

Аскорбат анион — эффективный противострессовый лиганд нового поколения для лития

Остренко К.С.¹, Галочкин В.А.¹, Громова О.А.², Расташанский В.В.³, Торшин И.Ю.³

¹ – ФГБНУ «ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных», Калужская обл., г. Боровск

² – ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

³ – ФГБОУ ВО Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный

Резюме. Состояние хронического стресса, вызвано различными экзогенными факторами, всегда сопровождается состоянием возбуждения в центральной нервной системе, нейродегенеративной неупорядоченностью функций организма, нарушениями метаболических и физиологических процессов, иммунными отклонениями. Для повышения стрессоустойчивости необходимо поддержание в организме сбалансированности функций нервной, иммунной, эндокринной, антиоксидантной и монооксигеназной систем. Проведённый анализ данных литературы и результаты собственных исследований авторов дают основание заключить, что повышение стрессоустойчивости может быть достигнуто за счёт снижения уровня свободнорадикального окисления, оптимизации липидно-холестеролового и гормонального статуса при использовании антистрессовых препаратов нового поколения, к которым можно отнести органические соли лития. В отличие от многочисленных синтетических транквилизаторов и седативных веществ, воздействующих на нейрорецепторы, органические соли лития влияют на психическую активность, не затрагивая нейрорецепторный аппарат мозга, и включаются в регуляцию нейросинаптической активности за счёт ингибирования ферментов, ответственных за главный метаболический путь деградации гамма-аминомасляной кислоты – ингибирование ГАМК-декарбоксилазы и ГАМК-аминотрансферазы. Есть основания считать такой способ повышения стрессоустойчивости не только более эффективным, но и более физиологичным. Соединения органической соли лития с аскорбиновой кислотой комплексно воздействуют на нейрогуморальный статус и нормализуют его, при этом эффект от их применения является следствием снижения уровня свободнорадикального окисления, включая липопероксидацию. Ионы лития способствуют поддержанию нормальной возбудимости ЦНС и тонуса кровеносных сосудов за счёт снижения избыточной концентрации норадреналина в ЦНС и нормализации уровня ионов натрия в нервных и мышечных клетках. Комплексный характер нейролептического действия препаратов лития объясняется существованием нескольких путей воздействия ионов лития на физиологические процессы. При достаточной обеспеченности литием чувствительность мозга к дофамину повышается. Ионы лития оказывают влияние на гомеостаз нейротрансмиттеров, повышают синтез нейротрофических факторов и чувствительность клеток нервной системы к их воздействию. Дальнейшее изучение физиологического действия органических солей лития позволит расширить представления о механизме антистрессового действия препаратов этого типа и наметить реальные пути повышения стрессоустойчивости человека и животных, в лечении и профилактике депрессивных и субдепрессивных состояний.

Ключевые слова: литий, аскорбиновая кислот, стрессоустойчивость, нейролептическое действие

Effective antistress ligands lithium new generation

Ostrenko K.S.¹, Galochkin V.A.¹, Gromova O.A.², Rastashanskii V.V.³, Torshin I.Yu.³

¹ – FGBNU «Institute of Physiology, Biochemistry and Nutrition of Animals», Kaluga region, Borovsk

² – FGBOU IN «Ivanovo State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Ivanovo

³ – FGBOU VPO Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny

Resume. The state of chronic stress caused by various exogenous factors, is always accompanied by a state of excitation in the Central nervous system, neurodegenerative disorder of body functions, impairment of metabolic and physiological processes, immune abnormalities. To increase stress tolerance it is necessary to maintain the body's balance functions of the nervous, immune, endocrine and antioxidant systems of the monoxygenase. The analysis of literature data and results of own researches of the authors give grounds to conclude that higher stress can be achieved by reducing the level of free radical oxidation, optimization of lipid-cholesterol and hormonal status when using anti-stress drugs of new generation, which include organic lithium salts. Unlike many synthetic tranquilizers and sedatives, acting on the neuroreceptors, organic lithium salts affect mental activity, without affecting neuroreceptors unit of the brain, and are involved in the regulation of neurosynaptic activity through inhibition of enzymes responsible for the main metabolic degradation pathway of gamma-aminobutyric acid – inhibition of GABA-decarboxylase and GABA-aminotransferase. There is reason to believe this method of increasing stress resistance are not only more effective but also more physiological. Compound organic lithium sal with ascorbic acid, combined effect on neurohumoral status and normalize it, with the effect of their use is the result of decrease level of free radical oxidation, including lipid peroxidation. Lithium ions, contribute to the maintenance of normal excitability of Central nervous system and blood vessel tone by reducing the excessive concentration of norepinephrine in the Central nervous system and normalization of the level of sodium ions in nerve and muscle cells. The complex nature of neurolepticheskikh of action of lithium is due to the existence of multiple pathways of exposure to lithium ions on physiological processes. With sufficient supply of lithium sensitivity of the brain to dopamine increases. Lithium ions have an effect on the homeostasis of neurotransmitters, and increase the synthesis of neurotrophic factors and the sensitivity of cells of the nervous system to their effects. Further study of the physiological action of organic salts of lithium will allow to expand representations about the mechanism of antistress action of drugs of this type and to outline ways of enhancing the stress resistance of humans and animals in the treatment and prevention of depressive and subdepressive States.

Keywords: lithium, ascorbic acid, homeostasis, stressoustojchivosti, neurohumoral status, normotonic, stressreducer

Автор, ответственный за переписку:

Остренко Константин Сергеевич — к.б.н., докторант лаборатории Иммунобиотехнологии ФГБНУ «ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных»; 249010, Калужская обл., г. Боровск, п. Институт; тел.: +7 (910) 916-66-58; e-mail: ostrenkoks@gmail.com

Введение

В настоящее время отмечается прогрессивный рост числа психических расстройств, лечение которых часто требует длительной психофармакотерапии. Суммарная популяционная распространённость заболеваний, требующих приёма антипсихотических препаратов, составляет 1–5%. В последнее время большое внимание уделяется аспектам соматического здоровья пациентов, страдающих психическими заболеваниями. В этой группе больных распространённость сахарного диабета, дислипидемии, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний значительно выше, чем в общей популяции, вследствие чего ожидаемая продолжительность жизни пациентов с психическими расстройствами оказывается примерно на 25–30 лет короче, чем у людей, не страдающих психическими расстройствами [1].

Согласно клиническим рекомендациям ADA, все пациенты, длительно получающие терапию нейролептиками, нуждаются в специальном скрининге с периодическим измерением массы тела, гликемии, липидного спектра. При развитии нарушений углеводного, липидного обмена, выраженной прибавке массы тела или декомпенсации уже имеющихся нарушений, показана коррекция психотропной терапии с учётом психического статуса пациента; однако такая коррекция бывает возможной не всегда из-за разной чувствительности одного и того же пациента к разным нейролептикам и разной эффективности нейролептиков при множестве вариантов течения психозов. Плановая смена нейролептика на препарат с менее выраженным влиянием на метаболизм представляется целесообразной только после достижения ремиссии психического расстройства. В период изменения психотропной терапии пациент нуждается в тщательном наблюдении психиатра [2].

Результаты исследований, проведённых в последние десятилетия, показали, что определённого успеха в предотвращении неблагоприятных сдвигов в уровне стрессоустойчивости, неспецифической резистентности и адаптивной способности животных можно добиться при применении биологически активных веществ, способных предотвращать и компенсировать психоэмоциональные расстройства.

В настоящее время в стране и мире существует и разрабатывается большое количество различных нейротропных препаратов, предназначенных для смягчения и нейтрализации последствий стрессовых воздействий на организм человека и животных. Такие соединения в той или иной степени обеспечивают нормализацию ответных реакций на неадекватные раздражители, инициирующие метаболические отклонения, выходящие за пределы естественных биологических колебаний в системах гомеостаза. Однако эти вещества, как правило, представляют собой продукты химического синтеза, т. е. они в большей

или меньшей степени являются чужеродными для организма, обладают негативными побочными эффектами и практически все они не могут применяться при производстве экологически чистой продукции. На этом фоне литийсодержащие препараты стоят отдельной группой, поскольку при относительно низкой эффективной дозировке они проявляют высокий стресс-протекторный и нормотимический эффект [3].

Биохимические индикаторы уровня свободнорадикального окисления

Согласно современным представлениям, свободные радикалы (соединения, несущие неспаренный электрон) постоянно образуются во многих метаболических реакциях; они участвуют в регуляции внутриклеточных и межклеточных взаимоотношений, т. е. играют важную роль в контроле обмена веществ у здорового человека и животного. При этом нарушение окислительно-восстановительного баланса и активация перекисного окисления липидов могут рассматриваться как единый унифицированный патогенетический механизм. В целом, активность свободнорадикального и перекисного окисления липидов физиологически гомеостатирована тканевым балансом антиоксидантов и прооксидантов; при его смещении в сторону прооксидантов возникает состояние, которое называют окислительным стрессом [4].

Тиоловые соединения. Важным регуляторным параметром и одновременно — наиболее информативным диагностическим показателем «буферной ёмкости» антиоксидантной системы в норме и при патологии (а, следовательно, — стрессоустойчивости и неспецифической резистентности) служит показатель содержания в анализируемом биологическом субстрате количества сульфгидрильных и дисульфидных групп (тиоловый коэффициент SH/SS, тиол-дисульфидное соотношение, ТДС). Низко- и высокомолекулярные тиоловые соединения, благодаря их способности быстро, но обратимо окисляться, оказываются наиболее чувствительными к неблагоприятным воздействиям самой различной природы при большинстве инфекционных и неинфекционных патологий. В тиол-дисульфидной системе важная роль принадлежит глутатиону — трипептиду с чрезвычайно разнообразными биохимическими функциями. Восстановленная форма глутатиона служит главным клеточным «сульфгидрильным буфером», поддерживающим в восстановленном состоянии SH-группы во многих белковых структурах и в цистеине.

В организме окислительно-восстановительный баланс определяется донорно-акцепторными взаимоотношениями, а регуляция окислительно-восстановительного метаболизма определяется динамическим равновесием между донорами и акцепторами электронов. Изменение этого баланса в допустимых пределах используется для регуляции множественных

частных функций, а выход за эти пределы приводит к патологии и гибели клетки [5]. При большинстве патологий инфекционной и неинфекционной природы, в состоянии окислительного стресса любой этиологии отмечается снижение содержания SH-групп и повышение концентрации SS-групп [6]. Тяжесть заболевания, периоды его обострения, воздействие неблагоприятных факторов внешней среды у здоровых людей и животных коррелируют со степенью снижения тиол-дисульфидного отношения.

Повышение содержания SH-групп и снижение SS-групп связывают с активным извлечением резерва низкомолекулярных тиолов из печени в ответ на истощение редокс-системы крови и с мобилизацией резервов организма на восстановление окисленных тиолов. Тиоловые соединения (как низко-, так и высокомолекулярные), благодаря своей способности быстро, но обратимо окисляться, оказываются наиболее чувствительными к неблагоприятным воздействиям различной природы и интенсивности [7].

Узловым компонентом тиол-дисульфидной системы является глутатион — трипептид гамма-глутамил-цистеинил-глицин со свободной сульфгидрильной группой [8]. В продуктах гидролиза белков он не обнаруживается и синтезируется в клетках для выполнения специфических функций. Многие ферменты в активном центре содержат сульфгидрильные группы, окисление которых влечёт за собой потерю каталитической активности [9].

Интересная специфика глутатиона заключается в том, что никакое его скармливание, никакие внутримышечные или внутривенные инъекции абсолютно не помогают. Он очень плохо транспортируется через клеточные мембраны, а работает только тот восстановленный глутатион, который образовался непосредственно во внутриклеточном пространстве. Следовательно, иницируя и поддерживая реакции, ведущие к сохранению восстановленных тиоловых эквивалентов, мы повышаем адаптивную способность организма и его устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов [10].

Особое место, которое занимают тиолы среди тканевых антиоксидантов, обусловлено следующими их свойствами: 1) исключительно высокая реакционная способность сульфгидрильных групп, благодаря которой тиолы окисляются с феноменально высокой скоростью; 2) обратимость реакции окисления сульфгидрильных групп в дисульфидные, что предполагает возможность наиболее энергетически выгодного поддержания гомеостаза тиоловых антиоксидантов в клетке без активации их биосинтеза; 3) способность тиолов проявлять как антирадикальное, так и антиперекисное действие; 4) гидрофильность тиолов обуславливает их высокое содержание в водной фазе клетки и возможность защиты от окислительного повреждения биологически важных гидрофильных молекул, в том числе гемоглобина. Вместе с тем, при-

сутствие в тиолах неполярных группировок обеспечивает им возможность проявления антиоксидантной активности и в липидной фазе клетки [11].

Малоновый диальдегид. Самым простым и общепризнанным критерием соотношения антиоксидантных и прооксидантных факторов и функциональной активности систем, ответственных за неспецифическую резистентность, является содержание в крови малонового диальдегида. Рост его концентрации характеризует неспособность защитных систем организма справляться с процессами липопероксидации и окисления кислорода по одноэлектронному пути.

Физиолого-биохимические механизмы действия ионов лития

Фармакологическая эффективность препаратов лития определяется их способностью вызывать стабильное повышение концентрации ионов лития в плазме крови и в эритроцитах. Отношение концентрации ионов лития в эритроцитах к концентрации в плазме крови ($Li_{эп}/Li_{пк}$) является предиктором ответа на терапию препаратами лития. Значение $Li_{эп}/Li_{пк} > 0,4$ соответствует успешному отклику на терапию литием, а более низкие значения $Li_{эп}/Li_{пк}$ — низкой эффективности терапии карбонатом лития [12].

Повышение концентрации ионов лития в крови не только способствует стабилизации настроения пациентов с психоневрологическими расстройствами, но и проявляет нейропротекторное действие [13]. За счёт предотвращения эксайтотоксичности [14] повышение концентраций ионов лития способствует сокращению пенумбры после ишемии головного мозга [15] и предотвращает прогрессирование нейродегенеративной патологии (болезни Гентингтона, Паркинсона, Альцгеймера). Нейропротекторные эффекты лития также важны и для терапии психоневрологических заболеваний, протекающих на фоне органических повреждений.

Применение карбоната лития осложнено существенными побочными эффектами, что связано с его токсичностью при высоких дозах (граммы). В частности, при длительном использовании карбоната лития развиваются гиперпаратиреоз, гипотиреоз и нарушения функции почек у человека и явные признаки отравления у животных [16–19]. Эффективная дозировка карбоната лития составляет 37–40 мг/кг м.т. [20]. Эффективные дозировки аскорбата лития — от 0,5 до 5 мг/кг м.т. [21]. Токсичность (LD_{50}) карбоната лития — 0,53 г/кг, аскорбата лития — 6,33 г/кг [22]. Эти и другие неблагоприятные последствия приёма карбоната лития стимулируют поиски других форм лития, которые позволили бы избежать неблагоприятных побочных эффектов [23].

Состояние натриево-литиевого противотранспорта, как и действие аскорбиновой кислоты, в определённой степени ассоциировано со сдвигами уровня

триглицеридов, холестерина в крови и индекса массы тела. Применение аскорбата лития (препарат Нормотим) в физиологических дозах (1 мг/сут в расчёте на элементный литий, 2–3 мес.) позволило достичь существенного снижения массы у пациентов с избыточной массой тела [24]. Выявлена взаимосвязь между содержанием в крови адипонектина и лептина, интенсивностью Na/Li ПТ в эритроцитах и параметрами метаболизма глюкозы [25], при этом интенсивность Na/Li ПТ была обратно пропорциональна уровню адипонектина [26].

Участие ионов лития в метаболизме глюкозы и других простых сахаров зависит, в частности, от концентрации ионов лития и магния. Например, литий тормозит избыточный глюконеогенез в печени, влияет на активность гликолитических ферментов фосфофруктокиназы и фосфоглюкомутазы в головном мозге, печени и в мышцах [27].

Скорость натриево-литиевого противотранспорта в эритроцитах зависит от степени выраженности инсулинорезистентности и отражает состояние пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (у пациентов с диабетом Na/Li ПТ > 0,40 ммоль/ч/л). Более того, интенсивность натрий-литиевого противотранспорта является предиктором диабетической нефропатии, повышенных уровней триглицеридов и повышенного артериального давления [28].

Одним из важнейших эффектов воздействия ионов лития на метаболизм простых сахаров является влияние лития на секрецию и функции инсулина. В эксперименте на культуре островковых клеток поджелудочной железы показано, что ионы лития, совместно с инозитолфосфатами, участвуют в регуляции секреции инсулина бета-клетками. Ионы лития повышают чувствительность к инсулину различных типов клеток (в том числе нейронов). При анализе данных, полученных на пациентах с биполярным расстройством, установлено, что ионы лития стимулируют экспрессию гена ИФР-1 — инсулиноподобного фактора роста [29].

При эссенциальной гипертензии инсулинорезистентность и ожирение ассоциированы с более высоким уровнем Na/Li ПТ. Другими словами, внутриклеточный дефицит лития является фактором риска коморбидности гипертонической болезни, сахарного диабета и избыточной массы тела. Воздействие ионов лития на артериальное давление связано с регуляцией биологической активности ренина, ангиотензина, норадреналина, альдостерона и натрийуретического пептида предсердий. Ионы лития оказывают также влияние на ацетилхолин-опосредованную вазодилатацию посредством воздействия на синтез оксида азота и поддержания баланса вазодилататорных и вазоконстрикторных простагландинов. Приём препаратов лития способствуют защите сосудов и мезенхимы печени при хронической ишемии печени [30].

Ионы лития способствуют улучшению гемодинамики и процессов кроветворения (гемопозеза). В частности, литий повышал выработку фактора роста колоний

лейкоцитов (G-CSF). Литий способствует компенсации агранулоцитоза, вызванного приёмом карбамазепина.

Ионы лития воздействуют на процессы воспаления (в том числе в нервной ткани) за счёт модуляции каскада метаболизма арахидоновой кислоты (АРК) и ускорения биотрансформации омега-3-докозагексаеновой кислоты (ДГК) в противовоспалительный докозаноид 17-гидрокси-ДГК — маркер биосинтеза резольвинов и протектинов. В частности, ионы лития способствуют ингибированию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), что снижает концентрацию пирогенного простагландина E2 в головном мозге и в других тканях. [31].

Результаты настоящего систематического исследования показали, что концентрация ионов лития оказывает существенное влияние на гомеостаз ацетилхолина, энкефалинов, катехоламинов (в т. ч. допамина), серотонина и других нейротрансмиттеров [32]. В частности, ионы лития влияют на активность ацетилхолинэстеразы и секрецию ацетилхолина в коре головного мозга. Показано влияние и однократного, и курсового приёма лития на концентрацию холина и ацетилхолина в мозге. Холин способствует активации транспорта ионов лития внутрь клеток. В процессе лечения карбонатом лития пациентов с биполярным расстройством отмечено накопление холина в эритроцитах (в частности, за счёт восстановления Li/Na ПТ в эритроцитах). Соли лития способствуют также стабилизации мускариновых рецепторов ацетилхолина, влияют на активность протеинкиназы C (в частности, в нейронах гиппокампа) [33].

Важным направлением изучения эффективности препаратов лития является исследование нейротрофического и нейропротекторного действия ионов лития. Экспериментальные и клинические исследования действия неорганических и органических солей лития выявили нейропротективный эффект ионов лития в условиях ишемии мозга и при избыточном апоптозе нейронов гиппокампа в экспериментальной модели менингита. Установлены также нейротрофические эффекты ионов лития, связанные с ростом и развитием нейронов. Обработка нейронов ионами лития повышает экспрессию мозгового нейротрофического фактора BDNF и нейротрофина-3 в головном мозге. Ионы лития активируют TrkB-рецептор нейротрофических факторов в качестве важного шага для нейропротекции против эксайтотоксичности (от англ. *to excite* — *возбуждать, активировать* — патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием избытка нейромедиаторов) [15].

Физиологические механизмы действия витамина С

Витамин С. В мировой практике давно известен антистрессовый эффект витамина С. Термин «витамин С» объединяет два родственных соединения, обладающих биологической активностью — L-аскорбиновая (или про-

сто аскорбиновая — $C_6H_8O_6$, лактон-2,3-дегидро-1-гулоновая кислота) и L-дегидроаскорбиновая кислота [34]. Этот эссенциальный водорастворимый антиоксидант в организме человека не синтезируется, а поступает с пищевыми продуктами (преимущественно с овощами и фруктами), а именно в виде окисленной формы — L-дегидроаскорбиновой кислоты (ДАК) [35].

Аскорбиновая кислота играет в организме человека фундаментальную биохимическую и физиологическую роль, она обнаруживается во всех органах и тканях человека, присутствует в различных секретах — в поте, слюне, желчи [36].

Функция витамина С как переносчика водорода в процессе тканевого дыхания является универсальной, как, например, соответствующая функция витамина В2. В некоторых окислительно-восстановительных процессах она играет ведущую роль, например, в системе метгемоглобин — гемоглобин. Отмечено, что для поступления витамина С в клетки важен переход аскорбиновой кислоты в ДАК.

Способность аскорбиновой кислоты легко отдавать электроны соответствующим акцепторам и образовывать ион-радикалы лежит в основе её участия в окислительно-восстановительных реакциях [37].

Аскорбиновая кислота выступает в качестве гидроксигирующего агента при образовании кортикостероидов в гомогенатах надпочечников. Аскорбиновая кислота оказывает влияние на секрецию и действие АКТГ [38].

Особенности антиоксидантного действия вещества определяются в первую очередь их химической природой. В химическом отношении витамин С является простейшим среди витаминов, но наличие в нём ендиольной группы создаёт основу для сложных окислительно-восстановительных процессов с участием стабильных промежуточных радикалов. L-аскорбиновая кислота легко окисляется кислородом воздуха. Первый продукт этой реакции — дегидроаскорбиновая кислота ещё сохраняет антикорбунтное действие*, но дальнейшее окисление приводит к необратимому распаду витамина. Механизм всех стадий этого процесса остаётся невыясненным в деталях. Очевидно, что витамин С «работает» не каталитически, а расходуется как другие соединения [39].

Аскорбиновая кислота наряду с токоферолом, биофлаваноидами и ретинолом, является биоантиоксидантом прямого действия. Система антиоксидантной защиты (САЗ) включает биоантиоксиданты (БАО), ингибирующие аутоокисление на стадии инициации. Антирадикальное ингибирование осуществляется цепью: глутатион — аскорбат — токоферол (полифенолы), транспортирующей электроны в составе атомов водорода от пиридиннуклеотидов (НАДН и НАДФН) к свободным радикалам. Это обеспечивает стационарный, крайне низкий уровень свободнорадикальных состояний липидов и биополимеров в клетке. Аскорбиновая кислота является важным компонентом

САЗ крови. Радикалы токоферола, биофлавоноидов регенерируются под влиянием аскорбиновой кислоты, находящейся в гидрофильном слое мембран.

До сих пор не определены все ферменты, в состав простетических групп которых входит витамин С. У видов, не синтезирующих витамин С (человек, морская свинка), аскорбиновая кислота оказывает экономизирующее действие в отношении витаминов В₁, В₂, А, Е, фолиевой кислоты, пантотеновой кислоты, снижая потребность в этих витаминах. Действие аскорбиновой кислоты тесно связано с действием глутатиона и токоферола. В целом, витамин С вызывает физиологические эффекты, механизм которых ещё не раскрыт в полной мере, но их наличие убедительно продемонстрировано. Самый известный из них — стимуляция иммунной системы [40]. Аскорбиновая кислота необходима для синтеза интерферона и некоторых других цитокинов. Всасываясь в кровь, аскорбиновая кислота быстро попадает в лейкоциты, усиливая их способность к хемотаксису. Интенсивнее всего нейтрофилы поглощают витамин С во время «дыхательного взрыва», необходимого для биосинтеза бактерицидных свободнорадикальных субстанций. После активации фагоцитов содержание в них аскорбиновой кислоты падает. Обогащённые аскорбиновой кислотой нейтрофилы усиливают свою способность распознавать и уничтожать (чаще путём фагоцитоза) собственные патологически изменённые клетки, бактериальные, вирусные и другие чужеродные агенты. В норме концентрация витамина С в нейтрофилах в 150 раз выше, чем в плазме. Витамин С улучшает иммунные реакции за счёт поддержания уровня содержания витамина Е в крови и тканях (витамин Е в физиологических концентрациях также является стимулятором иммунной системы). Усиление пролиферации лимфоцитов наиболее выражено при одновременном назначении витаминов С и Е. Комбинация витаминов С, А и цинка стимулирует синтез антител [41].

Аскорбиновая кислота предотвращает пероксидацию холестерина в составе липопротеинов низкой плотности и тем самым препятствует прогрессированию атеросклероза. Витамин С улучшает способность организма усваивать кальций, способствует выведению токсичных металлов — меди, свинца и ртути. Он способствует активизации цитохрома Р₄₅₀ в печени, увеличивая метаболизм и детоксикацию ксенобиотиков. С участием аскорбиновой кислоты происходит метаболизм циклических нуклеотидов, простагландинов и гистамина [42].

Следует особо подчеркнуть, что исследования аскорбата лития в целом позволяют уточнить сформулированную концепцию циркадианной ритмики физиологических процессов у млекопитающих. Она состоит, по меньшей мере, из двух ритмоводителей, тесно взаимосвязанных между собой, что обеспечивает согласование деятельности норадренергической и серотонинергической систем мозга. «Утренние» и

«вечерние» осцилляторы температуры и подвижности находятся под модулирующим контролем обеих моноаминергических систем мозга. Повышая свою активность, серотонинергическая система понижает чувствительность циркадных ритмов к свето-темновому циклу и облегчает включение обоих «вечерних» осцилляторов, а норадренергическая система в отношении осциллятора подвижности работает односторонне с серотонинергической, но в отношении температурного — реципрокно с ней. «Утренние» осцилляторы ритма подвижности и температуры модулируются обеими моноаминергическими системами односторонне, но реципрокно между собой. Согласованная деятельность моноаминергических образований мозга обеспечивает, по-видимому, адаптацию циркадианной системы грызунов к сезонному дрейфу длительности и интенсивности светлого промежутка суток. Срыв моноаминергического контроля может привести к развитию внутреннего или внешнего десинхронизации и нарушению деятельности осцилляторов как генераторов циркадианной колебаний. Такая вероятность увеличивается при скрытом генетическом или приобретенном дефекте моноаминергических систем, например, при длительном стрессе разного генеза, в том числе под влиянием психотравмирующих ситуаций и обстоятельств [43].

В целом, анализ данных литературы и результаты собственных исследований авторов дают основание заключить, что повышение стрессоустойчивости может быть достигнуто за счёт снижения уровня свободно-радикального окисления, оптимизации липидно-холестеронового и гормонального статуса при использовании антистрессового препарата нового поколения, к которым можно отнести аскорбат лития.

В настоящее время постоянно разрабатывается множество препаратов, проявляющих нейротропную активность, предназначенных и для людей, и для животных. Большинство этих веществ — это продукты химического синтеза, которые в большей или меньшей степени являются чужеродными для организма и, в принципе, далеко небезразличны для здоровья животных. Почти все они не могут быть применены при производстве экологически чистой продукции.

Рассмотренные выше препараты на основе органической соли лития можно отнести к адаптогенам нового поколения. В отличие от многочисленных новых транквилизаторов и седативных веществ, у которых механизм действия направлен на взаимодействие с различными нейрорецепторами (ацетилхолиновыми, адренергическими, бензодиазепиновыми, барбитуратными, гистаминовыми, дофаминовыми), у аскорбата лития механизм действия иной. Все синтетические транквилизаторы работают по принципу неконкурентного ингибирования конкретных нейрорецепторов. Органическая соль лития также работает по принципу обратимого конкурентного взаимодействия, но не с нейрорецепторами. Они влияют на психическую ак-

тивность человека и животного, не затрагивая структуры мозга, их нейрорецепторный аппарат, и включаются в регуляцию нейросинаптической активности за счёт ингибирования ферментов, ответственных за главный метаболический путь деградации гамма-аминомасляной кислоты — ингибирование ГАМК-декарбоксилазы и ГАМК-аминотрансферазы. Есть основания считать такой способ повышения не только более эффективным, но, самое главное, — более физиологичным.

Заключение

Для повышения стрессоустойчивости, у человека и животных необходим целенаправленный контроль интенсивности и направленности метаболизма посредством поддержания сбалансированности функций нервной, иммунной, антиоксидантной и монооксигеназной систем организма. Окислительный метаболический стресс сопровождается усилением состояния возбуждения в центральной нервной системе и нейродегенеративной неупорядоченностью функций организма — нарушениями метаболических и физиологических процессов, иммунными отклонениями. Критический анализ данных литературы и результаты собственных исследований авторов дают основание заключить, что соединения органической соли лития с аскорбиновой кислотой, комплексно воздействуют на нейрогуморальный статус и нормализуют его, а эффект от применения аскорбата лития, судя по имеющимся данным, во многом является следствием снижения интенсивности свободно-радикальных процессов, включая липопероксидацию.

Так же аскорбат-аниону свойственно большее сродство к серотониновым, дофаминовым, бензодиазепиновым, адренергическим рецепторам по сравнению с контрольными молекулами. Более высокое сродство аскорбат-аниона к этим рецепторам, указывает, во-первых, на возможность модуляции активности этих рецепторов аскорбатом лития и, во-вторых, на более интенсивный транспорт аскорбата лития внутрь нейронов и других клеток ЦНС. Более высокое, сродство к рецепторам бензодиазепинов указывает на возможные анксиолитические эффекты аскорбата.

Аскорбат-анион может характеризоваться выраженным противовоспалительным действием, обусловленным модуляцией метаболизма простагландинов и проявлять умеренный антикоагуляционный, антигиперлипидемический и антигипергликемический эффекты, что также способствует нормализации гемодинамики.

В отличие от многочисленных синтетических транквилизаторов и седативных веществ, воздействующих на нейрорецепторы, органические соли лития влияют на психическую активность животного, не затрагивая нейрорецепторный аппарат мозга, и включаются в регуляцию нейросинаптической активности за счёт ингибирования ферментов, ответственных за

метаболический путь деградации гамма-аминомасляной кислоты. Есть основания считать такой способ повышения стрессоустойчивости не только более эффективным, но и более физиологичным.

Основные эффекты лития заключаются в том, что у человека и животных литий, поступающий с пищей и водой, поддерживает нормальную возбудимость ЦНС и тонус сосудов путём предотвращения подъёма концентрации норадреналина в ЦНС, а также путём регуляции потоков натрия в нервных и мышечных клетках. При достаточной обеспеченности литием чувствительность мозга к дофамину повышается, что снижает риск возникновения и распространения негативных последствий стресс-факторов.

Проведённый систематический анализ указал на существование ряда параллельных механизмов воз-

действия лития на организм. Ионы лития, воздействуя на баланс потоков одновалентных и двухвалентных катионов, что, в частности, оказывает влияние на регуляцию артериального давления. Выявленное участие ионов лития в метаболизме простых сахаров, липидов и простагландинов позволяет предположить антиатеросклеротический и антидиабетический эффекты препаратов лития у человека. Ионы лития оказывают влияние на метаболизм и действие нейротрансмиттеров — энкефалинов, допамина, норадреналина, серотонина, ацетилхолина и др. Ионы лития повышают синтез нейротрофических факторов (прежде всего, BDNF) и, кроме того, повышают чувствительность клеток нервной системы к воздействию нейротрофинов.

Литература

- Gury C. Schizophrenia, diabetes mellitus and antipsychotics. *Encephale*. 2004 Jul-Aug; 30(4): 382–91.
- Юнлайнен О.А., Старостина Е.Г. Влияние антипсихотических препаратов на обмен веществ. Ожирение и метаболизм. 2012; 3: 11–13.
- Остренко К.С., Сардарян И.С., Громова О.А., Колоскова Е.М., Пронин А.В., Торшин И.Ю. Определение острой токсичности и негативного воздействия высоких доз аскорбата лития при длительном применении на крысах линии Вистар. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016; 4: 43–54.
- Майстров В.И., Галочкина В.П., Шевелев Н.С. Антиоксидантно-антирадикальная и тиол-дисульфидная система племенных бычков под влиянием комплекса биологически активных веществ. *Сельскохозяйственная биология*. 2006; 2: 64–68.
- Морозов С.В., Долгих В.Т., Полуэстов В.Л. Активация процессов липопероксидации — патогенетический фактор полиорганной дисфункции при остром панкреатите. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2005; 4: 30–35.
- Колесниченко Л.С., Бардымова Т.П., Верлан Н.В., Сергеева Е.С., Сергеева М.П. Глутатионовая антиоксидантная система у больных сахарным диабетом. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 1: 31–33.
- Likidilid A., Paichans N., Poldee S., Peerapatit T. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients. *J. Med. Assoc. Thai*. 2007; 90: 9: 1759–1767.
- Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Ann. Rev. Physiol*. 2005; 67: 259–284.
- Эльгайтаров В.А., Ольховская Л.В. Уровень общих сульфгидрильных групп и неспецифическая резистентность коз с различными типами трансферрина в зависимости от сезона года. В сб.: *Научные труды СНИИЖК*. 2005; 1: 136–138.
- Черникевич И.П. Функциональная значимость сульфгидрильных групп тиаминкиназы головного мозга свиньи. *Журнал Гродненский Государственный медицинский университет*. 2013; 4: 25–28.
- Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol. Today*. 1994; 15: 504–511.
- Flemenbaum A., Weddige R., Miller J.Jr. Lithium erythrocyte/plasma ratio as a predictor of response. *Am J Psychiatry*. 1978; 135 (3): 336–338.
- Wiloi L.C., Bernardi A., Frozza R.L., Marques A.L., Cimarosti H., Salbego C., Rocha E., Battastini A.M. Lithium and valproate protect hippocampal slices against ATP-induced cell death. *Neurochem Res*. 2007; 32 (9): 1539–1546.
- Shao L., Young L.T., Wang J.F. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biol Psychiatry*. 2005; 58 (11): 879–884.
- Tsai L.K., Wang Z., Munasinghe J., Leng Y., Leeds P., Chuang D.M. Mesenchymal stem cells primed with valproate and lithium robustly migrate to infarcted regions and facilitate recovery in a stroke model. *Stroke*. 2011; 42 (10): 2932–2939.
- Baumgartner A., Pinna G., Hiedra L., Gaio U., Hessenius C., Campos-Barros A., Eravci M., Prengel H., Thoma R., Meinhold H. Effects of lithium and carbamazepine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *Neuropsychopharmacol*. 1997; 16: 1: 25–41.
- Kandil E., Dackiw A.P., Alabbas H., Abdullah O., Tufaro A.P., Tufano R.P. A profile of patients with hyperparathyroidism undergoing lithium therapy for affective psychiatric disorders. *Head Neck*. 2011; 33 (7): 925–927.
- Marti J.L., Yang C.S., Carling T., Roman S.A., Sosa J.A., Donovan P., Guoth M.S., Heller K.S., Udelsman R. Surgical approach and outcomes in patients with lithium-associated hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (11): 3465–3474.
- Meehan A.D., Humble M.B., Yazarloo P., Jarhult J., Wallin G. The prevalence of lithium-associated hyperparathyroidism in a large Swedish population attending psychiatric outpatient units *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35 (3): 279–285.
- Преображенский С.Н., Евтинов И.А. Параметры токсичности препаратов лития для птиц. *Ветеринарная медицина*. 2004; 4: 7–8.
- Остренко К.С., Галочкин В.А., Галочкина В.П. Разработка теоретических основ и создание антистрессовых препаратов нового поколения. *Сельскохозяйственная биология*. 2009; 2: 43–54.
- Остренко К.С., Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Пронин А.В., Стельмащук Е.В., Хаснеков Л.Г. Аскорбат лития улучшает адаптацию к стрессу на моделях *in vitro* и *in vivo*. *Фармакодинамика и фармакокинетика*. 2016; 3: 13–20.
- Tsuji S., Morinobu S., Tanaka K., Kawano K., Yamawaki S. Lithium, but not valproate, induces the serine/threonine phosphatase activity of protein phosphatase 2A in the rat brain, without affecting its expression. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003; 110 (4): 413–425.
- Salvagno G.L., Lippi G., Montagnana M., Brocco G., Guidi G.C. Non-homogeneous separation of triglycerides, gamma-glutamyltransferase, C-reactive protein and lactate dehydrogenase after centrifugation of lithium-heparin tubes. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46 (8): 1180–1182.
- Diaz-Sastre C., Perez-Rodriguez M.M., Cebollada A., Ruiz J.S., Baca-Garcia E., de Leon J. Cholesterol and lithium levels were correlated but serum HDL and total cholesterol levels were not associated with current mood state in bipolar patients. *J. Clin. Psychiatry*. 2005; 66: 3: 399–400.
- Elias E., Wallenius V., Herlitz H., Bergstrom G.M., Olson F.J., Behre C.J. Erythrocyte sodium-lithium countertransport activity is inversely correlated to adiponectin, retinol binding protein 4 and body height. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010; 70 (7): 487–491.
- Nordenberg J., Kaplansky M., Beery E., Klein S., Beitner R. Effects of lithium on the activities of phosphofruktokinase and phosphoglucomutase and on glucose-1,6-diphosphate levels in rat muscles, brain and liver. *Biochem Pharmacol*. 1982; 31 (6): 1025–1031.
- van Dijk D.J., Erman A., Panski R., Lilos P., Kalter-Leibovici O., Karp M., Boner G. Sodium-lithium countertransport: a predictor of diabetic nephropathy in Jewish insulin-dependent diabetes mellitus patients of different ethnic origin. *Isr J Med Sci*. 1996; 32 (2): 105–111.
- Squassina A., Costa M., Congiu D., Manchia M., Angius A., Deiana V., Ardu R., Chillotti C., Severino G., Calza S., Del Zompo M. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) expression is up-regulated in lymphoblastoid cell lines of lithium responsive bipolar disorder patients. *Pharmacol Res*. 2013; 73: 1–7.

30. *Bisogni V., Rossitto G., Reghin F., Padrini R., Rossi G.P.* Antihypertensive therapy in patients on chronic lithium treatment for bipolar disorders. *J. Hypertens.* 2016; 34; 1: 20–28.
31. *Giambelluca M.S., Bertheau-Mailhot G., Laflamme C., Rollet-Labelle E., Servant M.J., Pouliot M.* TNF- α expression in neutrophils and its regulation by glycogen synthase kinase-3: a potentiating role for lithium. *FASEB J.* 2014; 28 (8): 3679–3690.
32. *Гоголева И.В.* Влияние органических солей лития, магния, селена на элементный гомеостаз головного мозга на фоне экспериментальной хронической окклюзии общих сонных артерий: автореф. дисс...канд. мед. наук. М.: 2009; 23.
33. *Hillert M.H., Imran I., Zimmermann M., Lau H., Weinfurter S., Klein J.* Dynamics of hippocampal acetylcholine release during lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *J Neurochem.* 2014; 131 (1): 42–52.
34. *Vetvicka V., Vetvickova J.* Anti-Stress Action of an Orally-Given Combination of Resveratrol, β -Glucan, and Vitamin C. *Molecules.* 2014; 19: 13724–13734.
35. *Дэвис М., Остин Дж., Патридж Д.* Витамин С. Химия и биохимия. М.: Мир, 1999; 176.
36. *Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Асейчев А.В.* Влияние антиоксидантного препарата на основе биофлавоноидов и витамина С на антиоксидантную активность плазмы крови. *Вопросы питания.* 1999; 68: 3: 9–11.
37. *Казимирко В.К., Мальцев В.И. и др.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. Киев: Морион, 2004; 160.
38. *Спиричев В.Б.* Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. М.: МЦФЭР, 2004; 240.
39. *Новиков Н.А., Растопшина Л.В., Жуков В.М.* Аскорбиновая кислота и её использование в кормлении яичной птицы. *Вестник АГАУ.* 2012; 12: 83–85.
40. *Гуреева Н.В.* Аскорбиновая кислота как стресс-реализующий фактор и биотест в экологических исследованиях. *Вестник Тюменского государственного университета.* 2011; 12: 56–61.
41. *Ших Е.В.* Витамины с антиоксидантными свойствами в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей. *ВСП (расшифровать).* 2013; 4: 142–147.
42. *Тимирханова Г.А., Абдуллина Г.М., Кулагина И.Г.* Витамин С: классические представления и новые факты о механизмах биологического действия. *Вятский медицинский вестник.* 2007; 4: 158–161.
43. *Замощина Т.А., Шрейм Х.М., Иванова Е.В.* Влияние лития оксидуриата на ритмическую организацию суточной динамики содержания катионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Li^+ в крови, мозге и моче крыс в период летнего солнцестояния. *Бюл. Сиб. мед.: науч.-практ. журн.* 2005; 4 (4): 35–42.

Маркет Аксес Солюшенс — это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

 +7 (495) 664-32-70

 info@marketaccess.ru

 www.Market-Access-Solutions.ru