

## ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ, ОБЗОРЫ

УДК 636:612.017.1:612.8:004.65

DOI: 10.25687/1996-6733.prodanimbiol.2019.3.5-19

### КЛЕТОЧНЫЙ ПРОТЕОМ, ЛИТИЙ, СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ: БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ

<sup>1</sup>Остренко К.С. <sup>2</sup>Громова О.А. <sup>2</sup>Торшин И.Ю. <sup>3</sup>Сардарян И.С.

<sup>1</sup>ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФНЦ животноводства – ВИЖ им. ак. Л.К. Эрнста, Боровск Калужской обл.,  
<sup>2</sup>ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, <sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Российская Федерация

Проблемы улучшения здоровья животных, получения высококачественной животноводческой продукции и повышения эффективности конверсии питательных веществ корма в продукцию в последние десятилетия обостряются, особенно в связи с внедрением интенсивных технологий и усилением техногенных стрессовых воздействий. Исследования по применению препаратов аскорбата лития на различных половозрастных и видовых группах продуктивных животных (супоросные свиноматки, свиньи на откорме, цыплята-бройлеры) показали, что эти препараты оказывают антистрессовое действие, повышают продуктивность и качество конечных продуктов животноводства. Цель данной работы – биоинформационный анализ взаимосвязей между ионом лития и белками клеточного протеома для выяснения системных механизмов физиологического действия препаратов аскорбата лития, а также возможных ограничений условий и условий их практического применения.

Анализ функциональных взаимосвязей – одна из технологий современной биоинформатики (Torshin, 2009). Соединяя в одном комплексе многоаспектные данные из различных баз данных (БД), этот метод позволяет систематически рассмотреть все возможные биологические эффекты лития. Проведенный поиск по базам данных протеома показал, что в протеоме человека и, по-видимому, животных существуют, по меньшей мере, 47 белков (включая белки транспорта иона Li<sup>+</sup>), активность которых может контролироваться ионами лития. Ингибирование активности специфических аденилатциклаз (прежде всего, аденилатциклазы-5) является принципиально важным механизмом осуществления нормотимической роли иона лития в составе аскорбата лития. Таргетное накопление аскорбат-аниона в клетках обусловлено активностью трансмембранных белков, которые обеспечивают транспорт аскорбат-аниона внутрь клеток. Полученная информация может быть использована для уточнения механизмов действия и условий применения аскорбата лития в животноводстве.

*Ключевые слова:* антистрессовые препараты, литий, аскорбиновая кислота, транспортные белки, протеом, биоинформационный анализ

*Проблемы биологии продуктивных животных, 2019, 3: 5-19*

#### Введение

*Системные эффекты применения аскорбата лития в опытах на животных*

Проблемы улучшения здоровья животных, получения высококачественной животноводческой продукции и повышения эффективности конверсии питательных веществ корма в продукцию в последние десятилетия обостряются, особенно в связи с внедрением интенсивных технологий и усилением техногенных стрессовых воздействий. При экстенсивном ведении животноводства низкопродуктивные животные также испытывают стресс, но к нему они адаптировались в процессе одомашнивания. Вследствие длительного

одностороннего отбора на максимальную продуктивность, высокопродуктивным животным нередко свойственна конституциональная изнеженность, неадекватная реакция на изменение условий кормления и содержания, неблагоприятные воздействия внешней среды, высокая чувствительность к стрессу, пониженная адаптивная способность (Остренко, 2009; Галочкин, 2018).

Проведенные исследования по изучению физиологического действия и эффективности применения аскорбата лития на различных половозрастных и видовых группах сельскохозяйственных животных выявили целесообразность применения этих препаратов для повышения продуктивности и качества получаемых конечных продуктов.

Так, в ходе проведенных исследований на цыплятах бройлерах было установлено, что ведение с кормом аскорбата лития в количестве 1, 5, 10 мг/кг живой массы способствует увеличению живой массы на момент забоя на 4,5; 5,7 ( $P < 0.05$ ), 6,2% ( $P < 0.05$ ) соответственно, по сравнению с контролем (Галочкин, 2018). Наблюдалось повышение количества общего белка в сыворотке крови цыплят опытных групп за счет прироста фракции глобулинов. Более высокое содержание в сыворотке крови цыплят опытных групп фракции глобулинов способствовало усилению защитных функций организма и более высокой сохранности поголовья.

В опытных группах, получавших с кормом аскорбат лития, отмечалась тенденция к увеличению количества эритроцитов, гемоглобина, что косвенно свидетельствует об активировании аскорбатом лития процессов кроветворения (Остренко, 2018). В ходе оценки конверсии корма в опыте выявлено, что более рационально (за счет большей энергии роста) расходовали корм цыплята, выращенные с применением аскорбата лития. На 1 кг прироста ими было затрачено в среднем 1,68 корм. ед. У аналогов контрольной группы этот показатель составил 1,74 корм. ед., что на 3,6% больше, по сравнению с опытными группами.

Себестоимость 1 кг производства живой массы цыплят-бройлеров, выращенных по технологии с применением аскорбата лития, была выше, чем у сверстников контрольной группы. Благодаря преимуществу молодняка опытной группы по живой массе (за счет большей энергии роста), чистая прибыль при данном варианте выращивания оказалась выше по сравнению с традиционной технологией на 16,9%, а уровень рентабельности на 2,21%. (Галочкин, 2018).

Исследования, проведенные на супоросных свиноматках, показали, что добавка в корм аскорбата лития в количестве 10, 5 и 2 мг/кг массы тела оказывает выраженное адаптогенное и стресспротекторное действие, предотвращает резкие выбросы адреналина и норадреналина, поддерживает на физиологическом уровне динамику кортизола и прогестерона в процессе беременности. Экспериментальные данные по комплексу эндокринологических и физиолого-биохимических параметров свидетельствуют о том, что аскорбат лития у свиноматок положительно влияет на липидно-холестероловый обмен и антиоксидантный статус и, как следствие, способствует повышению приростов живой массы и улучшает репродуктивную функцию свиноматок (Остренко, 2018). Выявленные эффекты аскорбата лития свидетельствуют о перспективности разработки новых эффективных способов повышения стрессоустойчивости, неспецифической резистентности и продуктивности животных с помощью препаратов на основе органических солей лития (Галочкин, 2018).

При введении с кормом аскорбата лития подсвинкам на откорме с 60-го дня до убоя в дозе 10, 5 и 2 мг/кг массы тела, аскорбат лития проявляет выраженные адаптогенные и стресспротекторные свойства, предотвращает резкие выбросы адреналина и норадреналина, поддерживает на физиологическом уровне динамику кортизола в системном кровотоке. Полученные данные также свидетельствуют о том, что добавка аскорбата лития у свиней на дорастивании и откорме положительно влияет на липидно-холестероловый обмен и способствует повышению приростов живой массы и качества мяса (Остренко, 2018)

В целом, полученная физиолого-биохимическая и зоотехническая информация свидетельствует о целесообразности использования изученного препарата на цыплятах-бройлерах и свиньях различных половозрастных групп. Действие аскорбата лития на животных и птице подтвердили активизацию обменных процессов, общего иммунитета, стрессустойчивости, повышение неспецифической резистентности, продуктивности, улучшение качества животноводческой продукции, снижение затрат кормов, труда и финансовых средств на её производство.

#### *Биоинформационные аспекты проблемы*

Для более полного понимания механизмов действия применяемых биологически активных соединений, дальнейшего изучения и выяснения условий их практического применения, необходимо проведение биоинформационного анализа с использованием современных методов. В данном случае свойств целесообразно провести систематизацию данных по действию ионов лития в клетках, с целью выявления белков-переносчиков и клеток мишеней, на которые оказывает воздействие аскорбат лития. Для этих целей был проведен информационный поиск по анализу функциональных взаимосвязей (одна из технологий современной биоинформатики) (Torshin, 2009). При использовании метода анализа функциональных взаимосвязей каждый белок протеома представлен строкой в списке, включающем ряд характеристик описаний белка и соответствующего гена, в том числе:

- аминокислотная последовательность белка,
- список эссенциальных кофакторов белка (в т.ч. с указанием потребности в ионах лития, в магнии, витаминах и т.п.),
- список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка и соответствующего гена,
- список клинических симптомов рассматриваемых моногенных заболеваний,
- список клеточных функций белка (по БД Gene Ontology, GO и др.),
- список отдельных симптомов заболеваний, список диагнозов по МКБ-10 и другая информация из баз данных.

Далее, в полученном списке выделяются гены, соответствующие белкам из списка литий-зависимых белков и проводится последующий анализ биологической роли этих генов.

Таким образом соединяются в одном комплексе многоаспектные данные (информация о моногенных заболеваниях, биохимические данные о кофакторах белков, данные о роли клеточных белков, симптоматику и критерии диагностики заболеваний и т. д.) из различных баз данных (БД). Этот метод позволяет систематически рассмотреть все возможные биологические эффекты лития.

Цель данной работы – биоинформационный анализ взаимосвязей между ионом лития и белками клеточного протеома для выяснения системных механизмов физиологического действия препаратов аскорбата лития, а также возможных ограничений и условий их практического применения.

#### **Материал и методы**

Был проведен анализ массива из 38172 публикаций, найденных в PUBMED и аналогичным базам по запросу данных протеома человека (NCBI PROTEIN, UNIPROT, Human Proteome Map (HPM), BIOSYC-HUMAN и др.). Для выделения релевантных публикаций в таком достаточно большом массиве данных были использованы математические методы распознавания и машинного обучения, разрабатываемые в научной школе ак. Ю.И. Журавлева. Системы машинного обучения оперируют со множествами *прецедентов*, представляющих собой материал обучения алгоритма. Отдельный прецедент (в нашем случае, реферат (Abstract) научной публикации или её полный текст) состоит из признаковов описания (т.е. слов в составе текста) и информации о принадлежности этого объекта к определенному классу объектов (допустим, класс  $K_1$  «текст по биологической роли лития» и

класс  $K_0$  «текст, не имеющий отношения к теме»). Классы принадлежности объектов задаются экспертом-медиком.

Терминологический словарь состоял из терминов «Lithium», «Li+». Оценивалось «взаимодействие» элементов терминологического словаря со всеми остальными терминами на основе анализа совместного вхождения терминов в предложения текстов исследуемого массива публикаций. Из текста каждой публикации были извлечены все предложения, содержащие хотя бы один элемент терминологического словаря. Данные предложения сформировали класс  $K_1$  («случай»), все остальные предложения, не содержащие терминов словаря, образовали класс  $K_0$  («контроль»).

Затем были применены терминологический фильтр и математические методы анализа разрешимости, разработанные научной школой Журавлева-Рудакова. Под разрешимостью задач понимается непротиворечивость множеств прецедентов (т.е. существования решения у задачи). В случае задачи поиска наиболее релевантных публикаций, условие разрешимости этой задачи записывается следующим образом:

$$\bigvee_{Pr} (A^1, K^1), (A^2, K^2) \left( \bigvee_{\alpha=1}^{|P|} p_{\alpha} : p_{\alpha}(A^1) = p_{\alpha}(A^2) \right) \Rightarrow K^1 = K^2, \quad (1)$$

где  $Pr$  – множество всех текстовых прецедентов, а  $(A^1, K^1)$ ,  $(A^2, K^2)$  – произвольные прецеденты. В прецеденте  $(A, K)$   $A$  обозначает полное признаковое описание (т.е. набор всех слов во всех текстах из  $Pr$ ) текстового прецедента (т.е. реферат, полный текст статьи, и т. д.),  $K$  – класс, к которому принадлежит прецедент ( $K_1$  или  $K_0$ ),  $P$  – множество всех значений признаков, найденных в прецедентах из  $Pr$ ,  $p_{\alpha}(A)$  – значение  $\alpha$ -го бинарного признака из  $P$  в прецеденте  $(A, K)$  ( $p_{\alpha}(A) = 1$ , признак содержится в прецеденте  $A$ ,  $0$  – в противном случае). С учетом информативности признаков, условие (1) записывается как критерий разрешимости на множестве значений признаков, линейно-упорядоченном по возрастающим порядковым номерам  $(\alpha)$  в соответствии со значением оценки функционала информативности  $D_{\text{инф}}(\alpha)$ :

$$\bigvee_{Pr} (i, j, i \neq j) : A^i \in K_1, A^j \in K_0 \Rightarrow \exists p_{\alpha}, \alpha \rightarrow \min : p_{\alpha}(A^i) > p_{\alpha}(A^j) \quad (2)$$

В качестве  $D_{\text{инф}}$  был применен один из  $D$ -функционалов (Рудаков, Торшин, 2012), отвечающий следующим качественным представлениям эксперта об информативности терминов: (а) наиболее интересны термины, встречающиеся «часто» в выборке  $K_1$  (например, десятки раз) и «достаточно редко» (единицы) – в выборке  $K_0$ ; (б) термины, встречающиеся «очень часто» (сотни и тысячи раз) должны учитываться только по мере необходимости для выполнения условия разрешимости (2); (в) термины, встречающиеся «редко» (единицы) в выборке  $K_1$  характеризуются наименьшей информативностью; (г) наибольший интерес представляют термины, наиболее релевантные по смыслу (например, «физиология человека»).

Пусть  $\alpha$ -ый термин встречается в  $P_1^{\alpha}$  абстрактах выборки  $K_1$ , и в  $P_0^{\alpha}$  абстрактах выборки  $K_0$ , размеры выборок  $K_1$  и  $K_0$  –  $N_1$  и  $N_0$  абстрактов, соответственно, а частоты встречаемости термина –  $v_1^{\alpha} = P_1^{\alpha} / (N_1 + N_0)$  и  $v_0^{\alpha} = P_0^{\alpha} / (N_1 + N_0)$ . Предварительные эксперименты показали, что требованиям (а, б, в, г) вполне отвечает  $D$ -функционал вида (3):

$$D_{\text{инф}} = \gamma_{\alpha} \cdot (p_1^{\alpha} - \varepsilon_0 \cdot p_0^{\alpha} / D_1^{\alpha}(v_1^{\alpha}, \varepsilon_0)), \quad (3)$$

где  $\gamma_{\alpha}$  – смысловая релевантность  $\alpha$ -го термина в соответствии с заданным экспертами словарем терминов,  $\varepsilon_0 = N_1 / (N_1 + N_0)$  – отношение размеров выборок  $K_1$  и  $K_0$ ,  $D_1^{\alpha}$  – кусочно-линейная функция вида (3'), указывающая, насколько чаще  $\alpha$ -ый термин встречается в  $K_1$ ,

чем в  $K_0$ . Например,  $D_1^\alpha = 1.0$  соответствует тому, что  $\alpha$ -ый термин встречается только среди абстрактов выборки  $K_1$  и ни разу - в  $K_0$ .

$$D_1^\alpha(v_1^\alpha, v_0) = \begin{cases} v_1^\alpha \leq v_0 : 0 \\ v_1^\alpha > v_0 : \frac{v_1^\alpha - v_0}{1 - v_0} \end{cases} \quad (3')$$

Тестирование условия (2) на множестве прецедентов и лежит в основе использованного метода отбора наиболее релевантных публикаций для систематического анализа больших массивов научных статей. В тестировании (2) важно принимать во внимание, что некоторые признаки могут быть избыточны, так как встречаются в устойчивых сочетаниях слов (например, «стабилизация настроения»), семантически связанных терминов или синонимов (например, «magnesium», «Mg2+») и др. Поэтому проведение анализа *парных взаимодействий терминов* (т.е. перекрывания областей значений признаков) необходимо для корректной формулировки запросов при поиске научной литературы. Для произвольного класса  $K$ , взаимодействие  $i$ -го и  $j$ -го терминов можно оценивать как:

$$r(i, j) = |T_i \cap T_j| / |T_i \cup T_j|, \quad (4)$$

где  $T_i = \{A \in K : p_i(A) = 1\}$ ,  $T_j = \{A \in K : p_j(A) = 1\}$ . Затем проводится кластеризация всех терминов-признаков, «наиболее взаимодействующие» термины объединяются и условие (2) тестируется уже на объединенных признаках. Выражение (4) также позволяет строить диаграммы, каждая точка которой соответствует тому или иному термину, а расстояние между точками на диаграмме пропорционально величине степени ассоциации терминов.

В целом, использованный для анализа научных статей алгоритм выглядит следующим образом:

(А) Экспертом создаются выборки публикаций (абстрактов) из множества всех публикаций, имеющихся в базах данных, соответствующие исследуемым классам  $K_1$  и  $K_0$ . Например, текстами в классе  $K_1$  являлись предложения, найденные в абстрактах из базы данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) по поисковому запросу.

(Б) В абстрактах отсеиваются общезначимые слова (артикли в английском тексте, общие термины и т.д.) и термины, использованные при создании выборок текстов  $K_1$  и  $K_0$ , и формируется терминологический словарь. Для настоящего исследования терминологический словарь был сформирован из всех терминов предложений из класса  $K_1$ . Затем проводится тестирование критерия (2) и устанавливаются наиболее информативные значения признаков (т.е. определённые специальные термины). Для каждого из терминов вычисляется ряд параметров, описывающих его информативность относительно классов  $K_1$  и  $K_0$ :  $D_{инф}$  – значение оценки информативности ключевого слова для различения выборок  $K_1$  и  $K_2$ ,  $\alpha$  – порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех слов по значениям  $D_{инф}$ . *Покр.* – процент покрытия выборки  $K_1$  при использовании данного слова и всех слов с меньшими номерами  $\alpha$ .

(В) Полученный список наиболее информативных ключевых слов (которые, в соответствии с (2), принципиально необходимы для отличия *каждого* текста из  $K_1$  от *каждого* текста из  $K_0$ ) анализируется и рубрицируется экспертом-медиком, анализируются парные взаимодействия терминов, применяются дополнительные терминологические фильтры.

(Г) Проводится новый поиск литературы с использованием установленных уточнённых наборов наиболее информативных ключевых слов.

## Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа, среди известных 50057 белков протеома человека было выявлено 20180 аннотированных белков протеома (т.е. белков, для которых известны хотя бы основные биологические роли). Среди 20180 белков, 47 белков так или иначе связаны с осуществлением биологической роли лития. Из этих 47 белков были выделены белки, активность которых прямо или косвенно зависит от ионов лития и которые, одновременно, модулируют метаболизм нейротрансмиттеров и активность рецепторов нейротрансмиттеров, обуславливая нормотимические эффекты аскорбата лития (табл. 1).

*Таблица 1. Литий-зависимые белки, взаимосвязанные с модуляцией метаболизма нейротрансмиттеров и с функцией рецепторов нейротрансмиттеров*

| Ген(ы)             | Белок (белки)                                      | Функция белка/гена                                                                               | Роль лития                                                                                         |
|--------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADCY5              | Аденилатциклаза -5                                 | Синтез сигнальной молекулы цАМФ в ходе внутриклеточной передачи сигнала через G-белки            | Ингибирует каталитическую субъединицу аденилатциклазы 5.                                           |
| TPH2               | Триптофан-5-гидроксилаза 2                         | Биосинтез серотонина из L-триптофана                                                             | Снижение экспрессии TPH2, увеличение секреции серотонина                                           |
| PTK2B              | Тирозин-киназа 2-бета                              | Регуляция NMDA рецепторов, активация PI3K, сигнальных каскадов AKT1, ERK2, ERK1                  | Литий подавляет фосфорилирование остатка тирозин-402, что способствует инактивации NMDA рецептора. |
| GRIA1, GRIA3 и др. | Глутамат рецепторы GluR                            | Метаботропные рецепторы глутамата                                                                | Снижение уровней экспрессии глутаматного рецептора GluR1                                           |
| SLC38A1            | Na-связанный транспортер 1 нейтральных аминокислот | Обеспечение глутаматергических и ГАМКергических нейронов глутамином для синтеза глутамата и ГАМК | Ингибируется ионами лития.                                                                         |
| SLC8B1             | Na/K/Ca обменник 6 митохондрий                     | Литий-кальциевый обмен, Ca направляется в митохондрии, Li - внутрь клетки 15060069.              | Активация транспорта ионов Ca <sup>2+</sup> внутрь митохондрий, торможение эксайтотоксичности      |
| ASIC1              | Кислота-чувствительный ионный канал 1              | Постсинаптический рецептор протонов, модулирует активность нейронных сетей.                      | Транспорт ионов Li <sup>+</sup>                                                                    |

## Ингибирование активности аденилатциклаз

Из перечисленных в табл. 1 белков, ингибирование активности специфических аденилатциклаз (прежде всего, аденилатциклазы-5) является принципиально важным механизмом осуществления нормотимической роли иона лития в составе аскорбата лития. Ингибирование литием аденилатциклаз способствует торможению дофамин-ергической и адренергической нейротрансмиссии, усиливая, параллельно, серотонинергические сигналы. Ион лития ингибирует аденилатциклазы, что способствует торможению дофаминергической трансмиссии и усилению серотонинергической (рис. 1).

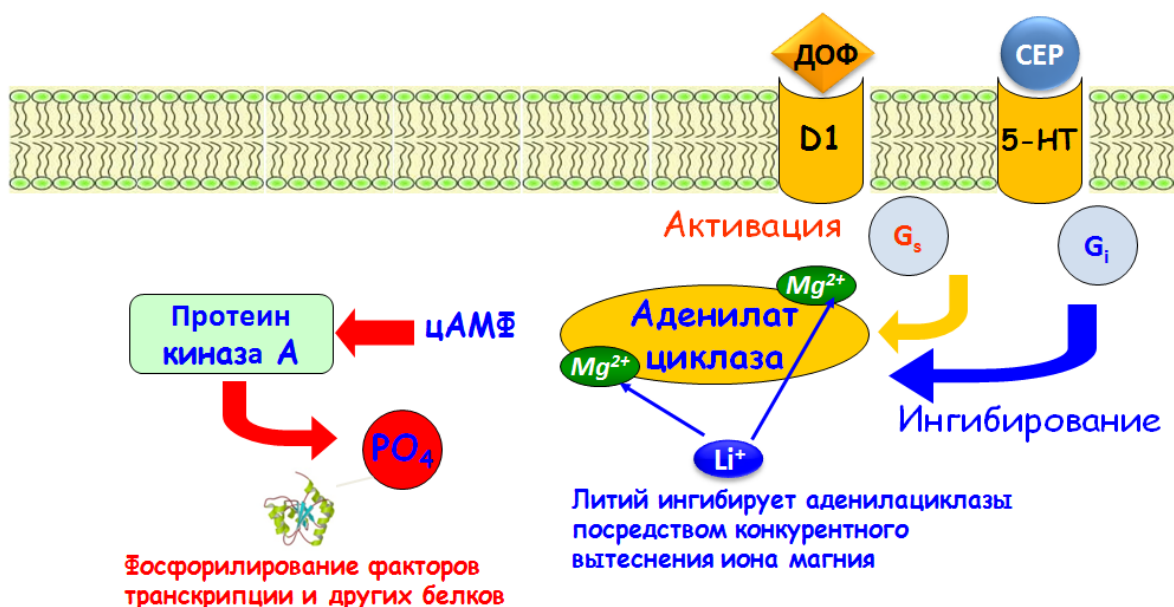


Рис. 1. Ион лития ингибирует аденилатциклазы, что способствует торможению дофаминергической трансмиссии и усилению серотонинергической. Обозначения: ДОФ – дофамин; СЕР – серотонин.

Аденилатциклазы активируются или тормозятся G-белками, которые, в сочетании с мембранными рецепторами, обеспечивают реакцию клетки на гормональные и другие стимулы (в частности, на катехоламины и серотонин). Ферменты аденилатциклаз катализируют превращение аденозинмонофосфата (АМФ) в циклический АМФ (цАМФ). цАМФ является важной молекулой передачи сигнала от клеточных рецепторов к регуляторам транскрипции. Все аденилатциклазы имеют весьма схожую пространственную структуру и работают по каталитическому механизму, в котором используются два иона магния (Zimmermann, 1998). Ион магния принципиально необходим для каталитического действия аденилатциклаз (Londos, 1977; Katz, 1980; Rude, 1983), конкурентно вытесняя ион магния из активного центра фермента, что способствует ингибированию активности аденилатциклазы-5. (Mork, Geisler, 1987). Литий ингибирует в большей степени аденилатциклазу-5 (на 50%) и аденилатциклазу-7 (на 40%), которые активируются при стимулировании D1-дофаминовых рецепторов. Ингибирование этих аденилатциклаз способствует реализации стабилизирующих настроения эффектов лития (Mann, Heldman et al., 2008).

Сравнение эффективности действия иона лития на различные типы аденилатциклаз *in vitro* проводилось для 9 мембранно-связанных форм аденилатциклаз человека (AC1-AC9), которые активировались D1-дофаминовыми рецепторами. Показано, что при активации D1-рецепторов молекулами-агонистами, литий тормозил дофаминергическую нейротрансмиссию, происходящую при участии аденилатциклазы-5. При этом резкое увеличение концентрации ионов  $Mg^{2+}$  в среде выращивания клеток (до 10 мМ) приводило к устранению ингибирования фермента и восстанавливало активность фермента до 70% от исходной. Таким образом, ион лития конкурентно вытесняет ионы магния из активного центра аденилатциклазы-5, тем самым ингибируя дофаминергическую нейротрансмиссию (Mann, Heldman et al., 2009). Кроме того, ионы лития не только ингибируют аденилатциклазу-5, опосредующую эффекты дофаминового рецептора, но также модулируют уровни дофамина в различных регионах головного мозга (Corrodi, 1967; Friedman, 1973; Maggi, 1980).

### **Литий и сигнальные каскады адренорецепторов**

Аденилатциклазы также опосредуют сигнальные каскады адренорецепторов (Chen, Friedman et al., 2014), поэтому непосредственное ингибирование аденилатциклаз ионом лития будет тормозит и адренергическую нейротрансмиссию. Показано, что ионы лития способствуют снижению активации аденилатциклаз при активации бета-адренергических рецепторов (Otero Losada, 1984; Risby, 1991; Haddjeri, 2000), что сопровождалось антидепрессантным эффектом воздействия ионов лития (Mann, 2009). Кроме того, ионы лития способствуют снижению экспрессии адренергических нейротрансмиттеров. Обогащение диеты литием в течение 30 суток снижало уровни альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2 адренорецепторов мозга крысы в коре головного мозга (Devaki et al., 2006).

Литий также увеличивает активность серотонинергической нейротрансмиссии (Haddjeri et al., 2000). Данный эффект также осуществляется посредством ингибирования ионом лития аденилатциклаз, опосредующих передачу сигнала от 5-HT1 рецепторов серотонина гиппокампа (Hotta, Yamawaki, 1986; Januel et al., 2002). Поскольку активация 5-HT1 серотониновых рецепторов (в частности, подтипов 5-HT1B (Massot et al., 1999), 5-HT1F (Adham et al., 1993) связана с ингибированием аденилатциклаз, то ингибирование аденилатциклаз ионом лития соответствует повышению серотонинергической активности.

Кроме того, краткосрочное (8 ч) и долгосрочное (14 сут.) воздействие 1 мМ лития на серотонинергические нейроны в культуре приводит к увеличению секреции серотонина на 20% (Scheuch et al., 2010). При этом под действием лития происходит увеличение селективного всасывания триптофана в синапсоммах стриарного нерва на 40% и активация биосинтеза серотонина из триптофана. Увеличение секреции серотонина под действием лития сопряжено с регуляцией биосинтеза серотонина 5-HT1 рецепторами по механизму обратной связи (Knapp, Mandell, 1975).

Таким образом, ингибирование аденилатциклазы-5 ионами лития объясняет нормотимический эффект солей лития как обусловленный «тонкой» модуляцией дофаминергической, адренергической и серотонинергической систем. Поэтому аденилатциклаза-5 является важнейшим таргетным белком при осуществлении нормотимических эффектов аскорбата лития.

### **Нормотимическая роль аскорбат-аниона**

Аскорбат-анион в составе аскорбата лития повышает биоусвояемость ионов лития и способствует усиленному накоплению лития в нервной ткани. В частности, проведенные нами фармакокинетические исследования показали, что головной мозг является одной из составляющих «депо» лития в организме (Гоголева, 2009; Пронин и др., 2016). Применение метода анализа функциональных взаимосвязей (Torshin, 2009) позволяет утверждать, что таргетное накопление аскорбат-аниона в клетках обусловлено активностью белков-транспортёров витамина С SLC23A1, SLC23A2, SLC23A3 (рис. 3). Белки-транспортёры витамина С представляют собой трансмембранные белки, которые обеспечивают транспорт аскорбат-аниона внутрь клеток, в т.ч. внутрь нейронов (Velho, Jarvis, 2009).

Помимо транспортной роли, аскорбат-анион в составе аскорбата лития характеризуется и собственными нормотимическими эффектами. Заметим, что описываемые ниже эффекты соответствуют достаточно высоким дозами аскорбат-аниона (10-50 мг/кг живой массы).

Помимо выраженных антиоксидантных свойств аскорбат-аниона и его таргетного накопления в мозге и в нейроэндокринных тканях (надпочечники), аскорбат-анион модулирует активность дофаминергической, серотонинергической, ГАМК-ергической, глутаматергической нейротрансмиссии. Показана перспективность использования витамина С



для лечения шизофрении, основного депрессивного расстройства, биполярного расстройства (Moretti et al., 2017).

В эксперименте установлено, что эффекты аскорбат-аниона противоположны действию дофамина на поведение (Rebec, Pierce, 1994). Аскорбиновая кислота проявляет антидепрессантное действие и существенно снижает депрессивно-подобное поведение, вызванное острым стрессом (Moretti и др., 2013) и хроническим непредсказуемым стрессом (Moretti и др., 2012) причём с эффективностью, сравнимой с традиционными антидепрессантами (флуоксетин и др.).

Антидепрессантный эффект аскорбат-аниона связан с метаболизмом дофамина и серотонина. Аскорбат имеет функциональную роль как в дофаминергической, так и глутаматергической нейротрансмиссии (Rice, 2000) и также модулирует выделение ацетилхолина в синаптических везикулах (Kuo, Yoshida, 1980). В частности, аскорбат-анион служит специфическим кофактором для превращения дофамина в норадреналин с помощью дофаминовой  $\beta$ -гидроксилазы. Кроме того, аскорбат-анион необходим для рециркуляции тетрагидробиоптерина, который является кофактором ферментов тирозингидроксилазы (синтез катехоламинов) и триптофангидроксилазы (синтез серотонина) (Taylor и др., 2005).

Приём галоперидола до воздействия аскорбиновой кислоты в эксперименте предотвращал антидепрессантный эффект аскорбат-аниона, что указывает на участие дофаминергической системы в антидепрессантоподобном действии этого соединения посредством модуляции активности дофаминовых D2-рецепторов (Binfare и др., 2009). Это же исследование показало, что антидепрессантный эффект аскорбиновой кислоты также включает активацию серотониновых рецепторов 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A/2C</sub> и 5-HT<sub>3</sub>. Кроме того, аскорбиновая кислота вызывала синергический эффект с обычными антидепрессантами (флуоксетин, имипрамин и бупропион) (Moretti и др., 2015). Таким образом, аскорбат-анион является активным синергистом литиевого иона в составе аскорбата лития (рис. 2).

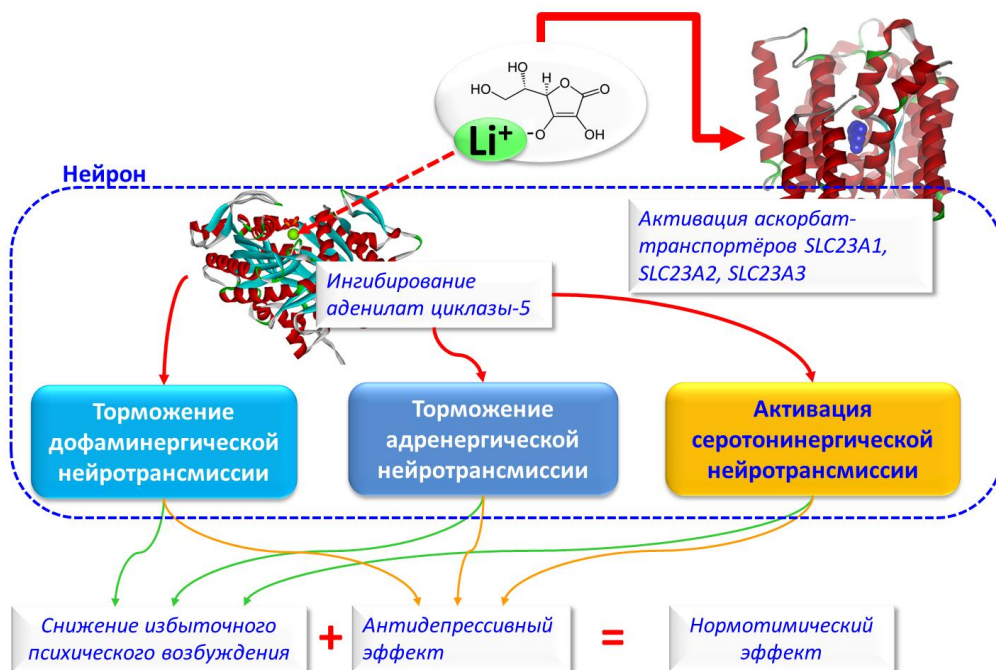


Рис. 2. Молекулярные механизмы нормотимического действия аскорбата лития.

## Заключение

Для повышения стрессоустойчивости, продуктивности и неспецифической резистентности 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 литературных данных 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 их применения, судя по имеющимся данным, во многом является следствием снижения интенсивности свободнорадикальных процессов, включая липопероксидацию.

Микронутриенту литию также свойственно выраженное сродство к серото-ниновым, дофаминовым, бензодиазепиновым, адренергическим рецепторам. Более высокое сродство лития к этим рецепторам указывает на возможность модуляции активности этих рецепторов аскорбатом лития и на более интенсивный транспорт аскорбата лития внутрь нейронов и других клеток ЦНС под действием белков-переносчиков. Высокое сродство к рецепторам бензодиазепинов указывает на возможные анксиолитические эффекты лития.

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

Проведенный систематический анализ указал на существование ряда параллельных механизмов воздействия лития на организм. Ионы лития воздействуют на баланс 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, дофамина, 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.

Комплексное изучение физиологического действия органических солей лития позволяет расширить представления о механизме антистрессового действия препаратов этого типа и наметить реальные пути повышения стрессоустойчивости, продуктивности и неспецифической резистентности животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Галочкин В.А., Остренко К.С., Галочкина В.П. Применение нового антистрессового препарата (аскорбата лития) для повышения продуктивности цыплят-бройлеров // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2018. – № 2. – С. 68-80.
2. Галочкин В.А., К.С. Остренко, Галочкина В.П. Влияние аскорбата лития на гематологические показатели супоросных свиноматок // Свиноводство. – 2018. – № 4. – С. 14-15.
3. Галочкин В.А., Остренко К.С., Галочкина В.П. Взаимосвязь нервной, иммунной, эндокринной систем и факторов питания в регуляции резистентности и продуктивности животных // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – № 4. – С. 673-686.
4. Остренко К.С., Галочкина В.П., Колоскова Е.М., Галочкин В.А. Органические соли лития - эффективные антистрессовые препараты нового поколения // Проблемы биологии продуктивных животных. - 2017. – № 2. – С. 5-28.

5. Остренко К.С., Галочкина В.П., Галочкин В.А. Влияние аскорбата лития на гематологические показатели и белковый обмен бройлеров // Птицеводство. – 2018. – № 4. – С. 10-15.
6. Остренко К.С., Галочкина В.П., Галочкин В.А. Применение аскорбата лития для регуляции липидно-холестеролового обмена и системы редукции глутатиона у супоросных свиноматок // Ukrainian Journal of Ecology. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 59-66.
7. Остренко К.С., Галочкина В.П., Галочкин В.А. Применение аскорбата лития для повышения стрессоустойчивости и продуктивности у растущих и откармливаемых свиней // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2017. – № 3. – С. 108-118.
8. Остренко К.С., Галочкина В.П., Галочкин В.А. Влияние аскорбата лития на продуктивность свиней на откорме // Нивы Поволжья. – 2018. – № 2. – С. 70-73/
9. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Жидоморов Н.Ю., Сардарян И.С., Волков А.Ю. Доклиническое изучение фармакокинетики аскорбата лития // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 2. – С. 18-25.
10. Adham N., Kao H.T., Schecter L.E., Bard J., Olsen M., Urquhart D., Durkin M., Hartig P.R., Weinshank R.L., Branchek T.A. Cloning of another human serotonin receptor (5-HT1F): a fifth 5-HT1 receptor subtype coupled to the inhibition of adenylate cyclase // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1993. – Vol. 90. – No. 2. – P. 408-412.
11. Binfare R.W., Rosa A.O., Lobato K.R., Santos A.R., Rodrigues A.L. Ascorbic acid administration produces an antidepressant-like effect: evidence for the involvement of monoaminergic neurotransmission // Prog. Neuropsychopharm. Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 33. – No. 3. – P. 530-540.
12. Chen Y.Z., Friedman J.R., Chen D.H., Chan G.C., Bloss C.S., Hisama M. Gain-of-function ADCY5 mutations in familial dyskinesia with facial myokymia // Ann. Neurol. – 2014. – Vol. 75. – No. 4. – P. 542-549 doi: 10.1002/ana.24119.
13. Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T., Schou M. The effect of lithium on cerebral monoamine neurons // Psychopharmacologia. – 1967. – Vol. 11. – P. 345-353.
14. Devaki R., Shankar Rao S., Nadgir S.M.. The effect of lithium on the adrenoceptor-mediated second messenger system in the rat brain // J. Psychiatry Neurosci. – 2006. – Vol. 31. – No. 4. – P. 246-252.
15. Friedman E., Gershon S. Effect of lithium on brain dopamine // Nature. – 1973. – Vol. 243. – P. 520-521.
16. Haddjeri N., Szabo S.T., de Montigny C., Blier P. Increased tonic activation of rat forebrain 5-HT(1A) receptors by lithium addition to antidepressant treatments // Neuropsychopharm. – 2000. – Vol. 22. – No. 4. – P. 346-356.
17. Hotta I., Yamawaki S. Lithium decreases 5-HT1 receptors but increases 5-HT-sensitive adenylate cyclase activity in rat hippocampus // Biol. Psychiatry. – 1986. – Vol. 21. – No. 14. – P. 1382-1390.
18. Januel D., Massot O., Poirier M.F., Olie J.P., Fillion G. Interaction of lithium with 5-HT(1B) receptors in depressed unipolar patients treated with clomipramine and lithium versus clomipramine and placebo: preliminary results // Psychiatry Res. – 2002. – Vol. 111. – No. 2-3. – P. 117-124.
19. Katz M.S., Partilla J.S., Pineyro M.A., Gregerman R.I. Determinants of the stimulation of fat cell adenylate cyclase by high concentrations of sodium and magnesium salts. Implications for the role of magnesium in regulation of enzyme activity // Biochim. Biophys. Acta. – 1980. – Vol. 613. – No. 1. – P. 229-237.
20. Knapp S., Mandell A.J. Effects of lithium chloride on parameters biosynthetic capacity for 5-hydroxytryptamin in rat brain // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1975. – Vol. 193. – No. 3. – P. 812-823.
21. Kuo C.H., Yoshida H. Ascorbic acid, an endogenous factor required for acetylcholine release from the synaptic vesicles // Jpn. J. Pharmacol. – 1980. – Vol. 30. – No. 4. – P. 481-92.
22. Londos C., Preston M.S. Activation of the hepatic adenylate cyclase system by divalent cations // J. Biol. Chem. – 1977. – Vol. 252. – No. 17. – P. 5957-5961.
23. Maggi A., Enna S.J. Regional alterations in rat brain neurotransmitter systems following chronic lithium treatment // J. Neurochem. – 1980. – Vol. 34. – P. 888-892.
24. Mann L., Heldman E., Bersudsky Y., Vatner S.F., Ishikawa Y., Almog O., Belmaker R.H., Agam G. Inhibition of specific adenylyl cyclase isoforms by lithium and carbamazepine, but not valproate, may be related to their antidepressant effect // Bipolar. Disord. – 2009. – Vol. 11. – No. 8. – P. 885-896.
25. Mann L., Heldman E., Shaltiel G., Belmaker R.H., Agam G. Lithium preferentially inhibits adenylyl cyclase V and VII isoforms // Int. J. Neuropsychopharm. – 2008. – Vol. 11. – No. 4. – P. 533-539.
26. Mann L., Heldman E., Bersudsky Y., Vatner S.F., Ishikawa Y., Almog O., Belmaker R.H., Agam G. Inhibition of specific adenylyl cyclase isoforms by lithium and carbamazepine, but not valproate, may be related to their antidepressant effect // Bipolar. Disord. – 2009. – Vol. 11. – P. 885-896. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00762.x.

27. Massot O., Rousselle J.C., Fillion M.P., Januel D., Plantefol M., Fillion G. 5-HT<sub>1B</sub> receptors: a novel target for lithium. Possible involvement in mood disorders // *Neuropsychopharm.* – 1999. – Vol. 21. – No. 4. – P. 530-541.
28. Moretti M., Budni J., Dos Santos D.B., Antunes A., Daufenbach J.F., Manosso L.M. et al. Protective effects of ascorbic acid on behavior and oxidative status of restraint-stressed mice // *J. Mol. Neurosci.* – 2013. – Vol. 49. – No. 1. – P. 68-79.
29. Moretti M., Budni J., Freitas A.E., Neis V.B., Ribeiro C.M., de Oliveira Balen G., et al. TNF-alpha-induced depressive-like phenotype and p38(MAPK) activation are abolished by ascorbic acid treatment // *Eur Neuropsychopharm.* – 2015. – Vol. 25. – No. 6. – P. 902-912.
30. Moretti M., Colla A., de Oliveira Balen G., dos Santos D.B., Budni J., de Freitas A.E., et al. Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine, reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress // *J. Psychiatr. Res.* – 2012. – Vol. 46. – No. 3. – P. 331-340.
31. Moretti M., Fraga D.B., Rodrigues A.L.S. Ascorbic acid to manage psychiatric disorders // *CNS Drugs.* – 2017. – Vol. 31. – No. 7. – P. 571-583. doi: 10.1007/s40263-017-0446-8.
32. Mork A., Geisler A. Mode of action of lithium on the catalytic unit of adenylate cyclase from rat brain // *Pharmacol. Toxicol.* – 1987. – Vol. 60. – No. 4. – P. 241-248.
33. Park H.Y., Kang Y.M., Kang Y., Park T.S., Ryu Y.K., Hwang J.H., Kim Y.H., Chung B.H. Inhibition of adenylyl cyclase type 5 prevents L-DOPA-induced dyskinesia in an animal model of Parkinson's disease // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34. – No. 5. – P. 11744-11753.
34. Rebec G.V., Pierce R.C. A vitamin as neuromodulator—ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission // *Prog Neurobiol.* – 1994. – Vol. 43. – No. 6. – P. 537-565.
35. Rice M.E. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain // *Trends Neurosci.* – 2000. – Vol. 23. – No. 5. – P. 209-216.
36. Risby ED, Hsiao JK, Manji HK, Bitran J, Moses F, Zhou DF, Potter WZ. The mechanisms of action of lithium. II. Effects on adenylate cyclase activity and beta-adrenergic receptor binding in normal subjects // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 48. – P. 513-524.
37. Rude R.K. Renal cortical adenylate cyclase: characterization of magnesium activation // *Endocrinology.* – 1983. – Vol. 113. – No. 4. – P. 1348-1355.
38. Scheuch K, Holtje M, Budde H, Lautenschlager M, Heinz A, Ahnert-Hilger G, Priller J. Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 13. – No. 7. – P. 14-21.
39. Taylor C., Fricker A.D., Devi L.A., Gomes I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways // *Cell Signa.* – 2005. – Vol. 17. – No. 5. – P. 549-557.
40. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. – Nova Biomedical Books. “Bioinformatics in the Post-Genomic Era” series. – NY, USA, 2009. – ISBN 1-60692-217-0.
41. Velho A.M., Jarvis S.M. Topological studies of hSVCT1, the human sodium-dependent vitamin C transporter and the influence of N-glycosylation on its intracellular targeting // *Exp. Cell Res.* – Vol. 315. – P. 2312-2321(2009).
42. Zimmermann G., Zhou D., Taussig R. Mutations uncover a role for two magnesium ions in the catalytic mechanism of adenylyl cyclase // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – No. 31. – P. 19650-19655.

#### REFERENCES

1. Adham N., Kao H.T., Schecter L.E., Bard J., Olsen M., Urquhart D., Durkin M., Hartig P.R., Weinshank R.L., Branchek T.A. Cloning of another human serotonin receptor (5-HT<sub>1F</sub>): a fifth 5-HT<sub>1</sub> receptor subtype coupled to the inhibition of adenylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993, 90(2): 408-412.
2. Binfare R.W., Rosa A.O., Lobato K.R., Santos A.R., Rodrigues A.L. Ascorbic acid administration produces an antidepressant-like effect: evidence for the involvement of monoaminergic neurotransmission. *Prog. Neuropsychopharm. Biol. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 33. – No. 3. – P. 530-540.
3. Chen Y.Z., Friedman J.R., Chen D.H., Chan G.C., Bloss C.S., Hisama M. Gain-of-function ADCY5 mutations in familial dyskinesia with facial myokymia // *Ann Neurol.* – 2014. – Vol. 75. – No. 4. – P. 542-549 doi: 10.1002/ana.24119.
4. Corrodi H. Fuxe, K., Hökfelt, T., Schou, M. The effect of lithium on cerebral monoamine neurons // *Psychopharmacologia.* – 1967. – Vol. 11. – P. 345-353.
5. Devaki R., Shankar Rao S., Nadgir S.M. The effect of lithium on the adrenoceptor-mediated second messenger system in the rat brain. *J. Psychiatry Neurosci.* – 2006. – Vol. 31. – No. 4. – P. 246-252.

6. Friedman E., Gershon S. Effect of lithium on brain dopamine. *Nature*. – 1973. – Vol. 243. – P. 520-521.
7. Galochkin V.A., Ostrenko K.S., Galochkina V.P. [The use of a new anti-stress drug (lithium ascorbate) to increase the productivity of broiler chickens]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2018, 2: 68-80. (In Russian).
8. Galochkin V.A., Ostrenko K.S., Galochkina V.P. [The effect of lithium ascorbate on the hematological parameters of pregnant sows]. *Svinovodstvo - Pig Breeding*. 2018, 4: 14-15. (In Russian)
9. Galochkin V.A., Ostrenko K.S., Galochkina V.P. [The relationship of the nervous, immune, endocrine systems and nutritional factors in the regulation of animal resistance and productivity]. *Sel'skokhosaistvennaya biologiya - Agricultural Biology*. 2018, 4: 673-686. (In Russian)
10. Haddjeri N., Szabo S.T., de Montigny C., Blier P. Increased tonic activation of rat forebrain 5-HT(1A) receptors by lithium addition to antidepressant treatments. *Neuropsychopharm.* – 2000. – Vol. 22. – No. 4. – P. 346-356.
11. Hotta I., Yamawaki S. Lithium decreases 5-HT<sub>1</sub> receptors but increases 5-HT-sensitive adenylate cyclase activity in rat hippocampus. *Biol. Psychiatry*. – 1986. – Vol. 21. – No. 14. – P. 1382-1390.
12. Januel D., Massot O., Poirier M.F., Olie J.P., Fillion G. Interaction of lithium with 5-HT(1B) receptors in depressed unipolar patients treated with clomipramine and lithium versus clomipramine and placebo: preliminary results. *Psychiatry Res.* – 2002. – Vol. 111. – No. 2-3. – P. 117-124.
13. Katz M.S., Partilla J.S., Pineyro M.A., Gregerman R.I. Determinants of the stimulation of fat cell adenylate cyclase by high concentrations of sodium and magnesium salts. Implications for the role of magnesium in regulation of enzyme activity. *Biochim. Biophys. Acta*. – 1980. – Vol. 613. – No. 1. – P. 229-237.
14. Knapp S., Mandell A.J. Effects of lithium chloride on parameters biosynthetic capacity for 5-hydroxytryptamin in rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1975. – Vol. 193. – No. 3. – P. 812-823.
15. Kuo C.H., Yoshida H. Ascorbic acid, an endogenous factor required for acetylcholine release from the synaptic vesicles. *Jpn. J. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 30. – No.4. – P. 481-92.
16. Londos C., Preston M.S. Activation of the hepatic adenylate cyclase system by divalent cations. *J. Biol. Chem.* – 1977. – Vol. 252. – No. 17. – P. 5957-5961.
17. Maggi A., Enna S.J. Regional alterations in rat brain neurotransmitter systems following chronic lithium treatment. *J. Neurochem.* – 1980. – Vol. 34. – P. 888-892.
18. Mann L., Heldman E., Bersudsky Y., Vatner S.F., Ishikawa Y., Almog O., Belmaker R.H., Agam G. Inhibition of specific adenylyl cyclase isoforms by lithium and carbamazepine, but not valproate, may be related to their antidepressant effect // *Bipolar. Disord.* – 2009. – Vol. 11. – No. 8. – P. 885-896.
19. Mann L., Heldman E., Shaltiel G., Belmaker R.H., Agam G. Lithium preferentially inhibits adenylyl cyclase V and VII isoforms // *Int. J. Neuropsychopharm.* – 2008. – Vol. 11. – No. 4. – P. 533-539.
20. Mann L., Heldman E., Bersudsky Y., Vatner SF, Ishikawa Y, Almog O, Belmaker RH, Agam G. Inhibition of specific adenylyl cyclase isoforms by lithium and carbamazepine, but not valproate, may be related to their antidepressant effect // *Bipolar. Disord.* – 2009. – Vol. 11. – P. 885-896. : 10.1111/j.1399-5618.2009.00762.x
21. Massot O., Rousselle J.C., Fillion M.P., Januel D., Plantefol M., Fillion G. 5-HT<sub>1B</sub> receptors: a novel target for lithium. Possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharm.* – 1999. – Vol. 21. – No. 4. – P. 530-541.
22. Moretti M., Budni J., Dos Santos D.B., Antunes A., Daufenbach J.F., Manosso L.M. et al. Protective effects of ascorbic acid on behavior and oxidative status of restraint-stressed mice. *J. Mol. Neurosci.* – 2013. – Vol. 49. – No. 1. – P. 68-79.
23. Moretti M., Budni J., Freitas A.E., Neis V.B., Ribeiro C.M., de Oliveira Balen G., et al. TNF-alpha-induced depressive-like phenotype and p38(MAPK) activation are abolished by ascorbic acid treatment. *Eur. Neuropsychopharm.* – 2015. – Vol. 25. – No. 6. – P. 902-912.
24. Moretti M., Colla A., de Oliveira Balen G., dos Santos D.B., Budni J., de Freitas A.E., et al. Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine, reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress. *J. Psychiatr. Res.* – 2012. – Vol. 46. – No. 3. – P. 331-340.
25. Moretti M., Fraga D.B., Rodrigues A.L.S. Ascorbic acid to manage psychiatric disorders. *CNS Drugs*. – 2017. – Vol. 31. – No. 7. – P. 571-583. DOI: 10.1007/s40263-017-0446-8
26. Mork A., Geisler A. Mode of action of lithium on the catalytic unit of adenylate cyclase from rat brain. *Pharmacol. Toxicol.* – 1987. – Vol. 60. – No. 4. – P. 241-248.
27. Ostrenko K.S., Galochkina V.P., Koloskova E.M., Galochkin V. [Organic lithium salts are effective next-generation anti-stress drugs]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2017, 2: 5-28. (In Russian)

28. Ostrenko K.S., Galochkina V.P., Galochkin V.A. [The effect of lithium ascorbate on hematological parameters and broiler protein metabolism]. *Ptitsevodstvo - Poultry Science*. 2018, 4: 10-15. (In Russian)
29. Ostrenko K.S., Galochkina V.P., Galochkin V.A. [The use of lithium ascorbate for the regulation of lipid-cholesterol metabolism and the glutathione reduction system in pregnant sows]. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2018, 8(2): 59-66. (In Russian)
30. Ostrenko K.S., Galochkina V.P., Galochkin V.A. [The use of lithium ascorbate to increase stress resistance and productivity in growing and fattening pigs]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology*. 2017, 3: 108-118. (In Russian)
31. Ostrenko K.S., Galochkina V.P., Galochkin V.A. [The effect of lithium ascorbate on the productivity of fattening pigs]. *Niva Povolzh'ya - Cornfield of Volga region*. 2018, 2: 70-73. (In Russian)
32. Park H.Y., Kang Y.M., Kang Y., Park T.S., Ryu Y.K., Hwang J.H., Kim Y.H., Chung B.H. Inhibition of adenylyl cyclase type 5 prevents L-DOPA-induced dyskinesia in an animal model of Parkinson's disease // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34. – No. 5. – P. 11744-11753.
33. Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gogoleva I.V., Zhidomorov N.Yu., Sardaryan I.S., Volkov A.Yu. [Preclinical study of the pharmacokinetics of lithium ascorbate]. *Farmakokinetika i farmakodinamika - Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2016, 2: 18-25. (In Russian)
34. Rebec G.V., Pierce R.C. A vitamin as neuromodulator—ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission. *Prog Neurobiol.* – 1994. – Vol. 43. – No. 6. – P. 537-565.
35. Rice M.E. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci.* – 2000. – Vol. 23. – No. 5. – P. 209-216.
36. Risby ED, Hsiao JK, Manji HK, Bitran J, Moses F, Zhou DF, Potter WZ. The mechanisms of action of lithium. II. Effects on adenylate cyclase activity and beta-adrenergic receptor binding in normal subjects // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 48. – P. 513-524.
37. Rude R.K. Renal cortical adenylate cyclase: characterization of magnesium activation. *Endocrinology.* – 1983. – Vol. 113. – No. 4. – P. 1348-1355.
38. Scheuch K, Holtje M, Budde H, Lautenschlager M, Heinz A, Ahnert-Hilger G, Priller J. Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 13. – No. 7. – P. 14-21.
39. Taylor C., Fricker A.D., Devi L.A, Gomes I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cell Signa.* – 2005. – Vol. 17. – No. 5. – P. 549-557.
40. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. *Nova Biomedical Books. "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series*. NY, USA, 2009. ISBN 1-60692-217-0
41. Velho A.M., Jarvis S.M. Topological studies of hSVCT1, the human sodium-dependent vitamin C transporter and the influence of N-glycosylation on its intracellular targeting. *Exp. Cell Res.* – Vol. 315. – P. 2312-2321(2009).
42. Zimmermann G., Zhou D., Taussig R. Mutations uncover a role for two magnesium ions in the catalytic mechanism of adenylyl cyclase. *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – No. 31. – P. 19650-19655.

## Cell proteome, lithium, system effects: bioinformation analysis of interrelations

<sup>1</sup>Ostrenko K.S., <sup>2</sup>Gromova O.A., <sup>2</sup>Torshin I.Yu., <sup>3</sup>Sardaryan I.S.

<sup>1</sup>*Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition - Branch of Ernst Federal Science Center of Animal Husbandry, Borovsk, Kaluga oblast;*

<sup>2</sup>*Federal Research Centre of Informatics and Control, Russian Academy of Sciences, Moscow;*

<sup>3</sup>*St.-Petersburg State Pediatric Medical University, St.-Petersburg, Russian Federation*

**ABSTRACT.** The problems of improving animal health, obtaining high-quality animal and agriculture products, and increasing the efficiency of the conversion of feed nutrients to products have been aggravated in recent decades, especially in connection with the introduction of intensive technologies and the intensification of man-made stressful effects. Studies on the use of lithium ascorbate preparations in various sex, age and species groups of productive animals (pregnant sows, fattening pigs, broiler chickens) have shown that these drugs have an anti-stress effect, increase the productivity and quality of the final animal products. The goal of this work is a bioinformation analysis of the relationships between lithium ion and cellular proteome proteins to elucidate the systemic mechanisms of the physiological action of lithium ascorbate preparations, as well as possible limitations on the conditions for their practical use.

Analysis of functional relationships is one of the technologies of modern bioinformatics (Torshin, 2009). Combining multi-aspect data from various databases in one complex, this method allows one to systematically consider all possible biological effects of lithium. A search of the proteome databases showed that at least 47 proteins (including transport proteins of the Li<sup>+</sup> ion) exist in the cellular proteome in humans and, apparently, in animals, the activity of which can be controlled by lithium ions. Inhibition of the activity of specific adenylate cyclases (primarily, adenylate cyclase-5) is a fundamentally important mechanism for the implementation of the normotymic role of lithium ion in the composition of lithium ascorbate. Targeted accumulation of ascorbate anion in cells is determined by the activity of transmembrane proteins, which ensure the transport of ascorbate anion into cells. The information obtained can be used to clarify the mechanisms of action and the conditions for the use of lithium ascorbate in animal husbandry.

*Keywords: anti-stress preparations, lithium, ascorbic acid, transport proteins, proteome, bioinformation analysis*

**Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2019, 3: 5-19**

Поступило в редакцию: 20.05.2019

Получено после доработки: 03.09.2019

**Остренко Константин Сергеевич**, с.н.с., д.б.н., +7(910)916-66-58; Ostrenkoks@gmail.com;

**Громова Ольга Алексеевна**, науч. рук., д.мед.н., проф., unesco.gromova@gmail.com;

**Торшин Иван Юрьевич**, к.ф.-м.н. с.н.с.;

**Сардарян Иван Сергеевич**, к.мед.н., доц.