

УДК 57.04

DOI 10.29039/2413-1725-2023-9-1-214-226

ВЛИЯНИЕ ИЗОЛИРОВАННОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ПРИЕМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И РЕСВЕРАТРОЛА НА РАЗВИТИЕ ТРЕВОЖНОСТИ У КРЫС

Семенченко К. Г., Трибрат Н. С.

*Институт биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «Крымский
федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: semenchenko_ksyushenka@mail.ru*

В статье показаны эффекты при изолированном и комбинированном пероральном приеме ацетилсалициловой кислоты и ресвератрола в дозе 20 мг/кг на развитие тревожности. Работа выполнена с использованием валидного теста для определения уровня тревожности – теста «крестообразный преподнятый лабиринт». Оценка уровня тревожности производилась до (фон), а также после 5-суточного приема исследуемых веществ при их изолированном и комбинированном приеме. Было показано, что изолированный 5-тидневный прием ацетилсалициловой в дозе 20 мг/кг кислоты способствует развитию тревожности. Изолированный 5-тидневный прием ресвератрола в дозе 20 мг/кг имеет аналогичный эффект. Однако совместный прием исследуемых веществ демонстрирует противоположное действие – умеренный анксиолитический эффект.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, ресвератрол, анксиолитический эффект.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема тревожного поведения и его влияние на здоровье человека в современных научных исследованиях привлекает всё больше внимание исследователей. Этому вопросу уделяется всё большее значение. Исходя из социологических данных, а также данных медицинской статистики, можно говорить о том, что тревожные расстройства занимают лидирующее место по эпидемиологической значимости среди населения [1, 2]. Современные ученые относят тревожные нарушения к общемедицинской проблеме, отмечая, что распространенность проявлений тревожности различного генеза среди пациентов, обращающихся в поликлиники, составляет от 12 до 70 % [3]. С каждым годом случаев обращения с данной проблемой становится всё больше. Стоит отметить, что повышение уровня тревожности сказывается не только на физиологическом состоянии и здоровье индивида, но также способствует социально-психологической дезадаптации и повышению суицидального риска [4]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) тревожные расстройства обходятся миру в \$1 трлн ежегодно [5]. Терапевтические мероприятия включают в себя как

социально-психологическую помощь, так и прием лекарственных препаратов – анксиолитиков.

Механизм действия анксиолитиков основан на снижении возбудимости нейронов подкорковых структур, в числе которых лимбическая система, гиппокамп, таламус, гипоталамус, ретикулярная формация [6], что влечёт за собой ряд побочных эффектов, в частности, сонливость, миорелаксацию. Подобные изменения накладывают ограничения на трудовую производительность пациента.

Наряду с проблемой побочных эффектов анксиолитических препаратов важно отметить и тот факт, что данные средства приобретаются только строго по рецепту лечащего врача, что обусловлено спецификой их действия на психо-эмоциональную сферу человека. Возможно развитие синдрома отмены, что также ограничивает эффективность разрешения вопросов, связанных с тревогой в полной мере.

Таким образом, актуальна проблема поиска безопасных средств, с анксиолитическим эффектом. Значительную роль играет доступность для населения.

Одним из самых распространённых лекарственных средств выступает ацетилсалициловая кислота (АСК). К известным эффектам АСК можно отнести обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное действия, снижение способности тромбоцитов к адгезии и агрегации и другие эффекты. АСК входит в список важнейших лекарственных средств ВОЗ, а также в перечень ЖНВЛП РФ [7]. Высокая эффективность АСК и низкая ее стоимость сделали АСК одним из самых популярных препаратов. Есть исследования, в которых АСК зарекомендовала себя как вещество, способное изменять уровень психоэмоционального состояния и поведения животных. В частности был выявлен противодепрессивный эффект АСК как в терапевтической дозе (40 мг/кг), так и в сверхмалых дозах ($40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг) [8].

Однако в отношении анксиолитических свойств данные разнятся. Так в работе, где приём АСК применялся в терапевтической дозе (40 мг/кг), было продемонстрировано увеличение уровня тревожности у крыс, а при введении вещества в сверхмалых дозах ($40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг), АСК оказывала анксиолитическое действие [9].

Из-за немногочисленных и противоречивых данных о влиянии АСК на уровень тревожности, целесообразно дальнейшее исследование анксиолитического эффекта этого вещества.

Одним из известных побочных эффектов АСК является развитие гастропатии [10]. Механизмы ее развития складываются из непосредственного токсического воздействия АСК на слизистую желудка, снижение ее защитных свойств в связи со снижением синтеза простагландинов E и F.

Наряду с давно изученными синтетическими лекарственными средствами, в последнее время появляется все больше препаратов, полученных из растительного сырья, главным преимуществом которых является поливалентность их действия, с учетом этиопатогенетической и симптоматической терапии. Фитопрепараты обеспечивают седативное, анксиолитическое, снотворное, тонизирующее, ноотропное, антигипоксантажное действие [11]. Привлекательным в препаратах растительного происхождения является их высокий профиль безопасности.

Одними из представителей данной группы, являются полифенолы винограда – мощные антиоксиданты натурального происхождения, с широким спектром биологической активности, в том числе, способствующие нормализации психоэмоционального состояния. Хорошо изученным представителем данного класса соединений является вещество – ресвератрол. В экспериментах показано, что ресвератрол ускоряет регенерацию нервных связей в поврежденных участках мозга, помогая восстановить когнитивные способности у неврологических больных или пожилых людей [12, 13]. Ресвератрол может быть использован в качестве профилактического препарата когнитивных нарушений. Имеются сведения об анксиолитическом и стресс-протекторном эффектах [14].

Перспективным может быть, совместный прием исследуемых веществ – ресвератрола и АСК, что открывает возможности выявления модулирующего действия одного препарата действием другого. Кроме того, в ряде исследований было показано способность ресвератрола ингибировать поражение гастроинтестинального тракта за счет ингибирования активности несоклькихштаммов *Helicobacter pylori in vitro*, которые, в частности, являются одной из причин развития гастритов и язвенных поражений органов желудочно-кишечного тракта [15].

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка анксиолитического эффекта АСК и ресвератрола при изолированном приеме этих веществ, а также выявление анксиолитической эффективности при их совместном приеме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все животные были разделены на 3 группы:

- животные первой группы принимали перорально ресвератрол в дозе 20 мг/кг;
- животные второй группы принимали перорально АСК в дозе 20 мг/кг;
- животные третьей группы принимали ресвератрол и АСК одновременно в эквивалентной дозе.

В экспериментальные группы отбирали животных со средним уровнем двигательной активности и низкой эмоциональностью, которые преобладают в популяции и однотипно реагируют на действие различных факторов, в том числе электромагнитной природы. Отбор животных по уровню двигательной активности и эмоциональности осуществляли в тесте «открытого поля» с использованием малого экспериментального комплекса UC1403-IR4 (ООО «НПК Открытая Наука»). При проведении теста «открытое поле» животных однократно помещали в экспериментальную установку, представляющую собой круглую арену (97 x 42 см) белого цвета, разделённую на 25 сегментов, на пересечении которых проделаны специальные отверстия (имитация норок). Длительность пребывания животных в установке составляла 5 минут, в течение которых производилась регистрация горизонтальной двигательной активности (число пересеченных сегментов), вертикальной двигательной активности (число стоек), количество дефекаций и уриаций, а также количество и длительность замираний.

Для оценки уровня тревожности у животных проводили тестирование с использованием установки «крестообразный приподнятый лабиринт» (КПЛ).

Данный тест получил широкое применение и считается одной из наиболее адекватных, этологически «богатых» и чувствительных моделей тревожности [16].

Оценку уровня тревожности на установке у исследуемых групп животных в тесте «КПЛ» проводили дважды – до введения исследуемых веществ животным (фон), а также на пятые сутки исследования. 5-тидневный цикл прима исследуемых веществ был выбран в связи с тем, что при длительном приёме АСК возрастает риск возникновения её побочных эффектов, не связанных с проявлением психоэмоционального состояния, в частности, возрастанием вероятности развития геморрагического синдрома. Доза АСК 20 мг/кг находится в терапевтическом диапазоне.

В тесте "КПЛ" в каждой группе регистрировали:

– длительность пребывания животных в открытых рукавах ("открытые" выходы), с;

– длительность пребывания животных в закрытых рукавах ("закрытые" выходы) с.

Посоотношению времени и количества выходов в открытые и закрытые рукава можно судить о развитии тревожности у животных. Чем меньше у животного выражена реакция тревожности и фобический компонент эмоционального статуса, тем больший период времени наблюдения грызуны проводят в открытых рукавах и реже посещают закрытые.

Интегральным показателем явился индекс тревожности ИТ, который был рассчитан по формуле:

$$ИТ = \frac{(T_{max} - T_a)}{T_m}, \quad (1)$$

где, T_{max} – общее время эксперимента (300 сек), T_a – время, проведённое животным в открытых рукавах.

Исследование было проведено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Обработка результатов проводилась с использованием непараметрического критерия Краскелла-Уоллиса (достоверность различия средних значений по сравнению с контролем при $p < 0,05$) и непараметрического критерия Манна-Уитни (при $p < 0,05$, $p < 0,01$) в программе Statistica 6.0. Внутригрупповые различия оценивались по критерию Вилкоксона. Наглядные рисунки выполнялись в программе *Microsoft Excel*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные показатели измеряемых параметров указаны в таблице (табл. 1). Первоначальные значения, зарегистрированные в фоновом дне, согласуются со средними значениями для здоровых особей, у которых достаточно уравновешенное психоэмоциональное состояние [17].

При 5-тисуточном приеме АСК в дозе 20 мг/кг отмечается достоверное снижение времени нахождения животных в «открытых рукавах» лабиринта на 46,12 % ($p < 0,01$), по сравнению с фоновыми значениями этого показателя, что свидетельствует о возрастании степени тревожности у животных.

В группе животных, принимавших ресвератрол, наблюдались аналогичные изменения – достоверное сокращение времени пребывания в «открытых рукавах» на 61,09 % ($p < 0,01$), в сравнении с фоновыми значениями этого показателя, что также свидетельствует о возрастании уровня тревожности у крыс.

Таблица 1

Изменение показателей, характеризующих уровень тревожности у животных, при изолированном и комбинированном приеме ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ресвератрола в дозе 20 мг/кг

Показатели	Группы			
	Фон (1)	АСК (5 сутки) n=12 (2)	Ресвератрол (5 сутки) n=12 (3)	АСК+ресвератрол (5 сутки) n=12 (4)
ОР, с	116,49±11,99	62,76±16,20 $p_{1,2} < 0,01$	45,32±9,35 $p_{1,3} < 0,01$	155,93±44,64 $p_{1,2,3,4} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,01$ $p_{1,4} < 0,01$
ЗР, с	212,27±16,39	276,11±16,09 $p_{1,2} < 0,01$	284,68±9,35 $p_{1,3} < 0,01$	180,40±46,09 $p_{1,2,3,4} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,01$ $p_{1,4} < 0,01$
ИТ	0,61±0,04	0,82±0,04 $p_{1,2} < 0,01$	0,87±0,03 $p_{1,3} < 0,01$	0,54±0,13 $p_{1,2,3,4} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,01$ $p_{3,4} < 0,01$

Примечание:

ОР – время нахождения в открытых рукавах; ЗР – время нахождения в закрытых рукавах; ИТ – индекс тревожности.

$p_{1,2} < 0,01$, $p_{1,3} < 0,01$, $p_{1,4} < 0,01$ – достоверность внутригрупповых различий по критерию Вилкоксона; $p_{1,2,3,4} < 0,05$ – достоверность межгрупповых различий по критерию Краскелла-Уоллиса, $p_{2,4} < 0,01$, $p_{3,4} < 0,01$ – достоверность межгрупповых различий по критерию Манна-Уитни при попарном сравнении.

Однако, совсем противоположный эффект наблюдается при комбинированном применении двух веществ. В этом случае происходит достоверное увеличение времени нахождения крыс в «открытых рукавах» на 33,86 % ($p \leq 0,01$) в сравнении с

фоновыми значениями этого показателя. Возрастание времени пребывания в открытых рукавах свидетельствует о развитии противотревожного эффекта.

При регистрации фоновых значений времени пребывания животных в «закрытых рукавах» КПЛ, отмечались более высокие значения, в сравнении со значениями времени пребывания в «открытых рукавах». Так, до введения исследуемых препаратов время пребывания в «закрытых рукавах» составило $212,27 \pm 16,39$ с.

5-тисуточный прием АСК привел к возрастанию этого показателя на 30,07 % ($p < 0,01$) по сравнению с фоновыми данными.

В группе животных, принимавших ресвератрол в течение 5-ти дней, также наблюдается достоверное увеличение времени нахождения крыс в закрытых рукавах по сравнению с фоновыми показателями на 34,11 % ($p < 0,01$).

Таким образом, изолированный прием ацетилсалициловой кислоты, так и прием ресвератрола способствовал увеличению времени пребывания в «закрытых» рукавах по сравнению с фоновыми значениями этого показателя, что свидетельствует об индукции тревожности.

В группе, где животные принимали одновременно АСК и ресвератрол в течение пяти суток наблюдалось уменьшение времени пребывания животных в «закрытых рукавах» на 15,01 % ($p < 0,01$) в сравнении с фоновыми значениями этого показателя. Как видно, эффект их совместного применения прямо противоположен эффектам при изолированном приеме (см. табл. 1), и свидетельствует о развитии анксиолитического эффекта.

Наблюдая за динамикой изменения индекса тревожности (ИТ) при изолированном и комбинированном приеме аспирина и ресвератрола, можно говорить об изменении данного показателя во всех трех экспериментальных группах по сравнению с фоновыми значениями показателей.

Так, изолированный прием АСК у животных на 34,42 % ($p < 0,01$) повышает ИТ у крыс по сравнению с фоновыми значениями этого показателя.

При анализе изменения ИТ в группе животных, принимавших ресвератрол, наблюдается аналогичная ситуация с группой АСК. Полифенол способствовал достоверному увеличению ИТ на 42,62 % ($p < 0,01$) в сравнении с фоновыми значениями этого показателя.

При 5-тидневном комбинированном приеме наблюдается, напротив, снижение ИТ у животных в тесте КПЛ на 11,47 % ($p < 0,05$) в сравнении с фоновыми значениями этого показателя. Таким образом, умеренное снижение ИТ у животных при комбинированном приеме АСК и ресвератрола свидетельствует об умеренном развитии анксиолитического эффекта совместного приема исследуемых веществ.

Проведя анализ основных параметров, характеризующих уровень тревожности у крыс, можно говорить о том, что аспирин и ресвератрол способствуют возрастанию уровня тревожности при изолированном приеме. Однако, в совместном действии они проявляют противоположный эффект, который сводится к анксиолитическому влиянию.

Для того, чтобы мы могли выдвинуть предположение о механизмах влияния АСК и ресвератрола на показатели тревожности, следует остановиться на

механизмах, которые, как представляется, лежат в основе развития данного расстройства.

В настоящее время существует несколько взаимозависимых научных гипотез, обуславливающих нейрхимические предпосылки возникновения симптомов тревожности у человека. Одной из наиболее популярных теорий является серотонинергическая, базирующаяся на данных научных исследований о нарушениях функционирования серотониновой системы при различных проявлениях тревожных состояний. В работе Рогаева Е. И., Боринской С. А., посвященной анализу генетических особенностей поведения человека [18], установлено, что высокая тревожность положительно коррелирует с измененным состоянием гена, кодирующего белок-транспортёр серотонина, и со скоростью его синтеза. У лиц с высоким уровнем тревожности выявлено усиление выработки белка-транспортёра, в связи с чем, серотонин, как медиатор, поглощается нейроном, который его выбросил, и не успевает связаться с рецепторами следующего нейрона. В то же время другие исследователи утверждают, что активность серотониновых нейронов при симптомах тревожности может быть как сниженной, так и повышенной [19].

Существует катехоламинергическая гипотеза, согласно которой, первостепенную роль в возникновении тревожности играют колебания уровня гормонов, синтезируемых в мозговом слое надпочечников. Предполагается, что катехоламинергический компонент играет определяющую роль в тревожных расстройствах, связанных с хроническим эмоциональным стрессом, посттравматическими стрессовыми нарушениями и генерализованной тревожностью. Так в исследованиях было обнаружено, что люди с паническими и тревожными расстройствами имеют повышенные концентрации гормона норадреналина в плазме крови по сравнению с теми, кто не имел таковых нарушений [20]. Современные биохимические исследования у лиц опасных профессий также демонстрируют высокие показатели норадреналина в крови работников в условиях хронического психоэмоционального напряжения и ожидания сигнала тревожности.

Кроме того, проводились исследования, в ходе которых установили взаимосвязь тревожности с синтезом дофамина в лимбической части нервной системы [21]. Выделение дофамина в нейронах этой зоны мозга способствует улучшению самочувствия. Напротив, снижение синтеза нейромедиатора способно провоцировать тревожности. Имеются данные указывающие, что ингибирование пресинаптических D_2 рецепторов в префронтальной коре, вызывающее повышение высвобождения дофамина, коррелирует с уровнем тревожности, приводя к снижению этого состояния [22].

Показано, что эндоканнабиноидная система играет важную роль в реакциях на стресс и тревожности у животных [23]. CB1 и CB2 рецепторы являются наиболее охарактеризованными каннабиноидными рецепторами. Оба являются рецепторами, связанными с *G*-белком (*GPCR*), которые в основном связываются с ингибирующими *G*-белками.

У взрослых нейронов ЦНС СВ1 наиболее распространен на определенных ГАМКергических интернейронах. Однако функциональный СВ1 обнаружен в широком спектре других нейронов, включая глутаматергические, холинергические, глицинергические, серотонинергические и т.д., по всему мозгу.

Рецепторы СВ2 в основном экспрессируются в клетках иммунного происхождения, хотя они также могут экспрессироваться в нейронах, особенно при патологических состояниях.

Имеются фармакологические исследования, изучающие эффекты каннабиноидных соединений после системного или внутримозгового введения у грызунов, предварительно подвергшихся воздействию нескольких моделей тревожности на животных. Активация СВ_{1r} приводит к анксиолитическому эффекту и играет роль в регулировании / предотвращении страха и тревожности [24]. В исследованиях было открыто влияние СВ_{1r} на действие анксиолитических препаратов [25]. Исследования продемонстрировали, что антагонисты СВ_{1r}, полностью устраняют анксиолитические эффекты и значительно снижают амнестические и седативные эффекты, вызванные анксиолитикомалпразоломом. С другой стороны, действие агонистов на СВ_{1r} увеличивает анксиолитическое действие диазепама. Усиление передачи сигналов эндогенных каннабиноидов (eCB) представляет собой новый подход к лечению аффективных расстройств.

Последнее время встречаются исследования, которые рассматривают участие ферментов циклооксигеназ (ЦОГ) в развитии депрессивных и тревожных состояний и влияние их на поведение [26].

Имеются результаты [27] о том, ЦОГ-2 конститутивно экспрессируется в головном мозге в постсинаптических дендритах и возбуждающих терминалях нейронов коры и спинного мозга. Нейрональный ЦОГ-2 активируется в ответ на синаптическое возбуждение с образованием PGE₂, преобладающего метаболита ЦОГ-2 в головном мозге. PGE₂ в свою очередь, стимулирует высвобождение глутамата и ретроградное возбуждение нейронов. ЦОГ-2 также участвует в метаболизме новых эндоканнабиноидов из 2-арахидоноилглицерина для модуляции их действия на пресинаптических терминалях. В дополнение к этим взаимодействиям индукция нейронального ЦОГ-2 связана с некоторыми серотонинергическими рецепторами, что может способствовать изменению эмоционального фона и поведения [28].

Анализируя механизмы развития тревожности, можно предположить, что АСК, являясь блокатором ЦОГ-2, которая инактивирует эндоканнабиноидную систему *in vitro*, может способствовать изменению тревожного статуса. Также можно предположить, что за счёт образования нейронального PGE₂ изменяется психоэмоциональное состояние за счёт активации ГАМК.

В отношении ресвератрола, можно предположить, что его влияние на статус тревожности обусловлен способностью модулировать уровень адренокортикотропного гормона, что в свою очередь изменяет концентрацию катехоламинов в крови, а, следовательно, и вызывает модуляцию тревожности.

Особый интерес вызывает совместный прием АСК и ресвератрола в эквивалентных дозах, однако, для понимания механизма их совместного действия,

необходимы дальнейшие исследования, в том числе, с моделированием тревожности, применением блокаторов предполагаемых ее нейроактивных мишеней.

Однако, более точные физиологические механизмы, которые лежат в основе модуляции психоэмоционального состояния, в частности уровня тревожного поведения, требуют дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ацетилсалициловая кислота в дозе 20 мг/кг при изолированном пероральном приеме в течение пяти дней вызывает увеличение тревожности у крыс о чем свидетельствует возрастание индекса тревожности на 34,42 % ($p < 0,01$), снижение времени пребывания в «открытых рукавах» лабиринта на 46,12 % ($p < 0,01$) и возрастание времени пребывания в «закрытых рукавах» крестообразного приподнятого лабиринта на 30,07 % ($p < 0,01$) по сравнению с фоновыми значениями данного показателя
2. Пятидневный пероральный прием ресвератрола в дозе 20 мг/кг при изолированном применении в течение пяти дней вызывает возрастание тревожности у крыс, о чем свидетельствует возрастание индекса тревожности на 42,62 % ($p < 0,01$), снижение времени пребывания в «открытых рукавах» лабиринта на 61,09 % ($p < 0,01$), возрастание времени пребывания в «закрытых рукавах» крестообразного приподнятого лабиринта на 34,11 % ($p < 0,01$) по сравнению с фоновыми значениями данного показателя.
3. Комбинированный пятидневный прием ацетилсалициловой кислоты и ресвератрола в дозах 20 мг/кг в течение пяти суток сопровождается анксиолитическим эффектом, о чем свидетельствует снижение индекса тревожности на 11,47 % ($p < 0,05$), возрастание времени пребывания в «открытых рукавах» крестообразного приподнятого лабиринта на 33,86 % ($p < 0,01$) и снижение времени пребывания в «закрытых рукавах» лабиринта на 15,01 % ($p < 0,01$) относительно исходных значений этого показателя.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» «Экспериментальная физиология и биофизика» в рамках темы № АААА-А21-121011990099-6.

Список литературы

1. Мисунов С. Н. Понятие тревожности / Мисунов С. Н. // Вестник науки – 2021. – №2 (35). – С. 35–36.
2. Холмогорова А. Б. Значение классификации психических расстройств для развития методов психотерапии (на примере тревожных расстройств) / Холмогорова А. Б. // Соц. и клиническая психиатрия. – 2014. – № 3. – С. 51–56.
3. Караваева Т. А. Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) / А. В. Васильева, С. В. Полторац // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2016. – № 4. – С. 42–52.

4. Stanley I. H. Anxiety sensitivity and suicidal thoughts / J. W. Boffa, Jr. Rogers // *J. Consult with a clinical psychologist*. – 2018. – № 86(11). – P. 946–960.
5. Шматова Ю. Е. Динамика статистических и социологических показателей состояния психического здоровья населения России / Шматова Ю. Е. // *Проблемы развития территории*. – 2019. – № 3(101). – С. 76–96.
6. Крылов Ю. Ф. Фармакология / Ю. Ф. Крылов, В. М. Бобырев – М., 1999. – 360 с.
7. Лоуренс Д. Р. Побочные эффекты лекарственных веществ / Д. Р. Лоуренс, П. Н. Бенитт. // *Клиническая фармакология*. – Т. 1: Пер с англ. М., Медицина. – 1991. – С. 265–305.
8. Яковчук Т. В. Влияние ацетилсалициловой кислоты, ацетилсалицилатов кобальта и цинка на поведение крыс / О. В. Катюшина, Д. Р. Хусаинов [и др.] // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия: «Биология, химия»*. – 2010. – 23 (62), №2. – С. 200–208.
9. Коренюк И. И. Модификация психотропного действия аспирина при интоксикации организма крыс сульфатом ртути / Д. Р. Хусаинов, Т. В. Гамма [и др.] // *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия: «Биология, химия»* – 2012. – 25 (64), №1. – С. 114–117.
10. Дроздов В. Н. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты / В. Н. Дроздов, В. А. Ким // *Актуальные вопросы химической фармакологии*. – 2010. – № 6(12). – С. 212–215.
11. Liu T. Resveratrol improves estrogen deficiency-induced depressive and anxious behavior and inflammation of the hippocampus in mice / Yi. Ma, R. Zhanget al. // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2019. – 236 (4). – P. 1385–1399.
12. Кароматов И. Д. Биологически активное вещество растительного происхождения ресвератрол - лечебные свойства (обзор литературы) / И. Д. Кароматов, Р. Р. Баймурадов, М. С. Шодиева // *Биология и интегративная медицина*. – 2018. – № 3(20). – С. 178–198.
13. Pocernich C. V. Nutritional approaches to modulate oxidative stress in Alzheimer's disease / M. L. Lange, R. Sultana [et al.] // *Curr. Alzheimer Res.* – 2011. – Vol. 8, № 5. – P. 452–469.
14. Huber K. After the grape rush: sir-tuins as epigenetic drug targets in neurodegenerative disorders / K. Huber, G. Superti-Furga // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19, № 12. – P. 3616–3624.
15. Mahady G. V. Resveratrol and red wine extracts inhibit the growth of CagA+ strains of *Helicobacter pylori* in vitro / G. V. Mahady, S. L. Pendland, L. R. Chadwick // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – № 98. – P. 1440–1441.
16. Pellow S. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat / S. Pellow, P. Chopin, S. E. File [et al.] // *Journal of neuroscience methods*. – 1985. – № 3. – P. 149–167.
17. Быстрова М. Н. Исследование влияния различных лекарственных форм успокоительного сбора на поведение мышей в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» / Быстрова М. Н., Демидова М. А., Жолобов И. С. [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 2. – С. 352–360.
18. Рогаев Е. И. Гены и поведение / Е. И. Рогаев, С. А. Боринская // *Химия жизнь XXI век*. – 2000. – №. 3. – С. 20–25.
19. Нехорошкова А. Н. Нейробиологические предпосылки формирования тревожных состояний / А. Н. Нехорошкова, И. Л. Большевидцева. // *Вестник САФУ. Медико-биологическая наука*. – 2016. – № 3. – С. 24–36.
20. Грибанов А. В. Спонтанная и вызванная активность головного мозга при высоком уровне тревожности / А. В. Грибанов, И. С. Кожевникова, Ю. С. Джос [и др.] // *Экология человека*. – 2013. – № 1. – С. 39–47.
21. Прошин А. Т. Дофаминовые рецепторы D2 класса нейронов префронтальной коры и нейробиологические механизмы страха и тревоги / А. Т. Прошин, З. И. Сторожева, О. В. Болотина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 5. – С. 3–12.
22. Тараскина Е. Е. Нейротрансмиссия дофамина лимфоцитами периферической крови является потенциальным биомаркером психических и неврологических расстройств / Е. Е. Тараскина, Р. Ф. Насырова, А. М. Заботина [и др.] // *Неврологическая психиатрия*. – 2015. – № 115(9). – С. 65–69.

23. Ris I. Cannabis use and its connection with psychological disorders / I. Ris, K. Grez, K. Charipova. / *Psychopharmacology*. – 2020. – № 50 (2). – P. 56–67.
24. Chadwick V. L. Cannabinoids and the endocannabinoid system in anxiety, depression and impaired regulation of emotions in humans / V. L. Chadwick, S. Roleder, D. Kote [et al]. // *Considers Psychiatry*. – 2020. – № 33(1). – P. 20–42.
25. Lu H. C. Review of the endocannabinoid system / Lu H. C. // *Biological psychiatry and neuroimaging*. – 2021. – № 6(6). – P. 607–615.
26. Seal S. Cox-2 plays a vital role in disturbing anxiety behavior in the colchicine-induced rat model of Alzheimer's disease / S. Seal, T. Ghosh. // *Behavioral neurosis*. – 2016. – № 5. – P. 1–8.
27. Dargahi L. Cyclooxygenase (COX) -1 activity precedes COX-2 induction in β -induced neuroinflammation / L. Dargahi, S. Nasiraei-Moghadam, A. Abdi. // *Journal of Molecular Neurology*. – 2011. – № 45(1). – P. 10–21.
28. Halaris A. Recurrent depression resistant to treatment: a glimmer of hope / A. Halaris, E. Soul, E. A. Witham. // *J. Person Honey*. – 2021. – № 11(2). – P. 155–162.

THE EFFECT OF ISOLATED AND COMBINED TAKING OF ACETYLSALICYLIC ACID AND RESVERATROL ON THE ANXIETY IN RATS

Semenchenko K. G., Tribirat N. S.

*Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy of the Crimean Federal University
named after V. I. Vernadsky, Simferopol, Republic of Crimea, Russia
E-mail: semenchenko_ksyushenka@mail.ru*

In the article was shown the effects of isolated and combined oral taking of acetylsalicylic acid and resveratrol at a dose of 20 mg/kg on the anxiety effect.

The study was performed using a valid test to determine the level of anxiety – the test "cruciform elevated labyrinth". The level of anxiety was assessed before (background), as well as after a 5-day intake of the studied substances in their isolated and combined intake.

It was shown that acetylsalicylic acid at a dose of 20 mg / kg when taken alone for five days causes an increase in anxiety in rats, as evidenced by an increase in the anxiety index by 34,42 % ($p < 0,01$), a decrease in the time spent in "open arms" of the labyrinth by 46,12 % ($p < 0,01$) and an increase in the time, spent in the "closed arms" of the labyrinth by 30,07 % ($p < 0,01$) compared with the background values of this indicator.

A 5-day oral intake of resveratrol at a dose of 20 mg/kg with isolated taking for five days causes an increase in anxiety in rats, as evidenced by an increase in the anxiety index by 42,62 % ($p < 0,01$), a decrease in the time spent in "open arms" of the labyrinth by 61,09 % ($p < 0,01$), an increase in the time spent in the "closed arms" of the labyrinth by 34,11 % ($p < 0,01$) compared with the background values of this indicator.

A combined five-day intake of acetylsalicylic acid and resveratrol at doses of 20 mg/kg during five days is accompanied by an anxiolytic effect, as evidenced by a decrease in the anxiety index by 11,47 % ($p < 0,05$), an increase in the time spent in the "open sleeves" of the cruciate elevated labyrinth by 33,86 % ($p < 0,01$) and a decrease in the time spent in the "closed arms" of the labyrinth by 15,01 % ($p < 0,01$) in comparison to the initial values of this indicator.

The article presents the mechanisms of anxiety and the proposed mechanisms of action of resveratrol and acetylsalicylic acid on the of anxiety.

Keywords: acetylsalicylic acid, resveratrol, anxiety.

References

1. Misunov S. N. Ponyatie trevozhnosti, **2(35)**, 35 (Vestniknauki 2021).
2. Xolmogorova A. B. Znachenie klassifikacii psixicheskix rasstrojstv dlya razvitiya metodov psixoterapii (naprimer etrevozhny`x rasstrojstv), *Socz. I klinicheskaya psixiatriya*, **3**, 51 (2014).
3. Karavaeva T. A. Principy` i algoritmy` psixoterapii trevozhny`x rasstrojstv nevroticheskogo urovnya (trevozhno-fobicheskix, panicheskogo i generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstv), *Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii*, **4**, 42 (2016).
4. Stanley I. H. Anxiety sensitivity and suicidal thoughts, *J. Consult with a clinical psychologist*, **86(11)**, 946 (2018).
5. Shmatova Yu. E. Dinamika statisticheskix i sociologicheskix pokazatelej sostoyaniya psixicheskogo zdorov`ya naseleniya Rossii, *Problemy` razvitiyaterritorii*, **3(101)**, 76 (2019).
6. Kry`lov Yu. F. *Farmakologiya*, 350 (1999).
7. Lourens D. R. Pobochny`e e`ffekty` lekarstvenny`x veshhestv, *Klinicheskaya farmakologiya*, **1**, 265 (1991).
8. Yakovchuk T. V. Vliyanie acetilsalicilovoj kisloty`, acetilsalicilatov kobal`ta i cinka na povedenie kry`s, *Ucheny`e zapiski Tavricheskogo nacional`nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo*, **23(62)**, 200 (2010).
9. Korenyuk I. I. Modifikaciya psixotropnogo dejstviya aspirina pri intoksikacii organizma kry`s sul`fatom rtuti, *Ucheny`e zapiski Tavricheskogo nacional`nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo*, **25(64)**, 114 (2012).
10. Drozdov V. N. E`ffektivnost` i bezopasnost` primeneniya acetilsalicilovoj kisloty`, *Aktual`ny`e voprosy` ximicheskoy favmakologii*, **6(12)**, 212 (2010).
11. Liu T. Resveratrol improves estrogen deficiency-induced depressive and anxious behavior and inflammation of the hippocampus in mice, *Psychopharmacology (Berl)*, **236(4)**, 1385 (2019).
12. Karomatov I. D. Biologicheski aktivnoe veshhestvo rastitel`nogo proisxozhdeniya resveratrol – lechebny`e svojstva (obzor literatury`), *Biologiya i integrativnaya medicina*, **3(20)**, 178 (2018).
13. Pocernich C. B. Nutritional approaches to modulate oxidative stress in Alzheimer's disease, *Curr. Alzheimer Res*, **5**, 452 (2011).
14. Huber K. After the grape rush: sir-tuins as epigenetic drug targets in neurode-generative disorders, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 3616 (2011).
15. Mahady G. B. Resveratrol and red wine extracts inhibit the growth of CagA+ strains of Helicobacter pylori in vitro, *Am. J. Gastroenterol.*, **98**, 1440 (2003).
16. Pellow S. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat, *Journal of neuroscience methods*, **3**, 149 (1985).
17. By`strova M. N. Issledovanie vliyaniya razlichny`x lekarstvenny`x form uspokoitel`nogo sbora na povedenie my`shej v teste «pripodnyaty`j krestooobrazny`j labirint», *Sovremenny`e problemy` nauki i obrazovaniya*, **2**, 352 (2012).
18. Rogaev E. I. Geny` i povedenie, *Ximiyazhizn` XXI vek*, **3**, 20 (2000).
19. Nexoroshkova A.N., Bol`shevidceva I.L. Nejrobiologicheskie predposy`lki formirovaniya trevozhny`x sostoyanij, *Vestnik SAFU. Mediko-biologicheski nauki*, **3**, 24 (2016).
20. Griбанov A. V., Kozhevnikova I. S., Dzhos Yu. S. Spontannaya i vy`zvanaya aktivnost` golovnogogo mozga pri vy`sokom urovne trevozhnosti, *E`kologiya cheloveka*, № **1**, 39 (2013).
21. Proshin A. T., Storozheva Z. I., Bolotina O. V. Dofaminovy`e receptory` D2 klassa nejronov prefrontal`noj kory` i nejrobiologicheskie mexanizmy` straxa i trevogi, *Sovremenny`e problemy` nauki i obrazovaniya*, **5**, 3 (2018).
22. Taraskina E. E., Nasy`rova R. F., Zabolotina A. M. Nejrotransmissiya dofamina limfocitami perifericheskoy krovi yavlyaetsya potencial`ny`m biomarkerom psixicheskix I nevrologicheskix rasstrojstv, *Nevrologicheskaya psixiatriya*, **115(9)**, 65 (2015).

23. Ris I., Grez K., Charipova K., Cannabis use and its connection with psychological disorders, *Psychopharmacology*. **50(2)**, 56 (2020).
24. Chadwick V. L., Roleder S., Kote D. Cannabinoids and the endocannabinoid system in anxiety, depression and impaired regulation of emotions in humans, *Consider Psychiatry*. **33(1)**, 20 (2020).
25. Lu H. C. Review of the endocannabinoid system, *Biological psychiatry and neuroimaging*. **6(6)**, 607 (2021).
26. Seal S., Ghosh T. Cox-2 plays a vital role in disturbing anxiety behavior in the colchicine-induced rat model of Alzheimer's disease, *Behavioral neurosis*. **5**, 1 (2016).
27. Dargahi L., Nasiraei-Moghadam S., Abdi A. Cyclooxygenase (COX) -1 activity precedes COX-2 induction in β -induced neuroinflammation, *Journal of Molecular Neurology*. **45(1)**, 10 (2011).
28. Halaris A., Soul E., Witham E. A. Recurrent depression resistant to treatment: a glimmer of hope, *J. Person Honey*. **11(2)**, 155 (2021).