

УДК 591.5:612.014.46

ПСИХОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АСПИРИНА И ЕГО СОЛЕЙ

*Катюшина О.В., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Гамма Т.В., Черетаев И.В.,
Колотилова О.И., Лямина А.М.*

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: katsea87@mail.ru*

С использованием поведенческих тестов выявлены психотропные эффекты сверхмалых доз аспирина, ацетилсалицилатов кобальта и цинка. Аспирин в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг увеличивал тревожность у животных, а в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ и $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг оказывал антидепрессантное действие. Ацетилсалицилат кобальта во всех дозах проявлял антистрессорный и антидепрессантный эффекты, а в дозах $40 \cdot 10^{-8}$ и $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг – анксиолитический. Ацетилсалицилат цинка в дозах $40 \cdot 10^{-10}$, $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг оказывал антистрессорный и антидепрессантный эффекты.

Ключевые слова: аспирин, ацетилсалицилат кобальта, ацетилсалицилат цинка, сверхмалые дозы, поведенческие тесты.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время многие исследователи стали обращаться к вопросу изучения действия сверхмалых доз (СМД) биологически активных веществ (БАВ) на организм человека и животных [1–3]. Актуальность этой проблемы объясняется тем, что лекарственные средства в обычных дозах проявляют токсичность, алергогенность, наркогенность, вызывают развитие толерантности и другие нежелательные реакции. Так, у аспирина (ацетилсалициловая кислота – Asp), который известен как эффективное болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное средство [4], в наших предыдущих исследованиях [5] было обнаружено антидепрессантное действие – относительно новое свойство данного класса соединений, которое подтверждается и работами других авторов [6]. Однако, несмотря на все свои преимущества, аспирин вызывает ряд негативных побочных эффектов [7]. Вполне вероятно, что применение аспирина в СМД снизило бы при этом риск развития нежелательного побочного действия. Учитывая то, что на сегодня для аспирина в СМД уже обнаружены высокая тромболитическая активность, снижение вероятности развития болезни Альцгеймера и ряд других эффектов [8], возможно аспирин в СМД будет оказывать влияние и на поведение [9].

В связи с этим, целью данной работы было определение наличия, направленности и выраженности психотропных эффектов аспирина и его солей в СМД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на 100 взрослых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г. Для экспериментов отбирали животных со средней двигательной активностью, преобладающих в популяции и, следовательно, можно утверждать, что именно у этих крыс будет развиваться наиболее типичная реакция на любое воздействие.

Все животные были разделены на 5 групп (по 10 особей в каждой). Тестируемые соединения внутривенно вводились крысам за 30 мин до начала тестирования. Одна группа была контрольной, ей вводили физиологический раствор. Второй группе вводили Asp в терапевтической дозе (ТД – 40 мг/кг), который предварительно растворяли в физиологическом растворе [3]. Трех остальным группам инъецировали Asp в СМД: одной группе – в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг (в концентрации 10^{-12} М), другой – $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг (10^{-14} М), третьей – $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг (10^{-17} М). Объем каждой инъекции составлял 0,2 мл. Такой диапазон СМД был выбран нами исходя из литературных данных [1–3, 9, 10] и в предварительном эксперименте из этого диапазона выбраны наиболее эффективные СМД [11]. Затем делался семидневный перерыв, после которого животным также однократно вводили следующее соединение (ацетилсалицилат кобальта – АСК или ацетилсалицилат цинка – АСЦ) в тех же дозах.

Изучение поведенческих реакций крыс при действии указанных веществ проводилось в условиях этологических тестов, в которых стрессированность животных возрастает в следующем ряду [17]: «открытое поле» (слабый стресс) [12] – «черно-белая камера» (умеренный стресс) [13, 14] – «тест Порсолта» (сильный стресс) [15] – «подвешивание за хвост» (сильный стресс) [16].

Достоверность различий между группами контроля и опыта определялась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни (при $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$). Данные представлены в относительных единицах (%), где значения группы контроля принимали за 100%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние аспирина и его солей на поведение крыс в тесте «открытое поле»

Как видно из рисунка 1 Asp в ТД приводил к достоверному уменьшению ИА на 58% ($p \leq 0,01$), тогда как у крыс, которым инъецировали ТД АСЦ и АСК, она увеличивалась на 81% ($p \leq 0,05$) и 30% ($p \leq 0,01$) соответственно. Это указывает на анксиогенное действие Asp и анксиолитическое – АСЦ и АСК, так как в работах А.Л. Маркея и А.В. Калуева по изменению показателя ИА оценивают уровень тревожности животных.

Asp в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг на 40% ($p \leq 0,05$) уменьшал исследовательскую активность (ИА) относительно контроля (рис. 1), что указывает на увеличение тревожности. В других СМД прослеживалась лишь тенденция, причем с уменьшением дозы снижалась выраженность анксиогенного эффекта. Также в дозах $40 \cdot 10^{-10}$ и $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг у Asp было отмечено увеличение локомоторной активности, что выражалось в увеличении горизонтальной двигательной активности (ГДА) на

95% и 152% соответственно ($p \leq 0,05$), указывающее по Маркелю [12] на его антистрессорное действие, что согласно исследованиям А.Л. Маркеля указывает на его антистрессорное действие.

АСК в дозах $40 \cdot 10^{-8}$ и $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг увеличивал ИА у животных по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) на 160% и на 20% соответственно (рис. 1), что говорит о наличии у него в этих дозах анксиолитических свойств. При этом во всех СМД у животных было отмечено увеличение ГДА относительно группы контроля (рис. 1), указывающее антистрессорное действие вещества, причем с уменьшением дозы эффект увеличивался.

Для АСЦ наблюдалась тенденция к увеличению ИА у животных (рис. 1) в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг. При этом достоверно ($p \leq 0,05$) увеличивалась ГДА по сравнению с контролем на 110% в дозе $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг и на 50% в дозе $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг (рис. 1), что характеризует АСЦ как антистрессорное вещество. Кроме того, АСЦ в дозе $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг уменьшал количество актов Гр до 22% относительно контроля (рис. 1), что подтверждает антистрессорное действие [17].

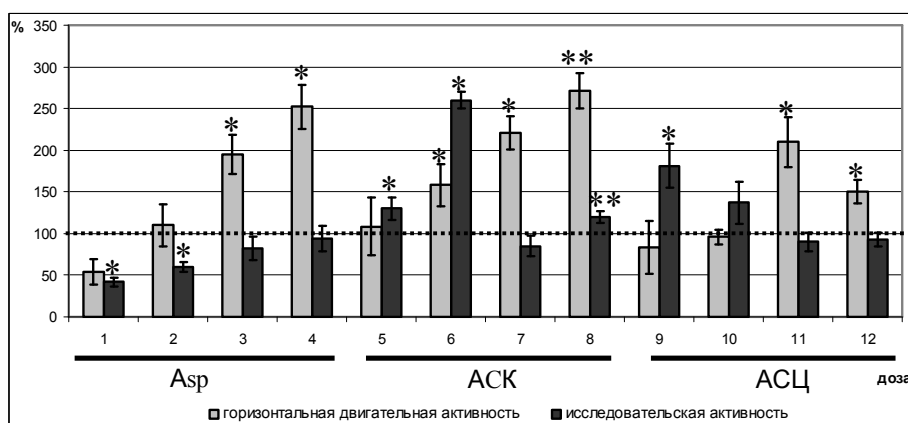


Рис. 1. Влияние ацетилсалицилатов в сверхмалых дозах на уровень исследовательской и горизонтальной двигательной активностей в тесте «открытое поле».

Примечание: ■■■■ - контроль = 100%, Asp – аспирин, АСЦ – ацетилсалицилат цинка, АСК – ацетилсалицилат кобальта; 1, 5, 9 – в дозе терапевтическая доза 40 мг/кг; 2, 6, 10 – $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг; 3, 7, 11 – $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг; 4, 8, 12 – $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг; * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$.

Таким образом, при «слабом» стрессе Asp в СМД также как и в ТД увеличивает тревожность у животных, однако с уменьшением дозы выраженность анксиогенного эффекта снижается и в дозе $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг данный эффект нивелируется. Кроме того, с уменьшением дозы на фоне нивелирования анксиогенного эффекта Asp, у него появляется новое свойство – антистрессорное действие, которого не было в ТД. Такое же развитие проявления эффекта показано и для анксиолитического действия АСЦ. У АСК в СМД не только отмечено повторение эффекта ТД, но и увеличение выраженности анксиолитического

эффекта с появлением антистрессорного действия, которое при уменьшении дозы усиливалось.

Влияние аспирина и его солей на поведение крыс в тесте «черно-белая камера»

Внутрибрюшинное введение ТД Asp, АСК и АСЦ в тесте «черно-белая камера» не вызывало достоверного изменения как частоты, так и времени выглядываний и выходов в светлый отсек камеры. Также у Asp и АСК в СМД не было отмечено достоверных изменений поведенческих показателей.

У АСЦ в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг зафиксировано снижение количества выглядываний крыс на 76% относительно группы контроля (рис. 2) при $p \leq 0,01$, что указывает по мнению И.П. Лапина [13, 14] на увеличение тревожности у крыс. Однако в дозе $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг АСЦ увеличивал время выглядываний крыс в светлый отсек камеры на 153% при $p \leq 0,01$, что является проявлением анксиолитического действия данного вещества.

Следовательно, применение Asp и АСК в СМД и ТД в условиях «умеренного» стресса неэффективно. Однако у АСЦ в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг отмечено наличие выраженного анксиогенного действия, которое не было зафиксировано в ТД. Затем в дозе 10^{-10} мг/кг, наоборот, проявляется анксиолитический эффект и в дозе 10^{-13} мг/кг он пропадает.

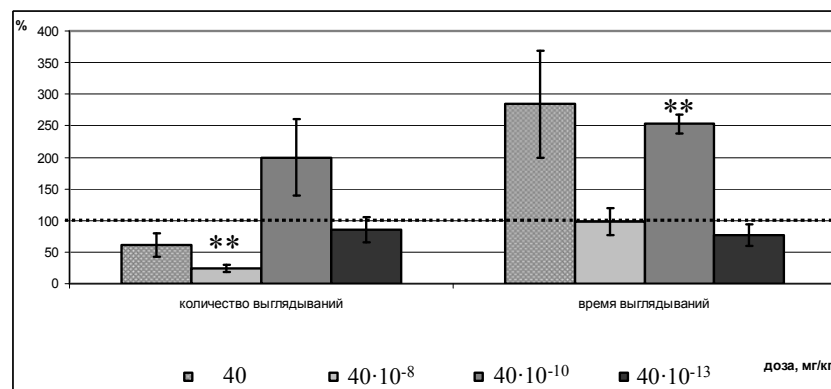


Рис. 2. Влияние ацетилсалицилата цинка в сверхмалых дозах на поведение крыс в тесте «черно-белая камера».

Примечание: ■■■■ - контроль = 100%; ** – $p \leq 0,01$

Влияние аспирина и его солей на поведение крыс в тесте Порсолта

В тесте Порсолта Asp и АСЦ в терапевтических дозах достоверно увеличивали время активного плавания по сравнению с контролем на 17% ($p \leq 0,05$) и 33,9% ($p \leq 0,01$) (рис. 3). При этом АСК не вызывал достоверных изменений показателей.

Asp в дозах $40 \cdot 10^{-8}$ и $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг вызывал достоверное ($p \leq 0,05$) увеличение времени активного плавания на 16% и 23% соответственно, что характеризует Asp как антидепрессант (рис. 3), тогда как в дозе $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг отмечена только тенденция к увеличению данного показателя. В пользу этого аргумента выступает также увеличение количества выпрыгиваний в 2 раза по сравнению с контролем в

дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг при $p \leq 0,05$. Действие АСК во всех СМД приводило к достоверному ($p \leq 0,05$) увеличению времени активного плавания крыс (рис. 3). Следовательно, АСК во всех СМД обладает антидепрессантным действием. Важно отметить, что под влияние АСК в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг уменьшалось время активного плавания животных, что говорит об увеличении у них уровня депрессии, тогда как в дозах $40 \cdot 10^{-10}$ и $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг действие АСК, наоборот, приводило к увеличению времени активного плавания ($p \leq 0,05$), которое указывает на его выраженное антидепрессантное действие [15].

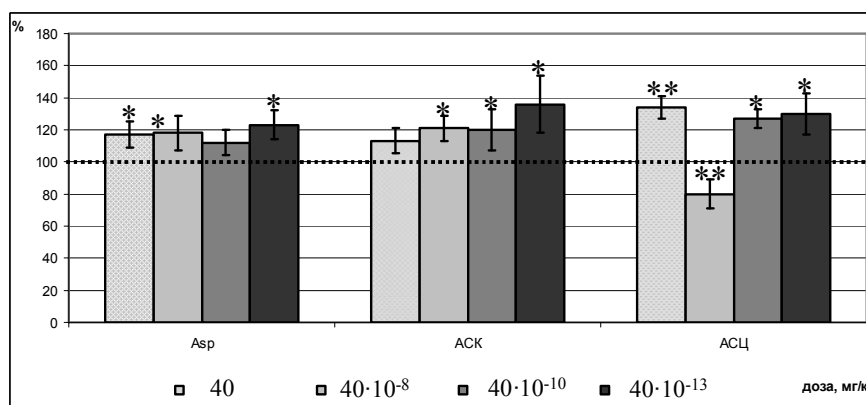


Рис. 3. Влияние ацетилсалицилатов в сверхмалых дозах на время активного плавания крыс в тесте Порсолта.

Примечание: ■■■■ - контроль = 100%, Asp – аспирин, АСЦ – ацетилсалицилат цинка, АСК – ацетилсалицилат кобальта; * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$

Иначе говоря, при сильном стрессе ацетилсалицилаты с уменьшением дозы приобретают более выраженный антидепрессантный эффект, чем в ТД. Исключением является АСЦ, для которого в «пограничной дозе» ($40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг), близкой к «мертвой зоне» обнаружена инверсия знака действия [1–3].

Влияние аспирина и его солей на поведение крыс в тесте «подвешивание за хвост»

В тесте «подвешивание за хвост» при воздействии Asp и АСК в СМД и всех веществ в терапевтической дозе не обнаружено достоверных изменений латентного периода (ЛП – среднего времени иммобилизации животных). Однако для АСЦ в СМД отмечена интересная закономерность: обнаруженная инверсия знака действия в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг в тесте Порсолта частично повторяется и в данном тесте, что проявляется в отсутствии у него в этой дозе антидепрессантного действия (рис. 6). Также характерная закономерность прослеживается в дозах $40 \cdot 10^{-10}$ и $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг. АСЦ в этих дозах снижал ЛП на 50% и 46% соответственно ($p \leq 0,05$), что указывает на его выраженное антидепрессантное действие [16, 17] (рис. 4) и подтверждает результаты теста Порсолта.

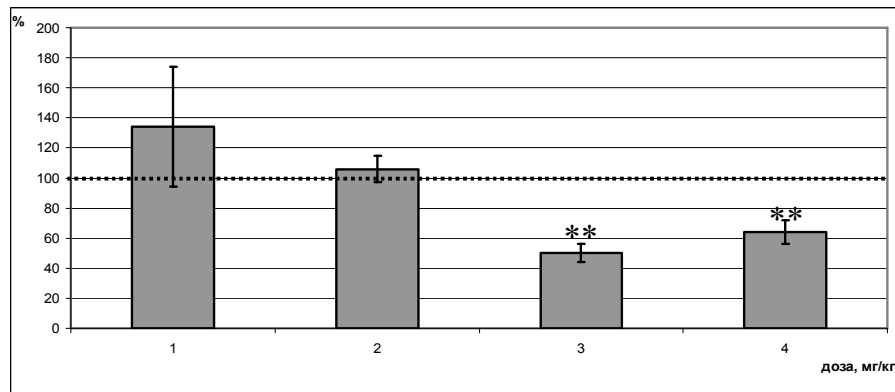


Рис. 4. Влияние ацетилсалицилата цинка в сверхмалых дозах на время иммобильности крыс в тесте «подвешивание за хвост»

Примечание: ■■■■ - контроль = 100%; 1 – терапевтическая доза 40 мг/кг, 2 – в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг, 3 – в дозе $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг, 4 – в дозе $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг; ** – $p \leq 0,01$

Таким образом, применение ацетилсалицилатов в СМД показало их эффективность, при которой они сохраняют свое специфическое действие в указанных дозах, но перестают оказывать побочное действие, наблюдаемое при использовании ТД, что вполне согласуется с данными литературы [9]. В работе мы можем проследить, проявление всех свойств, характерных для эффектов СМД [1]. Так, на примере АСЦ можно отметить отсутствие градуальной зависимости «доза-эффект» при использовании БАВ в СМД. Интересным является тот факт, что АСЦ в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг выпадает из общей картины действия ацетилсалицилатов. С увеличением стресс-фактора (от умеренного до сильного стрессе) у АСЦ обнаруживается стадия «перемены знака» эффекта. Если в области сверхнизких доз ($40 \cdot 10^{-13}$ - $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг) у АСЦ отмечалась стимулирующая активность (антидепрессантное действие), то по мере роста концентрации она сменялась на ингибирующую ($40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг), а затем вновь проявлялся стимулирующий эффект (40 мг/кг). Инверсия знака действия у АСЦ возможно связана с тем, что выбранная нами СМД попала в диапазон близкий к «мертвой зоне». В литературе нет единого мнения о абсолютной границе СМД, когда вещество в СМД начинает оказывать биологическое действие, потому что диапазон концентраций между терапевтическими и СМД относится к «мертвой зоне», где отсутствует биологическая активность у веществ. Так, некоторые авторы [3] на основании данных о количестве клеточных рецепторов и сродства лигандов к ним принимают за абсолютную границу концентрацию 10^{-11} М. Для препаратов с низким сродством к рецепторам сверхмалыми концентрациями (сверхмалыми дозами) можно считать и более высокие значения, в частности 10^{-9} - 10^{-10} М. При таком подходе, даже в случае гипотетически более высокого чем 10^{-12} М сродства лигандов к рецепторам, эта граница не может быть ниже 10^{-11} М. По мнению Бурлаковой с соавт. [1], которой также придерживаемся и мы, граница определяется числом молекул биологически активного вещества на клетку. В этом случае к абсолютной границей относятся концентрации 10^{-12} М и ниже, при которых в клетке будет содержаться хотя бы 1–10

молекул этого вещества. Это мнение справедливо для Asp и АСК. Ашмарин с соавт. при определении границы для СМД исходят из максимального сродства лигандов к рецептору и потому считают сверхмалыми дозами биологически активных веществ значения 10^{-13} М и ниже [2], что сочетается с данными, полученными для АСЦ.

При «слабом» стрессе у Asp и АСЦ наблюдалась одинаковая закономерность, при которой прослеживается четкая закономерность в развитии проявления эффекта: с уменьшением дозы их специфическое действие уменьшалось, вплоть до нивелирования эффекта, однако снижение их дозы вызывало появление антистрессорное действие. Причем чем меньше проявлялся специфический эффект Asp и АСЦ, тем больший развивался антистрессорный эффект. Действие АСК в СМД при «слабом» стрессе является ярким примером немонотонной, полимодальной зависимости «доза-эффект». С уменьшением дозы специфической действие АСК увеличивается в 6 раз, затем эффект нивелируется и затем вновь начинает проявляться, но с меньшей силой. Увеличение эффективности АСК при уменьшении дозы связано с еще одним свойством СМД [1] – «расслоение» свойств биологически активного вещества по мере уменьшения его концентраций, при котором еще сохраняется активность, но исчезают побочные эффекты, что позволило развиваться в большей степени его анксиолитическому эффекту.

Предполагая возможный механизм психотропного действия ацетилсалицилатов в СМД важно отметить роль основных нейромедиаторных систем, обеспечивающих формирование поведенческих реакций (дофамин-, норадреналин- и серотонинэргической систем). Исходя из, того, что показана зависимость психотропного действия Asp и его солей от функционального состояния дофамин- и серотонинэргических систем головного мозга [18], возможно механизма действия ацетилсалицилатов в СМД реализуется по тому же пути, что и их действие в ТД. Однако появление эффекта в СМД, при которых в концентрации 10^{-15} М и ниже перестает работать закон действующих масс Вант-Гоффа, может объясняться несколькими гипотезами. Возможно, механизм действия СМД реализуется по принципу параметрического резонанса, предложенного Л.А. Блюменфельдом [19]. Данный механизм заключается в следующем: в результате связывания активного вещества с его мишенью фермент (рецептор) переходит в конформационно неравновесное состояние, которое на определенной стадии релаксации обеспечивает его максимальную активность. С другой стороны в работах Е.Б. Бурлаковой [1] рассматривается представления об аллостерическом взаимодействии каталитических центров в молекуле фермента, которые тоже могут объяснить механизм психотропного действия ацетилсалицилатов. Этот принцип заключается в том, что биологическая система, испытывающая влияние СМД БАВ, может реагировать на первые, наиболее быстрые единичные молекулы, а не на их стационарные концентрации («момент первого достижения»). И.П. Ашмарин [2] в своей работе приводит ряд гипотез, трактующих механизм усиления биологического сигнала от воздействия сверхмалых доз. Также не стоит забывать и об изменении кластерной структуры воды при действии СМД [20]. И это далеко не последняя модель, предполагаемого механизма действия СМД. В результате видно, что в литературе нет единого мнения и по вопросу механизма действия СМД,

поэтому необходимы дальнейшие исследования для понимания особенностей психотропного действия ацетилсалицилатов в СМД.

В целом, анализ экспериментальных данных показал, что психотропные эффекты аспирина и его солей проявляются не только в ТД [3], но и в СМД. При этом направленность действия исследуемых агентов в СМД и его характер схожи с эффектами ТД, исключением является инверсия знака действия у АСЦ, так как для каждого вещества, существует своя граница биологического действия СМД, которая и была определена в работе для Asp и его солей. При этом для них также описана закономерность развития проявления эффектов.

ВЫВОДЫ

1. Выяснено, что Asp и его соли обладают психотропными эффектами в сверхмалых дозах, которые повторяют эффекты ТД.
2. При «слабом» стрессе у Asp в дозе 10^{-8} мг/кг обнаружен анксиогенный эффект. У АСК во всех дозах выявлено антистрессорное действие и в дозах 10^{-8} , 10^{-13} мг/кг – анксиолитический эффект, а у АСЦ в дозах 10^{-10} , 10^{-13} мг/кг установлено антистрессорное действие.
3. При «сильном» стрессе Asp в дозе 10^{-8} и 10^{-10} мг/кг, АСК во всех дозах и АСЦ в дозах 10^{-10} , 10^{-13} мг/кг проявляли антидепрессантные свойства.
4. В условиях «слабого» стресса Asp и АСЦ в дозе 10^{-8} мг/кг повторяют эффекты ТД, а при уменьшении дозы знак действия веществ изменяется на противоположный. При «умеренном и сильном» стрессе у АСЦ обнаружена инверсия знака действия: в дозе 10^{-8} мг/кг он увеличивал депрессию у животных.

Список литературы

1. Бурлакова Е.Б. Сверхмалые дозы – загадка природы / Е.Б. Бурлакова // Экология и жизнь. – 2000. – №2. – С. 36–48.
2. Ашмарин И.П. К вопросу о развитии проблемы эффективности сверхмалых доз биологически активных соединений / И.П. Ашмарин, Е.П. Каразеева, Т.В. Лелекова // Российский химический журнал. – 1999. – Т. 37, №5. – С. 21–28.
3. Количественный подход к определению понятия «сверхмалые дозы лекарственных веществ и ядов» / Ф.С. Духович, Е.Н. Горбатова, В.К. Курочкин [и др.] // Российский химический журнал. – 1999. – Т. 43, №5. – С. 12–14.
4. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke / E.S. Johnson, S.F. Lanes, S.E. Wentworth [et al.] // Arch Intern Med. – 1999. – № 159(11). – P. 1248–1253.
5. Влияние ацетилсалициловой кислоты, ацетилсалицилатов кобальта и цинка на поведение крыс / Т.В. Яковчук, 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.
6. Is aspirin, as used for antithrombosis, an emotion-modulating agent? // M.W. Ketterer, J. Brymer, K. Rhoads [et al.] // J Psychosom Res. – 1996. – Jan; 40(1). – P. 53–58.
7. Баркаган З.С. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты / З.С. Баркаган, Е.Ф. Котовщикова // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – Т. 13, № 3. – С. 1–4.
8. Sanderson S. Narrative review: Aspirin resistance and its clinical implications / S. Sanderson, J. Emery, T. Baglin, A.L. Kinmonth // Annals of Internal Medicine. – 2005. – Vol. 142, No 5. – P. 370–380.
9. Эффекты психотропных веществ разных классов при введении в сверхмалых дозах / Г.М. Молодавкин, Т.А. Воронина, Л.И. Чернявская [и др.] // Радиационная биология.

- Радиоэкология. – 2003. – № 3. – С.287–290.
10. Шевченко И.Н. Пути изучения механизмов действия сверхмалых доз биологически активных веществ / И.Н. Шевченко // Проблемы Харчування. – 2004. – № 2(3). – С. 25–29.
 11. Влияние сверхнизких концентраций ацетилсалициловой кислоты и ее солей на электрическую активность нейронов виноградной улитки / О.В. Катюшина, Д.Р. Хусаинов, И.И. Коренюк [и др.] // тезисы докладов научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» 23-28 мая, Новый свет, 2011 г. – С. 338.
 12. Маркель А.Л. К оценке основных характеристик поведения крыс в тесте открытого поля / А.Л. Маркель // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1981. – Т. 31, №2. – С. 301–307.
 13. Лапин И.П. Уменьшение частоты выглаживаний из темного отсека единственный постоянный показатель влияния анксиогенов на поведение мышей в камере «свет-темнота» / И.П. Лапин // Журнал ВНД им. И.П. Павлова. – 1999. – Т.49, № 3. – С. 521–526.
 14. Лапин И.П. Модели тревоги на мышах: оценка в эксперименте и критика, методики / И.П. Лапин // Экспер. клин. фармакол. – 2000. – Т. 63, № 3. – С. 58–62.
 15. Porsolt R.D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments / R.D. Porsolt, M.Le Pinchon, M. Jalfre // Nature. – 1977. – Vol. 266. – P. 730–732.
 16. Greenshaw A.J. Animal models for assessing anxiolytic, neuroleptic and antidepressant drug action / A.J. Greenshaw, T.V. Nguyen, D.J. Sanger // Neuromethods. – 1988. – Vol. 10. – P. 379–427.
 17. Калувев А.В. Нейротропные эффекты бензилпенициллина в экспериментальных моделях стресса у крыс: дис. канд. биол. наук: 03.00.13 : Калувев Алан Валерьевич. – К., 2002. – 150 с.
 18. Возможные механизмы психотропных эффектов аспирина и его солей / Т.В. Яковчук, О.В. Катюшина, Д.Р. Хусаинов [и др.] // тезисы докладов съезда физиологов СНГ, 1-6 октября, Ялта, 2011 г., С. 80–81.
 19. Blumenfeld L.A. Fluctuations and Mass Action Law Breakdown in Statistical Thermodynamics of Small Systems / L.A. Blumenfeld, A.Ju. Grosberg, A.N. Tichonov // J. Chem. Phys. – 1991. – Vol. 95, No 10. – P. 7541–7544.
 20. Аксенов С.И. О механизмах стимуляции и торможения при прорастании семян пшеницы в электромагнитном поле сверхнизкой частоты / С.И. Аксенов, Т.Ю. Грушина, С.Н. Горячев // Биофизика. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 332–338.

Катюшина О.В. Психотропні ефекти надмалих доз аспірину та його солей / О.В. Катюшина, І.І. Коренюк, Д.Р. Хусаїнов, Т.В. Гамма, І.В. Черетаєв, О.І. Колотілова, А.М. Ляміна // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І.Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2011. – Т. 24 (63), № 4. – С. 95-103.

З допомогою поведінкових тестів виявлено психотропні ефекти надмалих доз аспірину, ацетилсаліцилатів кобальту та цинку. Аспірин у дозі $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг збільшував тривожність тварин, а в дозі $40 \cdot 10^{-8}$ и $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг надавав антидепресантної дії. Ацетилсаліцилат кобальту в усіх дозах проявляв антистресорні та антидепресантні ефекти, а у дозах $40 \cdot 10^{-8}$ и $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг – анксиолітичний. Ацетилсаліцилат цинку у дозі $40 \cdot 10^{-10}$, $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг надавав антистресорної та антидепресантної дії.

Ключові слова: аспірин, ацетилсаліцилат кобальту, ацетилсаліцилат цинку, надмалі дози, поведінкові тести.

Katyushina O.V. Psychotropic effects ultra-small doses of aspirin and its salts / O.V. Katyushina, I.I. Korenyuk, D.R. Husainov, T.V. Gamma, I.V. Cheretaev, O.I. Kolotilova, A.M. Lyamina // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2011. – Vol. 24 (63), No 4. – P. 95-103.

Using behavioral tests revealed psychotropic effects of ultra-small doses of aspirin, acetylsalicylate cobalt and zinc. Aspirin at a dose of $40 \cdot 10^{-8}$ mg/kg increased anxiety in animals, and a dose of $40 \cdot 10^{-8}$ and $40 \cdot 10^{-10}$ mg/kg exerted antidepressant effects. Atsetylsalicylate cobalt at all doses showed antistress and antidepressant effects, and at doses of $40 \cdot 10^{-8}$ and $40 \cdot 10^{-13}$ mg/kg – an anxiolytic. Atsetylsalicylate zinc in doses of $40 \cdot 10^{-10}$, $40 \cdot 10^{-13}$ mg/kg exerted antistress and antidepressant effects.

Keywords: aspirin, atsetylsalicylate cobalt, zinc atsetylsalicylate, ultra-small doses, behavioral tests.

Поступила в редакцію 11.11.2011 г.