

УДК 636:612.017.1:612.8

**ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЛИ ЛИТИЯ – ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИСТРЕССОВЫЕ
ПРЕПАРАТЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**¹Остренко К.С., ²Галочкина В.П., ²Колоскова Е.М., ²Галочкин В.А.¹ООО Нормофарм, Абаза, Хакасия, Российская Федерация; ²ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных, Боровск Калужской обл., Российская Федерация

Состояние хронического стресса у животных, вызванное 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, продуктивности и неспецифической резистентности животных необходимо поддержание в организме сбалансированности функций нервной, иммунной, эндокринной и антиоксидантной систем. Основные разделы статьи: биохимические индикаторы уровня свободнорадикального окисления; физиолого-биохимические механизмы действия ионов лития; физиологические механизмы действия витамина С, гамма-аминомасляной кислоты и оксиглицина. Проведенный анализ литературных данных и результаты собственных исследований авторов дают основание заключить, что повышение стрессоустойчивости и продуктивности животных 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 животного, не затрагивая нейрорецепторный аппарат мозга, и включаются в регуляцию нейросинаптической активности за счёт ингибирования ферментов, ответственных за главный метаболический путь деградации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-декарбоксилазы и ГАМК-аминотрансферазы). Есть основания считать такой способ повышения стрессоустойчивости не только более эффективным, но и более физиологичным. Ионы лития, поступающие с кормом и водой, 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 нейрорептического 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, продуктивности и неспецифической резистентности животных.

Ключевые слова: органические соли лития, аскорбиновая кислота, оксиглицин, гамма-аминомасляная кислота, нейрорептики, антистрессовые препараты

Проблемы биологии продуктивных животных, 2017, 2: 5-28

Введение

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, многим высокопродуктивным животным свойственна конституциональная изнеженность, неадекватная реакция на изменение условий кормления и на неблагоприятные воздействия внешней среды, высокая чувствительность к стрессу, пониженная адаптивная способность (Галочкин и др., 2009).

Внедрение промышленных технологий, направленных на получение продукции с наименьшими затратами, как правило, сопровождается возникновением дополнительных стресс-факторов, что неблагоприятно сказывается на состоянии обмена веществ у животных, их здоровье, продуктивности и качестве производимой продукции. Хронический стресс всегда приводит к нарушению функций защитных систем и к окислительным повреждениям (Казимирко и др., 2004; Морозов и др., 2005; Charmandari et al., 2005; Базян, Григорьян, 2006; Галочкин и др., 2008).

Результаты исследований, проведенных 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 на рынке имеется 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 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 литий-содержащие препараты стоят отдельной группой, поскольку при относительно низкой эффективной дозировке они проявляют высокий стресс-протекторный и нормотимический эффект (Любимов и др., 1980, 1984; Гоголева, 2009; Остренко и др., 2016а,б; Остренко, Расташанский, 2016).

Исследования по био-медицинским эффектам лития проводятся уже более 70 лет. В основном исследовались психиатрические применения карбоната лития. Однако за последние 20-30 лет существенно активизировались исследования по нейротрофическим, нейропротекторным и другим эффектам солей лития. Активно изучаются молекулярные механизмы воздействия ионов лития на различные типы клеток. В этой связи представляется актуальным проанализировать и обобщить данные проведенных био-медицинских исследований по проблеме применения литий-содержащих препаратов для предотвращения отрицательного воздействия стресс-факторов, в том числе по физиолого-биохимическим аспектам действия компонентов этих препаратов в организме.

Цель данной работы – систематизация литературных данных и результатов собственных исследований авторов по физиолого-биохимическим аспектам действия органических солей лития как антистрессовых препаратов у продуктивных животных.

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 (Казимирко, Мальцев, 2004; Морозов и др., 2005; Галочкин и др., 2009). В первую очередь страдают кровеносные, затем все остальные органы и ткани, в клетках которых происходит перекисидация бислоя фосфолипидов цитоплазматических мембран, сопровождающаяся снижением их микровязкости и нарушением активного и пассивного транспорта из клетки и во внутриклеточное пространство (Казимирко, Мальцев, 2004; Майстров и др., 2006).

Тиоловые соединения. Важным регуляторным параметром и одновременно – наиболее информативным диагностическим показателем «буферной емкости» антиоксидантной системы в норме и при патологии (а следовательно, – стрессоустойчивости и неспецифической резистентности), служит показатель содержания в анализируемом биологическом материале количества сульфгидрильных и дисульфидных групп (тиоловый коэффициент SH/SS, тиол-дисульфидное соотношение, ТДС). Благодаря способности быстро, но обратимо окисляться, низко- и высокомолекулярные тиоловые соединения оказываются наиболее чувствительными к неблагоприятным воздействиям самой различной природы при большинстве инфекционных и неинфекционных патологий.

Загрязняющие почву, корма, воду и воздух токсиканты, включая радионуклиды и тяжелые металлы, в той или иной степени инициируют свободнорадикальные реакции. Преодолевая гематоэнцефалический барьер, они провоцируют в мозге так называемый свободнорадикальный взрыв, приводящий к его дегенеративным изменениям. Металлотионеин – один из основных протективных агентов нейронных клеток при нейротоксических эффектах. Это низкомолекулярный внутриклеточный протеин, имеющий высокое сродство к свинцу, ртути, кадмию, мышьяку, другим тяжелым металлам и состоящий на 30% из цистеина. Тиол-дисульфидное соотношение важно для поддержания баланса между цистеином и цистином, а также фенилаланином, тирозином и триптофаном, как значимыми предшественниками важнейших регуляторных нейромедиаторов – дофамина, адреналина, норадреналина и серотонина (Закусова, 1968).

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 (Морозов и др., 2005). С этой точки зрения, оценку функционального состояния систем, ответственных за неспецифическую резистентность, следует дополнить характеристикой тиол-дисульфидной системы – тиол-дисульфидное соотношение, поскольку этот параметр играет важную роль в процессах окислительно-восстановительного метаболизма. При большинстве патологий инфекционной и неинфекционной природы, в состоянии окислительного стресса любой этиологии отмечается снижение содержания SH-групп и повышение концентрации SS-групп (Колесниченко и др., 2009). Тяжесть заболевания, периоды его обострения, воздействие неблагоприятных факторов внешней среды у здоровых людей и животных коррелируют со степенью снижения тиол-дисульфидного отношения. Динамика и величина изменений ТДС являются отражением развития адаптивной реакции.

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 (Likidilid et al., 2007).

Узловым компонентом тиол-дисульфидной системы является глутатион – трипептид гамма-глутамил-цистеинил-глицин со свободной сульфгидрильной группой (Charmandari et al., 2005). В продуктах гидролиза белков он не обнаруживается и синтезируется в клетках для выполнения специфических функций. Восстановленная форма глутатиона служит во внутриклеточном пространстве в качестве главного сульфгидрильного буфера для поддержания в восстановленном состоянии цистеиновых остатков в белках, в том числе в гемоглобине, сохраняя его в ферроформе, в белковых гормонах и цистеамине. Многие ферменты в активном центре содержат сульфгидрильные группы, окисление которых влечет за собой потерю каталитической активности (Эльгайтаров и др., 2005).

По своим химическим свойствам глутатион способен участвовать в процессах детоксикации, реагируя как с перекисью водорода, так и с органическими перекисями. Он относится к группе важнейших тиоловых антиоксидантов, обладающих противоопухолевыми и радиопротекторными свойствами.

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 (Черникевич, 2013).

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, присутствие в тиолах неполярных группировок обеспечивает им возможность проявления антиоксидантной активности и в липидной фазе клетки (Blalock 1994).

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, в процессе которого образуется основная масса сверхреакционноспособных свободных радикалов – недоокисленных кислородных продуктов, снижающих неспецифическую резистентность животных и птиц (Галочкин, Черепанов, 2013).

Одним из главнейших компонентов системы антиоксидантно-антирадикальной защиты считается супероксиддисмутаза (СОД), которая превращает сверхреакционноспособный супероксиданион в молекулярный кислород и перекись водорода, также обладающие высокой окислительной активностью. Эффекты их нейтрализации

обусловлены действием глутатионпероксидазы (ГПО), катализирующей реакцию гидролиза органических гидроперекисей (Zelko, 2002). Главное физиологическое назначение этих двух ферментов – защита клеточных структур, в первую очередь биомембран, от окислительной атаки. Их активность может резко возрастать в условиях активизации окислительных стрессовых реакций.

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 ($Li_{Эр}/Li_{ПК}$) считается предиктором ответа на терапевтическое использование препаратов лития. Значения $Li_{Эр}/Li_{ПК} > 0.4$ наблюдаются в большинстве случаев положительного ответа на терапию литием, а более низкие значения $Li_{Эр}/Li_{ПК}$ отмечаются при низкой эффективности терапии карбонатом лития (Flemenbaum et al., 1978).

Повышение концентрации ионов лития в крови не только способствует стабилизации состояния пациентов с психоневрологическими расстройствами, но и проявляет нейропротекторное действие (Wilot et al., 2007). За счет предотвращения эксайтотоксичности* (Shao et al., 2005), повышение концентраций ионов лития способствует сокращению пенумбры** при повреждениях головного мозга (Tsai et al., 2011) и предотвращает прогрессирование нейродегенеративной патологии. 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 (Baumgartner et al., 1997; Kandil et al., 2011; Marti et al., 2012; Meehan et al., 2015). Эффективная дозировка карбоната лития составляют 37-40 мг/кг массы тела. Эффективные дозировки аскорбата лития, оксиглицината лития и ГАМК лития – от 1 до 5 мг/кг. Токсичность (LD_{50}) карбоната лития – 0,53 г/кг, аскорбата лития – 6,33 г/кг, ГАМК лития – 2,20 г/кг, оксиглицина лития – не установлено.

*Эксайтотоксичность (от англ. *to excite* – возбуждать, активировать) – патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием избытка нейромедиаторов.

**Пенумбра (от лат. *paene* – почти и *umbra* – тень, букв. – полутень) – зона нефункционирующих и частично повреждённых, но сохраняющих жизнеспособность клеток, окружающая очаг первичного повреждения. Период, в течение которого в клетках пенумбры сохраняются потенциально обратимые изменения, называется терапевтическим окном, обычно его продолжительность исчисляется несколькими часами или сутками.

***Психика животных – внутренний субъективный мир животного, охватывающий комплекс проявлений высшей нервной деятельности (восприятие, память, ощущения, эмоции). Все представления о существовании у животных субъективного опыта, о его содержании и о его связи с поведением и физиологическими процессами строятся по аналогии с представлениями о психическом мире человека. Изучение психики животных началось в конце XIX в. с появлением зоопсихологии. В настоящее время изучение психики животных превратилось в новое активно развивающееся научное направление, которое чаще всего называют психоэтологией или когнитивной сравнительной психологией.

Эти и другие неблагоприятные последствия применения карбоната лития стимулируют поиски других форм лития, которые позволили бы избежать неблагоприятных побочных эффектов. В частности, исследуется применение оротата лития в лечении алкоголизма и связанных с ним состояний, йодида лития при лечении состояния спутанности сознания, аскорбата лития при болезнях зависимости, для нейропротекции при ишемическом инсульте и нейродегенеративных заболеваниях, а также других органических солей лития в качестве адаптогена и нормотимика. В рамках гипотезы «приём лития – истощение инозитола» считается, что основным механизмом действия лития при стрессах различной этиологии являются сдвиги в метаболизме инозитолфосфатов, выполняющих роль внутриклеточных сигнальных молекул в различных клетках, в том числе в нейронах головного мозга (Tsuji et al., 2003).

К сожалению, нормальные физиологические диапазоны концентрации лития в крови и в других тканях остаются практически неисследованными. По имеющимся данным, в норме концентрация Li^+ в биологических жидкостях организма (кровь, лимфа, ЦСЖ) не превышает 0,2 ммоль/л (Timmer et al., 1999). Практически все измерения концентрации лития в биосубстратах проводятся на фоне терапии препаратами лития (прежде всего, карбонатом лития). Поэтому имеющиеся в литературе данные по концентрации лития в различных средах организма в существенной мере зависят от дозы препарата.

Для оценки состояния литиевого гомеостаза обычно используется эритроцитарный тест – показатель соотношения скоростей натриево-литиевого противотранспорта в эритроцитах (Na/Li ПТ). Предполагается, что данная ион-транспортная система является чувствительным индикатором функционирования клеточных мембран, а отклонения в соотношении Na/Li ПТ ассоциированы с разнообразной патологией (Ослопов, 2011). В частности, более высокая скорость эффлюкса («вытекания») лития из эритроцитов указывает на более быстрое истощение динамического депо лития в эритроцитах.

Наиболее быстрое накопление лития при применении его в форме карбоната наблюдается в печени и в почках, а наиболее медленное – в мозге и в мышцах. При приеме карбоната лития, проникновение ионов лития через гематоэнцефалический барьер происходит весьма медленно, пик концентрации лития в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) достигается через 24 ч после пика концентрации лития в плазме крови. Концентрация Li^+ в ЦСЖ приблизительно в 2.5 раза ниже, чем в плазме крови (El Balkhi et al., 2009). Терапевтический диапазон концентрации ионов лития составляет 0.6-1.0 ммоль/л (оптимально – 0.8 ммоль/л). Для достижения равновесных концентраций требуется прием карбоната лития в течение 6-10 суток в дозировке более 1 г в сутки (Timmer et al., 1999). При превышении верхней границы терапевтического интервала концентраций лития (более 1.0 ммоль/л) отмечаются побочные эффекты. Диапазон концентрации Li^+ 1.5-2.5 ммоль/л ассоциирован со слабой токсичностью, 2.5-3.5 ммоль/л – с тяжелым отравлением, а превышение порога в 3.5 ммоль/л может быть опасным для жизни (El Balkhi et al., 2009). При хронической интоксикации литием отмечаются токсическое повреждение гломерулярного и тубулярного аппарата почек, угнетение активности антидиуретического гормона, протеинурия и полиурия, а также нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы (развиваются аритмия и гипотония) и щитовидной железы (снижение выработки тиреоидных гормонов). При тяжелых отравлениях карбонатом лития в качестве антидота используется раствор NaCl .

Состояние натриево-литиевого противотранспорта, как и действие аскорбиновой кислоты, в определённой степени ассоциировано со сдвигами в уровнях триглицеридов, холестерина в крови и индекса массы тела. Применение аскорбата лития (нормотим) в физиологических дозах (1 мг/сут в расчете на элементный литий, 2-3 мес.) позволило достичь существенного снижения веса у пациентов с избыточной массой тела (Salvagno et al., 2008). Выявлена взаимосвязь между содержанием в крови адипонектина и лептина, интенсивностью Na/Li ПТ в эритроцитах и параметрами метаболизма глюкозы (Diaz-Sastre et al., 2005), при этом интенсивность Na/Li ПТ была обратно пропорциональна уровню адипонектина (Elias et

al., 2010). Это означает, что при недостаточном потреблении лития с пищей (или при наследственно-обусловленной конституции, соответствующей ускоренной потере лития клетками), содержание в крови адипонектина, лептина и ИФР-1 снижается, и наоборот, приём препаратов лития способствуют нормализации выработки этих «гормонов похудения» (Остренко и др., 2016б).

Степень влияния ионов лития на метаболизм глюкозы и других простых сахаров зависит, в частности, от концентрации ионов лития и магния. Например, литий тормозит избыточный глюконеогенез в печени, влияет на активность фосфофруктокиназы и фосфоглюкомутазы в головном мозге, печени и мышцах (Nordenberg et al., 1982).

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). В экспериментах показано, что эффекты лития на секрецию инсулина и уровень глюкозы в крови опосредованы взаимодействиями ионов лития с адренорецепторами. В инсулин-резистентных клетках ионы лития способствуют активации транспорта глюкозы внутрь клеток за счет потенцирования внутриклеточных сигнальных путей инсулина (в частности, сигнального белка p38-MAPK). При анализе данных, полученных на пациентах с биполярным расстройством, установлено, что ионы лития стимулируют экспрессию гена ИФР-1 – инсулиноподобного фактора роста (Squassina et al., 2013).

При эссенциальной гипертонии инсулинорезистентность и ожирение ассоциированы с более высоким уровнем Na/Li ПТ. Другими словами, внутриклеточный дефицит лития является фактором риска коморбидности* гипертоической болезни, сахарного диабета и избыточной массы тела. Данные, полученные при кросс-секционном («поперечном»), на выборке больных одного возраста) и лонгитудинальном (когортном, при анализе возрастной динамики в группе) анализе данных, полученных в ходе выполнения клинических исследований, выявили наличие взаимосвязей между Na/Li ПТ, индексом ожирения, АД, уровнем в крови инсулина и мочевой кислоты. Приём препаратов лития снижал повышенное АД в модели гипертонии. 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 (Bisogni et al., 2016).

Ионы лития способствуют улучшению гемодинамики и процессов кроветворения (гемопоза). В частности, литий повышал выработку фактора роста колоний лейкоцитов (G-CSF), что имеет важное значение для лечения нейтропении и при трансплантации костного мозга. Литий способствует компенсации агранулоцитоза, вызванного приёмом карбамазепина. Гематологические эффекты лития были изучены в группе пациентов с аффективными расстройствами, проходивших терапию карбамазепином. Совместный прием карбоната лития и карбамазепина снижал сокращение общего числа лейкоцитов, в частности, нейтрофилов (Focosi et al., 2009).

Коморбидность (с лат. – *co* - вместе + *morbus* - болезнь) – наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания.

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. Также известно, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут значительно повышать содержание лития в плазме крови. Ионы лития способствуют регуляции уровня провоспалительных цитокинов за счёт воздействия на активность каскада АРК и посредством других молекулярных механизмов. В частности, от концентрации лития зависит экспрессия фактора некроза опухоли (ФНО- α) в нейтрофилах. Показано, что ионы лития воздействуют на синтез ФНО- α и ИЛ-6 в моноцитах. У пациентов, проходивших терапию карбонатом лития, отмечено увеличение в плазме крови противовоспалительных «растворимых» ФНО-рецепторов 1-го и 2-го типов (Giambelluca et al., 2014).

Ионы лития избирательно накапливаются в ЦНС. При использовании микродоз глюконата лития внутрь (28 мкг/кг/сут из расчета на элементный Li, 30 сут.) отмечалось преимущественное накопление лития в лобных долях головного мозга. Избирательное накопление ионов лития в мозге важно, в частности, для поддержания цитоархитектоники коры и биосинтеза нейротрансмиттеров. Результаты систематического исследования показали, что концентрация ионов лития оказывает существенное влияние на гомеостаз ацетилхолина, энкефалинов, катехоламинов (в т.ч. дофамина), серотонина и других нейротрансмиттеров (Гоголева 2009). 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. Соли лития способствуют также стабилизации мускариновых рецепторов ацетилхолина, влияют на активность протеинкиназы C (в частности, в нейронах гиппокампа). В условиях эксперимента регулярный приём солей лития предотвращал индуцированную атропином сверхчувствительность отклика мускариновых рецепторов в гиппокампе (Hillert et al., 2014).

Этот механизм вносит определённый вклад в терапевтический эффект препаратов лития при лечении аффективных расстройств, сопровождающихся гипервозбудимостью мускариновых рецепторов. Показано, что ионы лития ингибируют связывание энкефалинов опиатными рецепторами головного мозга и оказывают влияние на уровень энкефалинов в гипофизе. Дачи хлорида лития снижают привыкание к морфину посредством активации литием сигнальных путей с участием NO и цГМФ в мозге. Литий ослабляет воздействие динорфина A(1-13) на инозитол 1,4,5-трифосфат. В то же время литий способствует повышению концентрации Met-энкефалина в бледном шаре и в хвостатом ядре – отделах головного мозга, отвечающих за поведение и формирование условных рефлексов (Hillert et al., 2014).

В условиях эксперимента показано, что карбонат лития оказывает влияние на экспрессию гена кортикотропин-релизинг фактора, что, в свою очередь, может оказывать воздействие на метаболизм катехоламиновых гормонов. Кроме того, в терапевтических концентрациях ионы лития ингибируют накопление цАМФ в нейронах мозга, происходящее при активации рецепторов норадреналина (в частности, α_1 -адренергических рецепторов). В этой связи следует отметить, что ионы магния могут противодействовать ингибированию литием тех разновидностей адренергических и мускариновых рецепторов, которые активируют сигнальные G-белки.

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. Повышение концентрации ионов лития в плазме крови в условиях вызванного в эксперименте резкого увеличения уровня ацетилхолина или дофамина тормозило развитие симптоматики биполярного расстройства* Литий ослабляет активность сигнальных каскадов, вызываемую активацией d_2 -рецепторов дофамина посредством воздействия на метаболизм АРК. Показано, что ионы лития ослабляют опосредованное активацией d_1 -рецепторов дофамина увеличение секреции ацетилхолина в лобной коре (van Enkhuizen et al., 2015).

Установлены также нейротрофические эффекты ионов лития, связанные с ростом и развитием нейронов. В экспериментальной модели инсульта установлено, что обработанные ионами лития мезенхимальные стволовые клетки активно мигрируют в область пенумбры и облегчают регенерацию ткани мозга. 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 (Tsai et al., 2011).

Одним из основных механизмов нейротрофического эффекта ионов лития в нейронах является их действие на уровне гомеостаза инозитолфосфатов. В частности, ионы лития ингибируют инозитол монофосфатазу (IPM1). Более того, эффекты лития на нейроны воспроизводятся в трансгенной модели с делецией гена IPM1, способствуют снижению концентрации свободного миоинозитола и повышению концентраций инозитолмонофосфатов в головном мозге (Mann et al., 2009).

Лечение высокими дозами карбоната лития 2,4-3 г/сутки (30-45 мг/кг), приводит к изменениям электрокардиограммы, соответствующим гипокалиемии. В этом отношении выгодно отличается аскорбат лития, у которого ЛД₅₀ составляет 6,33 г/кг, а эффективная дозировка варьирует в пределах от 1,8-2 мг/кг (Остренко 2016а,б).

Помимо взаимосвязи лития, натрия и калия, гомеостаз ионов лития связан с одновалентными ионами и других металлов. Например, цезий, литий и рубидий снижают анальгетический эффект морфина и риск возникновения химической зависимости (цезий – в 40 раз). Кроме того, ионы лития, цезия и рубидия воздействуют на метаболизм катехоламинов и серотонина в гиппокампе, на активность нейрональных протеинкиназ, функцию щитовидной железы и влияют на противоопухолевую эффективность таурина. Биологические эффекты лития в определённой степени зависят от концентрации двухвалентных ионов, прежде всего – магния. Недостаточная обеспеченность литием и магнием у человека приводит к повышению риска развития депрессии. Ионы магния оказывают влияние на двунаправленные потоки лития через мембрану эритроцитов человека.

Каскад Wnt – один из сигнальных путей, регулирующих рост и деление всех типов клеток.** (см. след. стр.). Ионы лития активируют сигнальные пути Wnt, стимулируя выживание нейронов и других типов клеток нервной системы. Установлено, что активация пути Wnt стимулирует регенерацию различных клеток – нейронов, тиреоцитов, остеоцитов, одонтобластов, кардиомиоцитов др.

*Биполярное аффективное расстройство – эндогенное психическое расстройство, проявляющееся в виде аффективных состояний, которые возникают при невозможности найти выход из критических ситуаций, субъективно воспринимающихся как опасные. Аффект – эмоциональный процесс взрывного характера, характеризующийся кратковременностью и высокой интенсивностью, сопровождающийся резко выраженными двигательными проявлениями и изменениями в работе внутренних органов.

Помимо активации каскада Wnt, ионы лития ингибируют каскад Hedgehog (тем самым снижая онкогенный потенциал клеток), циклин-зависимую киназу-5 (что вносит определенный вклад в нейропротекторные свойства лития) и сигнальный путь Notch, который избыточно активируется при семейном амиотрофическом склерозе (Shan et al., 2015).

Ингибирование литием гликоген синтазы-киназы-3 может осуществляться, отчасти, за счет вытеснения ионов магния из сайтов на поверхности молекулы фермента. Ионы магния и лития также конкурируют за сайты связывания G-белок-зависимого сигнального белка трансдуктина и миоинозитол монофосфатазы (Yary et al., 2016).

В связи с побочными эффектами применения карбоната лития, в настоящее время идет активный поиск и изучение новых солей лития; перспективными считаются соли органических кислот – аскорбиновой кислоты, гамма-аминомасляной кислоты и оксиглицина.

Физиологические механизмы действия витамина С, гамма-аминомасляной кислоты и оксиглицина

Витамин С. В мировой практике давно известен антистрессовый эффект витамина С. Термин «витамин С» объединяет два родственных соединения, обладающих биологической активностью – L-аскорбиновая ($C_6H_8O_6$, лактон-2,3-дегидро-1-гулоновая кислота) и L-дегидроаскорбиновая кислота (Vetvicka et al., 2014). Этот эссенциальный водорастворимый антиоксидант в организме человека и животных не синтезируется, а поступает с пищевыми продуктами (преимущественно с овощами и фруктами) в виде окисленной формы – L-дегидроаскорбиновой кислоты (ДАК) (Девис и др., 1999).

Аскорбиновая кислота играет в организме важную физиологическую роль, она обнаруживается во всех органах и тканях, присутствует в различных секретах – в поте, слюне, желчи. С калом в обычных условиях у человека выводится около 5 мг аскорбиновой кислоты в сутки. Очень богаты ею ткани с интенсивным обменом, например, железы внутренней секреции, особенно надпочечники. Всасывание аскорбиновой кислоты осуществляется преимущественно в двенадцатиперстной и тощей кишке, частично – в подвздошной. В настоящее время известно, что этерифицированная форма витамина С лучше абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, по сравнению с простой формой, и дольше сохраняется в крови (Бабенкова и др., 1999).

Функция витамина С как переносчика водорода в процессе тканевого дыхания является универсальной, 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. Постоянное пополнение пула аскорбиновой кислоты в эритроцитах происходит за счет поступления ДАК из плазмы. ДАК диффундирует без энергетических затрат в клетку и за счет НАДФ-Н быстро восстанавливается в аскорбиновую кислоту. Константа скорости выхода аскорбиновой кислоты из эритроцита приблизительно в 40 раз меньше константы входа ДАК. Это объясняется тем, что ДАК, являясь неионизированной и жирорастворимой формой витамина С, более способна к диффузии, чем отрицательный ион аскорбиновой кислоты, поскольку мембрана эритроцита имеет отрицательный заряд. Таким образом, есть основание считать, что ДАК является транспортной формой витамина С через мембраны, во всяком случае, в отношении её включения в эритроциты.

** Wnt (произносится как «уинт») – комбинация Wg (*wingless*) и Int. Ген дрозофилы *wingless* первоначально был идентифицирован по рецессивной мутации, подавляющей у мушки развитие крыльев. Гомологичный ген позвоночных *Int* в начале изучали в связи с присутствием в его локусе нескольких мест интеграции генома вируса рака молочных желез мыши. Исследование функций этих двух генов привело к открытию целого класса лигандов, регулирующих эмбриональное развитие животных.

Присутствие аскорбиновой кислоты в эритроцитах оказывает защитное действие на гемоглобин, препятствуя его окислению. Аскорбиновая кислота способна непосредственно восстанавливать метгемоглобин, сама окисляясь в ДАК. Обратное превращение происходит за счет глутатиона. Благодаря этой системе метгемоглобин не накапливается в клетках. Большие дозы аскорбиновой кислоты оказывают лечебное действие даже при наследственной метгемоглобинемии (Bartos et al., 2014). Способность аскорбиновой кислоты легко отдавать электрон соответствующим акцепторам и образовывать ион-радикалы лежит в основе её участия в окислительно-восстановительных реакциях (Казимирко и др. 2004).

Известен механизм участия аскорбиновой кислоты в процессах, происходящих в соединительной ткани. Для гидроксирования пролина требуется образование свободных радикалов аскорбиновой кислоты. Образование небольших количеств оксипролина, происходящее в обычных условиях *in vivo*, может осуществляться без аскорбиновой кислоты или при наличии небольших её количеств, однако для интенсивного синтеза коллагена необходимо повышенное её количество в корме. Недостаток аскорбиновой кислоты у морских свинок вызывает не только снижение образования оксипролина в коллагене кожи, но и уменьшение включения H^3 -пролина в коллаген. При недостатке витамина С в новообразующейся соединительной ткани изменяется также состав полисахаридов, в несколько раз увеличивается содержание гиалуроновой кислоты и резко уменьшается включение серы в хондроитинсульфат хрящей. Накопление гиалуроната в ткани связывают с участием аскорбиновой кислоты в его деполимеризации, которая ослаблена при дефиците витамина С (Eicher et al., 2006).

Имеются сообщения о влиянии аскорбиновой кислоты на некоторые реакции энзиматического гидроксирования. Аскорбиновая кислота выступает в качестве гидрокслирующего агента при образовании кортикостероидов в гомогенатах надпочечников. Возможно, что аскорбиновая кислота оказывает влияние на секрецию и действие АКТГ. Последний в свою очередь приводит к освобождению аскорбиновой кислоты из тканей и выходу её в кровь. Быстрое и резкое обеднение надпочечников аскорбиновой кислотой наблюдается при различных стрессорных воздействиях – при охлаждении, ожогах, кровотечениях, высоком парциальном давлении кислорода, что связано с интенсификацией биосинтеза кортикостероидов. Приём аскорбиновой кислоты повышает устойчивость организма к таким воздействиям. В присутствии аскорбиновой кислоты и ферментов из эритроцитов или гепатоцитов, триптофан гидроксिलируется в 5-окситриптофан. Эта реакция зависит от наличия аскорбиновой кислоты и ионов двухвалентной меди, которые не могут быть заменены на Cu^+ , Fe^{2+} или Mn^{2+} . ДАК и изоаскорбиновая* кислота в этой реакции также активны, как и L-аскорбиновая кислота. Несмотря на отсутствие специфичности последней, соединения группы аскорбиновой кислоты в реакции гидроксирования триптофана нельзя заменить на цитохром С, ФМН, ФАД, пиридиновые нуклеотиды. Детали механизма влияния аскорбиновой кислоты на реакции гидроксирования требуют дальнейшего исследования (Спиричев и др., 2004).

Особенности антиоксидантного действия вещества определяются в первую очередь его 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 ДАК ещё сохраняет антискорбутное действие** (см. след. стр.), но дальнейшее окисление приводит к необратимому распаду витамина (Новиков и др., 2012).

*Изоаскорбиновая (эриторбовая) кислота – пищевая добавка E315, выполняющая функции антиоксиданта и стабилизатора окраски, производится с помощью микробиологического синтеза из сахарозы, используется в пищевой промышленности аналогично аскорбиновой кислоте для предотвращения окислительных процессов.

Наряду с токоферолом, биофлаваноидами и ретинолом, аскорбиновая кислота является биоантиоксидантом прямого действия. Система антиоксидантной защиты (САЗ) включает биоантиоксиданты (БАО), ингибирующие аутоокисление на стадии инициации. Антирадикальное ингибирование осуществляется системой 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 и 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 еще не раскрыт в полной мере, но их наличие убедительно продемонстрировано. Самый известный из них – стимуляция иммунной системы (Гуреева и др., 2011). 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. Обогащенные 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 счет поддержания уровня 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 (Ших и др., 2013).

Аскорбиновая кислота предотвращает перекисидацию 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 (Тимирханова и др., 2007).

Гамма-аминомасляная кислота и глицин. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) представляет собой один из основных медиаторов процессов торможения в центральной нервной системе (ЦНС) у всех высших животных. ГАМК в ЦНС обнаружили в середине 1950-х годов и вскоре осуществили ее синтез. В конце 1960-х гг. ГАМК была предложена для лекарственного применения за рубежом, затем в нашей стране (препараты гаммалон и аминалон соответственно). Известно, что ГАМК не входит в состав белков, полипептидные цепи которых состоят из остатков альфа-аминокислот. Возбудимость, нервозность, чувствительность к стрессу у животных и человека в первую очередь связаны с ГАМК.

*Скорбут (от лат. *scorbutus*) – авитаминоз или гиповитаминоз С в стадии развернутых клинических проявлений в виде распространенных кровоизлияний в ткани, геморрагического гингивита, изменения структуры костей, атрофии мышц, расстройств функций практически всех органов.

Специфическое влияние ГАМК выражается в интенсификации мозгового кровообращения; она усиливает дыхание и энергетический обмен во всех тканях и органах, улучшает утилизацию глюкозы. Молекула ГАМК – это типичный цвиттерион, который из-за выраженной полярности почти не проникает через гематоэнцефалический барьер в обычных условиях, действуя преимущественно периферически. Следовательно, для использования ГАМК в качестве средства повышения стрессоустойчивости необходимо обеспечить ее проникновение через этот барьер (Cryan et al., 2010).

В качестве аналога ГАМК, способного преодолевать гематоэнцефалический барьер и оказывать действие преимущественно на ЦНС, внимание ученых-медиков в конце 60-х гг. привлекла γ -оксимасляная кислота, которая в эксперименте и при клиническом применении оказывала транквилизирующее и антигипоксическое действие. В виде натриевой соли (оксибутират натрия) препарат нашел широкое применение в хирургии, анестезиологии, офтальмологии, неврологии и психиатрии (Закусова, 1968). Ценным свойством оксибутирата натрия оказалась способность усиливать действие наркотических и анальгетических веществ, проявлять антигипоксическое и антитоксическое действие, транквилизирующий и снотворный эффекты.

Несколькими годами позже в качестве психотропного средства стали применять литиевую соль γ -оксимасляной кислоты (Любимов и др., 1980). Фармакологическое и клиническое изучение препарата показало, что он характеризуется собственным спектром действия, сочетающим антимианиакальный эффект лития с транквилизирующим влиянием γ -оксимасляной кислоты. При этом действие лития усиливается за счет большего накопления в мозговой ткани, что позволяет использовать препарат в меньших дозах. В клинической практике у соединения отмечается отчетливое профилактическое действие при депрессивных состояниях и специфический седативный эффект.

Более 20 лет назад были предприняты первые попытки использовать ингибирование процессов переаминирования ГАМК с применением в медицинской практике карбонильных реагентов гидроксиламина и аминокусусной кислоты. При этом исходили из способности подобных соединений взаимодействовать с альдегидной группой пиридоксальфосфата (который служит кофактором ГАМК-трансферазы) и тем самым ингибировать фермент, катализирующий основной процесс деградации ГАМК в организме. У оксиглицина эффект ингибирования оказался более специфичен, чем у гидразина, и не ослаблялся даже в присутствии избытка пиридоксальфосфата. Позднее оксиглицин был испытан (в ряде случаев с положительным эффектом) в качестве противосудорожного средства у детей (Раевский и др., 1986). На основе этого постулировалась возможность применения оксиглицина в клинической практике в качестве средства подавления активности ГАМК-трансферазы с целью повышения содержания ГАМК в тканях головного мозга. Однако появились и первые серьезные контраргументы применения препарата – оксиглицин как хороший карбонилулавливающий агент способен ингибировать не только ГАМК-трансферазу, но и другие пиридоксаль-зависимые ферментные системы, т.е. его действие недостаточно специфично. Что же касается изучения способности оксиглицина облегчать транспорт ГАМК через гематоэнцефалический барьер, то данные соответствующих биохимических исследований, к сожалению, не представлены в специальной медицинской и в академической литературе.

Как известно, общие принципы фармакологической коррекции стресса предполагают предупреждение или устранение патологических проявлений при чрезмерных нагрузках на организм и последующую мобилизацию защитно-приспособительных механизмов восстановления гомеостаза. В качестве противострессовых средств наиболее распространены эрготропики, противомикробные средства, нейролептики, транквилизаторы, снотворные препараты, ганглиоблокаторы, холинолитики, медиаторы торможения ЦНС, адреноблокаторы, мембранопротекторы, простагландины, адаптогены, витамины, коферменты, органические кислоты.

Влияние ГАМК на ЦНС осуществляется через специфические ГАМК-эргические рецепторы (α -, β - и другие). Известно, что у многих нейротропных веществ подобный эффект реализуется благодаря агонистическим и антагонистическим взаимодействиям с ГАМК-рецепторами. Например, установлена тесная связь между ГАМК-эргическими и бензодиазепиновыми рецепторами (бензодиазепины потенцируют действие ГАМК) (Аверин, 1983). Отметим, что ГАМК, вызывая торможение возбуждающего сигнала в синапсах ЦНС, может влиять на поведенческие реакции животных, в том числе на сексуальные рефлексы, что особенно важно в условиях промышленных технологий, когда биотехнологии репродукции, с одной стороны, применяются на фоне действия производственных стрессоров, а с другой – они часто сами оказываются фактором стресса.

ГАМК увеличивает проницаемость постсинаптической мембраны для ионов K^+ , что вызывает торможение нервного импульса, повышает дыхательную активность нервной ткани, улучшает кровоснабжение головного мозга (Shields., 2000). Для предотвращения стресса у животных нередко используют препарат феназепам, который также повышает аппетит и продуктивность. Препарат относится к транквилизирующим средствам бензодиазепинового ряда, т.е. действует через GABA A-рецептор. Через ГАМК-рецепторы, но по иному механизму, проявляется и эффект аминазина.

Передачу сигналов возбуждения или торможения в мозге обеспечивают постсинаптические ионотропные рецепторы – Na^+ - или Cl^- -каналы, генерирующие соответствующий постсинаптический потенциал. В митохондриях нейронов под действием 4-аминобутират:2-оксоглутаратаминотрансферазы (ГАМК-трансфераза, КФ 2.6.1.19) при участии α -кетоглутаровой кислоты и пиридоксальфосфата (в качестве кофермента), ГАМК метаболизируется до глутаминовой кислоты и янтарного полуальдегида, который претерпевает дальнейшие превращения в цикле Кребса. Сама ГАМК проявляет тормозящий эффект, её метаболит глутамат – возбуждающий. Глутаминовая кислота декарбоксилируется глутаматдекарбоксилазой (ГДК, КФ 4.1.1.15) до ГАМК. Следовательно, в этой реакции происходит взаимопревращение медиаторов сигналов торможения и возбуждения ЦНС. В головном мозге наиболее представлены глутаматэргическая нейромедиаторная (возбуждающие аминокислоты) и ГАМК-эргическая (эффекторы торможения) системы (Сытинский, 1977; Базян, 2006).

Известен ряд ГАМК-рецепторов, среди которых наиболее значимы α - и β -рецепторы. Через GABA α -рецептор (Cl^- -канал) система генерирует постсинаптический потенциал торможения. Канал представляет собой пентаэдрическую структуру, состоящую из пяти субъединиц (сайтов) – ГАМК-сайта, способного связываться с ГАМК, её агонистами и антагонистами, бензодиазепинового, пикротоксинового (связывает также конвульсанты), барбитуратного и нейростероидного сайтов. Все пять сайтов взаимодействуют как аллостерические взаимные регуляторы – Cl^- -канал открывается при связывании ГАМК с собственным сайтом, которое ослабляется или усиливается остальными, а сам ГАМК-сайт служит регулятором других. Длительность сохранения тормозящего постсинаптического потенциала, вызванного ГАМК, зависит от свойств мембран нервных клеток, скорости метаболизма γ -аминомасляной кислоты и её диффузии из синаптической щели в постсинаптическую. Альфа-кетоглутаровая кислота и α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс принимают непосредственное участие в функционировании нервной системы. Было обнаружено существенное снижение активности α -кетоглутаратдегидрогеназы при нейродегенеративных патологиях (Sauer et al., 2005).

Изучено влияние известных антиконвульсивных веществ — вальпроиновой кислоты и ее метаболитов на обменные процессы в ЦНС. Вальпроиновая кислота ингибирует цикл Кребса и повышает содержание γ -аминомасляной кислоты в тканях. Пока не существует единого представления о механизме действия вальпроиновой кислоты, однако α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс признается критическим звеном в контроле деятельности ЦНС. Высказывалась гипотеза, согласно которой вальпроиновая кислота и её

дериваты способны ингибировать этот комплекс, что, с одной стороны, может объяснять антиконвульсивные свойства вальпроиновой кислоты, и с другой – её токсичность. Таким образом, α -кетоглутаратдегидрогеназа играет не только важную роль в цикле Кребса, но и активно задействована в антистрессовых реакциях (Базян, 2006; Sauer et al., 2005).

Трансаминирование ГАМК с α -кетоглутаратом служит основным способом ее метаболической деградации. Синтезируемый в нейрохимической реакции полуальдегид янтарной кислоты с помощью семиальдегиддегидрогеназы (при участии НАД) окисляется в мозговой ткани до янтарной кислоты, которая включается в цикл трикарбоновых кислот. С образованием из ГАМК сукцината в цикле Робертса (γ -аминобутиратного шунта) связано противогипоксическое действие оксибутирата натрия и лития. Превращение гамма-аминомасляной кислоты по этому метаболическому пути включает две сопряженные реакции. Первую катализирует глутаматдекарбоксилаза, регулирующая скорость образования ГАМК в клетках мозга. В реакции катаболизма ГАМК под действием ГАМК-аминотрансферазы образуется янтарный полуальдегид, который подвергается дегидрированию с превращением в янтарную кислоту. Инактивация ГАМК возможна также посредством окислительного дезаминирования под действием моноаминоксидазы.

В реализации влияния половых гормонов участвуют как рецепторные (геномные), так и нейромедиаторные (негеномные) механизмы, тесно ассоциированные с ГАМК-рецепторным аппаратом (Shields., 2000). У самцов и самок в контроле поведенческих реакций головным мозгом задействованы половые гормоны. У самцов в некоторых структурах головного мозга, в том числе в гипоталамусе, в результате ароматизации тестостерона образуется эстрадиол, определяющий (наряду с другими функциями) поведенческие реакции (Cossart, 2010). Действие эстрогенов у самцов и самок проявляется неодинаково – у первых оно вызывает агрессивность и антисоциальное поведение, у вторых – преимущественно депрессивные состояния. Наблюдается корреляция половой мотивации и агрессивности бычков с проявлением стрессовых состояний.

Выявлен механизм отрицательной обратной связи в регуляции активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси. Половая активность бычков влияет на адренокортикальную реакцию в ответ на введение экзогенного АКТГ. Определение концентрации половых гормонов в крови бычков и кастратов после введения АКТГ показало, что адренокортикальная функция бычков после наступления половой зрелости зависит от работы семенников. Это служит косвенным подтверждением нейрогуморального механизма половых рефлексов, а также указывает на то, что гормонзависимая половая активность животных по существу представляет собой стрессовое состояние организма со всеми свойственными такому состоянию изменениями. Реакция организма на стресс – это ответная мобилизация метаболических процессов, происходящих с большими затратами энергии, восполнение которой необходимо для предотвращения постстрессовых физиологических и биохимических нарушений.

Имеются данные о способности ГАМК стимулировать секрецию соматотропного гормона (СТГ). Так, было обнаружено 9-, 16- и 7-кратное увеличение концентрации СТГ в сыворотке крови у здоровых мужчин в возрасте 25-40 лет соответственно через 30, 60 и 120 мин после внутривенного введения 2,5 г ГАМК (Verkerk et al., 1997). Механизм этого эффекта до сих пор не изучен, однако, как известно, дофамин стимулирует выделение СТГ гипофизом, а ГАМК тормозит выделение дофамина, поэтому можно предположить, что влияние последнего на содержание СТГ осуществляется иным способом. В то же время концентрация пролактина (который, как и СТГ, синтезируется в аденогипофизе) в сыворотке крови возрастает в 5 раз по сравнению с исходным значением приблизительно через 60 мин после введения дофамина. Этот эффект (в отличие от наблюдаемого в варианте с СТГ) полностью опосредуется через торможение выделения дофамина, что отмечается у нейролептиков. Несмотря на то, что пролактин по некоторым характеристикам является антагонистом СТГ, при 16-кратном превышении содержания соматотропин нейтрализует его действие.

Судя по всему, γ -оксимасляная кислота (ГОМК) действует в основном не через собственные, а через GABA β -рецепторы. Причем, попадая в мозг в гипернормальных количествах, ГОМК сначала метаболизируется в ГАМК. Таким образом, представляется, что главная метаболическая функция ГОМК – поступление из крови через гематоэнцефалический барьер в ЦНС для последующего образования ГАМК.

ГОМК полностью метаболизируется в организме до воды и углекислого газа без образования остаточных токсичных метаболитов. Метаболизм настолько эффективен, что через 4-5 ч после инъекции препарат уже не обнаруживается в крови, а его следы могут быть выявлены только в моче. Действие наступает через 10-20 мин после приема и сохраняется в среднем 1-3 ч. Пик концентрации в плазме регистрируется через 20-60 мин после приема.

Оксиглицин способен эффективно и, главное, – избирательно, конкурентно и обратимо ингибировать активность вышеуказанных пиридоксаль-зависимых ферментов. При введении оксиглицина ГАМК медленнее деградирует и его концентрация в крови возрастает. Однако известно, что ГАМК очень слабо проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Ионы минеральных солей лития, самостоятельно обладая свойствами транквилизаторов, свободно преодолевают ГЭБ и поступают в головной мозг. По-видимому, это облегчают проникновение ГАМК в мозг и обеспечивает повышение в мозге ее концентрации (Любимов, 1984; Schou, 1998; Замошина и др., 2005; Галочкин и др., 2009). Повышение концентрации ГАМК влечёт за собой активизацию у животных её нейрометаболических эффектов, снижение возбудимости, повышение стрессоустойчивости и неспецифической резистентности. То есть оксиглицинат лития не просто обладает аддитивным эффектом лития и оксиглицина, а обеспечивает получение новых биологических свойств, отсутствующих у исходных компонентов. Иными словами, задача заключалась в создании препаратов лития с оксиглицином и с γ -аминомасляной кислотой, оказывающих более высокий положительный эффект, чем исходные компоненты — литий, аскорбиновая кислота, оксиглицин и ГАМК.

Проведенный анализ литературных данных и результатов собственных исследований дают основание заключить, что повышение стрессоустойчивости и продуктивности животных 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.

Препараты на основе органических солей лития можно отнести к адаптогенам нового поколения. В отличие от известных транквилизаторов и седативных веществ, у которых механизм действия направлен на взаимодействие с различными нейрорецепторами, у этих соединений механизм действия иной. Все синтетические транквилизаторы работают по принципу неконкурентного ингибирования нейрорецепторов. Органические соли лития также работают по принципу обратимого конкурентного взаимодействия, но не с нейрорецепторами. Они влияют на психическую активность 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, 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 лития с аскорбиновой кислотой, оксиглицинол и γ -аминомасляной кислотой комплексно воздействуют на нейрогуморальный статус и нормализуют его, а эффект от применения этих препаратов, судя по имеющимся данным, во многом является следствием снижения интенсивности свободнорадикальных процессов, включая липопероксидацию.

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 путем предотвращения подъёма концентрации норадреналина в ЦНС, а также путем 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.

Проведенный систематический анализ указывает на существование ряда параллельных механизмов воздействия лития на организм. Ионы лития, воздействует 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.

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. Аверин В.С. Влияние стресс-ингибирующих веществ на функциональное состояние эндокринной системы молодняка крупного рогатого скота: автореф. дисс... к.б.н. – Боровск, 1983. – 23 с.
2. 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. – Т. 68. – № 3. – С. 9-11.
3. Базян Ф.С., Григорьян Г.Ф. Молекулярно-химические основы эмоциональных состояний и подкреплений // Успехи физиологических наук. – 2006. – Т. 37. – № 1. – С. 68-83.
4. Галочкин В.А., Галочкина В.П., Максименко С.В. Обмен веществ, неспецифическая резистентность и продуктивность молодняка крупного рогатого скота при скармливании арабиногалактанов // Сельскохозяйственная биология. – 2008. – №4 – С. 79-85.
5. Галочкин В.А., Галочкина В.П., Остренко К.С. Разработка теоретических основ и создание антистрессовых препаратов нового поколения // Сельскохозяйственная биология. – 2009. – № 2. – С. 43-55.
6. Галочкин В.А., Черепанов Г.Г. Неспецифическая резистентность продуктивных животных: трудности идентификации, проблемы, пути решения // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2013. – № 1. – С. 5-29.

7. Гоголева И.В. Влияние органических солей лития, магния, селена на элементный гомеостаз головного мозга на фоне экспериментальной хронической окклюзии общих сонных артерий: автореф. дисс...к.мед.н. – Москва, 2009. – 23 с.
8. Гуреева Н.В. Аскорбиновая кислота как стресс-реализующий фактор и биотест в экологических исследованиях // Вестник Тюменского государственного университета. Экология и природопользование. – 2011. – № 12. – С. 56-61.
9. Дэвис М., Остин Дж., Патридж Д. Витамин С. Химия и биохимия. – М.: Мир, 1999. – 176 с.
10. Закусова В.В. (Ред.). Оксibuтират натрия. Нейрофармакологическое и клиническое исследование. – М.: Медицина, 1968. – 134 с.
11. Замощина Т.А., Шрейм Х.М., Иванова Е.В. Влияние лития оксibuтирата на ритмическую организацию суточной динамики содержания катионов Na⁺, K⁺, Ca⁺ и Li⁺ в крови, мозге и моче крыс в период летнего солнцестояния // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2005. – Т. 4. – № 4. – С. 35-42.
12. Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю., Горобец Н.И. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия. – Киев: Морион, 2004. – 160 с.
13. 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. – С. 31-33.
14. Любимов Б.И., Толмачева Н.С., Островская Р.У. и др. Экспериментальное изучение нейротропной активности лития оксibuтирата // Фармакология и токсикология. – 1980. – № 43. – С. 395-401.
15. Любимов Б.И. (Ред.). Новые данные по фармакологии и клиническому применению солей лития. – М.: НИИ фармакологии, 1984. – 149 с.
16. 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. – С. 64-68.
17. Морозов С.В., Долгих В.Т., Полуэктов В.Л. Активация процессов липопероксидации - патогенетический фактор полиорганной дисфункции при остром панкреатите // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2005. – № 4. – С. 30-35.
18. Новиков Н.А., Растопшина Л.В., Жуков В.М. Аскорбиновая кислота и её использование в кормлении яичной птицы // Вестник Алтайского ГАУ. – 2012. – № 12. – С. 83-85.
19. Ослопов В.Н., Ганиева Р.Т., Макарова Т.П. Натрий-литиевый противотранспорт при эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92. – № 1. – С. 9-12.
20. Остренко К.С., Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Пронин А.В., Стельмашук Е.В., Хаспеков Л.Г. Аскорбат лития улучшает адаптацию к стрессу на моделях *in vitro* и *in vivo* // Фармакодинамика и фармакокинетика. – 2016а. – № 3. – С. 13-20.
21. Остренко К.С. Расташанский В.В. Влияние различных доз композиции аскорбата лития, пиридоксина гидрохлорида и тиамин мононитрата на нервно-психическое возбуждение и адаптивную активность у крыс // Наука и мир. – 2016. – Т. 29. – №1. – С. 104-105.
22. Остренко К.С. Расташанский В.В. Сардарян И.С. Влияние токсичных доз аскорбата лития при длительном введении на белковый и липидный обмен у крыс линии Вистар // Наука и мир. – 2016б. – Т. 30. – № 2. – С. 115-118.
23. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты. – М.: Медицина, 1986. – 239 с.
24. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. – М.: изд. дом МЦФЭР, 2004. – 240 с.
25. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота – медиатор торможения. – Л.: Наука, 1977, 139 с.
26. Тимирханова Г.А., Абдулина Г.М., Кулагина И.Г. Витамин С: классические представления и новые факты о механизмах биологического действия // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 4. – С. 158-161.
27. Черникевич И.П. Функциональная значимость сульфгидрильных групп тиаминкиназы головного мозга свиньи // Журнал Гродненского медицинского университета. – 2013. – № 4. – С. 25-28.
28. Ших Е.В. Витамины с антиоксидантными свойствами в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей // Врач скорой помощи. – 2013. – № 4. – С. 142-147.
29. 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 СибНИИЖК. – 2005. – № 1. – С. 136-138.

30. Barros M.M., Falcon D.R., de Oliveira Orsi R., Pezzato L.E., Fernandes A.C., Guimaraes I.G., Fernandes A., Padovani C.R., Sartori M.M.P. Non-specific immune parameters and physiological response of Nile tilapia fed β -glucan and vitamin C for different periods and submitted to stress and bacterial challenge // *Fish Shellfish Immunol.* –2014. – No. 39. – P. 188-195.
31. Baumgartner A., Pinna G., Hiedra L., Gaio U., Hassenius 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. – Vol. 16. – No. 1. – P. 25-41.
32. 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. – Vol. 34. – No. 1. – P. 20-28.
33. Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication // *Immunol. Today.* – 1994. – No. 15. – P. 504-511.
34. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // *Ann. Rev. Physiol.* – 2005. – No. 67. – P. 259-284.
35. Cossart R., Tyzio R., Dinocourt C.C. Presynaptic kainite receptors that enhance the release of GABA on CA1 hippocampal interneurons // *Neuron.* – 2001. – Vol. 2. – P.497-508.
36. Cossart R., Tyzio R., Dinocourt C.C., Slattery D.A. GABAB receptors and depression. Current status // *Adv. Pharmacol.* – 2010. – No. 58. – P. 427-451.
37. Cryan J.F., Slattery D.A. GABAB receptors and depression. Current status // *Adv. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 58. – P. 427-451.
38. 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. – Vol. 66. – No. 3. – P. 399-400.
39. Eicher S.D., McKee C.A., Carroll J.A., Pajor E.A. Supplemental vitamin C and yeast cell wall β -glucan as growth enhancers in newborn pigs and as immunomodulator after an endotoxin challenge after weaning // *J. Anim. Sci.* –2006. – Vol. 84. – P. 2352-2360.
40. El Balkhi S., Megarbane B., Poupon J., Baud F.J., Galliot-Guilley M. Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful // *Clin. Toxicol.* – 2009. –Vol. 47. – No. 1. – P. 8-13.
41. 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. – Vol. 70. – No. 7. – P. 487-491
42. Flemenbaum A., Weddige R., Miller J.Jr. Lithium erythrocyte/plasma ratio as a predictor of response // *Am. J. Psychiatry.* – 1978. – Vol. 135. – No. 3. – P. 336-338.
43. Focosi D., Azzara A., Kast R.E., Carulli G., Petrini M. Lithium and hematology: established and proposed uses // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – Vol. 85. – No. 1. – P. 20-28
44. 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. – Vol. 28. – No. 8. – P. 3679-3690.
45. 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. – Vol. 131. – No. 1. – P. 42-52.
46. 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. – Vol. 33. – No. 7. – P. 925-927.
47. Likidilid A., Patchanans N., Poldee S., Peerapatdit T. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2007. – Vol. 90. – No. 9. – P.1759-1767.
48. 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.
49. 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. – Vol. 19. – No. 11. – P. 3465-3474.
50. 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. – Vol. 35. – No. 3. – P. 279-285.

51. Nordenberg J., Kaplansky M., Beery E., Klein S., Beitner R. Effects of lithium on the activities of phosphofructokinase and phosphoglucomutase and on glucose-1,6-diphosphate levels in rat muscles, brain and liver // *Biochem. Pharmacol.* – 1982. – Vol. 31. – No. 6. – P. 1025-1031.
52. 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. – Vol. 46. – No. 8. – P. 1180-1182.
53. Sauer S.W., Okun J.G., Schwab M.A. et al. Bioenergetics in glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a role for glutaryl-coenzyme A // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – No. 23. – P. 21830-21836.
54. Shan T., Zhou C., Yang R., Yan F., Zhang P., Fu Y., Jiang H. Lithium chloride promotes the odontoblast differentiation of hair follicle neural crest cells by activating Wnt/beta-catenin signaling // *Cell. Biol. Int.* – 2015. – Vol. 39. – No. 1. – P. 35-43.
55. 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. – Vol. 58. – No. 11. – P. 879-884.
56. Schou M. Lithium studies. Distribution between serum and tissues // *Acta Pharmacol. Toxicol.* – 1998. – Vol. 45. – No. 2. – P. 115-124.
57. Shields C.R., Tran M.N., Wong R.O. et al. Distinct ionotropic GABA receptors mediate presynaptic and postsynaptic inhibition in retinal bipolar cells // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – No. 7. – P. 2673-2682.
58. 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. – Vol. 73. – P. 1-7.
59. Timmer R.T., Sands J.M. Lithium intoxication // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol. 10. – No. 3. – P. 666-674.
60. 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. – Vol. 42. – No. 10. – P. 2932-2939.
61. 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.* – 2003. – Vol. 110. – No. 4. – P. 413-425.
62. van Enkhuizen J., Milienne-Petiot M., Geyer M.A., Young J.W. Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features // *Psychopharmacology (Berl.)*. – 2015. – Vol. 232. – No. 18. – P. 3455-3467.
63. Yary T., Lehto S.M., Tolmunen T., Tuomainen T.P., Kauhanen J., Voutilainen S., Ruusunen A. Dietary magnesium intake and the incidence of depression: A 20-year follow-up study // *J. Affect. Disord.* – 2016. – Vol. 193. – P.94-98.
64. Verkerk G.A., Macmillan K.L. Adrenocortical responses to an adrenocorticotrophic hormone in bulls and steers // *J. Anim. Sci.* – 1997. – Vol. 75. – No. 9. – P. 2520-2525.
65. Vetvicka V., Vetvickova J. Anti-stress action of an orally-given combination of resveratrol, β -glucan, and vitamin C // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19. – P. 13724-13734.
66. Wilot 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. – Vol. 32. – No. 9. – P. 1539-1546.
67. Zelko I.N., Mariani T.J., Folz R.J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the Cu, Zn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression // *Free Radic. Biol. Med.* – 2002. – Vol. 33. – No. 3. – P. 337-349.

REFERENCES

1. Averin V.S. *Vliyanie stress-ingibiruyushchikh veshchestv na funktsional'noe sostoyanie endokrinnoi sistemy molodnyaka krupnogo rogatogo skota* (Influence of stress-inhibiting substances on the functional state of the endocrine system in young cattle). Extended Abstract of Diss. Cand. Sci. Biol., Borovsk, 1983, 23 p.
2. Babenkova I.V., Teselkin Yu.O., Aseichev A.B. [Effect of an antioxidant drug based on bioflavonoids and vitamin C on the antioxidant activity of blood plasma]. *Voprosy pitaniya – Problems of Nutrition.* 1999, 68(3): 9-11.

3. Barros M.M., Falcon D.R., de Oliveira Orsi R., Pezzato L.E., Fernandes A.C., Guimaraes I.G., Fernandes A., Padovani C.R., Sartori M.M.P. Non-specific immune parameters and physiological response of Nile tilapia fed β glucan and vitamin C for different periods and submitted to stress and bacterial challenge. *Fish Shellfish Immunol.* 2014, 39: 188-195.
4. Baumgartner A., Pinna G., Hiedra L., Gaio U., Hassenius C., Campos-Barros A., Eravci M., Prengel H., Thoma R., Meinhold H. Effects of lithium and carbamazepine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *Neuropsychopharm.* 1997, 16(1): 25-41
5. Bazyan F.S., Grigor'yan G.F. [Molecular-chemical basis of emotional states and reinforcements]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk – Advances in Physiological Sciences.* 2006, 37(1): 68-83.
6. 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.
7. Blalock J.E. The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol. Today.* 1994, 15: 504-511.
8. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Ann. Rev. Physiol.* 2005, 67: 259-284.
9. Chernikevich I.P. [Functional significance of the sulfhydryl groups in porcine brain thiamine kinase]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta - J. Grodno State Med. Univ.* 2013, 4: 25-28.
10. Cossart R., Tyzio R., Dinocourt C. Presynaptic kainite receptors that enhance the release of GABA on CA1 hippocampal interneurons. *Neuron.* 2001, 2: 497-508.
11. Cossart R., Tyzio R., Dinocourt C., Slattery D.A. GABAB receptors and depression. Current status *Adv. Pharmacol.* 2010, 58: 427-451.
12. Cryan J.F., Slattery D.A. GABAB receptors and depression. Current status. *Adv. Pharmacol.* 2010, 58: 427-451.
13. Davies M., Austin J., Patric D. *Vitamin S. Khimiya i biokhimiya* (Vitamin C. Chemistry and Biochemistry). Moscow: Mir Publ., 1999, 176 p.
14. 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.
15. Eicher S.D., McKee C.A., Carroll J.A., Pajor E.A. Supplemental vitamin C and yeast cell wall β -glucan as growth enhancers in newborn pigs and as immunomodulator after an endotoxin challenge after weaning. *J. Anim. Sci.* 2006, 84:2352-2360.
16. El Balkhi S., Megarbane B., Poupon J., Baud F.J., Galliot-Guilley M. Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful. *Clin. Toxicol.* 2009, 47(1): 8-13.
17. El'gaitarov V.A., Ol'khovskaya L.V. [The level of total sulfhydryl groups and nonspecific resistance of goats with different types of transferrin depending on the season]. In: *Nauchnye trudy SibNIIZhK - Proc. Sibir Institute of livestock and goat breeding.* 2005, 1: 136-138.
18. 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.
19. Flemenbaum A., Weddige R., Miller J.Jr. Lithium erythrocyte/plasma ratio as a predictor of response. *Am. J. Psychiatry.* 1978, 135(3): 336-338.
20. Focosi D., Azzara A., Kast R.E., Carulli G., Petrini M. Lithium and hematology: established and proposed uses. *J. Leukoc. Biol.* 2009, 85(1): 20-28.
21. Galochkin V.A., Galochkina V.P., Maksimenko S.V. [Metabolism, nonspecific resistance and productivity of young cattle when fed arabinogalactan]. *Sel'skokhosyaistvennaya biologiya - Agricultural Biology.* 2008, 4: 79-85.
22. Galochkin V.A., Galochkina V.P., Ostrenko K.S. [Development of theoretical foundations and creation of anti-stress drugs of new generation]. *Sel'skokhosyaistvennaya biologiya - Agricultural Biology.* 2009, 2: 43-55.
23. Galochkin V.A., Cherepanov G.G. [Nonspecific resistance in food-producing animals: difficulties of identification, problems and solutions]. *Problemy biologii productivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology.* 2013, 1: 5-29.
24. Gogoleva I.V. *Vliyaniye organicheskikh soley litiya, magniya, selena na elementnyi gomeostaz golovnogo mozga na fone eksperimental'noi khronicheskoi okklyuzii obshchikh sonnykh arterii* (Effect of organic salts of lithium, magnesium, selenium on elemental homeostasis of the brain on the background of experimental chronic occlusion of common carotid arteries). Extended Abstract of Diss. Cand. Sci. Med., Moscow, 2009, 23 p.

25. 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.
26. Gureeva N.V. [Ascorbic acid as a stress-realizing factor and biotest in environmental studies]. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekologiya i prirodopol'zovanie - Bulletin of Tyumen State University. Ecology and Nature Management.* 2011, 12: 56-61.
27. 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.
28. 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.
29. Kazimirko V.K., Mal'tsev V.I., Butylin V.Yu., Gorobets N.I. *Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaya terapiya* [Free-radical oxidation and antioxidant therapy]. Kiev: Morion Publ., 2004, 160 p.
30. Kolesnichenko L.S., Bardymova T.P., Verlan N. V., Sergeeva E.S., Sergeeva, M.P. [Glutathione antioxidant system in patients with diabetes mellitus]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal – Siberian Medical Journal.* 2009, 1: 31-33.
31. Likidilid A., Patchanans N., Poldee S., Peerapatdit T. Glutathione and glutathione peroxidase in type 1 diabetic patients. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007, 90(9): 1759-1767.
32. Lyubimov B.I., Tolmacheva N., Ostrovskaya R.U. et al. [Experimental study of neurotropic activity of lithium hydroxybutyrate]. *Farmakologiya i toksikologiya - Pharmacology and Toxicology.* 1980, 43: 395-401.
33. Lyubimov B.I. (Ed.). *Novye dannye po farmakologii i klinicheskomu primeneniyu solei litiya* (New data on the pharmacology and clinical application of lithium salts). Moscow: Institute of Pharmacology Publ., 1984, 149 p.
34. Maistrov V.I., Galochkina V.P., Shevelev N.C. *Sel'skokhosyaistvennaya biologiya - Agricultural Biology.* 2006, 2: 64-68.
35. 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, 11(8): 885-896.
36. 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.
37. 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. Psychopharm.* 2015, 35(3): 279-285.
38. Morozov S.V., Dolgikh V.T., Poluektov V.L. [Activation of lipid peroxidation processes pathogenetic as factor in multiple organ dysfunction in acute pancreatitis]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN - Bulletin of Sibir Branch of RAMS.* 2005, 4: 30-35.
39. 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.
40. Novikov N.A., Rastopshin L.V., Zhukov V.M. *Vestnik Altaiskogo GAU – Herald of Altai State Agrarian University.* 2012, 12: 83-85.
41. Oslopov V.N., Ganieva R.T., Makarova T.P. [Sodium-lithium anti-transport with essential hypertension in children and adolescents]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal - Kazan Medical Journal.* 2011, 92(1): 9-12.
42. Ostrenko K.S., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., Pronin A.V., Stelmashchuk E.V., Khaspekov L.G. [Lithium ascorbate improves adaptation to stress in models in vitro and in vivo]. *Farmakodinamika i farmakokinetika - Pharmacodynamics and Pharmacokinetics.* 2016, 3: 13-20.
43. Ostrenko K.S., Rastashanskii V.V. [Effect of different doses of the composition of lithium ascorbate, pyridoxine hydrochloride and thiamine mononitrate on mental stimulation and adaptive activity in rats]. *Nauka i mir - Science and world.* 2016, 29(1): 104-105.
44. Ostrenko K.S., Rastashanskii V.V., Sardaryan I.S. [Effect of toxic doses of lithium ascorbate during long-term administration on protein and lipid metabolism in Wistar rats]. *Nauka i mir - Science and world* 2016, 30(2): 115-118.
45. Raevskii K.S., Georgiev V.P. *Mediatornye aminokisloty* (Mediator amino acids). Moscow: Meditsina Publ., 1986, 239 p.

46. 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.
47. Sauer S.W., Okun J.G., Schwab M.A. et al. Bioenergetics in glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a role for glutaryl-coenzyme A. *J. Biol. Chem.* 2005, 280(23): 21830-21836.
48. Schou M. Lithium studies. Distribution between serum and tissues. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1998, 45(2): 115-124.
49. Shan T., Zhou C., Yang R., Yan F., Zhang P., Fu Y., Jiang H. Lithium chloride promotes the odontoblast differentiation of hair follicle neural crest cells by activating Wnt/beta-catenin signaling. *Cell. Biol. Int.* 2015, 39(1): 35-43.
50. 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.
51. Shields C.R., Tran M.N., Wong R.O. et al. Distinct ionotropic GABA receptors mediate presynaptic and postsynaptic inhibition in retinal bipolar cells. *J. Neurosci.* 2000, 20(7): 2673-2682.
52. Shikh E.V. [Vitamins with antioxidant properties in the prevention and treatment of acute respiratory infections in children]. *Vrach skoroi pomoshchi- Speed Medical Assistance.* 2013, 4: 142-147.
53. Spirichev V.B. *Vitaminy, vitaminopodobnye i mineral'nye veshchestva* (Vitamins, vitamin-and mineral substances). Moscow: Intern. Center Fin.-Econ. Dev. Publ., 2004, 240 p.
54. 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.
55. Sytinskii I.A. *Gamma-aminomaslyanaya kislota — mediator tormozheniya* (Gamma-aminobutyric acid is a mediator of inhibition). Leningrad: Nauka Publ., 1977, 139 p.
56. Timirkhanova G.A., Abdullina G.M., Kulagina I.G. [Vitamin C: classical views and new facts about the mechanisms of biological action]. *Vyatskii meditsinskii vestnik - Vyatka Medical Bulletin.* 2007, 4: 158-161.
57. Timmer R.T., Sands J.M. Lithium intoxication. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999, 10(3): 666-674.
58. 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.
59. 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.* 2003, 110(4): 413-425.
60. van Enkhuizen J., Milienne-Petiot M., Geyer M.A., Young J.W. Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. *Psychopharmacology (Berl).* 2015, 232(18): 3455-3467.
61. Verkerk G.A., Macmillan K.L. Adrenocortical responses to an adrenocorticotrophic hormone in bulls and steers. *J. Anim. Sci.* 1997, 75(9): 2520-2525.
62. Vetvicka V., Vetvickova J. Anti-stress action of an orally-given combination of resveratrol, β -glucan, and vitamin C. *Molecules.* 2014, 19: 13724-13734.
63. Wilot 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.
64. Yary T., Lehto S.M., Tolmunen T., Tuomainen T.P., Kauhanen J., Voutilainen S., Ruusunen A. Dietary magnesium intake and the incidence of depression: A 20-year follow-up study. *J. Affect. Disord.* 2016, 193: 94-98.
65. Zakusova V.V. (Ed.). *Oksibutirat natriya. Neurofarmakologicheskoe i klinicheskoe issledovanie* (Sodium oxybutyrate. Neuropharmacological and clinical research). Moscow: Meditsina Publ., 1968, 134 p.
66. Zamoshchina T.A., Shreim Kh.M., Ivanova E.V. [Effect of lithium oxybutyrate on the rhythmic organization of diurnal dynamics of the content of Na⁺, K⁺, Ca⁺, and Li⁺ cations in the blood, brain and urine of rats during the summer solstice]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN - Bulletin of Sibir Branch of RAMS.* 2005, 4(4): 35-42.
67. Zelko I.N., Mariani T.J., Folz R.J. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the Cu, Zn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic. Biol. Med.* 2002, 33(3): 337-349.

Organic lithium salt are effective anti-stress preparations of a new generation

¹Ostrenko K.S., ²Galochkina V.P., ²Koloskova E.M., ²Galochkin V.A.

¹OOO Normofarm, Abaza, Khakassia, Russian Federation; ²Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition, Borovsk Kaluga oblast, Russian Federation

ABSTRACT. The state of chronic stress in animals caused by various exogenous factors is always accompanied by a state of excitation in the central nervous system, by neurodegenerative disorder of the body functions, metabolic and physiological disorders, immune abnormalities. To increase the stress resistance, productivity and non-specific resistance of animals, it is necessary to maintain the balance of functions of the nervous, immune, endocrine, antioxidant and monooxygenase systems. The analysis of the literature data and the results of the authors' own studies suggest that an increase in the stress resistance and productivity of animals can be achieved by reducing the level of free radical oxidation, optimizing the lipid-cholesterol and hormonal status using anti-stress drugs of a new generation, which include organic lithium salts. Unlike numerous synthetic tranquilizers and sedatives affecting neuroreceptors, organic lithium salts affect the neurophysiological activity of the animal without affecting the neuroreceptor apparatus of the brain; they are involved in the regulation of neurosynaptic activity by inhibiting the enzymes responsible for the major degradation pathway of γ -aminobutyric acid (by inhibiting GABA-decarboxylase and GABA-aminotransferase). There are reasons to consider this way of increasing stress resistance not only more effective, but also more physiological. Lithium salts with ascorbic acid, oxyglycine and γ -aminobutyric acid affect the neurohumoral status mainly by a decrease in the level of free radical oxidation, including lipoperoxidation. Lithium ions, supplied with food and water, contribute to the maintenance of normal central nervous system (CNS) excitability and the tone of blood vessels by reducing the excessive concentration of noradrenaline in CNS and normalizing the level of sodium ions in the nerve and muscle cells. The complex nature of the neuroleptic effect of lithium preparations is explained by the existence of several ways by which lithium ions occur influence on physiological processes. With a sufficient supply of lithium, the sensitivity of the brain to dopamine increases. Lithium ions affect the homeostasis of neurotransmitters, increase the synthesis of neurotrophic factors and the sensitivity of the cells of the nervous system to their effects. Further study of the physiological effect of organic lithium salts will expand the understanding of the mechanism of anti-stress action of drugs of this type and outline the real ways to increase the stress resistance, productivity and nonspecific resistance of animals.

Keywords: lithium organic salts, ascorbic acid, oxyglycine, gamma-aminobutyric acid, antipsychotics, antistress preparations for animals

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2017, 2: 5-28

Поступило в редакцию: 01.03.2017

Получено после доработки: 10.04.2017

Остренко Константин Сергеевич, к.б.н., нач. отд., т. 8(910)916-66-58; ostrenkoks@gmail.com;

Галочкина Валентина Петровна, д.б.н., с.н.с., т. 8(915)862-66-00;

Колоскова Елена Михайловна, к.б.н., с.н.с.;

Галочкин Владимир Анатольевич, д.б.н., зав. лаб., т. 8(910)523-98-22.