

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРЕССПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ СОЛЕЙ ЛИТИЯ В ТЕСТЕ «ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ»

А.А. Дельцов*, С.В. Позябин

ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной
медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина»
109472, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Скрябина, 23

Системная реакция на стресс, направленная на устранение или ослабление стресса, сопровождается изменениями поведенческих, вегетативных, двигательных, сенсорных, когнитивных и других функций организма. Поведение при стрессе является неотъемлемой частью общего поведения. Цель исследования: изучить поведенческую активность в тесте «Открытое поле» у крыс на фоне применения различных солей лития. В ходе проведенных исследований было установлено, что курсовое применение органических солей лития улучшает мотивационные характеристики поведения, внешний вид крыс, достоверно повышает ориентировочно-исследовательское поведение подопытных животных, снижает уровень тревоги, страха, неуверенности, что в целом можно охарактеризовать как адаптационно-стимулирующее влияние. При этом прослеживается тенденция накопительного действия препарата. Особенно выражен анаболический эффект оротата лития, позволяющий повысить приросты живой массы тела на фоне воздействия стрессов различной этиологии.

Ключевые слова: крысы, открытое поле, сукцинат лития, аскорбат лития, оротат лития, карбонат лития, стресс, адаптация

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дельцов А.А., Позябин С.В. Сравнительный анализ стресспротекторного действия солей лития в тесте «Открытое поле». *Биомедицина*. 2023;19(3E):31–35. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-31-35>

Поступила 11.05.2023

Принята после доработки 31.05.2023

Опубликована 06.11.2023

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE STRESS PROTECTIVE EFFECT OF LITHIUM SALTS IN AN OPEN FIELD TEST

Alexandr A. Deltsov*, Sergey V. Pozyabin

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K.I. Skryabin
109472, Russian Federation, Moscow, Akademika Skryabina Str., 23

Systemic response to stress, aimed at eliminating or reducing stress, is accompanied by changes in behavioral, vegetative, motor, sensory, cognitive, and other bodily functions. Stress behavior is an integral part of general behavior. In this work, we set out to study the behavioral activity of rats in an open field test following administration of various lithium salts. The conducted experiments showed that a course application of organic lithium salts improves the motivational characteristics of behavior and the appearance of rats, significantly increases the tentative research behavior of experimental animals, and reduces the level of anxiety, fear, and uncertainty, which can be characterized as an adaptive-stimulating effect. At the same time, the drug demonstrates a cumulative effect. The anabolic effect of lithium orotate is particularly pronounced, which makes it possible to increase body weight gains in the setting of stress of various etiologies.

Keywords: rats, open field test, lithium succinate, lithium ascorbate, lithium orotate, lithium carbonate, stress, adaptation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Deltsov A.A., Pozyabin S.V. Comparative Analysis of the Stress Protective Effect of Lithium Salts in an Open Field Test. *Journal Biomed.* 2023;19(3E):31–35. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-31-35>

Submitted 11.05.2023

Revised 31.05.2023

Published 06.11.2023

Введение

Актуальной задачей ветеринарной науки и практики в современных условиях является изыскание и фармакологическое изучение новых препаратов для предупреждения стрессогенной патологии и коррекции защитно-приспособительных реакций, доступных широкому применению в животноводстве. Неорганические соли (хлорид, карбонат) вследствие сравнительно малых размеров аниона в принципе не могут проявлять высокоспецифичных взаимодействий с белками протеома или с другими макромолекулами. В отличие от неорганических солей, соли с органическими анионами (сукцинат, аскорбат, оротат), способные к более специфическим взаимодействиям с белками, обеспечивают более эффективный транспорт ионов лития внутрь клетки и, кроме того, могут также проявлять специфические эффекты [2, 3].

Поведение при стрессе является неотъемлемой частью общего поведения, при этом сдвиг поведенческого реагирования происходит в сторону крайних состояний возбуждения — торможения центральной нервной системы и укладывается в единую шкалу этологической активности «стресс — страх — тревожность — депрессия» [5]. Одним из таких тестов, который используется в настоящее время в основном в составе батареи тестов, является тест «Открытое поле» [4]. Тест «Открытое поле», применяемый в соответствии с протоколом для скрининга фармпрепаратов и фенотипирования животных, позволяет

выявлять значительные нарушения в нервно-мышечной, сенсорной и вегетативной системах организма и оценивать более тонкие функциональные изменения, связанные с индивидуальным и социальным поведением животных [1].

Цель исследования — изучить поведенческую активность в тесте «Открытое поле» у крыс на фоне применения различных солей лития.

Материалы и методы

Опыты проводили на 60 белых нелинейных крысах-самцах 85-дневного возраста массой тела 220–230 г на кафедре физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и Е.И. Мозгова ФГБОУ ВО «МГАВМиБ — МВА имени К.И. Скрябина». Температура воздуха поддерживалась в пределах 18–23 °С при относительной влажности 45–60%. Доступ к воде и корму был свободным. Группы формировали по принципу аналогов, используя в качестве критерия массу тела (различие по средней массе не превышало 10–12%).

Перед отбором в группы крысы были протестированы в «Открытом поле» для определения уровня «эмоциональности», после чего было сформировано 6 групп животных по 10 особей в каждой. Первая группа — контрольная, вторая — интактная, 4 опытных. Контрольной группе вводили физ. р-р. Опытным группам вводили перорально соли лития в дозировке 10 мг/кг живой массы тела: 1 — карбонат лития, 2 — сук-

цинат лития, 3 — аскорбат лития, 4 — оротат лития. Препарат вводили однократно, до утреннего кормления, с помощью внутрижелудочного зонда, на протяжении 7 сут.

Результаты обрабатывали, используя программные продукты Excel_03 и Statistica 8.0, подсчитывая $M \pm m$, достоверность различий между группами определяли по непараметрическому критерию U Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования проводили оценку влияния препаратов на характеристики поведения животных путем сопоставления величин с контрольной и интактной группами после курсового применения изучаемых соединений. Результаты исследований представлены в табл. 1.

У крыс первой опытной группы (карбонат лития) отсутствовали какие-либо достоверные изменения по сравнению с контрольной группой. Животные выглядели подавленно, пытались забиться в угол, была снижена поисковая активность. У интактных животных, несмотря на помещение в новое пространство, была довольно высокая поисковая активность, с выходом в центр тестовой

установки. Высокую активность проявили животные, которым вводили органические соли лития. Достоверное повышение двигательной активности наблюдается в тех группах, где применяли сукцинат, аскорбат и оротат лития (горизонтальная активность была выше на 17,3–28,5%, вертикальная — от 80,1% до двух раз).

Исследовательская активность по показателю «норка» у крыс опытных групп № 4–6 также увеличилась в 2,0–2,7 раза по сравнению с контролем. Интенсивность груминга в первой опытной группе увеличилась в 2 раза, а в третьей — в 1,8 раза (по сравнению с остальными опытными группами). Эмоциональная реакция (дефекации) снижается в опытных группах № 4–6 (в 1,8 раза ниже по сравнению с контрольной группой). Показатель «выход в центр» по методике «Открытое поле» является одной из характеристик ориентировочно-исследовательского поведения.

Ветеринарно-манипуляционный и адаптационный стресс у экспериментальных животных проявляется изменением средней живой массы, выраженной в среднесуточных приростах. Применение органических солей лития в значительной мере

Таблица 1. Влияние солей лития на объем и структуру поведения крыс в тесте «Открытое поле» при курсовом пероральном введении ($M \pm m$, $n=10$)

Table 1. The effect of lithium salts on the volume and structure of rat behavior in the “Open field” test with course oral administration ($M \pm m$, $n=10$)

Группы	ГДА	ВДА	Норка	Выход в центр	Груминг	Болюсы
1. Контроль	23,10±2,28	5,44±0,67	4,88±0,72	0	7,63±1,00	2,25±0,25
2. Интакт	27,00±1,27	7,25±0,37	6,63±0,38	1,16±0,28	6,84±0,42	1,89±0,31
3. Li_2CO_3	23,60±1,11	5,43±0,75	4,75±0,58	0	7,25±0,88	2,13±0,40
4. $\text{C}_4\text{H}_4\text{Li}_2\text{O}_4$	29,70±2,54	10,90±0,72*	7,38±0,96*	2,71±0,27*	3,58±0,50*	1,05±0,31
5. $\text{C}_6\text{H}_7\text{LiO}_6$	29,40±2,01	10,30±1,13*	7,63±0,28*	2,13±0,30*	3,50±0,38*	1,15±0,62
6. $\text{C}_5\text{H}_3\text{LiN}_2\text{O}_4$	29,10±1,75	9,88±0,77*	7,12±0,54*	2,09±0,14*	3,79±0,16*	1,13±0,40

Примечание: ГДА — горизонтальная двигательная активность; ВДА — число подъемов животного на задние конечности; норки — количество отверстий, в которые крысы заглянула или обнюхала; выход в центр — пересечение центральных квадратов; груминг — количество умываний; болюсы — число болюсов (дефекаций).

Note: ГДА — horizontal motor activity; ВДА — the number of lifts of the animal onto its hind limbs; норка — the number of holes into which the rat looked or sniffed; выход в центр — intersection of central squares; груминг — the number of washes; болюсы — number of boluses (defecations).

Таблица 2. Динамика весовых показателей и среднесуточных приростов у крыс на фоне применения солей лития ($M \pm m$, $n=10$)

Table 2. Dynamics of weight indicators and average daily gains in rats against the background of the use of lithium salts ($M \pm m$, $n=10$)

Группы	Начальная масса (г)	Масса после курсового введения (г)	% прироста (г)	Прирост за период (г)	Среднесуточный прирост (г)
1. Контроль	221,10 $\pm$ 1,12	220,90 $\pm$ 3,12	-0,1	-0,2 $\pm$ 0,05	0
2. Интакт	222,00 $\pm$ 2,24	224,90 $\pm$ 2,16	+1,3	2,9 $\pm$ 0,4	0,36 $\pm$ 0,11
3. Li ₂ CO ₃	220,40 $\pm$ 2,45	221,90 $\pm$ 1,98	+0,7	1,5 $\pm$ 0,7	0,19 $\pm$ 0,09
4. C ₆ H ₄ Li ₂ O ₄	220,60 $\pm$ 1,98	225,90 $\pm$ 3,24	+2,4	5,3 $\pm$ 0,8	0,66 $\pm$ 0,10
5. C ₆ H ₇ LiO ₆	221,40 $\pm$ 2,08	228,50 $\pm$ 3,18	+3,2	7,1 $\pm$ 0,6	0,89 $\pm$ 0,08
6. C ₅ H ₃ LiN ₂ O ₄	220,30 $\pm$ 1,67	256,40 $\pm$ 5,24*	+16,4	36,1 $\pm$ 1,2	4,51 $\pm$ 0,56*

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении по t -критерию с интактными животными.

Note: * $p < 0.05$ when compared by t -test with intact animals.

предохраняет массы тела от потерь, вызванных стрессовым воздействием и активизацией гипоталамо-гипофизарной оси. Курсовое введение солей лития, аскорбиновой, янтарной и оротовой кислот защищает организм от стрессорного повреждения, данные представлены в табл. 2.

Сукцинат и аскорбат лития, являясь природными макроэргами, способствуют защите организма от резкой потери энергетического баланса. Оротовая кислота, являясь негормональным анаболическим средством, оказывает общее стимулирующее действие на обменные процессы, является стимулятором синтеза нуклеиновых кислот, участвующих в синтезе белка, усиливает репаративные и регенеративные процессы в тканях. Оротовая кислота усиливает образование альбуминов в печени (особенно в условиях длительной гипоксии), повышает аппетит. Таким образом, курсовое при-

менение оротата лития способствует повышению массы тела крыс опытной группы № 6 на 16,4% и повышению среднесуточных привесов в 4,15 раза по сравнению с контрольной группой.

Закключение

Таким образом, курсовое применение органических солей лития улучшает мотивационные характеристики поведения, внешний вид крыс, достоверно повышает ориентировочно-исследовательское поведение подопытных животных, снижает уровень тревоги, страха, неуверенности, что в целом можно охарактеризовать как адаптационно-стимулирующее влияние. При этом прослеживается тенденция накопительного действия препарата. Особенно выражен анаболический эффект оротата лития, позволяющий повысить приросты живой массы тела на фоне воздействия стрессов различной этиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Amdisen A. Lithium and drug interactions. *Drugs*. 1982;24(2):133–139. DOI: 10.2165/00003495-198224020-00003.
- Ostrenko K.S. Antioxidant and antistress effect of ascorbate lithium has swine in bio-medical model. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2019;2:32–35.
- Pronin A.V., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Torshin I.Y., Stel'mashuk E.V., Aleksandrova O.P., Genrikhs E.E., Khaspekov L.G., Ostrenko K.S. The adaptogenic and neuroprotective properties of lithium ascorbate. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2018;4:409–415.
- Smith A.J., Kim S.H., Tan J., Sneed K.B., Sanberg P.R., Borlongan C.V., Shytle R.D. Plasma and Brain Pharmacokinetics of Previously Unexplored Lithium Salts. *RSC Adv*. 2014;4(24):12362–12365. DOI: 10.1039/C3RA46962J.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Ostrenko K.S., Filimonova M.V., Gogoleva I.V., Demidov V.I., Kalacheva A.G. Lithium ascorbate as a promising neuro-protector: fundamental and experimental studies of an organic lithium salt. *Molecules*. 2022;27(7):2253. DOI: 10.3390/molecules27072253.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дельцов Александр Александрович*, д.вет.н., к.фарм.н., ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина»;
e-mail: deltsov-81@mail.ru

Alexandr A. Deltsov*, Dr. Sci. (Vet.), Cand. Sci. (Pharm.), Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K.I. Scriabin;
e-mail: deltsov-81@mail.ru

Позябин Сергей Владимирович, д.вет.н., проф., ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина»;
e-mail: rector@mgavm.ru

Sergey V. Pozyabin, Dr. Sci. (Vet.), Prof., Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K.I. Scriabin;
e-mail: rector@mgavm.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author