

УДК 591.5:612.014.46

ВЛИЯНИЕ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ АСПИРИНА, АЦЕТИЛСАЛИЦИЛАТОВ КОБАЛЬТА И ЦИНКА НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КРЫС**Катюшина О.В., Яковчук Т.В., Коренюк И.И., Хусайнов Д.Р.,
Гамма Т.В., Черетаев И.В.***Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского,
Симферополь, e-mail: oxakat@yandex.ru*

В работе изучено противоболевое действие аспирина, ацетилсалицилатов кобальта и цинка в сверхмалых дозах ($40 \cdot 10^{-8}$, $40 \cdot 10^{-10}$, $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг). Все тестируемые соединения оказывали анальгетический эффект, наибольший – обнаружен при действии ацетилсалицилата цинка в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг. Установлен анальгетический эффект ацетилсалицилата кобальта в сверхмалых дозах, не характерный для его терапевтической дозы (40 мг/кг). Оказалось, что ацетилсалицилаты кобальта и цинка в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг превосходили по противоболевой эффективности аспирин в терапевтической и сверхмалых дозах.

Ключевые слова: аспирин, сверхмалые дозы, болевая чувствительность**EFFECT OF ULTRA-LOW DOSES ASPIRIN, ACETYLSALICYLATE COBALT AND ZINC ON PAIN SENSITIVITY RATS****Katyushyna O.V., Yakovchuk T.V., Korenyuk I.I., Khusainov D.R.,
Gamma T.V., Cheretaev I.V.***Taurida National University Vernadsky, Simferopol, Crimean Autonomous Republic,
Simferopol, e-mail: oxakat@yandex.ru*

In work it is researched analgesic effects ultra-low doses ($40 \cdot 10^{-8}$, $40 \cdot 10^{-10}$, $40 \cdot 10^{-13}$ mg/kg) of aspirin, acetylsalicylate of cobalt and zinc. All the tested compounds exerted analgesic effect, the largest – revealed by the action of zinc acetylsalicylate in a dose of $40 \cdot 10^{-8}$ mg/kg. It is established analgesic effect ultra-small doses of cobalt acetylsalicylate, is not characteristic for its therapeutic dose (40 mg/kg). It was found that acetylsalicylate cobalt and zinc in a dose of $40 \cdot 10^{-8}$ mg/kg superior to therapeutic and ultra-small doses of aspirin in analgesic effectiveness.

Keywords: aspirin, ultra-low doses, pain sensitivity

Проблема боли и обезболивания волнует человечество издавна и занимает одно из центральных мест в исследованиях современной биологии и медицины. Боль имеет сложную нейробиологическую основу и благодаря интенсивным исследованиям механизмов боли на разных уровнях нервной системы, достигнут значительный прогресс в понимании того, как боль воспринимается, обрабатывается и затормаживается [3, 9]. Однако до сих пор остро стоит вопрос безопасности, и эффективности лечения боли. Одним из способов решения этой проблемы может стать применение анальгетиков в сверхмалых дозах (СМД). Преимуществом использования препаратов в СМД является сохранение их терапевтической активности и отсутствие при этом у них побочных эффектов, так как по мере уменьшения концентрации биологически активного вещества происходит «расслоение» его свойств [5]. Из известных анальгетиков перспективным для исследования анальгетического действия в СМД является широко применяемая в медицине ацетилсалициловая кислота (аспирин – Asp). Она, как и многие ее производные, относится к группе нестероидных противовоспалительных средств, которые сочетают в себе

также анальгезирующее и жаропонижающее действия [10]. Показано, что Asp и производные, являясь представителями класса ненаркотических анальгетиков, способны оказывать выраженное анальгетическое действие [6] в ТД (40 мг/кг). Несмотря на все свои положительные эффекты [1], Asp в ТД провоцирует язвообразование в желудке, оказывает отрицательное воздействие на клетки печени и крови [1]. Возможно, применение ацетилсалицилатов в СМД решит данную проблему.

В связи с этим, целью настоящей работы явилось определение наличия и особенностей анальгетического действия Asp, ацетилсалицилатов кобальта (АСК) и цинка (АСЦ) в СМД.

Материалы и методы исследования

Для исследования анальгетического действия веществ в работе использовались 130 белых крыс-самцов со средней двигательной активностью [6], которые были разделены на 17 групп по 10 крыс в каждой. Одной группе животных за 30 мин до тестирования внутривентриально вводили 0,2 мл физиологического раствора (контроль), а девяти группам (опыт) – по 0,2 мл тестируемых соединений (Asp, АСК и АСЦ) в дозах $40 \cdot 10^{-8}$, $40 \cdot 10^{-10}$, $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг соответственно. В качестве эталона использовались три группы, которым инъецировали терапевтическую дозу (ТД – 40 мг/кг) тестируемых веществ: Asp, АСК

и АСК соответственно. Исследование анальгетического действия Asp и его производных – АСЦ и АСК в СМД $40 \cdot 10^{-8}$, $40 \cdot 10^{-10}$, $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг осуществлялось с помощью щадящих болевых моделей: «горячая вода» [4] и «горячая пластина» [6, 8], в которых измеряли латентный период (ЛП) наступления болевой реакции. Также проводился сравнительный анализ антиноцицептивного действия СМД и ТД (40 мг/кг) Asp, АСЦ и АСК.

Эксперименты проводились с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Постановления первого национального конгресса по биоэтике (Киев, 2001).

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

Результаты исследования и их обсуждение

При инъекции Asp в СМД через 30 минут в тесте «горячая вода» отмечено достоверное снижение уровня болевой чувстви-

тельности, что выражалось в увеличении латентного периода (ЛП) отдергивания хвоста животного по сравнению с контролем для всех веществ в среднем в 1,5 раза. В тесте «горячая вода» Asp в ТД оказывал меньшее анальгетическое действие, чем в СМД.

Из рис. 1 б видно, что с использованием теста «горячая пластина» Asp оказывает анальгетический эффект, однако достоверно увеличивал ЛП болевой реакции (например, облизывания лап) крыс относительно контроля, только в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг. В тесте «горячая пластина» Asp в СМД повторяет анальгетическое действие ТД, однако в СМД его эффект несколько меньше.

При инъекции животным АСК в СМД, в тесте «горячая вода» наблюдалось увеличение значения ЛП на 150% (рис. 2). Во всех дозах эффект был примерно одинаковый. АСК в СМД, возможно на фоне снижением токсического действия, проявляет анальгетические свойства, которых не было в ТД. В данном случае АСК оказался эффективнее Asp в СМД.

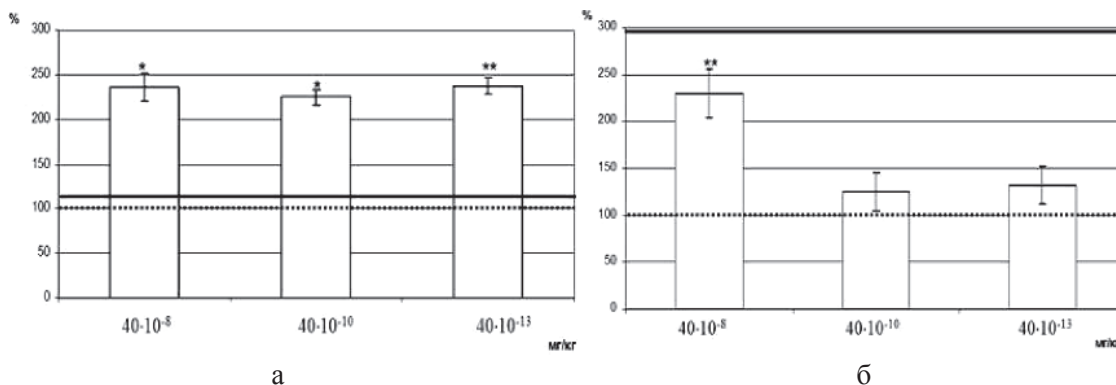


Рис. 1. Влияние сверхмалых и терапевтических доз ацетилсалициловой кислоты на болевую чувствительность крыс в тестах «горячая вода» (а) и «горячая пластина» (б).
Примечание: жирной линией на рисунках обозначены значения терапевтической дозы вещества, пунктиром обозначены значения контроля; все данные представлены в процентах (%)

АСК в СМД оказывается эффективнее Asp в СМД. При инъекции животным АСК в СМД, в тесте «горячая пластина» фиксируем достоверное увеличение ЛП в 3 раза относительно контроля в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг (рис. 2).

При инъекции животным АСЦ в СМД показатели времени ЛП наступления болевого порога достоверно повышался до 250–280%. АСЦ в СМД повторяет действие ТД и несколько его превосходит, особенно в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг (см. рис. 1).

При инъекции животным АСЦ в СМД, в тесте «горячая пластина» наблюдалось достоверное увеличение ЛП на 386% относительно контроля (рис. 3, б) в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг и на 140% в дозе $40 \cdot 10^{-10}$ мг/кг. Следовательно, АСЦ оказался анальгетиком

с высокой степенью эффективности. АСЦ в СМД повторяет действие ТД и заметно его превосходит в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг, тогда как в дозах $40 \cdot 10^{-10}$ и $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг, наоборот наблюдался меньший анальгетический эффект (см. рис. 2).

Таким образом, результаты тестов «горячая вода» и «горячая пластина» показали преимущество применения Asp, АСК и АСЦ в СМД по сравнению с ТД. Исключением является показатели теста «горячая пластина», где Asp в СМД был менее эффективен ТД. При этом АСЦ, применяемый в СМД, оказался наиболее эффективным анальгетиком по сравнению с остальными, а АСК в СМД проявлял анальгетический эффект, не обнаруженный в ТД.

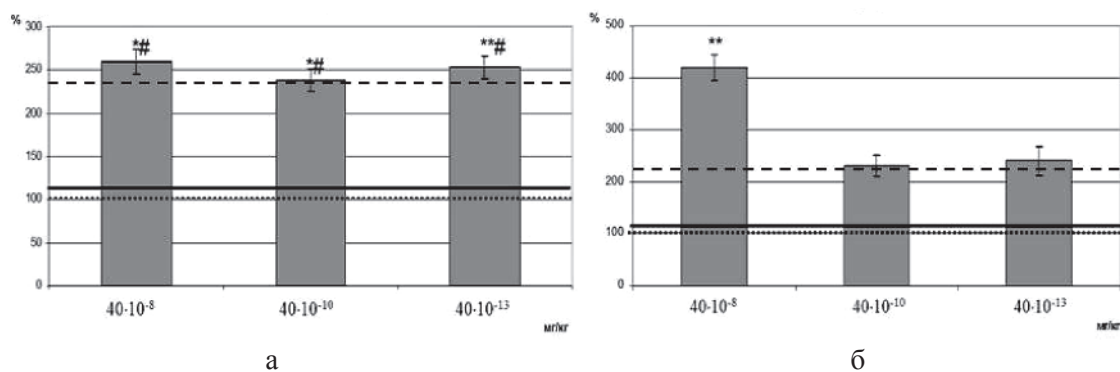


Рис. 2. Влияние терапевтических и сверхмалых доз ацетилсалицилата цинка на болевую чувствительность крыс в тестах «горячая вода» (а) и «горячая пластина» (б).
Примечание: обозначения те же, что и на рис. 1, длинной пунктирной линией обозначено значение наиболее эффективной сверхмалой дозы аспирина ($40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг)

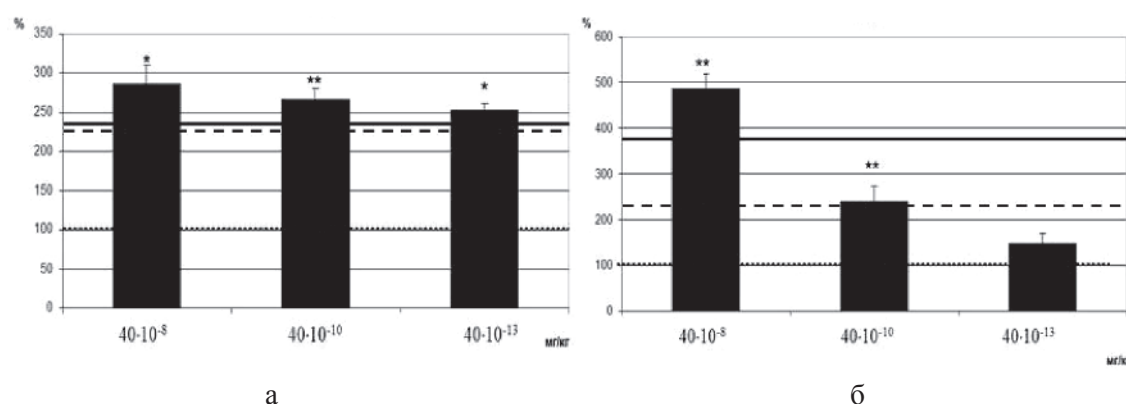


Рис. 3. Влияние терапевтических и сверхмалых доз ацетилсалицилата кобальта на болевую чувствительность крыс в тестах «горячая вода» (а) и «горячая пластина» (б).
Примечание: обозначения те же, что и на рис. 2

Аналгетическое действие аспирина в терапевтических дозах как представителя класса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в первую очередь, связано с торможением активности циклооксигеназы (ЦОГ) арахидоновой кислоты, что приводит к угнетению синтеза простагландинов. Известно, что существует две изоформы ЦОГ арахидоновой кислоты. ЦОГ-1 – конституциональная, содержащаяся в нормальных условиях в кровеносных сосудах, желудке, почках. ЦОГ-2 – индуцируемая, образующаяся в периферических тканях только при воспалении. Аналгетический и противовоспалительный эффекты НПВП определяются торможением активности ЦОГ-2, а развитие побочных реакций – торможением активности ЦОГ-1, которая регулирует синтез «провоспалительных» и «цитопротективных» простагландинов. Последние, как известно, являются медиаторами боли и воспаления, повышающими чувствительность тканевых ноцицепторов. НПВП препятствует высвобождению медиаторов воспаления, участвуют в конкурен-

ции с простагландинами за рецепторные места, задерживают миграцию лейкоцитов и высвобождение лизосомального энзима из лейкоцитов. Торможение ЦОГ-1 ведет к подавлению синтеза «защитных» простагландинов в слизистой оболочке желудка, нарушению ее кровоснабжения и ускорению слущивания эпителия, повышению кислотности желудочного сока [3, 10]. Именно с торможением ЦОГ-1 связано противовоспалительное и аналгетическое действие аспирина в терапевтических дозах. При этом в последние годы появились данные об участии не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1 в развитии боли и воспаления. Соответственно, препараты со «сбалансированной» ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 могут оказать более выраженное аналгетическое и противовоспалительное действие, чем специфические ингибиторы ЦОГ-2. Таким образом, преимущество АСК и АСЦ в СМД и ТД по сравнению с Asp возможно объясняется, во-первых, их принадлежностью к веществам с такой ингибирующей активностью и, во-

вторых, уменьшением их кислотности за счет наличия в комплексе биометаллов.

Касательно биологической активности сверхмалых доз Asp в литературе имеются данные о механизме его противотромботического действия. При исследовании «ультранизкодозового аспирина» (УНДА-Г) французскими учеными из университета Бордо-2 со своими аргентинскими коллегами из Университета Маймонида в Буэнос-Айресе был показан механизм противотромботического действия [7]. Оказалось, что УНДА-Г реализовал свое действие по иному механизму, нежели аспирин в ТД. Если аспирин в ТД выводит из строя ЦОГ-1, то УНДА-Г, напротив, на него не действует, а угнетает ЦОГ-2 [10]. Возможно, по аналогичному механизму осуществляется и анальгетическое действие Asp в СМД: проникая, через гематоинцефалический барьер, он попадает в мозг и действует на ЦОГ-2. Аргументом в пользу этого предположения, с одной стороны, является то, что ЦОГ-2 преимущественно содержится именно в мозге, а с другой стороны, результаты исследований о том, что достижение противовоспалительного и анальгетического эффектов НПВП в отсутствие побочных влияний возможны в случае избирательного ингибирования активности ЦОГ-2.

Таким образом, возможно анальгетическое действие Asp и его производных в СМД связано именно с ингибированием ЦОГ-2.

Однако в последнее время многие авторы приводят доводы участия и центральных механизмов осуществления противоболевого действия аспирина [6], в котором принимают участие медиаторные системы мозга. В результате настоящие исследования имеют дальнейшую перспективу и являются частью комплексного исследования.

Проявление биологической активности у Asp, АСК и АСЦ в области СМД согласуется с данными литературы, хотя до сих пор в науке феномен СМД обсуждается. В настоящее время высказано огромное количество гипотез [2], с помощью которых академическая наука пытается объяснить природу активности СМД. В обзорной статье [5] приводится ряд гипотез, объясняющих механизм их биологического действия: идея о параметрическом резонансе, концепция концентрирования, каскадный принцип усиления и конвергенции биологического сигнала, адаптационный механизм, пространственная дезорганизация «малого матрикса», изменение микровязкости липидного билипидного слоя биомем-

бран и влияние СМД химических веществ на структурные характеристики воды. При этом основную трудность в построении этих гипотез представляет объяснение первичного акта взаимодействия единичных молекул с биомембранами. Поскольку в литературе нет единого мнения по вопросу механизма действия СМД, а есть факт наличия биологической активности для Asp, АСК и АСЦ, необходимы дальнейшие исследования, что позволит раскрыть механизмы их воздействия.

Выводы

1. Аспирин, ацетилсалицилат кобальта и цинка в сверхмалых дозах ($40 \cdot 10^{-8}$, $40 \cdot 10^{-10}$, $40 \cdot 10^{-13}$ мг/кг) оказывают анальгетическое действие, превосходящее по эффективности действие их терапевтической дозы.

2. Установлен анальгетический эффект ацетилсалицилата кобальта в сверхмалых дозах, не характерный для его терапевтической дозы (40 мг/кг).

3. Показано, что ацетилсалицилаты кобальта и цинка превосходят по эффективности аспирин в терапевтической и сверхмалых дозах.

4. При сравнении противоболевой активности исследованных веществ друг с другом в сверхмалых и терапевтических дозах выявлено, что АСЦ является наиболее эффективным антиноцицептивным соединением, при этом его максимальный анальгетический эффект проявляется в дозе $40 \cdot 10^{-8}$ мг/кг.

Список литературы

1. 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.
2. Бурлакова Е.Б. Сверхмалые дозы – загадка природы // Экология и жизнь. – 2000. – №2. – С. 36–48.
3. Каложный Л.В. Физиологические механизмы боли и анальгезии // Физиологический журнал им. Сеченова. – 1991. – Т. 77, № 4. – С. 123–133.
4. Лебедева Н.Е. Эффекты фентанила в сверхмалых дозах // Химическая и биологическая безопасность. – 2003. – № 9–10. – С. 7–8.
5. Точилкина Л.П. Феномен сверхмалых доз, гомеопатия и ФОВ // Химическая и биологическая безопасность. – 2007. – № 1(31). – С. 4–14.
6. Спосіб зниження більової чутливості: Деклараційний патент України на корисну модель № 52421 / Хусайнов Д.Р., Коренюк І.І., Гамма Т.В., Яковчук Т.В., Шодмонова М.А., Шульгін В.Ф. – Опубл. 25.08.2010. Бюл. № 16.
7. Doutremepuich C. Aspirin therapy: an attempt to explain the events of prothrombotic complications after treatment discontinuation // Thrombosis and Haemostasis. – 2010. – Vol. 103, № 1. – P. 171–180.
8. Hardy J.D. Goodell Pricking pain threshold in defferent body areas / J.D. Hardy, H.G. Wolff // Proc Soc Exp BiodMed. – 1952. – Vol. 80. – P. 425–427.
9. Kemler M.A. Spinal cord stimulation in patients wit h chronic reflex sympathtetic dystrophy // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 618–624.
10. Sanderson S. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications // Ann Intern Med. – 2005. – Vol. 142. – P. 370–380.