

УДК 615.21:612.884

DOI 10.37279/2413-1725-2020-6-1-197-219

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

**Черетаев И. В.¹, Хусаинов Д. Р.¹, Чуян Е. Н.¹, Раваева М. Ю.¹, Гусев А. Н.¹,
Шульгин В. Ф.¹, Коренюк И. И.¹, Иванов С. А.²**

¹*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия*

²*МБОУ «Специализированная школа №1 им. Д. И. Карбышева с углублённым изучением французского языка», Феодосия, Россия
E-mail: cheretaev86@yandex.ru*

В обзоре обобщены современные литературные данные и результаты собственных исследований о физиологических механизмах анальгетических и противовоспалительных эффектов ацетилсалициловой кислоты, широко используемой в медицине. Аспирин обладает выраженной противоболевой активностью различного генеза и с участием различных физиологических механизмов боли, а также выраженным противовоспалительным действием. Анальгетические и противовоспалительные эффекты аспирина существенно изменяются и модифицируются в условиях воздействия факторов физической и химической природы. Реализация этих эффектов зависит от особенностей метаболизма аспирина в организме, ионных и синаптических механизмов управления функциональным состоянием клетки, нейромедиаторных систем ЦНС, механизмами периферической и центральной анальгезии.

Ключевые слова: анальгетические эффекты, противовоспалительные эффекты, салицилаты, ацетилсалициловая кислота, физиологические механизмы.

ВВЕДЕНИЕ

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

Кандидатами на роль таких относительно безопасных средств по сравнению с традиционными опиоидными анальгетиками могут быть представители ненаркотических анальгетиков – салицилаты. За последние два-три десятилетия существенно расширились сведения и представления о противоболевых и нейротропных эффектах салицилатов, в частности ацетилсалициловой кислоты (АК), опыте использования аспирина в клинической практике [2–4], что позволяет в целом по-новому взглянуть на анальгетические и противовоспалительные эффекты салицилатов и их физиологические механизмы.

Цель данного обзора – обобщить современные литературные данные и результаты собственных исследований об анальгетических и противовоспалительных эффектах АК, а также физиологических механизмов, лежащих в их основе. Данная кислота является наиболее изученным эталонным представителем салицилатов, на котором удобно рассматривать физиологические эффекты, характерные в целом для данной группы химических и лекарственных средств.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Анальгетические и противовоспалительные эффекты АК.

АК в терапевтических дозах обладает местным анестезирующим действием, поэтому ее относят к ненаркотическим анальгетикам, является неселективным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ) и оказывает анальгезирующее действие [2–12]. Согласно данным, приведенным фармакологической литературе [3, 12], АК используют перорально, однократная терапевтическая доза для облегчения боли и ослабления боли в суставах и мышцах у взрослого человека колеблется от 325 до 1000 мг, а суточная доза может достигать 3000 мг.

В тесте «горячая вода» (tail-immersion test) на крысах показано (рис. 1), что АК обладает противоболевым эффектом в диапазоне высоких и стандартных доз от 40 до 120 мг/кг [5, 6], увеличивая латентный период реакции отдергивания хвоста (ЛПРОХ) у крыс-самцов, а в дозе 15 мг/кг данный эффект практически отсутствовал. Как видно из данного рис., в дозе 40 мг/кг АК увеличивала ЛПРОХ крыс-самцов более чем на 19 % ($p \leq 0,05$), в дозе 80 мг/кг – на 31.3 % ($p \leq 0,05$) и в дозе 120 мг/кг – на 68.5 % ($p \leq 0,05$). Также были обнаружены анальгетические свойства АК и в сверхмалых дозах ($4 \cdot 10^{-7}$, $4 \cdot 10^{-9}$ и $4 \cdot 10^{-12}$ мг/кг) [5, 6, 13–16], в этих дозах ЛПРОХ достоверно увеличивался на 135.4, 127 и 139.5 % ($p \leq 0,05$) соответственно, т.е. в них анальгетический эффект АК заметно усиливался. Между ними был обнаружен диапазон «мёртвой зоны» в дозах от $4 \cdot 10^{-4}$ до $4 \cdot 10^{-7}$ мг/кг, в котором анальгетический эффект АК отсутствовал.

В тесте hot plate на крысах-самцах было показано, что в указанных сверхмалых дозах АК оказалась более эффективным анальгетиком, чем анальгин в дозе 5 мг/кг, а в дозе 40 мг/кг была сопоставима по противоболевой активности с анальгином (5 мг/кг), при этом по сравнению с контролем латентный период болевой реакции под влиянием АК (40 мг/кг) в данном тесте возрастал почти в 3 раза [6].

В тесте «электростимуляция» АК (40 мг/кг) увеличивала болевой порог крыс-самцов на 50,8 % ($p \leq 0,05$) относительно контроля, что в очередной раз подтвердило наличие анальгетического действия у АК в данной дозе [6].

В работах [5, 6, 13–16] была доказана зависимость анальгетических эффектов АК от функционирования D_2 , $5HT_3$, $5HT_4$ и AT_1 рецепторов. Обобщённые экспериментальные данные об участии различных рецепторов нейромедиаторных систем в анальгетических эффектах АК с участием спинальных (исследованы в tail-immersion test) и супраспинальных (изучены в hot plate test) механизмов регуляции боли приведены в табл. 1. Было показано, что все перечисленные в табл. 1 подтипы рецепторов принимают участие в анальгетических эффектах АК, используя оба

механизма регуляции боли, так как при их блокировании анальгетический эффект АК нивелировался, либо ослабевал или изменялся на противоположный. При увеличении активности дофаминергической системы юмексом в дозе 3 мг/кг было также показано, что данная нейромедиаторная система принимает участие в анальгетических эффектах АК.

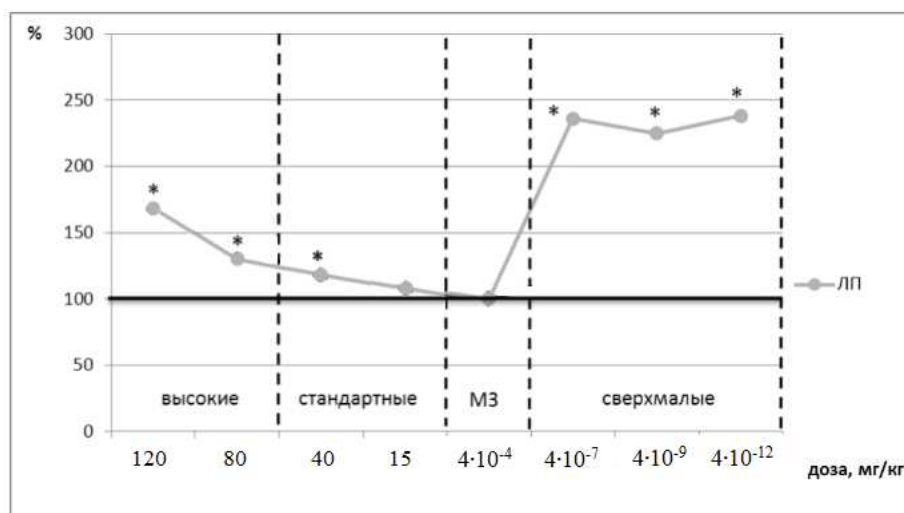


Рис. 1. Кривая «доза-эффект» ЛПРОХ различных доз АК в тесте «горячая вода» [5, 6].

Примечание: горизонтальной линией показан ЛПРОХ контрольной группы (принят за 100 %), МЗ – «мёртвая зона» – диапазон доз, в котором отсутствует биологический эффект вещества. * – достоверность различий относительно контроля при $p \leq 0,05$.

В формалиновом тесте на крысах была показан противовоспалительный эффект АК в дозе 40 мг/кг – препарат достоверно снижал формалиновый отёк лапы у крыс уже через 1 час после введения вещества, а затем его антифлогогенный эффект только усиливался [17].

Особенности метаболизма аспирина в организме – причина гендерных отличий его анальгетических эффектов.

Метаболизм аспирина в организме начинается с гидролиза, стимулируемого ферментами эстеразами (аспирин-эстеразами), обнаруженными в нескольких тканях [18]. Салициловая кислота, продукт гидролиза аспирина, не обладает такими же фармакологическими свойствами, как аспирин. В обзоре [18] отмечается, что скорость гидролиза аспирина играет важную роль в фармакологических эффектах и токсичности салицилатов и акцентируется внимание на том, что ферментативная активность аспириин-эстераз различается у мужчин и женщин. В основном гендерные различия наблюдаются в ткани печени и, по-видимому, определяются в раннем возрасте [19]. У взрослых они находятся под контролем половых гормонов и гипофиза [19, 20]. Было показано, что аспирин выводится из организма женщин быстрее, чем мужчин [21]. Были продемонстрированы гендерные различия в скорости гидролиза аспирина в

плазме крови человека, и было показано, что гидролиз аспирина выше у мужчин [22]. Похожие различия между полами в скорости гидролиза аспирина были также показаны в сыворотке крови и гомогенате печени крыс – более высокая ферментативная активность аспирина-эстераз у мужчин, чем у женщин [23]. У самцов крыс показана более высокая активность аспирина-эстераз в печени по сравнению с самками, тогда как самки показали более высокую активность ферментов в сыворотке, а активность аспирина-эстеразы в плазме и сыворотке у самцов была выше, чем у самок [22–24]. Напротив, самцы крыс проявляли более высокую активность аспирина-эстераз в печени. Помимо того, что печень играет важную роль в метаболизме ксенобиотиков, печень также является местом синтеза белков крови, и, следовательно, согласно представлениям [18], возможно, что аспирина-эстеразы, регистрируемые в сыворотке, синтезируются в печени. Удельная активность аспирина-эстераз в сыворотке крови значительно ниже, чем в печени. Это говорит о том, что хоть метаболизм аспирина начинается в крови сразу после всасывания, печень будет отвечать за подавляющую часть его гидролиза. В печени самцов крыс аспирина-эстеразная активность выше, чем в печени самок, тогда как сыворотка самок обладает более высокой активностью.

Таблица 1
Изменения анальгетических эффектов АК в сверхмалых дозах, наблюдаемые в экспериментах на лабораторных крысах с блокадой или увеличением функциональной активности различных нейромедиаторных систем

Дозы, мг/кг	Механизмы регуляции болевой чувствительности	
	спинальные	супраспинальные
Блокада D ₂ рецепторов галоперидолом (2,5 мг/кг) [5, 6, 13-16]		
4·10 ⁻⁷ , 4·10 ⁻⁹ и 4·10 ⁻¹²	–	–
Увеличение активности дофаминергической системы юмексом (3 мг/кг) [6]		
4·10 ⁻⁷ , 4·10 ⁻⁹ и 4·10 ⁻¹²	↓	▼ (аллогенный)
Блокада 5HT ₃ рецепторов осетроном (2 мг/кг) [6]		
4·10 ⁻⁷ , 4·10 ⁻⁹ и 4·10 ⁻¹²	–	▼
Блокада 5HT ₄ рецепторов L-лизином (11,2 мг/кг) [6]		
4·10 ⁻⁷ , 4·10 ⁻⁹ и 4·10 ⁻¹²	–	▼
Блокада AT ₁ рецепторов кандесаром (0,2 мг/кг) [6]		
4·10 ⁻⁷ , 4·10 ⁻⁹ и 4·10 ⁻¹²	–	↓

Примечание: + – эффект сохранялся, – – эффект нивелировался, ↑ – эффект усиливался, ↓ – эффект ослаблялся, ▼ – эффект изменялся на противоположный.

Гендерные различия показаны в проявлении фармакологических эффектов аспирина в ряде исследований [25–27], хотя в отношении противоболевой и противовоспалительной активности аспирина такие сравнительные исследования практически отсутствуют [28]. Benedito M. A. [18] предположил, что наблюдаемые гендерные различия могут быть связаны с различным количеством аспирина-эстераз, высвобождаемых в кровь. Большинство гендерных различий в метаболизме

лекарств находятся под гормональным контролем, и андрогены, похоже, играют ключевую роль в этом различии в отношении аспирина [19, 20].

Роль транскрипционного фактора NF-κB, изоформ циклооксигеназы и простагландинов в молекулярном механизме физиологического действия АК

Молекулярный механизм физиологического действия АК обусловлен уникальным строением её молекулы, которая состоит из ацетильной и салицилатной группировок. Каждая из них выполняет свои самостоятельные биологические функции. Салицилатная группа участвует в противовоспалительных свойствах АК посредством ингибирования транскрипционного фактора NF-κB [29, 30], а ацетильная группа АК вызывает инактивацию циклооксигеназ (ЦОГ) посредством ацетилирования остатков серина [18].

Согласно обзорным работам [31, 32], NF-κB регулирует многие гены, участвующие в иммунной и воспалительной реакциях – гены, участвующие в кодировании цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, фактора некроза опухоли – TNF-α, GM-CSF), хемокинов (IL-8, MIP1, RANTES и эотоксин), белков острой фазы воспаления, молекулы адгезии, индуцибельных изоформ ферментов (индуцибельная NO-синтаза, ЦОГ-2). В клетке NF-κB сохраняется в неактивном состоянии ингибирующим протеином IκB. В результате действия различных провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF-α) и стимулов запускаются пути сигнальной трансдукции, что приводит к быстрой активации специфической IκB киназы – IKK. Активация IKK комплекса и дальнейшее разрушение IκB приводит к освобождению NF-κB, который транспортируется в ядро и связывается с κB-сайтами внутри промоторов соответствующих генов для активации их транскрипции. Салицилаты и многие другие НПВС ингибируют активность NF-κB, блокируя АТФ-связывающие сайты IKK [33–35]. Это объясняет тот факт, почему дозы АК, применяемые при хронических воспалительных заболеваниях, существенно выше необходимых для ингибирования синтеза простагландинов. АК ингибирует активность ЦОГ-1 при ацетилировании [31]. Экспрессия ЦОГ-2 кодируемого гена, связанного с выработкой большого количества простагландинов в местах воспаления транскрипционно регулируется NF-κB, а снижение их уровня под воздействием высоких доз АК может быть обусловлено уменьшением экспрессии ЦОГ-2 при дополнительной инактивации ЦОГ-1 [31, 33].

Механизм противоболевого действия СаК и АК связывают с устранением гипералгезии в очаге воспаления [2, 7, 8]. Как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) с периферическим антиноцицептивным действием [7, 8, 11], салицилаты ингибируют ЦОГ-2, необходимую для синтеза простагландинов, в том числе, и ПГ-E₂; подавляют болевую трансмиссию; уменьшают поток импульсации к структурам спинного мозга и центральную сенситизацию. Кроме того, за счёт блокирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 противовоспалительный эффект неопиодных анальгетиков приводит к уменьшению количества алгогенов (брадикинин и его метаболиты, гистамин, серотонин, ионы калия, простагландины, холецистокинин, соматостатин, фактор развития нервов, субстанция Р, цитокины, фактор некроза опухолей), выделяющихся при повреждении клеточных мембран и воспалении тканей, уменьшению отёка тканей и

механического сдавливания ноцицепторов [2, 3, 8]. АК не только ацетилюет активный центр ЦОГ-2 [3, 8] и угнетает синтез АТФ, но и обладает нетрадиционными механизмами противовоспалительного действия – тормозит транскрипцию гена ЦОГ-2, повышает синтез мощного противовоспалительного агента аденозина [3, 8, 11]. Это также усиливает анальгетический эффект АК. В работах [2, 3, 7, 8, 11] высказано предположение, что салицилаты оказывают не только периферическое, но и центральное обезболивающее действие: уменьшают активность ЦОГ-2 и образование простагландинов группы Е в структурах головного мозга, участвующих в проведении и восприятии боли; потенцируют тормозящее влияние центрального серого вещества на болевые центры, стимулируя освобождение эндорфинов; усиливают блокаду NMDA-рецепторов глутаминовой кислоты, вызываемую кинуренинами; повышают освобождение серотонина. На рис. 1 представлен механизм действия НПВС на примере аспирина.

Рассмотрим более подробно участие изоформ ЦОГ в анальгетическом и противовоспалительном эффекте салицилатов. ЦОГ – гемсодержащий фермент, связанный с мембраной клетки и участвующий в циклооксигеназном пути метаболизма арахидоновой кислоты. Известны три изоформы фермента: ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3 [36]. В физиологических эффектах салицилатов принимают участие две из них – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [3, 10, 12]. Активность ЦОГ-1 обеспечивает функционирование большинства систем органов в норме, а роль ЦОГ-2 возрастает при воздействии разнообразных сигнальных факторов (бактериальных липополисахаридов, цитокинов, факторов роста), данная изоформа является ключевым триггером в реакции воспаления [36–38].

При окислении арахидоновой кислоты с помощью ЦОГ два атома кислорода включаются в состав молекулы указанной кислоты в двух положениях (С-11, С-15), образуя нестабильный эндопероксид простагландин G_2 (ПГ- G_2). ПГ- G_2 восстанавливается до эндопероксида простагландина H_2 (ПГ- H_2) [36-38]. Из них в будущем могут образовываться другие простагландины ПГ- E_2 , ПГ- D_2 , ПГ- $F_{2\alpha}$. В дальнейшем простагландин- I_2 -синтаза ускоряет превращение эндопероксидов в ПГ- I_2 (простациклин), а тромбоксан- A_2 -синтаза – в тромбоксан- A_2 (ТК- A_2). ПГ- I_2 и ТК- A_2 спонтанно гидролизуются до 6-кетопростагландина $F_{2\alpha}$ и тромбоксана B_2 (Тх- B_2) соответственно.

Простагландины – паракринные и аутокринные факторы, медиаторы ситетного воспаления, поэтому у многих тканей присутствуют рецепторы к ним [40]. Простагландины взаимодействуют с рецепторами плазмалеммы, связанными с гетеротримерными G-белками. Мишенью для ПГ- E_2 являются простаноидные рецепторы EP 1-4, ассоциированные с белками G_s , G_i или G_q . Активация этих рецепторов запускает аденилатциклазный или фосфоинозитидный пути передачи сигнала [40]. Простагландины также способны связываться с ядерными рецепторами PPARs – факторами транскрипции при связывании лиганда. Применительно к боли простагландины увеличивают чувствительность клеточных рецепторов к алгогенам (гистамину, брадикинину, серотонину, снижая порог болевой чувствительности [1, 3, 40].

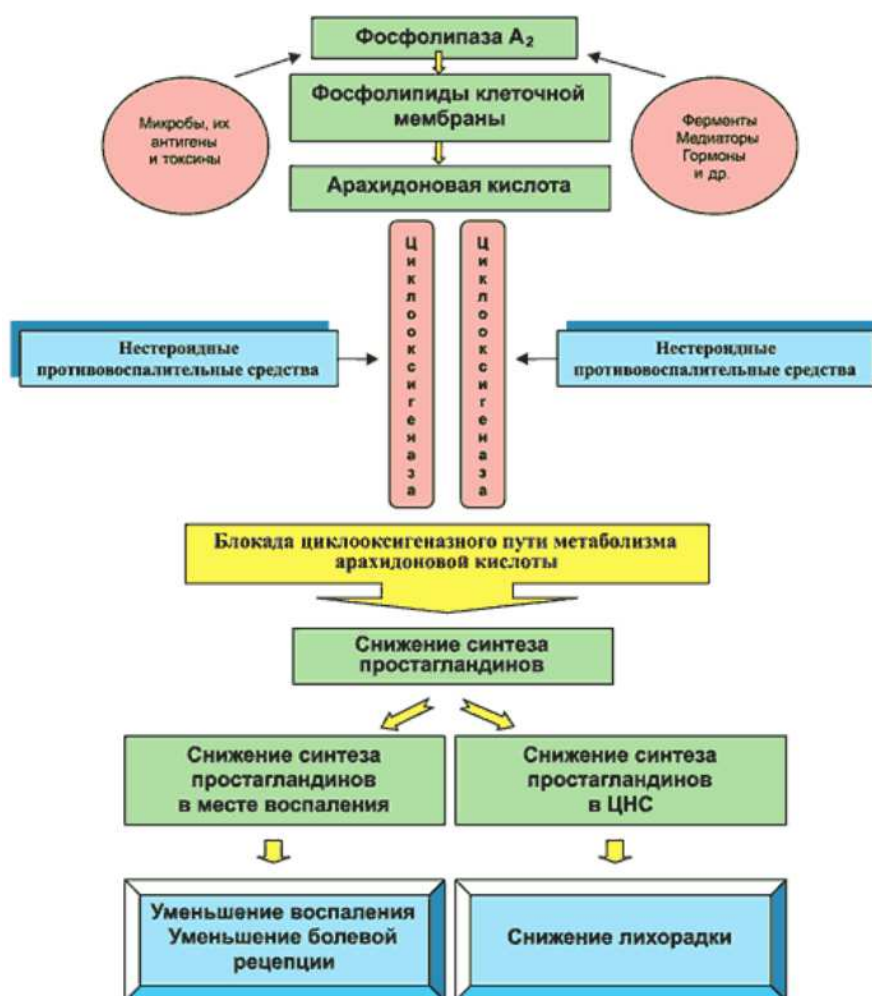


Рис. 2. Механизм действия нестероидных противовоспалительных средств на примере аспирина.

В научном сообществе всё чаще обсуждается, что аспирин ацетирует не только сериновые остатки ЦОГ. Достаточно интересным и мало изученным молекулярным механизмом действия аспирина является ацетилирование многих клеточных белков, гормонов и нуклеиновых кислот [41, 42]. В работе [43] отмечается, что посттрансляционная модификация белков в результате ацетилирования может привести к изменению их функции, и, возможно, данные модификации могут лежать в основе физиологического механизма некоторых до сих пор необъяснённых полезных и неблагоприятных эффектов аспирина. Существуют данные о том, что аспирин ацетирует такие белки как гемоглобин, сывороточный альбумин, фибриноген, некоторые белки компоненты мембран эритроцитов и тромбоцитов, гистоны, γ -кристаллины, белок-супрессор опухолей

р53, актин [41, 43–46]. Идентификация белковых и нуклеиновых мишеней в клетках для ацетилирования аспирином представляет новую область исследований, перспективную, в том числе и для расшифровки механизмов противовоспалительных и анальгетических эффектов аспирина и других салицилатов.

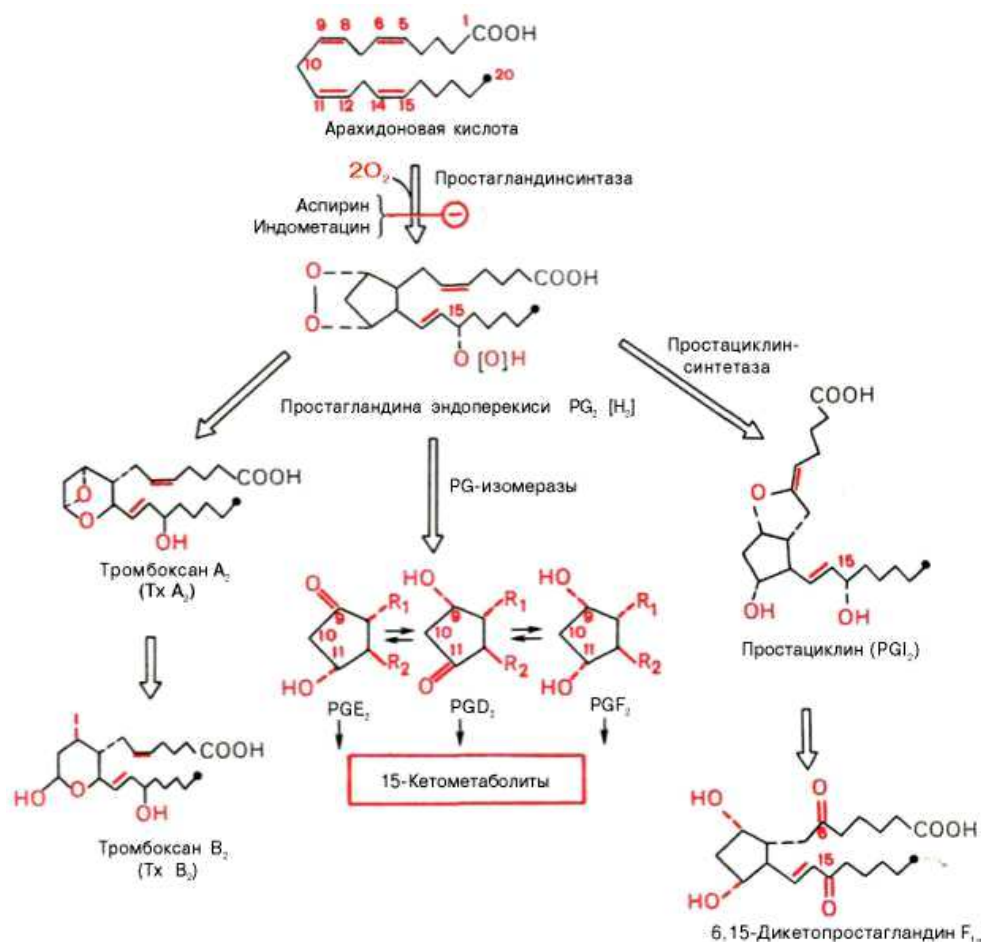


Рис. 3. Циклооксигеназный путь окисления арахидоновой кислоты.

Примечание: ⊖ – блокирующее действие препарата.

Роль ионных каналов наружных мембран нейронов и внутриклеточных посредников в анальгетических эффектах АК

В работе [47] было высказано предположение, что обнаруженное под влиянием АК снижение скорости входящих трансмембранных ионных токов моллюсков может лежать и в основе механизма противоболевых эффектов АК. Известно, что при механических повреждениях, воспалительных процессах или действии гипералгетических агентов повышается чувствительность медленных натриевых

каналов наружных мембран ноцицептивных нейронов [48], что обычно приводит к возрастанию их ЧГИ. Следовательно, АК, обладая угнетающим нейротропным эффектом за счёт снижения проницаемости мембраны к входящему натриевому току [47, 49], в соответствии с высказанной выше гипотезой может снижать ЧГИ и ноцицептивных нейронов благодаря уменьшению входа Na^+ в цитоплазму, что и обуславливает в значительной мере противоболевые эффекты этой кислоты.

К сожалению, для объяснения противоболевого действия салицилатов не уделяется должного внимания исследованию роли ионных процессов, происходящих в мембранах нейронов. А ряд выше перечисленных агентов-мишеней анальгетического действия АК (простагландины, АТФ, серотонин) как раз изменяют в том числе и функциональное состояние мембран нейронов, что может играть важную роль в основе механизма противоболевых эффектов АК и её производных.

Известно, что в процессах восприятия и рецепции боли могут принимать участие потенциалчувствительные Na^+ -каналы, некоторые типы K^+ -каналов, Ca^{2+} -каналы N-, P- и Q-типа, амилоридчувствительные и протонактивируемые Na^+ -каналы [50–53]. В работе [49, 54] было показана гиперполяризация мембраны нейронов моллюсков *Helix albescens* Rossm. при воздействии АК в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л и было высказано предположение, что она связана с нарушением функционирования каналов выходящего калиевого и (или) входящего хлорного тока. Возможно, что АК усиливает входящий хлорный ток, что, как известно [50, 55, 56], снижает возбудимость мембраны нейрона и способствует её реполяризации во время ПД. Авторы работ [50, 57] предполагают, что активация хлорной проводимости может инактивировать некоторые Ca^{2+} - и Na^+ -каналы, а такой механизм как раз участвует в реализации эффекта ряда анальгетиков. Анализ изменений скоростей нарастания суммарных трансмембранных ионных токов подтвердил гипотезу связи угнетающих нейротропных эффектов АК в высоких дозах с входящим хлорным током, поскольку при экспозиции АК в концентрации $5 \cdot 10^{-3}$ моль/л было обнаружено снижение максимумов скорости нарастания входящих трансмембранных ионных токов. По такому механизму происходит мембранотропное действие многих анестетиков, а согласно данным [9, 10, 12] анестезирующие свойства характерны и для АК. В работах [58–60] на переживающих срезах гиппокампа крысят (возраст 4–8 дней) на нейронах СА3 области методом «whole cell» пэтч-кламп регистрации показано, что аспирин в концентрации 10^{-3} и 10^{-3} моль/л оказывает активационное и синхронизирующие действие на спонтанные ГАМК-обусловленные сетевые ответы. Данные экспериментальные работы на нейронах млекопитающих подтвердили ранее высказанную в экспериментах на моллюсках гипотезу об участии входящего хлорного тока в механизме угнетающего эффекта ацетилсалициловой кислоты на электрическую активность нейронов и процессы межнейронной синаптической передачи. В работе [61] на нейронах гиппокампа крысят и нейронах подготочного комплекса ганглиев моллюсков *Helix albescens* Rossm. было показано, что аспирин в концентрации 10^{-3} моль/л подавляет потенциалзависимый выходящий калиевый ток при смещении потенциала в положительную сторону, не исключено, что данный

эффект тоже принимает участие в механизме аналгетического эффекта этого препарата.

Анализ ионных механизмов угнетающих нейротропных эффектов АК показал, что это вещество воздействует на рецепторы различных ионных каналов мембран нервных клеток – натриевых, калиевых, хлорных, а в некоторых случаях и кальциевых [49]. Анальгетические и противовоспалительные эффекты могут быть связаны не только с непосредственным воздействием АК на ионотропные рецепторы мембран, но и с опосредованным влиянием через метаболитные рецепторы, в том числе и благодаря ингибирующим влияниям этой кислоты на синтез АТФ, простагландинов, циклических нуклеотидов; изменениям внутриклеточного уровня Ca^{2+} . Так, известно [8, 9, 10, 12], что АК снижает содержание простагландинов, ингибируя фермент ЦОГ, ответственный за их синтез. Есть сведения, что простагландин E2 усиливает электрическую активность нейронов и его эффекты опосредованы цАМФ [62]. Поэтому угнетение АК электрических потенциалов ноцицептивных нейронов и связанный с этим аналгетический эффект данного препарата может быть в значительной мере обусловлен снижением содержания этого простагландина и исключением аденилатциклазного пути передачи сигналов, модулирующего функционирование мембранных ионных каналов, которые отвечают за возбудимость и генерацию ПД.

Есть основания полагать, что угнетение АК внутриклеточного синтеза АТФ приводит к снижению его выброса во внеклеточное пространство и вносит вклад в противоболевые эффекты этих кислот. Так, снижение внеклеточного АТФ, может быть причиной инактивации потенциалзависимых медленных натриевых каналов плазматических мембран ноцицептивных нейронов, снижения их метаболизма, и как следствие, уменьшения ЧГИ. Как известно [48, 63], именно активация медленных натриевых каналов играет важную роль в возникновении болевых ощущений. Следует напомнить, что по результатам работ [49] эффективные концентрации АК как раз и приводят к снижению скорости нарастания суммарных входящих трансмембранных ионных токов (основной вклад в них вносят катионы Na^+) и ЧГИ. В экспериментах с совместным добавлением АТФ и АК во внеклеточную среду показана существенная модификация их нейротропных эффектов в виде исчезновения неселективного угнетения импульсной активности нейронов моллюска *Helix albescens* Rossm. [47, 64–67], поэтому подавление синтеза АТФ салицилатами – один из важных механизмов контроля функционального состояния наружных мембран ноцицептивных нейронов.

В работе [47] высказано также предположение, что салицилаты (АК с металлами переходной валентности, такими как кобальт и цинк – АСК, АСЦ) сами являются блокаторами входящего тока Ca^{2+} и их мобилизации из депо внутриклеточных органелл и препятствуют накоплению этих ионов в нейронах. В пользу предположения о блокирующем действии протестированных салицилатов на основные пути поступления Ca^{2+} в нейроплазму говорят сведения других авторов о том, что преинкубация перитонеальных макрофагов в течение 5 мин с 100 мкмоль/л аспирина подавляла индуцированные глутоксимом (в дозах 100 и 200 мкг/л) и моликсаном (в дозах 100 и 200 мкг/л) мобилизацию Ca^{2+} из внутриклеточных депо и

депо-зависимого входа Ca^{2+} из наружной среды [68, 69]. Однако в связи с тем, что эффекты самого глутоксима на кальциевую сигнализацию связывают с ЦОГ, которую ингибируют салицилаты, для выяснения эффектов последних на кальциевую систему клетки необходимо использование её активаторов, действующих по иному механизму. В пользу высказанной гипотезы свидетельствуют и работы зарубежных авторов. Так, на модельных клеточных линиях карциномы человека показано, что аспирин ингибирует вход Ca^{2+} в клетку [70], а в экспериментах на клетках желудка человека показано, что аспирин уменьшает депо-зависимый вход Ca^{2+} , индуцируемый тапсигаргином [71]. Косвенным доказательством блокирующего действия АК на кальциевую сигнализацию является и то, что этот препарат эффективен в профилактике болезни Альцгеймера [72], которой сопутствует увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле нейронов [73].

Поскольку изменения активности кальциевых каналов и кальциевых депо, как известно [74], играют важную роль в модуляции ноцицептивных сигналов нейронами соматосенсорной системы, полученные в работе данные об эффектах салицилатов на показатели электрических потенциалов нейронов при блокировании основных путей поступления Ca^{2+} в нейроплазму важны для объяснения механизмов противоболевого действия тестируемых веществ. При ряде патологических состояний организма, сопровождающихся болевыми ощущениями, показано усиление входа Ca^{2+} через потенциалзависимые мембранные ионные каналы в нейронах и уменьшение мобилизации этих ионов из депо эндоплазматического ретикулума [52, 74]. Придерживаясь точки зрения о ингибирующем действии салицилатов на основные пути поступления Ca^{2+} в нейроплазму, мы склонны думать, что этим в значительной степени и обусловлен физиологический механизм противоболевого действия АК.

Синаптические механизмы анальгетических эффектов АК

Говоря об анальгетических эффектах салицилатов, нельзя не упомянуть возможные синаптические механизмы данных эффектов. Так, у постсинаптических нейронов четырёх исследованных пар синаптически связанных клеток моллюска *Helix albescens* Rossm. (трёх пар неидентифицированных клеток висцерального ганглия и пары клеток «неидентифицированный нейрон висцерального ганглия – нейрон ППа2») на 5 минуте экспозиции раствора АК в концентрации 10^{-3} моль/л было выявлено достоверное увеличение по сравнению с контролем латентного периода (ЛП) возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП), возникающих в ответ на раздражение пресинаптических нейронов [49, 75]. Полученные результаты показали увеличение времени синаптической задержки при действии АК и, следовательно, тормозный эффект этой кислотой на процессы межнейронной передачи импульсов. На примере моносинаптической связи неидентифицированного нейрона ВГ и клетки ППа2 было показано, что при воздействии АК значительно увеличивался ЛП ВПСП у постсинаптического нейрона ППа2, однако отсутствовали существенные изменения амплитуды, продолжительности и крутизны нарастания ВПСП. Согласно работам [56, 76], это свидетельствует о том, что угнетение транссинаптической передачи данной

концентрацией АК происходило в основном благодаря замедлению проведения импульсов по пресинаптическим терминалям и высвобождения медиатора в синаптические щели, а не за счёт механизмов, связанных с функционированием постсинаптических мембран. Возможно, что замедление транссинаптической передачи сигналов АК лежит и в основе её противоболевых эффектов. В концентрации 10^{-2} моль/л АК вызывала исчезновение ВПСП и ПД нейронов всех исследованных пар синаптически связанных клеток на приложение раздражающих стимулов к пресинаптическим нейронам.

Одной из причин увеличения ЛП ВПСП при воздействии АК может быть замедление этой кислотой проведения импульса по пресинаптическим терминалям [50, 76, 77]. Во-вторых, не исключено, что АК может воздействовать на рецепторы плазматических мембран как пре-, так и постсинаптических нейронов, приводя к усилению их входящих хлорных и выходящих калиевых ионных токов и замедлению – натриевых. В результате таких изменений ионных процессов в нейронах может произойти гиперполяризация их пре- и постсинаптических мембран. Повышая порог для синаптически вызванной деполяризации, гиперполяризация мембраны может замедлять или вовсе делать невозможным развитие ВПСП [76]. По вышеописанному механизму действуют многие вещества, угнетающие транссинаптическую передачу в нервной системе, в том числе и общие анестетики, анальгетики [76–79].

Модификация эффектов АК в условиях воздействия различных факторов химической и физической природы.

Анальгетические эффекты АК подвергаются существенным изменениям в условиях воздействия ослабленного геомагнитного поля, интоксикации организма тяжёлыми металлами [80–83].

Показано, что в условиях умеренного электромагнитного экранирования (ЭМЭ) противоболевой эффект терапевтической дозы аспирина (40 мг/кг) значительно снижался. Так, у крыс-самок в фазе диэструса аспирин компенсировал негативное действие ЭМЭ, при этом в тесте «горячая пластина» анальгетический эффект аспирина на фоне ЭМЭ снизился в 2 раза, а в тесте «электростимуляция» – на 55 % [80]. Выявлено, что у крыс-самцов противоболевой эффект аспирина в дозе 40 мг/кг полностью подавляется негативным эффектом ЭМЭ [81]. Поскольку воздействие ЭМЭ на ноцицепцию реализуется посредством влияния на систему эндогенных опиоидов, синтез мелатонина и систему медиаторов воспаления [82-83], авторы [81], предположили, что ЭМЭ конкурирует с противоболевой активностью аспирина на уровне медиаторов воспаления и системы ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также на уровне элементов периферической нервной системы. Наблюдаемые отличия могли быть вызваны и гендерными особенностями метаболизма аспирина в организме самцов и самок, в частности его гидролиза эстеразами, скорость которого как показано в ряде исследований существенно отличается у самцов и самок [18, 24, 25].

Выявлено [84], что на фоне ежедневной интоксикации солями тяжёлых металлов (сульфатом ртути в дозе 20 мг/кг и хлоридом кадмия в дозе 1 мг/кг) в течение недели противоболевой эффект аспирина (40 мг/кг) существенно изменяется в тестах «электростимуляция» и «горячая пластина»: в условиях

интоксикации сульфатом ртути анальгетический эффект аспирина сохранялся, но несколько ослабевал в тесте «горячая пластина», а в тесте «электростимуляция», наоборот, усиливался; в условиях интоксикации хлоридом кадмия анальгетический эффект аспирина полностью исчезал в тесте «горячая пластина» и значительно усиливался по сравнению с изолированным введением аспирина в тесте «электростимуляция». При блокировании D₂ рецепторов галоперидолом (2,5 мг/кг) в условиях интоксикации сульфатом ртути наблюдается достоверное усиление анальгетического эффекта аспирина в тестах «горячая пластина» и «электростимуляция», а у интоксигированных хлоридом кадмия животных анальгетический эффект увеличивается только в тесте «горячая пластина». Таким образом, в условиях интоксикации крыс сульфатом ртути формирование противоболевого эффекта аспирина связано с D₂ рецепторами на спинальном и супраспинальном уровнях регуляции болевой чувствительности, а при интоксикации хлоридом кадмия – только на супраспинальном уровне. С помощью формалинового теста показано, что ежедневное введение хлорида кадмия в дозе 1 мг/кг существенно усиливает противовоспалительное действие аспирина (40 мг/кг), поэтому модифицирующий эффект этого металла на анальгетический эффект аспирина может быть связан именно с механизмами воспаления [84]. Соли ртути и свинца – хлорид свинца (100 мг/кг) и хлорид ртути (20 мг/кг), наоборот, ингибируют противовоспалительный эффект аспирина (40 мг/кг) [85].

Таким образом, различные физические и особенно химические факторы существенно изменяют и модифицируют анальгетический эффект АК. Для устранения побочных эффектов АК, улучшения её фармакокинетических параметров и поиска аналогов с более выраженным фармакологическим действием, позволяющих достигать аналогичного эффекта в более низких дозах, необходим химический синтез новых соединений, содержащих фрагменты или остатки АК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АК обладает анальгетическими свойствами в отношении термической боли и боли, вызванной электрическими стимулами, а также выраженным противовоспалительным действием. Реализация этих свойств зависит от особенностей метаболизма аспирина в организме, ионных и синаптических механизмов управления функциональным состоянием клетки, нейромедиаторных систем ЦНС, механизмами периферической и центральной анальгезии.

Анальгетические свойства АК обнаружены не только в обычных, но и в сверхмалых дозах. Различные физические и особенно химические факторы существенно изменяют их эффекты. Это повышает интерес к изучению противоболевой активности салицилатов и их физиологических механизмов, поскольку такие исследования могут послужить основой для создания новых лекарственных НПВП, обладающих низкой токсичностью и высокой безопасностью для пациентов, совершенствовать стратегию их практического использования.

В настоящее время наиболее подробно изучен физиологический механизм противоболевого и противовоспалительного действия аспирина и его основного метаболита – салициловой кислоты. Однако следует отметить, что несмотря на

обилие существующих данных, полученных в научных исследованиях эффектов аспирина и при его практическом использовании, существует ряд необъяснённых аспектов действия этого препарата, механизм которых ещё не расшифрован. О неугасающем интересе к эффектам и механизмам действия этого препарата и в связи с расширением сфер его использования свидетельствует стабильно высокое число научных публикаций, посвящённых аспирину в самых известных зарубежных и отечественных изданиях. При этом количество публикаций об аспирине на порядок выше, чем о любом другом известном человечеству препарате.

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. Вейн А. М. Болевые синдромы в неврологической практике / Вейн А. М. – М.: МЕД-пресс-информ, 2001. – 368 с.
2. Венгеровский А. И. Лекции по фармакологии / Венгеровский А. И. – Томск: СибГМУ, 2007. – 390 с.
3. Сапегин И. Д. Базисная фармакология / И. Д. Сапегин. – Симферополь: КГМУ, 2012. – 122 с.
4. Верткин А. Л. Дилемма выбора нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтической практике / А. Л. Верткин, А. В. Наумов, М. М. Шамуилова [и др.] // Клиницист. – 2008. – Т. 8, № 2. – С. 46–50.
5. Катюшина О. В. Выраженность антидепрессантного и анальгетического эффектов аспирина и его производных в широком диапазоне доз / О. В. Катюшина, И. В. Черетаев, Л. Ю. Бережнев [и др.]. // 77-я итоговая научно-практическая конференция с международным участием, Красноярск, 23–26 апреля 2013 г. : сб. материалов – Красноярск : КрасГМУ, Версо, 2013. – С. 427–429.
6. Катюшина О. В. Механизмы физиологического действия сверхмалых доз аспирина и его производных / Катюшина О. В. – Симферополь: ТНУ, 2013. – 150 с.
7. Машковский М. Д. Лекарства XX века / Машковский М. Д. – М.: Изд-во Новая Волна, 1998. – 320 с.
8. Дейл М. М. Руководство по иммунофармакологии / М. М. Дейл, К. Формен. – М.: Медицина, 1999. – 198 с.
9. Машковский М. Д. Ацетилсалициловая кислота в ряду современных лекарственных средств / М. Д. Машковский // Хим.-фарм. журн. – 1994. – Т. 28, № 2. – С. 4–8.
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М. Д. Машковский. – М.: Изд-во Новая Волна, 2002. – Т. 1: Лекарственные средства. – 2002. – 540 с.
11. Осипова Н. А. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли / Н. А. Осипова, Г. Р. Абузарова, В. В. Петрова – М.: МНИОИ, 2010. – 67 с.
12. Коваленко В. Н. Компендиум – 2005 – лекарственные препараты / В. Н. Коваленко, А. П. Викторов. – К.: МОРИОН, 2005. – 1920 с.
13. Катюшина О. В. Влияние сверхмалых доз аспирина, ацетилсалицилатов кобальта и цинка на болевую чувствительность крыс / О. В. Катюшина, Т. В. Яковчук, И. И. Коренюк [и др.]. // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 9. – С. 28–31.
14. Катюшина О. В. Изменение болевого порога при действии аспирина и анальгина в стандартных и сверхмалых дозах / О. В. Катюшина, В. В. Шилина, И. И. Коренюк [и др.]. // Wpływ badań naukowych: zbiór raportów naukowych Międzynarodowej Naukowi-Praktycznej Konferencji, Bydgoszcz (28.04–30.04.2013). – 2013. – Vol. 1. – Warszawa: Diamond trading tour, 2013. – P. 71–73.

15. Катюшина О. В. Противоболовое действие сверхмалых доз аспирина и его солей на фоне блокады D₂-рецепторов / О. В. Катюшина, И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов [и др.]. // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2013. – Т. 1, № 10. – С. 59–61.
16. Катюшина О. В. Противоболовое действие сверхмалых доз аспирина на фоне угнетения и стимулирования дофаминергической системы / О. В. Катюшина, И. И. Коренюк, Д. Р. Хусаинов [и др.]. // Актуальные вопросы биологической физики и химии – 2013 : материалы IX междунар. науч.-техн. конф., 23–27 апреля 2013 г. – Севастополь: СевНТУ, 2013. – С. 141–143.
17. Катюшина О. В. Противовоспалительная активность солей ацетилсалициловой кислоты / О. В. Катюшина, Д. Р. Хусаинов, И. И. Коренюк [и др.]. // X Міжнародні Новорічні біологічні читання: міжнар. конф. 10-11 гр. 2010 р.: тези доп. – Миколаїв, 2010. – С. 186–189.
18. Benedito M. A. Gender differences in the activities of aspirin-esterases in rat tissues / Benedito M. A. // Braz. J. Med. Biol. Res. – 1998. – Vol. 31, No 9. – P. 1113–1118. doi: 10.1590/s0100-879x1998000900002 PMID: 9876276
19. Colby H. D. Regulation of hepatic drug and steroid metabolism by androgens and estrogens / H. D. Colby, J. A. Thomas, R. L. Signal eds. // Advances in Sex Hormone Research. – Vol. 4. – Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1980. – P. 27–71.
20. Gustafsson J. A. Sex steroid induced changes in hepatic enzymes / J. A. Gustafsson, A. Mode, G. Norstedt [et al.]. // Annual Review of Physiology. – 1983. – Vol. 45. – P. 51–60. doi: 10.1146/annurev.ph.45.030183.000411
21. Kennedy M. J. Hormonal regulation of hepatic drug-metabolizing enzyme activity during adolescence / Kennedy M. J. // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2008. – Vol. 84, No 6. – P. 662–673. doi:10.1038/clpt.2008.202 PMID: 18971926 PMCID: PMC2684751
22. Miners J. O. Influence of gender and oral contraceptive steroids on the metabolism of salicylic acid and acetylsalicylic acid / J. O. Miners, N. Grgurinovich, A. G. Whitehead [et al.]. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1986. – Vol. 22, No 2. – P. 135–142. doi: 10.1111/j.1365-2125.1986.tb05240.x PMCID: PMC1401110 PMID: 3756063
23. Menguy R. Evidence for a sex-linked difference in aspirin metabolism / R. Menguy, L. Desbaillets, Y. F. Masters [et al.]. // Nature. – 1972. – Vol. 239, No 5367. – P. 102–103. doi: 10.1038/239102a0 PMID: 4562107
24. Kim D. Aspirin hydrolyzing esterases from rat liver cytosol / D. Kim, Y. Yang, W. B. Jakoby // Biochem. Pharmacol. – 1990. – Vol. 40, No 3. – P. 481–487. doi: 10.1016/0006-2952(90)90546-w PMID: 2383281
25. Tamargo J. Gender differences in the effects of cardiovascular drugs / J. Tamargo, G. Rosano, T. Walther [et al.]. // European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. – 2017. – Vol. 3. – P. 163–182. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw042
26. Berger J. S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials / J. S. Berger, M. C. Roncaglioni, F. Avanzini [et al.]. // JAMA. – 2006. – Vol. 295, No 3. – P. 306–313. doi: 10.1001/jama.295.3.306 PMID: 16418466
27. Cavallari L. H. Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke / L. H. Cavallari, C. M. Helgason, L. D. Brace [et al.]. // Ann Pharmacother. – 2006. – Vol. 40, No 5. – P. 812–817. doi: 10.1345/aph.1G569 PMID: 16608908
28. Richardson J. Gender differences and pain medication / J. Richardson, A. Holdcroft // Women's Health. – 2009. – Vol. 5, No 1. – P. 79–90. doi: 10.2217/17455057.5.1.79
29. Yin M. J. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta / M. J. Yin, Y. Yamamoto, R. B. Gaynor // Nature. – 1998. – Vol. 396, No 6706. – P. 77–80. doi: 10.1038/23948 PMID: 9817203
30. Grilli M. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappa B activation / M. Grilli, M. Pizzi, M. Memo [et al.]. // Science. – 1996. – Vol. 274, No 5291. – P. 1383–1385. doi: 10.1126/science.274.5291.1383
31. Колпакова А. Ф. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях / А. Ф. Колпакова, Р. Н. Шарипов, А. Н. Латышева [и др.]. // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – № 3 (57). – С. 7–12.
32. Ragulina V. A. Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology / Ragulina V. A., Kostina D. A., Dovgan A. P. [et al.]. // Research result:

- pharmacology and clinical pharmacology. – 2017. – Vol. 3, № 1 – P. 114–124. doi: 10.18413/2500-235X-2017-3-1-114-124
33. D'Acquisto F. Inhibition of nuclear factor kappa B (NF-B): an emerging theme in anti-inflammatory therapies / F. D'Acquisto, M. J. May, S. Ghosh // *Mol. Interv.* – 2002. – Vol. 2, No 1. – P. 22–35. doi: 10.1124/mi.2.1.22 PMID: 14993359
 34. Yoo C. G. Effect of acetylsalicylic acid on endogenous I kappa B kinase activity in lung epithelial cells / C. G. Yoo, S. Lee, C. T. Lee [et al.]. // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2001. – Vol. 280, No 1. – P. 3–9. doi: 10.1152/ajplung.2001.280.1.L3 PMID: 11133489
 35. Muller D. N. Aspirin inhibits NF-kappaB and protects from angiotensin II-induced organ damage / D. N. Muller, V. Heissmeyer, R. Dechend [et al.]. // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15, No 10. – P. 1822–1824. doi: 10.1096/fj.00-0843fje PMID: 11481242
 36. Vane J. R. The mechanism of action of aspirin / J. R. Vane, R. M. Botting // *Thrombosis Research.* – 2003. – Vol. 110, No 5-6. – P. 255–258. doi: 10.1016/S0049-3848(03)00379-7
 37. Vane J. R. Cyclooxygenases 1 and 2 / J. R. Vane, Y. S. Bakhle, R. M. Botting // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1998. – Vol. 38. – P. 97–120. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.38.1.97 PMID: 9597150
 38. Blobaum A. L. Structural and Functional Basis of Cyclooxygenase Inhibition / A. L. Blobaum, L. J. Marnett // *J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 50, No. 7. – P. 1425–1441. doi: 10.1021/jm0613166 PMID: 17341061
 39. Rouzer C. A. Cyclooxygenases: structural and functional insights / C. A. Rouzer, L. J. Marnett // *J. Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50. – P. 29–34. doi: 10.1194/jlr.R800042-JLR200 PMID: 18952571 PMCID: PMC2674713
 40. Тимошук О. В. Простагландины – универсальные биорегуляторы в организме человека (обзор литературы) / О. В. Тимошук, И. С. Лембрик, З. П. Кочерга // *Запорожский медицинский журнал.* – 2018. – Т. 20, № 1 (106). – С. 121–127.
 41. Pinckard R. N. In vitro acetylation of plasma proteins, enzymes and DNA by aspirin / R. N. Pinckard, D. Hawkins, R. S. Farr // *Nature.* – 1968. – Vol. 219, No 5149. – P. 68–69. doi: 10.1038/219068a0 PMID: 4173352
 42. Rainsford K. D. Distribution of the acetyl compared with the salicyl moiety of acetylsalicylic acid. Acetylation of macromolecules in organs wherein side-effects are manifest / K. D. Rainsford, A. Schweitzer, K. Brune // *Biochem. Pharmacol.* – 1983. – Vol. 32, No 7. – P. 1301–1308. doi: 10.1016/0006-2952(83)90286-1 PMID: 6847719
 43. Alfonso L. F. Does aspirin acetylate multiple cellular proteins? (Review) / L. F. Alfonso, K. S. Srivenugopal, G. J. Bhat // *Mol. Med. Rep.* – 2009. – Vol. 2, No 4. – P. 533–537. doi: 10.3892/mmr_00000132
 44. Bjornsson T. D. Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis. Fibrinolytic effect is independent of changes in plasminogen activator levels / T. D. Bjornsson, D. E. Schneider, H. J. Berger // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1989. – Vol. 250, No 1. – P. 154–161. PMID: 2746495
 45. Alfonso L. F. Aspirin inhibits camptothecin-induced p21CIP1 levels and potentiates apoptosis in human breast cancer cells / L. F. Alfonso, K. S. Srivenugopal, T. V. Arumugam [et al.]. // *Int. J. Oncol.* – 2009. – Vol. 34, No 3. – P. 597–608. doi: 10.3892/ijo_00000185 PMID: 19212664
 46. Honma K. Acetylsalicylate-human serum albumin interaction as studied by NMR spectroscopy – antigenicity-producing mechanism of acetylsalicylic acid / K. Honma, M. Nakamura, Y. Ishikawa // *Mol. Immunol.* – 1991. – Vol. 28, No 1-2. – P. 107–113. doi: 10.1016/0161-5890(91)90093-y PMID: 201112121.
 47. Черетаев И. В. Особенности электрических потенциалов нейронов *Helix albescens Rossm.* при действии эталонных и новосинтезированных салицилатов / И. В. Черетаев. – Симферополь: ТНУ, 2012. – 142 с.
 48. Карымова Е. А. Ионные механизмы кодирования ноцицептивных сигналов: роль медленных натриевых каналов: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук: спец. 03.00.02 «Биофизика» / Е. А. Карымова. – СПб., 2009. – 18 с.
 49. Черетаев И. В., Нейротропные эффекты салицилатов: физиологические механизмы / И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов, И. И. Коренюк [и др.]. // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология, химия.* – 2019. – Т. 5 (71), № 4. – С. 201–213.

50. Зефирова А. Л. Ионные каналы нервного окончания / А. Л. Зефирова, Г. Ф. Ситдикова // Успехи физиол. наук. – 2002. – Т. 33, № 4 – С. 3–33.
51. Камкин А. Г. Физиология и молекулярная биология мембран клеток / А. Г. Камкин, И. С. Киселёва. – М.: Академия, 2008. – 592 с.
52. Костюк П. Г. Біофізика клітини як основа сучасної фармакотерапії / П. Г. Костюк // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 220–225.
53. Шуба Я. М. Основи молекулярної фізіології іонних каналів / Я. М. Шуба. – К.: Наук. думка, 2010. – 448 с.
54. Черетаев И. В. Влияние ацетилсалициловой кислоты на электрическую активность нейронов ППа1 и ППа2 моллюска *Helix albescens* Rossm. / И. В. Черетаев, И. И. Кореньюк, Д. Р. Хусаинов [и др.]. // Молодой учёный. – 2015. – № 20 (100). – С. 106–113.
55. Вислобоков А. И. Современные представления о воздействии фармакологических средств на ионные каналы / А. И. Вислобоков, Ю. Д. Игнатов // Психофармакол. биол. наркол. – 2007. – Т. 7, № 3-4. – С. 2121–2130.
56. Дарбинян Т. М. Механизмы наркоза / Т. М. Дарбинян, В. Б. Головчинский. – М.: Медицина, 1972. – 264 с.
57. Hille B. Ionic channels of excitable membranes / Hille B. – University of Washington, 2001. – 722 p.
58. 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.
59. Черетаев И. В. ГАМК-обусловленная сетевая активность нейронов гиппокампа крысят под влиянием различных концентраций аспирина / Черетаев И. В., Хусаинов Д. Р., Яковлев А. В., Ситдикова Г. Ф. // Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И. П. Павлова. – Воронеж: ИСТОКИ, 2017. – С. 2020–2022.
60. Черетаев И. В. Аспирин активизирует и синхронизирует спонтанные ГАМК-обусловленные сетевые ответы нейронов гиппокампа новорождённых крысят / И. В. Черетаев, Д. Р. Хусаинов, И. И. Кореньюк // IV научно-практическая конференция профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых «Дни науки КФУ им. В. И. Вернадского»: сб. тезисов участников. – Т. 2. – Симферополь: ТА, 2018. – С. 1212–1214.
61. Хусаинов Д. Р. Динамика калиевых токов нейронов крысят и улиток при действии аспирина / Д. Р. Хусаинов, А. В. Яковлев, Г. Ф. Ситдикова [и др.]. // Нейронаука для медицины и психологии: 13-й Международный междисциплинарный конгресс. Судак, Крым, Россия; 30 мая – 10 июня 2017 г.: Труды Конгресса / Под ред. Лосевой Е. В., Крючковой А. В., Логиновой Н. А. – М.: МАКС Пресс, 2017. – С. 437–438.
62. Никитин В. П. Простагландины и функциональная специфичность нейронов виноградной улитки / В. П. Никитин, В. В. Шерстнёв // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 1981. – Т. 13, № 6. – С. 580–588.
63. Карелов А. Е. Новые технологии в анестезиологии: пуриновая анальгезия / А. Е. Карелов, Д. А. Захаров, К. М. Лебединский [и др.] // Вест. Санкт-Петерб. ун-та. Серия 11. Медицина. – 2008. – № 1, Прил. – С. 77–82.
64. Черетаев И. В. Анализ АТФ-зависимых и кальциевых механизмов в реализации нейротропного действия аспирина и его производных / И. В. Черетаев, И. И. Кореньюк, Д. Р. Хусаинов [и др.]. // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 4. – С. 64–69.
65. Черетаев И. В. Аденозинтрифосфат- и кальцийзависимые механизмы в нейротропных эффектах салицилатов / И. В. Черетаев, И. И. Кореньюк, 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.
66. Черетаев И. В. АТФ-зависимые и кальциевые механизмы влияния салицилатов на электрические потенциалы нейронов моллюска *Helix albescens* / И. В. Черетаев, И. И. Кореньюк, Д. Р. Хусаинов [и др.]. // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 3. – С. 326–336.
67. 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. doi: 10.1007/s11055-016-0291-0
68. Крутецкая З. И. Ингибиторы циклооксигеназ и липоксигеназ модулируют эффект глутоксима и моликсана на внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} в макрофагах / З. И. Крутецкая, Л. С. Курилова, В. Г. Антонов [и др.]. // *Доклады Академии Наук*. – 2013. – Т. 452, № 6. – С. 690–693. doi: 10.7868/S086956521331023X
69. Курилова Л. С. Влияние ингибиторов циклооксигеназ и липоксигеназ на Ca^{2+} -ответы, вызываемые глутоксимом и моликсаном, в макрофагах / Л. С. Курилова, З. И. Крутецкая, А. А. Наумова [и др.]. // *Цитология*. – 2014. – Т. 56, № 5. – С. 353–360.
70. Kokoska E. R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs attenuate epidermal growth factor-induced proliferation independent of prostaglandin synthesis inhibition / E. R. Kokoska, G. S. Smith, A. B. Wolff [et al.]. // *J. Surg. Res.* – 1999. – Vol. 84, № 2. – P. 186–192. doi: 10.1006/jsre.1999.5640 PMID: 10357918
71. Kokoska E. R. Store-operated calcium influx in human gastric cells: Role of endogenous prostaglandins / E. R. Kokoska, G. S. Smith, T. A. Miller // *Surgery*. – 1998. – Vol. 124, № 2. – P. 429–437. PMID: 9706168
72. Veld B. A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of the Alzheimer's disease / B. A. Veld, A. Ruitenber, A. Hofman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 21. – P. 1515–1521. doi: 10.1056/NEJMoa010178 PMID: 11794217
73. Беспрозванный И. Б. Система кальциевой сигнализации при нейродегенерации / И. Б. Беспрозванный // *Acta Naturae*. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 80–88.
74. Войтенко Н. В. Болевые синдромы и внутриклеточная кальциевая сигнализация / Н. В. Войтенко, Е. П. Костюк, П. Г. Костюк // *Труды МФТИ*. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 17–22.
75. 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.
76. Экклс Дж. Физиология синапсов / Дж. Экклс. – М.: Мир, 1966. – 395 с.
77. Meir A. Ion channels in presynaptic nerve terminals and control of transmitter release / A. Meir, S. Ginsburg, A. Butkevich [et al.] // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79, № 3. – P. 1019–1088. doi: 10.1152/physrev.1999.79.3.1019 PMID: 10390521
78. Dilger J. P. The effects of general anaesthetics on ligand-gated ion channels / J. P. Dilger // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 89, № 1. – P. 41–51. doi: 10.1093/bja/aef161 PMID: 12173240
79. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels / Scholz A. // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 89, № 1. – P. 52–61. doi: 10.1093/bja/aef163 PMID: 12173241
80. Хусаинов Д. Р. Особенности противоболевой активности аспирина у крыс-самок в условиях умеренного электромагнитного экранирования / Д. Р. Хусаинов, Н. А. Темурьянц, К. Н. Туманянц // *Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. – 2015. – Т. 1 (67), № 3. – С. 56–64.
81. Хусаинов Д. Р. Умеренное электромагнитное экранирование крыс нивелирует противоболевой эффект аспирина / Д. Р. Хусаинов, Н. А. Темурьянц, И. И. Коренюк [и др.]. // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. – № 7. – С. 76–78.
82. Темурьянц Н. А. Роль опиоидной системы в модуляции термонцицептивной чувствительности моллюсков при действии слабых электромагнитных факторов / Н. А. Темурьянц, А. С. Костюк // *Нейрофизиология/Neurophysiology*. – 2011. – Т. 43, № 5. – С. 432–441.
83. Темурьянц Н. А. Участие мелатонина в изменении ноцицепции моллюсков и мышей при длительном электромагнитном экранировании / Темурьянц Н. А., Костюк А. С. // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. – 2013. – Т. 99, № 11. – С. 1333–1341.
84. Шилина В. В. Изменение анальгетического эффекта аспирина на фоне интоксикации солями тяжелых металлов и при блокировании D_2 -рецепторов / В. В. Шилина, Д. Р. Хусаинов, И. В. Черетаев [и др.]. // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия»*. – 2014. – Т. 27 (66), № 1. – С. 232–240.
85. Husainov D. R. Modifying action of heavy metal salts on anti-inflammatory aspirin action / D. R. Husainov, V. V. Shylina, I. I. Korenyuk [et al.]. // *Health*. – 2010. – Vol. 2, № 6. – P. 630–633. doi:10.4236/health.2010.26095

ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF
ACETYLSALICYLIC ACID: PHYSIOLOGICAL MECHANISMS

*Cheretaev I. V.¹, Khusainov D. R.¹, Chuyan E. N.¹, Ravaeva M. Yu.¹, Gusev A. N.¹,
Shulgin V. F.¹, Koreniuk I. I.¹, Ivanov S. A.²*

¹*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia*

²*Specialized school No 1 named after D.I. Karbyshev with in-depth study of the French language,
Feodosia, Russia*

E-mail: cheretaev86@yandex.ru

The purpose of the review is to summarize current literature data and the results of our own research on the analgesic and anti-inflammatory effects of acetylsalicylic acid, as well as the physiological mechanisms underlying them. This acid is the most studied reference representative of salicylates, which is convenient to consider the physiological effects characteristic in general for this group of chemical and medicinal products.

Acetylsalicylic acid has analgesic properties against thermal pain and pain caused by electrical stimuli, as well as a pronounced anti-inflammatory effect. The realization of these properties depends on the peculiarities of aspirin metabolism in the body, ion and synaptic mechanisms for controlling the functional state of the cell, neurotransmitter systems of the central nervous system, and mechanisms of peripheral and central analgesia.

Analgesic properties of acetylsalicylic acid founded not only in normal, but also in ultra-small doses. Various physical and especially chemical factors significantly change their effects. This increases the interest in studying the analgesic activity of salicylates and their physiological mechanisms, since such studies can serve as a basis for creating new non-steroidal anti-inflammatory drugs with low toxicity and high safety for patients, and improve the strategy of their practical use.

Currently, the most detailed study of the physiological mechanism of analgesic and anti-inflammatory action of aspirin and its main metabolite – salicylic acid. However, it should be note that despite the abundance of existing data obtained in scientific studies of the effects of aspirin and its practical use, there are a number of unexplained aspects of the action of this drug, the mechanism of which has not yet been deciphered. The continuing interest in the effects and mechanisms of action of this drug and in connection with the expansion of its use evidenced by a consistently high number of scientific publications on aspirin in the most famous foreign and domestic publications. At the same time, the number of publications about aspirin is an order of magnitude higher than about any other drug known to humanity.

Keywords: analgesic effects, anti-inflammatory effects, salicylates, acetylsalicylic acid, physiological mechanisms.

References

1. Vejn A. M., *Pain syndromes in neurological practice*, 368 p. (Moscow, MED-press-inform, 2001).
2. Vengerovskij A. I., *Lectures on Pharmacology*, 390 p. (Tomsk, SibGMU, 2007).
3. Sapegin I. D., *Basic pharmacology*, 122 p. (KSMU, Simferopol, 2012).

4. Vertkin A. L., Naumov A. V., Shamuilova M. M., Ivanov V. S., Sugaipov A. A., Otpushenko A. A., Dilemma of choice of non-steroidal anti-inflammatory drugs in therapeutic practice, *Klinicist*, **8**, **2**, 46 (2008).
5. Katyushina O. V., Cheretaev I. V., Berezhnev L. Yu., Shilina V. V., Husainov D. R., Gamma T. V., The severity of antidepressant and analgesic effects of aspirin and its derivatives in a wide range of doses, *77th final scientific-practical conference with international participation, Krasnoyarsk, 23-26 April 2013*, pp. 427-429 (Krasnoyarsk, KrasGMU-Verso, 2013).
6. Katyushina O. V., *Mechanisms of the physiological effect of ultrasmall doses of aspirin and its derivatives*, 150 p. (Simferopol, TNU, 2013).
7. Mashkovskij M. D., *Medicines of the XX century*, 320 p. (Izdatel'stvo Novaya Volna, Moscow, 1998).
8. Dejl M. M., Formen K., *Guidelines for Immunopharmacology*, (Moscow, Medicina, 1998).
9. Mashkovskij M. D., Acetilsalicilovaya kislota v ryadu sovremennykh lekarstvennykh sredstv, *Him.-farm. zhurn.*, **28**, **2**, 4 (1994).
10. Mashkovskij M. D., *Lekarstvennye sredstva: v 2 t.*, **1**, 540 p. (Moscow, Izdatel'stvo Novaya Volna, 2002).
11. Osipova N. A., Abuzarova G. R., Petrova V. V., *Principles of using analgesics for acute and chronic pain*, 67 p. (Moscow, MNIIOI, 2010).
12. Kovalenko V. N., Viktorov A. P., *Compendium - 2005 – drugs*, 1920 p. (Kiev, Morion, 2005).
13. Katyushina O. V., Yakovchuk T. V., Korenyuk I. I., Husainov D. R., Gamma T. V., Cheretaev I. V., Effect of Ultra-low Doses Aspirin, Acetylsalicylate Cobalt and Zinc on Pain Sensitivity Rats, *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, **9**, 28 (2012).
14. Katyushina O. V., Shilina V. V., Korenyuk I. I., Gamma T. V., Cheretaev I. V., Changing the pain threshold under the action of aspirin and analgin in standard and ultra-low doses, *Wplyw badań naukowych: zbiór raportów naukowych Międzynarodowej Naukowi-Praktycznej Konferencji*, Bydgoszcz (28.04-30.04.2013), **1**, 71 (Warszawa, Diamond trading tour, 2013).
15. Katyushina O. V., Cheretaev I. V., Husainov D. R., Gamma T. V., Analgesic effect of ultra-low doses of aspirin and its salts on the background of D2-receptor blockade, *Vestnik Permskoj gosudarstvennoj farmacevticheskoi akademii*, **1**, **10**, 59 (2013).
16. Katyushina O. V., Korenyuk I. I., Husainov D. R., Gamma T. V., Cheretaev I. V., Shul'gin V. F., Analgesic effect of ultra-low doses of aspirin against the background of oppression and stimulation of the dopaminergic system, *Proceedings of the IX international scientific and technical conference "Actual problems of biological physics and chemistry – 2013"*, April 23-27, 2013, 141 (SevNTU, Sevastopol, 2013).
17. Katyushina O. V., Husainov D. R., Korenyuk I. I., Gamma T. V., Cheretaev I. V., Kolotilova O. I., Anti-inflammatory activity of acetylsalicylic acid and its salts, *X Mizhnarodni Novorichni biologichni chitannya*, **10**, 186 (2010).
18. Benedetto M. A., Gender differences in the activities of aspirin-esterases in rat tissues, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, **31**, **9**, 1113 (1998).
19. Colby H. D., *Regulation of hepatic drug and steroid metabolism by androgens and estrogens, Advances in Sex Hormone Research*, J. A. Thomas, R. L. Signal eds., **4**, 27 (Baltimore, Urban and Schwartzberg, 1980).
20. Gustafsson J. A., Mode A., Norstedt G., Skett P., Sex steroid induced changes in hepatic enzymes, *Annual Review of Physiology*, **45**, 51 (1983).
21. Kennedy M. J., Hormonal regulation of hepatic drug-metabolizing enzyme activity during adolescence, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **84**, **6**, 662 (2008).
22. Miners J. O., Grgurinovich N., Whitehead A. G., Robson R. A., Birkett D. J., Influence of gender and oral contraceptive steroids on the metabolism of salicylic acid and acetylsalicylic acid, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **22**, **2**, 135 (1986).
23. Menguy R., Desbaillets L., Masters Y. F., Okabe S., Evidence for a sex-linked difference in aspirin metabolism, *Nature*, **239**, **5367**, 102 (1972).
24. Kim D., Yang Y., Jakoby W. B., Aspirin hydrolyzing esterases from rat liver cytosol, *Biochem. Pharmacol.*, **40**, **3**, 481 (1990).
25. Tamargo J., Rosano G., Walther T., Duarte J., Niessner A., Kaski J. C., Ceconi C., Drexel H., Kjeldsen K., Savarese G., Torp-Pedersen C., Atar D., Lewis B. S., Agewall S., Gender differences in the

- effects of cardiovascular drugs, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, **3**, 163 (2017).
26. Berger J. S., Roncaglioni M. C., Avanzini F., Pangrazzi I., Tognoni G., Brown D. L., Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials, *JAMA*, **295**, **3**, 306 (2006).
 27. Cavallari L. H., Helgason C. M., Brace L. D., Viana M. A., Nutescu E. A., Sex difference in the antiplatelet effect of aspirin in patients with stroke, *Ann. Pharmacother.*, **40**, **5**, 812 (2006).
 28. Richardson J., Holdcroft A., Gender differences and pain medication, *Women's Health*, **5**, **1**, 79 (2009).
 29. Yin M. J., Yamamoto Y., Gaynor R. B., The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta, *Nature*, **396**, **6706**, 77 (1998).
 30. Grilli M., Pizzi M., Memo M., Spano P., Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappa B activation, *Science*, **274**, **5291**, 1383 (1996).
 31. Kolpakova A. F., Sharipov R. N., Latysheva A. N., Kolpakov F. A., Transkripcionnyj faktor NF-κB igraet klyuchevuyu rol' v reguljacii genov, uchastvuyushchih v vospalitel'nyh i immunnyh reakcijah, *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*, **3** (**57**), 7 (2009).
 32. Ragulina V. A., Kostina D. A., Dovgan A. P., Burda Y. E., Nadezhdin S. V., Nuclear factor kappa B as a potential target for pharmacological correction endothelium-associated pathology, *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*, **3**, **1**, 114 (2017).
 33. D'Acquisto F., May M. J., Ghosh S., Inhibition of nuclear factor kappa B (NF-B): an emerging theme in anti-inflammatory therapies, *Mol. Interv.*, **2**, **1**, 22 (2002).
 34. Yoo C. G., Lee S., Lee C. T., Kim Y. W., Han S. K., Shim Y. S., Effect of acetylsalicylic acid on endogenous I kappa B kinase activity in lung epithelial cells, *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, **280**, **1**, 3 (2001).
 35. Muller D. N., Heissmeyer V., Dechend R., Hampich F., Park J. K., Fiebeler A., Shagdarsuren E., Theuer J., Elger M., Pilz B., Breu V., Schroer K., Ganten D., Dietz R., Haller H., Scheidereit C., Luft F. C., Aspirin inhibits NF-kappaB and protects from angiotensin II-induced organ damage, *FASEB J.*, **15**, **10**, 1822 (2001).
 36. Vane J. R., Botting R. M., The mechanism of action of aspirin, *Thrombosis Research*, **110**, **5-6**, 255 (2003).
 37. Vane J. R., Bakhle Y. S., Botting R. M., Cyclooxygenases 1 and 2, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **38**, 97 (1998).
 38. Blobaum A. L., Marnett L. J., Structural and Functional Basis of Cyclooxygenase Inhibition, *J. Med. Chem.*, **50**, **7**, 1425 (2007).
 39. Rouzer C. A., Marnett L. J., Cyclooxygenases: structural and functional insights, *J. Lipid Res.*, **50**, 29 (2009).
 40. Timoshchuk O. V., Lembrik I. S., Kocherga Z. R., Prostaglandiny – universal'nye bioregulatory v organizme cheloveka (obzor literatury), *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, **20**, **1** (**106**), 121 (2018).
 41. Pinckard R. N., Hawkins D., Farr R. S., In vitro acetylation of plasma proteins, enzymes and DNA by aspirin, *Nature*, **219**, **5149**, 68 (1968).
 42. Rainsford K. D., Schweitzer A., Brune K., Distribution of the acetyl compared with the salicyl moiety of acetylsalicylic acid. Acetylation of macromolecules in organs wherein side-effects are manifest, *Biochem. Pharmacol.*, **32**, **7**, 1301 (1983).
 43. Alfonso L. F., Srivenugopal K. S., Bhat G. J., Does aspirin acetylate multiple cellular proteins? (Review), *Mol. Med. Rep.*, **2**, **4**, 533 (2009).
 44. Bjornsson T. D., Schneider D. E., Berger H. J., Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis. Fibrinolytic effect is independent of changes in plasminogen activator levels, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **250**, **1**, 154 (1989).
 45. Alfonso L. F., Srivenugopal K. S., Arumugam T. V., Abbruscato T. J., Weidanz J. A., Bhat G. J., Aspirin inhibits camptothecin-induced p21CIP1 levels and potentiates apoptosis in human breast cancer cells, *Int. J. Oncol.*, **34**, **3**, 597 (2009).
 46. Honma K., Nakamura M., Ishikawa Y., Acetylsalicylate-human serum albumin interaction as studied by NMR spectroscopy – antigenicity-producing mechanism of acetylsalicylic acid, *Mol. Immunol.*, **28**, **1-2**, 107 (1991).

47. 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).
48. Karymova E. A., *Ionnye mekhanizmy kodirovaniya nociceptivnyh signalov: rol' medlennyh natrievykh kanalov*, 18 s. (SPb., 2009).
49. Cheretaev I. V., Khusainov D. R., Koreniuk I. I., Chuyan E. N., Ravaeva M. Yu., Shulgin V. F., Gusev A. N., Neurotropic effects of salicylates: physiological mechanisms, *Scientific Notes of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry.*, **5 (71)**, 4, 201 (2019).
50. Zefirov A. L., Sitdikova G. F., Ionnye kanaly nervnogo okonchaniya, *Uspekhi fiziol. Nauk*, **33, 4**, 3 (2002).
51. Kamkin A. G., Kiselyova I. S., *Fiziologiya i molekulyarnaya biologiya membran kletok*, 592 p. (Akademiya, Moskva, 2008).
52. Kostyuk P. G., Biofizika klitini yak osnova suchasnoi farmakoterapii, *Zhurn. AMN Ukraini*, **10, 1**, 220 (2004).
53. Shuba YA. M., *Osnovi molekulyarnoi fiziologii ionnih kanaliv*, 448 p. (Kiev, Naukova dumka, 2010).
54. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Husainov D. R., Chajka A. V., Vliyanie acetilsalicilovoy kisloty na elektricheskuyu aktivnost' neyronov PPa1 i PPa2 mollyuska *Helix albescens* Rossm., *Molodoy uchyonyj*, **20 (100)**, 106 (2015).
55. Vislobokov A. I., Ignatov Yu. D., Sovremennye predstavleniya o vozdeystvii farmakologicheskikh sredstv na ionnye kanaly, *Psihofarmakol. biol. narkol.*, **7, 3-4**, 2121 (2007).
56. Darbinyan T. M., Golovchinskij V. B., *Mekhanizmy narkoza*, 264 p. (Moskva, Medicina, 1972).
57. Hille B., *Ionic channels of excitable membranes*, 722 p. (University of Washington, Istoki, 2001).
58. Cheretaev I. V., Husainov D. R., Yakovlev A. V., Sitdikova G. F., Korenyuk I. I., Vliyanie neopiodnogo anal'getika «Aspirin» na GAMK-obuslovlennuyu setevuyu aktivnost' neyronov gippokampa novorozhdyonnykh krysyat, *Tez. dokl. XII Mezhdunarodnoj krymskoj konferencii Kosmos i biosfera*, 205 (Simferopol, IT ARIAL, 2017).
59. Cheretaev I. V., Husainov D. R., Yakovlev A. V., Sitdikova G. F., GAMK-obuslovlennaya setevaya aktivnost' neyronov gippokampa krysyat pod vliyaniem razlichnykh koncentracij aspirina, *Materialy XXIII s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva imeni I. P. Pavlova*, 2020 (Voronezh, Istoki, 2017).
60. Cheretaev I. V., Husainov D. R., Korenyuk I. I., Aspirin aktiviruet i sinhroniziruet spontannye GAMK-obuslovlennye setevye otvety neyronov gippokampa novorozhdyonnykh krysyat, *IV nauchno-prakticheskaya konferenciya professorsko-prepodavatel'skogo sostava, aspirantov, studentov i molodykh uchenykh «Dni nauki KFU im. V.I. Vernadskogo» abstr.*, 2, 1212 (Simferopol, TA, 2018).
61. Husainov D. R., Yakovlev A. V., Sitdikova G. F., Cheretaev I. V., Chajka A. V., Halikova E. V., Dinamika kalievyykh tokov neyronov krysyat i ulitok pri deystvii aspirina, *Nejronauka dlya mediciny i psihologii: 13-j Mezhdunarodnyj mezhdisciplinarnyj kongress. Sudak, Krym, Rossiya 30.05–10.06.2017*, 437 (Moskva, MAKSPress, 2017).
62. Nikitin V. P., Sherstnyov V. V., Prostaglandiny i funktsional'naya specifichnost' neyronov vinogradnoj ulitki, *Nejrofiziologiya/Neurophysiology*, **13, 6**, 580 (1981).
63. Karel'ov A. E., Zaharov D. A., Lebedinskij K. M., Semyonov D. A., Novye tekhnologii v anesteziologii: purinovaya analgeziya, *Vestnik SPbSU. Medicine*, 1, S., 77 (2008).
64. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Husainov D. R., Katyushina O. V., Gamma T. V., Kolotilova O. I., Analysis of ATP-dependent and calcium mechanisms in the neurotropic effect of aspirin and its derivatives, *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, **4**, 64 (2013).
65. Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Shulgin V. F., Husainov D. R., Katyushina O. V., Kolotilova O. I., Adenosinetriphosphate- and calciumdependence mechanisms of salicylate neurotropic effects, *Scientific Notes of Taurida V. Vernadsky National University. Series: Biology, chemistry*, **25 (64), 1**, 230 (2012).
66. 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*, *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova*, **101, 3**, 326 (2015).
67. 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).

68. Kruteckaya Z. I., Kurilova L. S., Antonov V. G., Nozdrachyov A. D., Inhibitory ciklooksigenaz i lipoksigenaz moduliruyut effekt glutoksima i moliksana na vnutrikletochnuyu koncentraciyu Ca^{2+} v makrofagah, *Doklady Akademii Nauk*, **452**, **6**, 690 (2013).
69. Kurilova L. S., Kruteckaya Z. I., Naumova A. A., Butov S. N., Kruteckaya N. I., Antonov V. G., Vliyanie ingibitorov ciklooksigenaz i lipoksigenaz na Ca^{2+} -otvety, vyzyvayemye glutoksimom i moliksanom, v makrofagah, *Citologiya*, **56**, **5**, 353 (2014).
70. Kokoska E. R., Smith G. S., Wolff A. B., Miller T. A., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs attenuate epidermal growth factor-induced proliferation independent of prostaglandin synthesis inhibition, *J. Surg. Res.*, **84**, **2**, 186 (1999).
71. Kokoska E. R., Smith G. S., Miller T. A., Store-operated calcium influx in human gastric cells: Role of endogenous prostaglandins, *Surgery*, **124**, **2**, 429 (1998).
72. Veld B. A., Ruitenbergh A., Hofman A., Launer L. J., van Duijn C. M., Stijnen T., Breteler M. M., Stricker B.H., Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of the Alzheimer's disease, *N. Engl. J. Med.*, **345**, **21**, 1515 (2001).
73. Besprozvannyj I. B., System of calcium signaling during neurodegeneration, *Acta Naturae*, **2**, **1**, 80 (2010).
74. Vojtenko N. V., Kostyuk E. P., Kostyuk P. G., Bolevye sindromy i vnutrikletochnaya kal'cievaya signalizaciya, *Trudy MFTI*, **1**, **1**, 17 (2009).
75. 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).
76. Ekks Dzh., *Fiziologiya sinapsov*, 395 p. (Moskva, Mir, 1966).
77. Meir A., Ginsburg S., Butkevich A., Kachalsky S. G., Kaiserman I., Ahdut R., Demirgoren S., Rahamimoff R., Ion channels in presynaptic nerve terminals and control of transmitter release, *Physiol. Rev.*, **79**, **3**, 1019 (1999).
78. Dilger J. P., The effects of general anaesthetics on ligand-gated ion channels, *Br. J. Anaesth.*, **89**, **1**, 41 (2002).
79. Scholz A., Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels, *Br. J. Anaesth.*, **89**, **1**, 52 (2002).
80. Husainov D. R., Temur'yanc N. A., Tumanyanc K. N., Peculiarities of analgesic activity of aspirin in female rats under conditions of moderate electromagnetic shielding, *Scientific Notes of V. I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry.*, **1** (67), 3, 56 (2015).
81. Husainov D. R., Temur'yanc N. A., Korenyuk I. I., Cheretaev I. V., Chajka A. V., Tumanyanc K. N. Moderate electromagnetic shielding of rats neutralizes the analgesic effect of aspirin, *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*, **7**, 76 (2015).
82. Temur'yanc N. A., Kostyuk A. S., The role of the opioid system in modulating the thermnociceptive sensitivity of mollusks under the action of weak electromagnetic factors, *Nejrofiziologiya/Neurophysiology*, **43**, **5**, 432 (2011).
83. Temur'yanc N. A., Kostyuk A. S., Participation of melatonin in change of nociception of snails and mice under influence of long-term electromagnetic shielding, *Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova*, **99**, **11**, 1333 (2013).
84. Husainov D. R., Shylina V. V., Korenyuk I. I., Shulgin V. F., Modifying action of heavy metal salts on anti-inflammatory aspirin action, *Health*, **2**, **6**, 630 (2010).
85. Shilina V. V., Husainov D. R., Cheretaev I. V., Korenyuk I. I., Analgesic Effect of Aspirin Against a Background of Heavy Metal Salts Intoxication and After Blocking D_2 -receptors, *Scientific Notes of Taurida V. I. Vernadsky National University. Series: Biology, chemistry.*, **27** (66), **1**, 232 (2014).