

УДК 615.212.3:591.044:591.181:611.81:612.822:612.829

НЕЙРОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ САЛИЦИЛАТОВ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

*Чертаев И. В., Хусаинов Д. Р., Коренюк И. И., Чуян Е. Н., Раваева М. Ю.,
Шульгин В. Ф., Гусев А. Н.*

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: chertaev86@yandex.ru*

В обзоре обобщены современные литературные данные и результаты собственных исследований о физиологических механизмах нейротропных эффектов салицилатов, многие из которых используются в качестве нестероидных противовоспалительных средств. На примере салициловой и ацетилсалициловой кислот и их производных показано, что салицилаты в различных концентрациях оказывают влияние на электрические потенциалы нейронов моллюсков и млекопитающих, процессы синаптической передачи. Эффекты салицилатов существенно изменяются и модифицируются в условиях введения в состав молекулы различных щелочных металлов (натрий) и металл-комплексобразователей (кобальт, цинк). В реализации нейротропных эффектов салицилатов задействованы различные механизмы управления функциональным состоянием нервной клетки: ионные, нейромедиаторные и сигнальные.

Ключевые слова: нейротропные эффекты, салицилаты, физиологические механизмы.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенной проблемой у людей современного общества являются патологии, связанные с функционированием различных элементов нервной системы, болевые синдромы [1, 2], что предопределяет необходимость поиска новых эффективных нейротропных веществ и изучения механизма их действия.

Кандидатами на роль таких относительно безопасных средств по сравнению с традиционными нейротропными средствами могут быть представители ненаркотических анальгетиков – салицилаты [3]. Например, достаточно давно было обнаружено, что аспирин способен оказывать угнетающий эффект на нейроны ЦНС, который не является хорошо выраженным, но данный препарат крайне эффективен как средство профилактики депрессий и стресса [3]. В дальнейшем сведения о нейротропных эффектах салицилатов и их физиологических механизмах существенно расширились.

Цель данного обзора – обобщить современные литературные данные о нейротропных эффектах салицилатов и результаты собственных исследований и исследований коллег, проводившихся по данной тематике в течение более 15 лет на кафедре физиологии человека и животных и биофизики Таврической академии в

лаборатории визуализированного пЭтч-клампа (до 2015 г. в лаборатории исследования нейронной активности).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Нейротропные эффекты салициловой и ацетилсалициловой кислот.

В ряде работ [4–14] показано, что салициловая и ацетилсалициловая кислоты существенно изменяют электрические потенциалы нейронов ППа1 и ППа2, а также неидентифицированных клеток висцерального и правого париетального ганглиев моллюска *Helix albescens Rossm.*, принадлежащего к роду *Helix*, представители которого широко используется в физиологических экспериментах при фармакологическом скрининге воздействия различных химических веществ [15, 16] Пороговая концентрация салициловой кислоты, при которой проявляются изменения параметров электрической активности нейронов, составляет 10^{-4} моль/л, а ацетилсалициловой кислоты – $5 \cdot 10^{-6}$ моль/л. Салициловая кислота в концентрации 10^{-3} моль/л угнетает, а в концентрации 10^{-2} моль/л обратимо подавляет импульсную активность нейронов на фоне глубокой гиперполяризации мембраны [5–8, 10, 11].

Аналогичные эффекты были выявлены и в отношении ацетилсалициловой кислоты [9, 11–14]. В данных работах было показано, что ацетилсалициловая кислота в концентрациях $5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л неселективно угнетает показатели электрических потенциалов нейронов ППа 1 и ППа2 и неидентифицированных клеток висцерального и правого париетального ганглиев моллюска *Helix albescens Rossm*, а в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л прекращает генерацию ими импульсов, оказывая токсическое действие. Эффекты всех этих концентраций были обратимы. Изменения скоростей нарастания суммарных трансмембранных ионных токов свидетельствуют о том, что механизм угнетающих эффектов концентраций $5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л ацетилсалициловой кислоты на нейроны обусловлен уменьшением проницаемости их мембран для Na^+ и увеличением (в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) или уменьшением (в концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л) – для K^+ . Замедление ионных токов, обеспечивающих генерацию потенциала действия (ПД) обуславливает токсическое действие ацетилсалициловой кислоты в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

В работах [6, 9–14] были высказаны аргументы в пользу того, что обнаруженные на моллюсках *Helix albescens Rossm.* нейротропные эффекты салициловой и ацетилсалициловой кислот обусловлены нарушением функционирования каналов выходящего калиевого и входящего хлорного тока, угнетением биосинтеза АТФ. Не исключено и блокирующее действие этих кислот на кальциевые каналы входящего тока [9–14].

Выяснено также, что салициловая и ацетилсалициловая кислоты замедляют синаптическую передачу в центральной нервной системе (ЦНС) моллюска *Helix albescens Rossm.* [7, 8, 13]. Следует отметить, что в работах [17, 18] в экспериментах на переживающих срезах гиппокампа новорождённых крысят (возраст 4–8 дней) на нейронах СА3 области методом «whole cell» пЭтч-кламп регистрации показано, что аспирин оказывает активационное и синхронизирующее действие на спонтанные ГАМК-обусловленные сетевые ответы: в концентрации 10^{-3} моль/л он увеличивает амплитуду и снижает длительность этих ответов, а в концентрации 10^{-2} моль/л –

значительно увеличивает их частоту и снижает амплитуду и длительность. Это исследование позволило подтвердить на млекопитающих ранее высказанную в экспериментах на моллюсках гипотезу об участии входящего хлорного тока в механизме угнетающего нейротропного эффекта ацетилсалициловой кислоты и показало универсальность механизмов действия данного вещества в отношении нейронов ЦНС как позвоночных, так и беспозвоночных животных.

Более подробно нейротропные эффекты этих кислот и их физиологические механизмы в зависимости от применяемой концентрации показаны в табл.

Таблица
Физиологические механизмы нейротропного действия салицилатов, обнаруженные в экспериментах на моллюсках *Helix albescens* Rossm. [4–14]

Вещество	Концентрация, моль/л	Эффект	Механизм
Салициловая кислота	10^{-3}	Увеличение длительности ПД и следовой гиперполяризации	Замедление ионных токов, обеспечивающих соответствующие процессы, угнетение синтеза АТФ
	10^{-2}	Гиперполяризация и полное угнетение импульсной активности	Угнетение ионных токов, обеспечивающих генерацию ПД, усиление входящих хлорных и выходящих калиевых токов, угнетение синтеза АТФ
Салицилат кобальта	10^{-3}	Активационно-модулирующий: возникновение или усиление осцилляций МП, наведение или усиление пачечного ритма генерации ПД. При сохранении мономодального ритма – увеличение ЧГИ	Стимуляция системы синтеза циклических нуклеотидов – цАМФ и цГМФ
	10^{-2}	Деполаризация, существенное снижение амплитуды ПД и увеличение его длительности	Активация метаботропного входящего натриевого тока, стимуляция синтеза цАМФ. Замедление ионных токов, обеспечивающих генерацию ПД

Продолжение таблицы

Салицилат цинка	10^{-3}	Активационно-модулирующий: возникновение или усиление осцилляций МП, наведение или усиление пачечного ритма генерации ПД. При сохранении мономодального ритма – увеличение ЧГИ	Стимуляция системы синтеза циклических нуклеотидов – цАМФ и цГМФ
	10^{-2}	Деполяризация, существенное снижение амплитуды ПД и увеличение его длительности	Активация метаболического входящего натриевого тока, стимуляция синтеза цАМФ. Замедление ионных токов, обеспечивающих генерацию ПД
		Активационно-модулирующий: возникновение или усиление осцилляций МП, наведение или усиление пачечного ритма генерации ПД. При сохранении мономодального ритма – увеличение ЧГИ	Стимуляция системы синтеза циклических нуклеотидов – цАМФ и цГМФ
Ацетил-салициловая кислота	$5 \cdot 10^{-5}$	Обратимое угнетение показателей ПД нейронов	Уменьшение скорости нарастания входящих трансмембранных ионных токов (снижается проницаемость мембраны для Na^+) и увеличение скорости нарастания выходящих трансмембранных ионных токов (увеличивается проницаемость мембраны для K^+)
	$5 \cdot 10^{-4}$		Уменьшение скорости нарастания входящих и выходящих трансмембранных ионных токов (снижается проницаемость мембраны для Na^+ и K^+)
	$5 \cdot 10^{-3}$	Обратимое прекращение генерации ПД	Замедление ионных токов, обеспечивающих генерацию ПД

Продолжение таблицы

Ацетилсалицилат кобальта, ацетилсалицилат цинка	$5 \cdot 10^{-5}$	Обратимое активационно-модулирующее действие на параметры ПД; возникновение или усиление осцилляций МП, наведение или усиление пачечного ритма генерации ПД. При сохранении мономодального ритма – увеличение ЧГИ.	Увеличение скорости нарастания входящих трансмембранных ионных токов (увеличивается проницаемость мембраны для Na^+) и снижение скорости нарастания выходящих трансмембранных ионных токов (снижается проницаемость мембраны для K^+)
	$5 \cdot 10^{-4}$	Инициация генерации импульсной активности у фоновонеактивных нейронов ($5 \cdot 10^{-3}$ моль/л)	Увеличение скорости нарастания входящих и выходящих трансмембранных ионных токов (увеличение проницаемости мембраны для Na^+ и K^+)
	$5 \cdot 10^{-3}$		Снижение скорости нарастания входящих трансмембранных ионных токов (снижается проницаемость мембраны для Na^+) и увеличение скорости нарастания выходящих трансмембранных ионных токов (увеличивается проницаемость мембраны для K^+)

Примечание: ПД – потенциал действия, МП – мембранный потенциал, ЧГИ – частота генерации импульсов, цАМФ – циклический аденозинмонофосфат, цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат.

В работе [19] показано, что нейротропное действие ацетилсалициловой кислоты реализуется и в диапазоне сверхмалых концентраций (10^{-12} , 10^{-14} и 10^{-17} моль/л), что проявлялось в смене мономодальной ритмической активности нейронов медленной пачечной активностью. При этом достоверно снижались амплитуда, частота и длительность ПД, а также скорость нарастания трансмембранных ионных токов на фоне гиперполяризации мембранного потенциала (МП). Обнаруженные эффекты ацетилсалициловой кислоты в сверхмалых концентрациях повторяли эффекты более высоких концентраций (10^{-2} , 10^{-3} и 10^{-4} моль/л), однако их угнетающий эффект был менее выражен на фоне модулирующего действия ацетилсалициловой кислоты. После отмывания у

нейронов восстанавливались фоновые показатели электрической активности, при этом в сверхмалых концентрациях ацетилсалициловая кислота обладала менее выраженной токсичностью по сравнению с диапазоном концентраций от 10^{-5} до 10^{-2} моль/л.

Особый интерес представляет изучение роли ацетилсалициловой кислоты и её производных в качестве противоэпилептического средства. Это связано с тем, что угнетающие мембранотропные эффекты этого вещества (в том числе замедляющее действие на трансинаптическую передачу), а также ряд других общеизвестных свойств этой кислоты (противовоспалительное, ингибирование внутриклеточного синтеза АТФ) удовлетворяют основным критериям противосудорожных средств, которые используются в фармакологической практике [20–22]. Кроме того, есть сведения [23], что салициловая и ацетилсалициловая кислоты проявляют церебропротекторные и антиоксидантные свойства, которые основаны на связывании с сульфгидрильными группами мембранных белков и предотвращении перекисного окисления липидов и апоптоза клеток, вызванного свободнорадикальным повреждением их лизосом. Известно, что патологические процессы перекисного окисления и саморазрушения клеток сопровождают ряд заболеваний нервной системы [24], в том числе и ишемию головного мозга, эпилепсию [21].

В работе [25] на переживающих срезах головного мозга крыс в модели гипоксии *in vitro* было показано, что салициловая и ацетилсалициловая кислоты снижают окислительный стресс и активность индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). При этом салициловая кислота обладала более мощным антиоксидантным действием, поэтому был сделан вывод, что салициловая кислота как продукт распада играет важную роль в цитопротекторном эффекте в тканях головного мозга крыс после введения ацетилсалициловой кислоты.

Таким образом, на нейронах моллюсков и млекопитающих показано, салициловая и ацетилсалициловая кислоты обладают преимущественно угнетающими, тормозными нейротропными эффектами, механизм действия которых зависит от влияния на функционирование ионных, синаптических и сигнальных процессов, протекающих в нейронах моллюсков и млекопитающих.

Нейротропные эффекты солей ацетилсалициловой и салициловой кислот с щелочными металлами и металлами-комплексообразователями.

Важным направлением современной биоорганической и фармацевтической химии, биомедицины является создание новых лекарственных форм и средств на основе ацетилсалициловой кислоты, лишённых её отрицательных побочных эффектов [26, 27]. Ведущую роль в этом направлении играют новые производные ацетилсалициловой и салициловой кислот, которые были получены на основе их соединений и комплексов с различными биологически активными молекулами и металлами [26].

Известно, что салицилат натрия, имеющий в составе молекулы щелочной метал натрий, применяется в медицинской практике как анальгетик при хронической боли, в зависимости от используемой дозы блокирует либо ослабляет частоту импульсной активности термочувствительных нейронов преоптической и передней

областей гипоталамуса, вызванную пирогенами [28]. Существуют также сведения, что в мозге крыс он ослабляет тормозные постсинаптические токи пирамидных нейронов слуховой коры и селективно изменяет спонтанную импульсную активность нейронов медиального коленчатого тела [29], модулирует нейронную активность в первичной слуховой коре кошек [30]. На культуре нейронов задних рогов спинного мозга было обнаружено, что салицилат натрия при совместной аппликации с ГАМК обратимо ослабляет их ответ на возбуждение ГАМК-А рецепторов [31]. Есть сведения, что это вещество значительно повышало возбуждение нейронов CA1 области гиппокампа крыс за счет снижения ингибирующей ГАМК-ергической передачи [32]. Кроме того, салицилат натрия может активировать серотонинергические нейроны дорзального ядра шва и может повышать уровень серотонина в нижней части четверохолмия и в слуховой коре грызунов. В исследованиях нейронной активности и ГАМК-ергической тормозной передачи на переживающих срезах дорзального ядра шва крыс методом пэтч-кламп регистрации в парадигме «whole cell» показано [33], что гиперполяризация МП, вызванная салицилатом натрия, приводила к увеличению входного сопротивления и потенциал-вызванной пачечной активности ГАМК-ергических нейронов в отличие от серотонинергических нейронов. Кроме того, салицилат натрия уменьшал ГАМК-обусловленные спонтанные и миниатюрные тормозные постсинаптические токи серотонинергических нейронов.

Салицилаты кобальта и цинка, имеющие в составе молекул металлы-комплексообразователи, оказывают активационно-модулирующее действие на электрическую активность нейронов моллюска *Helix albescens Rossm.*, увеличивая частоту их импульсации в концентрациях 10^{-3} и 10^{-2} моль/л (табл.) [5, 6, 8, 10–12]. Оказалось, что в концентрации 10^{-3} моль/л они инициируют импульсную активность у молчащих нейронов и изолированных клеток ППа1, вызывая у некоторых нейронов колебания МП и генерацию пачечного ритма. Было выяснено [5, 6, 8, 10–12], что салицилаты кобальта и цинка можно использовать в качестве экзогенных функциональных аналогов инициирующего фактора и механизм их влияния опосредуется через систему циклических нуклеотидов. Более подробно механизмы этих соединений в различных концентрациях представлены в табл.

Ацетилсалицилаты кобальта и цинка в концентрациях $5 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-4}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л оказывают обратимое активационно-модулирующее влияние на параметры электрических потенциалов различных нейронов моллюска *Helix albescens Rossm.* (неидентифицированные нейроны правого парietального и висцерального ганглия, нейроны ППа1 и ППа2) моллюсков и вызывают появление импульсной активности у фоновонеактивных нервных клеток [9, 11–14, 34, 35]. При этом выяснено, что такие эффекты связаны с увеличением ($5 \cdot 10^{-5}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л) или снижением ($5 \cdot 10^{-3}$ моль/л) проницаемости плазматических мембран нейронов для Na^+ , а также снижением ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л) или увеличением ($5 \cdot 10^{-4}$ и $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л) проницаемости мембран для K^+ [9, 11–14, 34, 35], однако они не зависят от Ca^{2+} [9, 11–14]. Кроме того, салицилат кобальта, ацетилсалицилат кобальта, салицилат цинка и ацетилсалицилат цинка в концентрации 10^{-3} М облегчает трансинаптическую передачу между нейронами, а в концентрации 10^{-2} моль/л –

полностью и необратимо её блокирует [7, 8, 13]. Более подробно механизмы действия ацетилсалицилата кобальта и ацетилсалицилата цинка в различных концентрациях на нейроны моллюсков представлены в табл.

Подобный активационно-модулирующий эффект на импульсную активность нейронов улитки ацетилсалицилаты кобальта и цинка оказывали и в диапазоне сверхмалых концентраций [18], что выражалось в возникновении медленноволновой пачечной активности у нейронов моллюска *Helix albescens Rossm.* Активационный эффект ацетилсалицилата кобальта в концентрации 10^{-12} моль/л выражался в увеличении амплитуды, длительности ПД и скорости нарастания входящих ионных токов при небольшой гиперполяризации МП, а в концентрациях 10^{-14} и 10^{-17} моль/л наблюдалось увеличение частоты генерации импульсов. Ацетилсалицилат цинка в концентрациях 10^{-12} и 10^{-17} моль/л приводил к увеличению скорости входящих трансмембранных ионных токов, а в концентрации 10^{-14} моль/л были отмечены деполяризация МП, увеличение в три раза частоты генерации импульсов и уменьшение длительности ПД по сравнению с фоном. У фоновонеактивных нейронов висцерального ганглия ацетилсалицилат цинка в концентрации 10^{-14} моль/л вызывал возникновение импульсной активности, что характеризует его как иницирующий фактор электрической активности. При этом эффекты ацетилсалицилата кобальта были менее выражены по сравнению с эффектами ацетилсалицилата цинка.

Таким образом, существующие данные научных исследований позволяют говорить о том, что соли салицилатов, имеющие в составе молекул щелочные металлы и металлы-комплексобразователи, обладают качественно иными, новыми, и часто противоположными по сравнению с предшественниками нейротропными свойствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На различных беспозвоночных и позвоночных животных доказано, что салицилаты и их производные с различными металлами обладают обширным спектром нейротропных эффектов на клеточном уровне организации живой материи. В их реализации задействованы ионные, синаптические и сигнальные механизмы управления функциональным состоянием клетки. Введение в состав молекул салицилатов различных щелочных металлов (натрий) и металлов-комплексобразователей (кобальт, цинк) существенно изменяет и модифицирует нейротропные свойства новых производных по сравнению с первоначальными компонентами-предшественниками.

Нейротропные свойства салицилатов обнаружены не только в обычных, но и даже в сверхмалых дозах. Это повышает интерес к изучению их эффектов на нервную систему, поскольку такие исследования могут послужить основой для создания новых лекарственных препаратов, обладающих низкой токсичностью и высокой безопасностью для пациентов, а также новых и безопасных оздоровительно-превентивных технологий, базирующихся на использовании феномена сверхмалых доз.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70142 «Координационные соединения ацетилсалициловой кислоты: синтез, биоскрининг и целенаправленный поиск нейро- и психотропных свойств» в рамках научной деятельности Центра коллективного пользования научным оборудованием «Экспериментальная физиология и биофизика» Таврической академии (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Список литературы

1. Антропов Ю. Ф. Психосоматические расстройства и патологические привычные действия у детей и подростков / Ю. Ф. Антропов, Ю. С. Шевченко. – М.: Ин-т психотерапии, 1999. – 297 с.
2. Вейн А. М. Болевые синдромы в неврологической практике / Вейн А. М. – М.: МЕД-пресс-информ, 2001. – 368 с.
3. Гилман А. Г. Клиническая фармакология / Гилман А. Г. – Т. 4. – М.: Практика, 2006. – 336 с.
4. Коренюк И. И. Влияние салициловой кислоты и её солей на электрическую активность нейронов виноградной улитки / И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов, В. Ф. Шульгин // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2005. – Т. 37, № 2. – С. 142–150.
5. Korenyuk I. I. Cobalt and Zinc Salicylates as Functional Analogs of an Initiating Factor in the Molluscan Nervous System / I. I. Korenyuk, D. R. Khusainov, V. F. Shul'gin // Neurophysiology. – 2006. – Vol. 38, № 1. – P. 9–14.
6. Нейротропные эффекты химических соединений различных классов и возможные механизмы их действия / И. И. Коренюк, Т. В. Гамма, Д. Р. Хусаинов и др. – Симферополь: ДИАЙПИ, 2012. – 182 с.
7. Хусаинов Д. Р. Влияние ацетилсалициловой кислоты и её солей на синаптическую задержку в подглоточных ганглиях улитки / Д. Р. Хусаинов, И. В. Черетаев, О. В. Катюшина [и др.]. // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 4, Ч. 2. – С. 171–174.
8. Хусаинов Д. Р. Влияние налоксона, салициловой кислоты и её производных на электрическую активность и трансинаптические связи нейронов виноградной улитки / Хусаинов Д. Р. – Симферополь: ТНУ, 2005. – 129 с.
9. Черетаев И. В. Анализ АТФ-зависимых и кальциевых механизмов в реализации нейротропного действия аспирина и его производных / И. В. Черетаев, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 4. – С. 64–69.
10. Черетаев И. В. Механизм действия салициловой кислоты и её солей на нейроны улитки / И. В. Черетаев, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов [и др.]. // Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2012. – Т. 44, № 2. – С. 178–181.
11. Черетаев И. В. Аденозинтрифосфат- и кальцийзависимые механизмы в нейротропных эффектах салицилатов / И. В. Черетаев, И. И. Коренюк, В. Ф. Шульгин [и др.]. // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2012. – Т. 25 (64), № 1. – С. 230–243.
12. Черетаев И. В. АТФ-зависимые и кальциевые механизмы влияния салицилатов на электрические потенциалы нейронов моллюска *Helix albescens* / И. В. Черетаев, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов [и др.]. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 3. – С. 326–336.
13. Черетаев И. В. Особенности электрических потенциалов нейронов *Helix albescens* Rossm. при действии эталонных и новосинтезированных салицилатов / Черетаев И. В. – Симферополь: ТНУ, 2012. – 142 с.
14. Cheretaev I. V. ATP-Dependent and Calcium Mechanisms of the Effects of Salicylates on Electrical Potentials in Neurons in the Mollusk *Helix Albescens* / I. V. Cheretaev, I. I. Korenyuk, D. R. Khusainov [et al.]. // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2016. – Vol. 46, No. 6. – P. 644–651.
15. Черетаев И. В. Характеристика и механизмы импульсной активности нейронов виноградной улитки / И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов, И. И. Коренюк [и др.]. // Ученые записки Таврического

- национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2009. – Т. 22 (61), № 4. – С. 202–215.
16. Сафонова Т. А. Кардиореспираторная система моллюсков: структура, функции, механизмы регуляции / Т. А. Сафонова, В. Л. Журавлёв, А. Д. Ноздрачев – СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2008. – 244 с.
 17. Черетаев И. В. Влияние неопиоидного анальгетика «Аспирин» на ГАМК-обусловленную сетевую активность нейронов гиппокампа новорождённых крысят / Черетаев И. В., Хусаинов Д. Р., Яковлев А. В. [и др.]. // Космос и биосфера : тез. докл. XII Международной крымской конференции. – Симферополь : ИТ «АРИАЛ», 2017. – С. 205–209.
 18. Черетаев И. В. Влияние аспирина на ГАМК-обусловленную сетевую активность нейронов гиппокампа крысят / И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов // X Всероссийский конгресс молодых ученых-биологов «Симбиоз – 2017». Сборник тезисов. (Казань, 25–28 октября 2017 г.) / под общ. ред. Т. В. Балтиной, Г. Г. Яфаровой. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2017. – С. 267–269.
 19. Катюшина О. В. Влияние сверхнизких концентраций ацетилсалициловой кислоты и ее солей на электрическую активность нейронов виноградной улитки / О. В. Катюшина, Д. Р. Хусаинов, И. И. Коренюк [и др.]. // Тез. докл. научно-практ. конф. «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» 2011 г. 23-28 мая, Новый свет, Крым. – Киев: Издатель В. С. Мартынюк, 2011. – С. 338.
 20. Дзяк Л. А. Эпилепсия / Дзяк Л. А., Зенков Л. Р., Кириченко А. Г. – К.: Книга-плюс, 2001. – 168 с.
 21. Choi J. Role of brain inflammation in epileptogenesis / J. Choi, S. Koh // Yonsei Med. J. – 2008. – Vol. 49, № 1. – P. 1–18.
 22. Kumaria A. ATP signalling in epilepsy / A. Kumaria, C. M. Toliaas, G. Burnstock // Purinergic Signalling. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 339–346.
 23. Венгеровский А. И. Лекции по фармакологии / Венгеровский А. И. . – Томск: СибГМУ, 2007. – 390 с.
 24. Беспрозванный И. Б. Система кальциевой сигнализации при нейродегенерации / И. Б. Беспрозванный // Acta Naturae. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 80–88.
 25. De La Cruz J. P. Antioxidant Effect of Acetylsalicylic and Salicylic Acid in Rat Brain Slices Subjected to Hypoxia / De La Cruz J. P., Guerrero A., Gonzalez-Correa J.A. [et al.] // Journal of Neuroscience Research. – 2004. – Vol. 75, № 2. – P. 280–290.
 26. Григорьева А. С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НППВ / Григорьева А. С. // Микроэлементы в медицине. – 2000. – № 1. – С. 17–22.
 27. Bica K. In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid / K. Bica, C. Rijkssen, M. Nieuwenhuyzena [et al.]. // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2010. – Vol. 12. – P. 2011–2017.
 28. Nakashima T. Effects of endotoxin and sodium salicylate on the preoptic thermosensitive neurons in tissue slices / T. Nakashima, T. Hori, T. Kiyohara [et al.]. // Brain Res. Bull. – 1985. – Vol. 15, № 5. – P. 459–463.
 29. Wang J. Effects of sodium salicylate on spontaneous activity in the medial geniculate body / J. Wang, Y. Yu, Q. Xia // FASEB J. – 2006. – Vol. 20, № 3 A. – P. 690.
 30. Zhang X. Salicylate induced neural changes in the primary auditory cortex of awake cats / X. Zhang, P. Yang, Y. Cao [et al.]. // Neurosci. – 2011. – Vol. 172, № 1. – P. 232–245.
 31. Xu H. Sodium salicylate reduces gamma aminobutyric acid-induced current in rat spinal dorsal horn neurons / H. Xu, N. Gong, L. Chen [et al.]. // Neuroreport. – 2005. – Vol. 16, № 8. – P. 813–816.
 32. Gong N. The aspirin metabolite salicylate enhances neuronal excitation in rat hippocampal CA1 area through reducing GABAergic inhibition / N. Gong, M. Zhang, X. Zhang [et al.]. // Neuropharmacology. – 2008. – Vol. 54, № 2. – P. 454–463.
 33. Jin Y. Sodium Salicylate Suppresses GABAergic Inhibitory Activity in Neurons of Rodent Dorsal Raphe Nucleus / Jin Y., Luo B., Su Y.-Y. [et al.]. // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. e0126956.
 34. Черетаев И. В. Влияние ацетилсалицилата кобальта на электрическую активность нейронов ППа1 и ППа2 моллюска *Helix albescens* Rossm. / И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов, И. И. Коренюк // Молодой учёный. – 2015. – № 4 (84). – С. 69–73.

35. Черетаев И. В. Влияние ацетилсалицилата цинка на электрическую активность нейронов улитки / И. В. Черетаев, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов [и др.]. // Геополитика и экодинамика регионов. – 2013. – Т. 9, № 2 (2). – С. 99–108.

NEUROTROPIC EFFECTS OF SALICYLATES: PHYSIOLOGICAL MECHANISMS

Cheretaev I. V., Khusainov D. R., Koreniuk I. I., Chuyan E. N., Ravaeva M. Yu., Shulgin V. F., Gusev A. N.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia
E-mail: cheretaev86@yandex.ru*

A common problem people have in modern society are pathology related to the functioning of the various elements of the nervous system, pain syndromes, and anxiety and depressive disorders, which predetermines the necessity of finding new effective neurotropic substances, the study of their mechanism of action.

Candidates for the role of these relatively safe assets compared with the traditional anxiolytics, antidepressants, and opioid analgesics can be representatives of non-narcotic analgesics – salicylates. Recent information about neurotropic effects of salicylates and their physiological mechanisms have increased considerably.

The purpose of this review is to summarize current literature data and the results of their research on neurotropic effects of salicylates and physiological mechanisms underlying them.

A number of studies have shown that salicylic and acetylsalicylic acid significantly alter the electrical potentials of neurons Rpa1 and Rpa2, as well as unidentified cells in the visceral and right parietal ganglia of the grape snail *Helix albescens Rossm.* Arguing in favor of the fact that these effects of salicylic and acetylsalicylic acids due to impaired functioning of the channels facing the incoming chlorine and potassium current, inhibition of the biosynthesis of ATP. Not ruled out blocking the action of these acids on the calcium channels of the incoming current. Clear that salicylic and acetylsalicylic acid slow synaptic transmission in the central nervous system grape snails.

An important direction in the modern bioorganic and pharmaceutical chemistry, biomedicine is the creation of new formulations and products based on acetylsalicylic acid, deprived of its negative side effects. A leading role in this direction is played by new derivatives of acetylsalicylic and salicylic acids, obtained on the basis of their complexes with various biologically active molecules and metals, e.g., sodium salicylate, cobalt salicylate, zinc salicylate, cobalt acetylsalicylate, zinc acetylsalicylate.

Salicylates cobalt and zinc have the activation-modulation effect on the electrical activity of mollusk neurons, increasing the frequency of pulsation in concentrations of 10^{-3} and 10^{-2} mol/L. In a concentration of 10^{-3} mol/L, they initiate the switching activity in silent neurons and isolated cells Rpa1, causing some neurons, oscillations of membrane potential and the generation of the burst rate. Salicylates cobalt and zinc can be used as functional analogues of exogenous triggering factors and the mechanism of their influence is mediated through the system of cyclic nucleotides.

Acetylsalicylate of cobalt and zinc in concentrations of $5 \cdot 10^{-5}$, $5 \cdot 10^{-4}$ and $5 \cdot 10^{-3}$ mol/L have a reversible activation-modulating effect on the parameters of electrical potentials of different neurons (unidentified neurons, neurons Rpa1 and Rpa2) shellfish and cause the appearance of impulse activity in inactive nerve cells.

On various invertebrates and vertebrates, it has been proved that salicylates and their derivatives with various metals have an extensive spectrum of neurotropic effects at the cellular level of organization of living matter. In their implementation, ionic, synaptic and signal mechanisms of controlling the functional state of the cell are involved. The introduction of metal-complexing agents into the composition of salicylate molecules substantially changes and modifies the neurotropic properties of the new derivatives in comparison with the original precursor components.

The neurotropic properties of salicylates are found not only in ordinary, but even in ultra-low doses. This increases interest in studying their effects on the nervous system, since such studies can serve as the basis for the creation of new drugs with low toxicity and high safety for patients, as well as new and safe health-improving and preventive technologies based on the use of the phenomenon of ultra-low doses.

Keywords: neurotropic effects, salicylates, physiological mechanisms.

References

1. Antropov Yu. F., Shevchenko Yu. S., *Psichosomaticheskie rasstrojstva i patologicheskie privychnye dejstviya u detej i podrostkov*, 297 p. (Institut psihoterapii, Moscow, 1999).
2. Vejn A. M., *Pain syndromes in neurological practice*, 368 p. (MED-press-inform, Moscow, 2001).
3. Gilman A. G., *Clinical Pharmacology*, 336 p. (Praktika, Moscow, 2006).
4. Korenyuk I. I., Husainov D. R., Shul'gin V. F., The effect of salicylic acid and its salts on the electrical activity of grape snail neurons, *Nejroftziologiya/Neurophysiology*, **37**, **2**, 142 (2005).
5. Korenyuk I. I., Khusainov D. R., Shul'gin V. F. Cobalt and Zinc Salicylates as Functional Analogs of an Initiating Factor in the Molluscan Nervous System, *Neurophysiology*, **38**, **1**, 9 (2006).
6. Korenyuk I. I., Gamma T. V., Husainov D. R., Ravaeva M. Yu., Kizilov A. E., Kostyuchenko O. V., Kolotilova O. I. *Neurotropic effects of chemical compounds of different classes and possible mechanisms of their action*, 182 p. (Simferopol, DIAJPI, 2012).
7. Husainov D. R., Cheretaev I. V., Katyushina O. V., Korenyuk I. I., Gamma T. V., Kolotilova O. I. The effect of acetylsalicylic acid and its salts on synaptic retention in the subpharyngeal ganglia of a snail, *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*, **14**, **4** (2) 171 (2011).
8. Husainov D. R., *Effect of naloxone, salicylic acid and its derivatives on electrical activity and transsynaptic connections of neurons of grape snail*, 129 p. (Simferopol, TNU, 2005).
9. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Husainov D. R., Analysis of ATP-dependent and calcium mechanisms in the neurotropic effect of aspirin and its derivatives, *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, **4**, 64 (2013).
10. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Husainov D. R., Katyushina O. V., Gamma T. V., Kolotilova O. I., Mechanisms Underlying the Effects of Salicylic Acid and Its Salts on Helix Neurons, *Nejroftziologiya/Neurophysiology*, **44**, **2**, 178 (2012).
11. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Shul'gin V. F., Husainov D. R., Katyushina O. V., Gamma T. V., Kolotilova O. I., Adenosinetriphosphate- and calciumdependence mechanisms of salicylate neurotropic effects, *Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. Series: Biology, chemistry*, **25**, (64), **1**, 230 (2012).
12. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Husainov D. R., Gamma T. V., Kolotilova O. I., Nozdrachyov A. D. ATP- and calcium-dependent mechanisms of salicylates influence on electric potentials of neurons in mollusk *Helix albescens*, *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*, **101**, **3**, 326 (2015).
13. Cheretaev I. V., *Features of electric potentials of Helix albescens Rossm. molluscs neurons at the action of standard and newly synthesized salicylates*, 142 p. (Simferopol, TNU, 2012).

14. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Khusainov D. R., Gamma T. V., Kolotilova O. I., Nozdrachev A. D. ATP-Dependent and Calcium Mechanisms of the Effects of Salicylates on Electrical Potentials in Neurons in the Mollusk *Helix Albescens*, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, **46**, 6, 644 (2016).
15. Cheretaev I. V., Husainov D. R., Korenyuk I. I., Gamma T. V., Characteristic and mechanisms of impulsive activity of neurons of snail, *Scientific Notes of Taurida V. I. Vernadsky National University. Series: Biology, chemistry.*, **22 (61)**, 4, 202 (2009).
16. Safonova T. A., Zhuravlyov V. L., Nozdrachyov A. D., *Cardio-respiratory system of mollusks: structure, functions, mechanisms of regulation*, 244 p. (SPb., Izdatel'stvo Sankt-Peterburgskogo universiteta, 2008).
17. Cheretaev I. V., Husainov D. R., Yakovlev A. V., Sitdikova G. F., Korenyuk I. I., The Influence of Non-opioid Analgesic «Aspirin» on GABA-mediated Network Activity of Hippocampal Neurons of Newborn, «*Kosmos i biosfera*» *tez. dokl. XII Mezhdunarodnoj krymskoj konferencii*, 205–209 pp. (Simferopol, IT «ARIAL», 2017).
18. Cheretaev I. V., Husainov D. R. Influence of Aspirin on GABA-deprived network activity of hippocampal neurons of newborn rats, *X Vserossijskij kongress molodyh uchenyh-biologov «Simbioz – 2017»*, 267–269 pp. (Kazan': Izdatel'stvo Kazanskogo universiteta, 2017).
19. Katyushina O. V., Husainov D. R., Korenyuk I. I., Gamma T. V., Cheretaev I. V., Kolotilova O. I., The influence of ultralow concentrations of acetylsalicylic acid and its salts on the electrical activity of the neurons of grape snail, Scientific Conference «Biologically Active Substances: Fundamental and Applied Problems», Novy Svet, AR Crimea, Ukraine, May 23–28, 2011, p. 338 (Kiev: Izdatel' V.S. Martynyuk, 2011).
20. Dzyak L. A., Zenkov L. R., Kirichenko A. G., *Epilepsy*, 168 p., (Kiev, Kniga-plyus, 2001).
21. Choi J., Koh S., Role of brain inflammation in epileptogenesis, *Yonsei Med. J.*, **49**, 1, 1 (2008).
22. Kumaria A., Tolia C. M., Burnstock G., ATP signalling in epilepsy, *Purinergic Signalling*, **4**, 4, 339 (2008).
23. Vengerovskij A. I., *Lectures on Pharmacology*, 390 p. (Tomsk: SibGMU, 2007).
24. Besprozvannyj I. B., System of calcium signaling during neurodegeneration, *Acta Naturae*, **2**, 1, 80 (2010).
25. De La Cruz, J. P., Guerrero A., Gonzalez-Correa J. A., Arrebola M. M., de la Cuesta F. S. Antioxidant Effect of Acetylsalicylic and Salicylic Acid in Rat Brain Slices Subjected to Hypoxia, *Journal of Neuroscience Research*, **75**, 280 (2004).
26. Grigor'eva A. S., Optimization of pharmacotherapeutic activity of biomaterials with complexation with NSAIDs, *Mikroehlementy v medicine*, **1**, 17 (2000).
27. Bica K., Rijkse C., Nieuwenhuyzena M., Rogers R. D., In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **12**, 2011 (2010).
28. Nakashima T., Hori T., Kiyohara T., Shibata M., Effects of endotoxin and sodium salicylate on the preoptic thermosensitive neurons in tissue slices, *Brain Res. Bull.*, **15**, 5, 459 (1985).
29. Wang J., Yu Y., Xia Q., Effects of sodium salicylate on spontaneous activity in the medial geniculate body, *FASEB J.*, **20**, 3 A, 690 (2006).
30. Zhang X., Yang P., Cao Y., Qin L., Sato Y., Salicylate induced neural changes in the primary auditory cortex of awake cats, *Neurosci.*, **172**, 1, 232 (2011).
31. Xu H., Gong N., Chen L., Xu T.-L., Sodium salicylate reduces gamma aminobutyric acid-induced current in rat spinal dorsal horn neurons, *Neuroreport*, **16**, 8, 813 (2005).
32. Gong N., Zhang M., Zhang X., Sun G. C., Xu T. L., The aspirin metabolite salicylate enhances neuronal excitation in rat hippocampal CA1 area through reducing GABAergic inhibition, *Neuropharmacology*, **54**, 2, 454 (2008).
33. Jin Y., Luo B., Su Y.-Y., Wang X.-X., Chen L., Wang M., Wang W.-W., Chen L. Sodium Salicylate Suppresses GABAergic Inhibitory Activity in Neurons of Rodent Dorsal Raphe Nucleus, *PLoS ONE*, **10**, 5, e0126956 (2015).
34. Cheretaev I. V., Husainov D. R., Korenyuk I. I., The effect of cobalt acetylsalicylate on the electrical activity of the Rpa1 and Rpa2 neurons of the mollusk *Helix albescens* Rossm., *Molodoj uchyonyj*, **4 (84)**, 69 (2015).
35. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Husainov D. R., Katyushina O. V., Gamma T. V., Influence of acetylsalicylate zinc on electric activity of snail's neurons, *Geopolitika i ehkodinamika regionov*, **9**, 2 (2), 99 (2013).