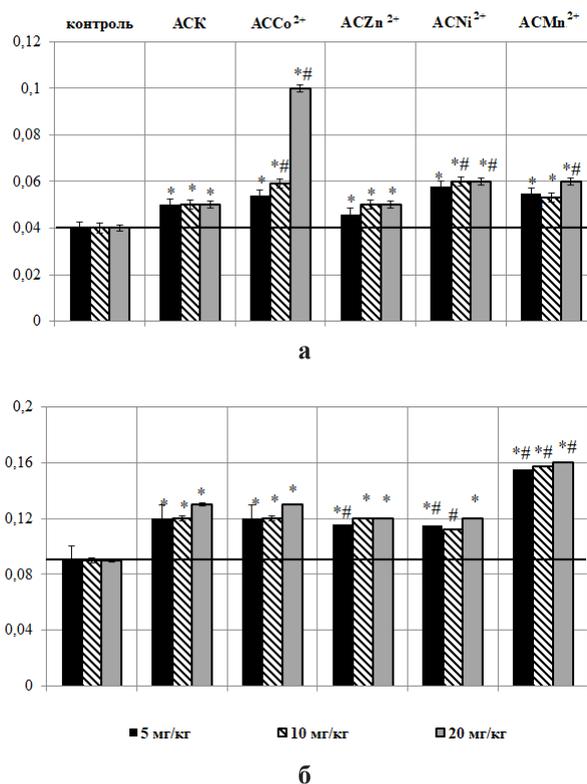


Рис. 2. Изменения длительности комплекса QRS в сек. (а) и интервала QT в сек. (б) на электрокардиограмме животных при введении ацетилсалициловой кислоты (АСК) и салицилатов кобальта ($ACCo^{2+}$), цинка ($ACZn^{2+}$), никеля ($ACNi^{2+}$) и марганца ($ACMn^{2+}$) в дозах 5, 10, 20 мг/кг

Примечание: * – уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно значений показателей в контроле; # - уровень достоверности различий по критерию Манна-Уитни относительно

37,50 % ($p \leq 0,001$), 32,50 % ($p \leq 0,001$) и 50,00 % ($p \leq 0,001$) соответственно по отношению к таковой в контрольной группе животных (рис. 2-а). При этом после введения крысам $ACMn^{2+}$ в дозе 20 мг/кг значения показателя QRS были больше на 20,00 % ($p \leq 0,001$), чем при введении АСК в той же дозе, что отражено в положительных значениях КЭ (рис. 2-а, 3-а).

Изменение длительности интервала QT на ЭКГ животных под влиянием АСК и катионов металлов кобальта, цинка, никеля и марганца.

После введения АСК и салицилата кобальта в дозах 5 и 10 мг/кг значения длительности интервала QT однонаправленно увеличивались в среднем на 33,33% ($p \leq 0,001$), а в дозе в 20 мг/кг – на 44,44% ($p \leq 0,001$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (рис. 2- б).

После введения крысам салицилата цинка в дозе 5 мг/кг также произошло увеличение дли-

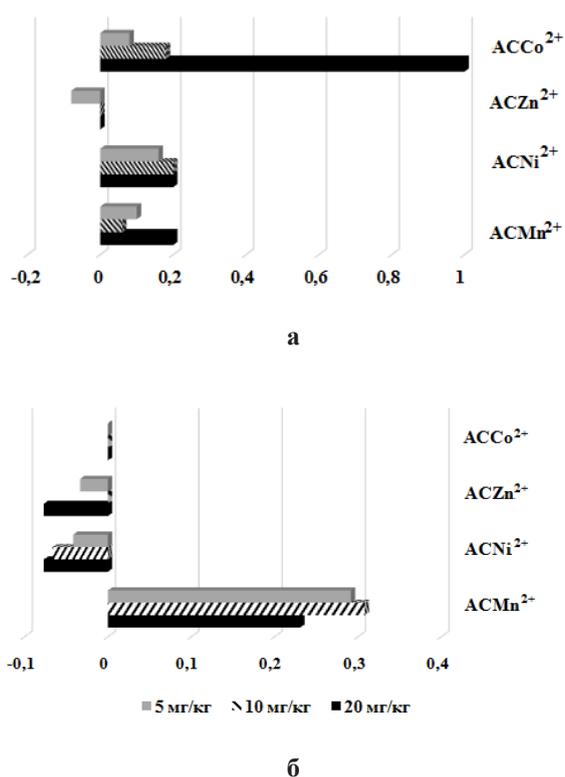


Рис. 3. Коэффициенты эффективности (КЭ) показателей электрокардиограммы: комплекса QRS (а) и интервала QT (б) у животных при введении салицилатов Co²⁺, Zn²⁺, Ni²⁺ и Mn²⁺ в дозах 5, 10 и 20 мг/кг в сравнении со значениями этих показателей у животных при введении АСК в тех же дозах

тельности интервала QT на 28,88% ($p \leq 0,001$), а в дозах 10 и 20 мг/кг в среднем на 33,33 % ($p \leq 0,001$) относительно значений этого показателя в контрольной группе животных (рис. 2-б). Введение животным АСZn²⁺ в дозе 5 мг/кг вызвало уменьшение длительности интервала QT на 8,34% ($p \leq 0,001$) относительно значений этого показателя в группе животных, получавших АСК, о чем свидетельствует отрицательный КЭ (рис. 3-б). Следует отметить, что уменьшение длительности интервала QT при введении АСZn²⁺ в дозе 10 и 20 мг/кг лабораторным животным по отношению к группе АСК не достигало уровня значимости (рис. 2-б).

Салицилат никеля в дозах 5 и 20 мг/кг также вызвал увеличение длительности интервала QT на 27,77% ($p \leq 0,001$) и 33,33 % ($p \leq 0,001$) относительно таковых в контрольной группе животных (см. рис. 2-б). Однако по сравнению со значениями данного показателя в группе животных, получавших АСК, длительности интервала QT у крыс после введения АСNi²⁺ в дозах 5 и 10 мг/кг была меньше на 4,16 % ($p \leq 0,001$) и 6,66 % ($p \leq 0,001$), о чем свидетельствуют отрица-

тельные значения КЭ (рис. 2-б, 3-б). Следует отметить, что уменьшение длительности интервала QT при введении АСNi²⁺ в дозе 20 мг/кг лабораторным животным, аналогично введению АСZn²⁺, не достигало уровня значимости по отношению к группе АСК (рис. 2-б).

Наиболее выраженное увеличение длительности интервала QT на ЭКГ животных наблюдалось при введении салицилата марганца 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 этого показателя в группе животных, получавших АСК, что подтверждается положительным КЭ (рис. 2-б, 3- б).

Таким образом, анализ длительности интервала показал, что после введения крысам АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца во всех исследуемых дозах наблюдалось статистически значимое увеличение длительности интервала QT, наиболее выраженное после введения животным салицилата марганца.

ОБСУЖДЕНИЕ

АСК и тестируемые салицилаты металлов при однократном введении в дозах 5, 10 и 20 мг/кг привели к статистически значимому изменению ЧСС и электрокардиографических показателей у крыс.

Результаты анализа изменения ЧСС свидетельствуют о том, что введение как АСК, так и тестируемых салицилатов двухвалентных металлов приводит к выраженному отрицательно-хронотропному эффекту на сердечный ритм лабораторных животных, при этом максимальный брадикардический эффект зарегистрирован при введении АССо²⁺ и АСMn²⁺ в дозе 20 мг/кг. Как свидетельствуют литературные данные, снижение ЧСС под влиянием АСК и ее соединений с металлами может происходить за счёт блокирования синтеза простагландинов (PGF₂ и PGE₂) клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и увеличения вагусных влияний на сердце [9; 10].

Объективно оценить механизмы развития брадикардии у лабораторных животных под влиянием АСК и ее производных возможно в результате анализа длительности комплекса QRS и интервала QT на ЭКГ.

Анализ продолжительности комплекса QRS, имеющего ведущее значение для оценки функции миокарда и отражающего время и характер распространения деполяризации по миокарду желудочков [8] показал, что, после введения животным АСК и салицилатов кобальта, цинка, никеля и марганца во всех исследуемых дозах наблюдалось статистически значимое увеличе-

ние длительности комплекса QRS относительно значений этого показателя в контрольной группе животных, наиболее выраженное после введения салицилата кобальта в дозе 20 мг/кг, как относительно значений этого показателя в контрольной группе, так и у животных, получавших АСК.

Изменения ЭКГ крыс под действием $АССо^{2+}$, согласно данным литературы, могут свидетельствовать о развитии патологической брадикардии вследствие нарушения проводимости миокарда на уровне желудочков [11]. Наши данные согласуются с экспериментальными, в которых было выявлено, что введение кобальта крысам оказывало значительный кардиогенный эффект, по своему действию схожий с гипоксией миокарда [11]. При этом кардиотоксический эффект двухвалентных солей кобальта возникает в основном вследствие накопления катиона $Со^{2+}$ внутри клеток миокарда [12]. Возможно, одним из кардиотоксических эффектов $Со^{2+}$ является нарушение фундаментальных процессов метаболизма энергии в митохондриях, которые не могут поддерживать адекватный уровень сократительных функций кардиомиоцитов, что влияет как на систолу, так и на диастолу [13].

Следует обратить внимание на то, что кардиотоксический эффект салицилата $Со^{2+}$ выявлен только в дозе 20 мг/кг, которая, как показали наши исследования острой токсичности тестируемых соединений, приближается к ЛД₅₀, равной 30 мг/кг, при которой наблюдалась первая смертность животных [2]. По мнению некоторых авторов, существуют пороговые дозы поступления кобальта в организм, превышение которых приводит к возникновению токсического эффекта [14]. Действительно, патоморфологические и экспериментальные исследования показали, что $Со^{2+}$ может вызвать дозозависимые структурные расстройства в тканях миокарда, который характеризуется высокой интенсивностью его метаболизма и считается мишенью его токсических эффектов [15], вплоть до некротических изменений в сердце [16]. Результаты исследований *in vitro*, проведенных на культурах кардиомиоцитов, помогли установить, что двухлористый кобальт стимулирует окислительный стресс и апоптоз в дозозависимой манере [17].

Таким образом, прямые токсические эффекты минеральных солей $Со^{2+}$, особенно в больших дозах считаются исключительно негативным фактором, однако, если $Со^{2+}$ поступает в организм в малых дозах, не превышающих пороговые уровни, то помимо негативных реакций, мы можем наблюдать физиологические эффекты, которые потенциально могут быть применены в практической медицине [18, 19].

Наиболее интересными, по нашему мнению, оказались данные анализа длительности интервала QT (электрическая систола сердца), который отражает сумму процессов деполяризации и последующей реполяризации миокарда желудочков. Из данных литературы известно, что длительность интервала QT не является постоянной величиной и носит нелинейный обратно пропорциональный характер изменению ЧСС [20]. При этом в литературе подробно описано удлинение интервала QT с последующим развитием брадикардии под действием разных лекарственных препаратов [20]. Механизмом этого явления считают пролонгирование фазы реполяризации, которая индуцирует ранние постдеполяризации и пространственную дисперсию рефрактерности [20]. Кроме того, удлинение QT является прогностическим критерием для определения в доклинических исследованиях кардиотоксичности лекарственных препаратов, связанной с развитием патологических аритмий [21] вследствие нарушения работы ионных каналов и изменения скорости выхода ионов калия из клеток миокарда [22].

Полученные нами данные об удлинении интервала QT у лабораторных животных на 20–30 % под влиянием $АССо^{2+}$, $АСZn^{2+}$, $АСNi^{2+}$ могут быть обусловлены отрицательным хронотропным действием данных веществ. Однако выраженное увеличение длительности QT более чем на 70 % под влиянием салицилата марганца в дозах 5, 10 и 20 мг/кг может быть признаком нарушения проводимости на уровне дистального отдела миокарда у тестируемых групп животных.

Экспериментальные данные согласуются с литературными, в которых показано, что введение $АСMn^{2+}$ в дозах от 0,5 до 5 мг/кг приводит к увеличению интервала QT и комплекса QRS в ЭКГ мелких лабораторных животных [23], при хронической марганцевой интоксикации наблюдается частое (в среднем в два раза чаще, чем в контроле) поражение проводящей системы сердца в сочетании с тенденцией к брадикардии [23]. Кроме того, введение марганца напрямую влияет на баланс эритроцитов в миокарде, что может играть важную роль в нарушении его сократительной функции [24]. При этом отметим, что выраженное удлинение интервала QT у крыс под влиянием однократного введения салицилата марганца во всех исследуемых дозах, согласно литературным данным [20], может быть обусловлено замедлением асинхронной реполяризации желудочков миокарда, что, следовательно, обуславливает его электрическую нестабильность и является в последующем причиной развития аритмий у исследуемых животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, АСК и тестируемые салицилаты металлов при однократном введении в дозах 5, 10 и 20 мг/кг привели к изменению электрокардиографических показателей у крыс. Установлено, что тестируемые салицилаты обладают не только более выраженными, но зачастую и качественно новыми по сравнению с АСК кардиотропными эффектами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sokolik J., Tumova I., Vlahova M. Anti-inflammatory activities of copper (II) and zinc (II) 3,6-dimethylsalicylates and their equimolar mixture. *Acta Facult. Farm. Univ. comeniana*. 2006;53(1):224-228.

2. Чуян Е. Н., Миронюк И. С., Раваева М. Ю., Черетаев И. В., Гришина Т. В. Показатели кардиореспираторной системы крыс при действии ацетилсалициловой кислоты и её комплексных соединений с металлами. Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2020;6(2):267-280. doi:10.37279/2413-1725-2020-6-2-267-280.

3. Западнюк И. П., Захария Е. А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа. Головное изд-во. 1983:383.

4. Курьянова Е. В. Влияние наркоза и рефлекторной стимуляции симпатoadренальной и парасимпатической систем на вариабельность сердечного ритма крыс. *Естественные науки. Журнал фундаментальных и прикладных исследований*. 2011;2(35):140-148.

5. Zhao Y., Zhou C., Liu J. The quaternary lidocaine derivative QX-314 produces long-lasting intravenous regional anesthesia in rats. *PLoS One*. 2014;9(6):34-41. doi:10.1371/journal.pone.0099704.

6. Albrecht M., Henke J., Tacke S., Markert M., Guth B. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC Veterinary Research*. 2014;198(10):95-103. doi:10.1186/s12917-014-0198-3.

7. Gui L., Bao, Jia Y., Qin X., Cheng Z., Zhu J., Chen Q. Ventricular tachy arrhythmias in rats with acute myocardial infarction involves activation of small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:118-130. doi: 10.1152/ajpheart.00820.2011.

8. Carll A., Lust R., Hazari M., Perez C.M., Krantz Q.T. Whole and particle-free diesel exhausts differentially affect cardiac electrophysiology, blood pressure, and autonomic balance in heart failure-prone rats. *Toxicological sciences*. 2012;128(2):490-499. doi:10.1093/toxsci/kfs162.

9. Chan F. K., Chung S. C. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taken low dose aspirin or naproxen. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:967-973. doi:10.1056/nejm200103293441304.

10. Lai K. C., Lam S. K. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long term low dose aspirin use. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:2033-2038. doi:10.1056/NEJMoa012877

11. Доломатов С. И., Сатаева Т. П., Жуков В. В. Современные аспекты регуляторных, патофизиологических и токсических эффектов, вызываемых ионами кобальта при оральном поступлении в организм человека. Анализ риска здоровью. 2019;3:161-174. doi: 10.21668/health.risk/2019.3.19.

12. Ryuko S., Ma Y., Ma N., Sakaue M., Kuno T. Genome-wide screen reveals novel mechanisms for regulating cobalt uptake and detoxification in fission yeast. *Mol. Genet. Genomics*. 2012;287(8):651-662. doi:10.1007/s00438-012-0705-9.

13. Hantson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. *Clin. Toxicol.* 2019;57(1):1-9. doi: 10.1080/15563650.2018.1497172

14. Catalani S., Leone R., Rizzetti M. C., Padovani A., Apostoli P. The Role of Albumin in Human Toxicology of Cobalt: Contribution from a Clinical Case. *ISRN Hematology*. 2011;6. Article ID 690620. doi: 10.5402/2011/690620.

15. Liu Y., Xu H., Liu F., Tao R., Yin J. Effects of serum cobalt ion concentration on the liver, kidney and heart in mice. *Orthopaedic Surgery*. 2010;2(2):134-140. doi:10.1111/j.1757-7861.2010.00076.x.

16. Akinrinde A. S., Oyagbemi A. A., Omobowale T. O., Asenuga E. R., Ajibade T. O. Alterations in blood pressure, anti-oxidant status and caspase 8 expression in cobalt chloride-induced cardio-renal dysfunction are reversed by *Ocimum gratissimum* and gallic acid in Wistar rats. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 2016;36:27-37. doi: 10.1016/j.jtmb.2016.03.015.

17. He X., Gan L. Zhang B. CoCl₂ induces apoptosis via a ROS-dependent path way and Drp1-mediated mitochondria fission in period on talligament stem cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2018; 315(3): 389-397. doi:10.1152/ajpcell.00248.2017.

18. Shrivastava K., Ram M. S., Bansal A., Singh S. S., Ilavazhagan G. Cobalt supplementation

promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to hypobarichypoxia in rat brain. *High. Alt. Med. Biol.* 2008;9(1):63-75. doi: 10.1089/ham.2008.1046/

19. Jeon E. S., Shin J. H., Hwang S. J., Moon G. J., Bang O. Y., Kim H. H. Cobalt chloride induces neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells through up regulation of mi-croRNA-124a. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;444(4):581-587. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.114.

20. Воробьев Л. В. ЭКГ-анализ интервала Q-T с позиции физиологичности сердечных сокращений. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2019;1:10-15. doi:10.17513/srms.1059.

21. Lionte C., Bologna C., Sorodoc L. Toxic and Drug Induced Changes of the Electrocardiogram. In: Millis RM, editors. *Advances in Electrocardiograms-Clinical Applications.* Shanghai: Intech. 2012:271-296. doi:10.5772/22891.

22. Braam S., Tertoolen A., Stolpe T., Meyer R., Passier C., Mummery P. Prediction of drug induced cardiotoxicity using human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Res.* 2010;4:107-116. doi: 10.1016/j.scr.2009.11.004.

23. Charash B., Placek E., Sos T. A., Kligfield P. Dose-related effects of manganese on the canine electrocardiogram. *Journal of electrocardiology.* 1982;15(2):149-152. doi: 10.1016/s0022-0736(82)80009-5

24. Волобуева Е. Е., Пимонова С. А., Булычева О. С. Токсические свойства марганца. *Успехи современного естествознания.* 2014;6:87-97.

REFERENCES

1. Sokolik J., Tumova I., Blahova M. Anti-inflammatory activities of copper (II) and zinc (II) 3,6-dimethylsalicylates and their equimolar mixture. *Acta Facult. Farm. Univ. comenianae.* 2006;53(1):224-228.

2. Chuyan E. N., Mironyuk I. S., Ravaeva M. Yu., Cheretaev I. V., Grishina T. V. Indicators of the rat cardiorespiratory system under the action of acetylsalicylic acid and its complex compounds with metals. *Scient. notes of the Crimean Feder. Univer. after V.I. Vernadsky. Biology. Chemistry.* 2020;6(2):267-280. doi:10.37279/2413-1725-2020-6-2-267-280. (In Russ).

3. Zapadnyuk I. P., Zakhariya E. A. Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment. 3rd ed., reprint. and add. Kiev: Vishcha school. Head publishing house. 1983:383. (In Russ).

4. Kuriyanova E. V. Effect of narcosis and reflectoring stimulation of sympathetic and parasympathetic systems on the heart variability at rats. 2011;2(35):140-148. (In Russ).

5. Zhao Y., Zhou C., Liu J. et al. The quaternary lidocaine derivative QX-314 produces long-

lasting intravenous regional anesthesia in rats. *PLoS One.* 2014;9(6):34-41. doi: 10.1371/journal.pone.0099704.

6. Albrecht M., Henke J., Tacke S., Markert M., Guth B. Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats. *BMC Veterinary Research.* 2014;198(10):95-103. doi: 10.1186/s12917-014-0198-3.

7. Gui L., Bao, Jia Y., Qin X., Cheng Z., Zhu J., Chen Q. Ventricular tachyarrhythmias in rats with acute myocardial infarction involves activation of small-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304:118-130. doi: 10.1152/ajpheart.00820.2011.

8. Carll A., Lust R., Hazari M., Perez C.M., Krantz Q.T. Whole and particle-free diesel exhausts differentially affect cardiac electrophysiology, blood pressure, and autonomic balance in heart failure-prone rats. *Toxicological sciences.* 2012;128(2): 490-499. doi: 10.1093/toxsci/kfs162.

9. Chan F. K., Chung S. C. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with *Helicobacter pylori* infection who are taken low dose aspirin or naproxen. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:967-973. doi: 10.1056/nejm200103293441304.

10. Lai K. C., Lam S. K. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long term low dose aspirin use. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:2033-2038. doi:10.1056/NEJMoa012877.

11. Dolomatov S. I., Sataeva T. P., Zukow V. Modern aspects of regulatory, pathophysiological and toxic effects of cobalt ions during oral intake in the human body. *Health Risk Analysis,* 2019;3:161-174. doi: 10.21668/health.risk/2019.3.19.eng. (In Russ).

12. Ryuko S., Ma Y., Ma N., Sakae M., Kuno T. Genome-wide screen reveals novel mechanisms for regulating cobalt uptake and detoxification in fission yeast. *Mol. Genet. Genomics.* 2012;287(8):651-662. doi: 10.1007/s00438-012-0705-9.

13. Hantson P. Mechanisms of toxic cardiomyopathy. *Clin. Toxicol.* 2019;57(1):1-9. doi: 10.1080/15563650.2018.1497172.

14. Catalani S., Leone R., Rizzetti M.C., Padovani A., Apostoli P. The Role of Albumin in Human Toxicology of Cobalt: Contribution from a Clinical Case. *ISRN Hematology.* 2011. Article ID 690620:6. doi: 10.5402/2011/690620.

15. Liu Y., Xu H., Liu F., Tao R., Yin J. Effects of serum cobalt ion concentration on the liver, kidney and heart in mice. *Orthopaedic Surgery.* 2010;2(2):134-140. doi: 10.1111/j.1757-7861.2010.00076.x.

16. Akinrinde A. S., Oyagbemi A. A., Omobowale T. O., Asenuga E. R., Ajibade T. O.

Alterations in blood pressure, anti-oxidant status and caspase 8 expression in cobalt chloride-induced cardio-renal dysfunction are reversed by Ocimum gratissimum and gallic acid in Wistar rats. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2016;36: 27-37. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.03.015.

1. He X., Gan L., Zhang B. et al. CoCl₂ induces apoptosis via a ROS-dependent pathway and Drp1-mediated mitochondria fission in period on talligament stem cells. *Physiol. Cell. Physiol.* 2018; 315(3): C389-C397. doi: 10.1152/ajpcell.00248.2017.

2. Shrivastava K., Ram M.S., Bansal A., Singh S.S., Ilavazhagan G. Cobalt supplementation promotes hypoxic tolerance and facilitates acclimatization to hypobarichypoxia in rat brain. *High. Alt. Med. Biol.* 2008; 9(1):63-75. doi: 10.1089/ham.2008.1046.

3. Jeon E. S., Shin J. H., Hwang S. J., Moon G. J., Bang O. Y. , Kim H. H. Cobalt chloride induces neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells through up regulation of mi-croRNA-124a. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014; 444 (4): 581-587. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.01.114.

4. Vorobyev L. V. ECG analysis of the Q-T interval from the standpoint of the physiology of heart contractions. Scientific review. *Medical sciences.* 2019;1:10-15. doi:10.17513/srms.1059. (In Russ).

5. Lionte C., Bologa C., Sorodoc L. Toxic and Drug Induced Changes of the Electrocardiogram. In: Millis RM, editors. *Advances in Electrocardiograms-Clinical Applications.* Shanghai: Intech. 2012:271-296. doi:10.5772/22891.

6. Braam S., Tertoolen A. Stolpe T. Meyer R. Passier C. Mummery Prediction of drug induced cardiotoxicity using human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes. *Stem Cell Res.* 2010;4:107-116. doi: 10.1016/j.scr.2009.11.004.

7. Charash B., Placek E., Sos T. A., Kligfield P. Dose-related effects of manganese on the canine electrocardiogram. *Journal of electrocardiology.* 1982;15(2):149-152. doi:10.1016/s0022-0736(82)80009-5.

8. Volobueva E. E., Pimonova S. A., Bulycheva O. S. Toxic properties of manganese. The successes of modern natural science. 2014;6:87-97. (In Russ).

