

**ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ
БИОХИМИИ И ПИТАНИЯ ЖИВОТНЫХ – ФИЛИАЛ ФГБНУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЖИВОТНОВОДСТВА
– ВИЖ ИМ. АКАДЕМИКА Л.К. ЭРНСТА»**

**XVIII научно-практическая
межрегиональная конференция
«БИОМЕДИЦИНА И БИОМОДЕЛИРОВАНИЕ»**

Доклад
**Адаптогенные и нейропротективные
свойства аскорбата лития**

**Докладчик: Доктор биологических наук.
Заведующий лаборатории иммунобиотехнологии и
микробиологии.
К.С. Остренко**

Стресс — состояние повышенного напряжения организма, возникающее при отсутствии адекватной адаптивной реакции на стимулы окружающей среды (стрессоры).



Хронический стресс снижает жизнеспособность нейронов и ведет к нейродегенерации. Даже умеренный хронический стресс приводит к появлению таких признаков нейродегенерации, как нарушение синаптической передачи, накопление бета-амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка.

Эти эффекты реализуются на фоне избыточной активации глутаматных NMDA-рецепторов, что приводит к эксайтотоксической гибели нейронов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: Аскорбата лития АДЕНИЛАТЦИКЛАЗА-5 ОСНОВНОЙ ТАРГЕТНЫЙ БЕЛОК

	Механизм	Эффект	
Li	<p>Ингибирует Аденилатциклазу- 5 (АС5)</p>  	<p>Нейромедиаторный механизм основан на изменении содержания норадреналина, дофамина, серотонина в мозге при введении лития.</p> <p>Электролитный механизм основан на изменении уровня калия, натрия в крови и мозге при введении солей лития</p>	Нейро-гуморальная регуляция
Asc		Естественный антиоксидант	Антиоксидантное действие

Цель исследования — изучение нейропротективных свойств аскорбата лития (АЛ) в моделях стресса *in vivo* и *in vitro*.

Исследования *in vivo*.

Задачей исследования являлась оценка защитных свойств парентерального введения АЛ в тесте на подвешивание. Было сформировано 5 групп по 36 животных в каждой, подобранных по принципу парных аналогов. 1-я группа — контроль (крысы получают воду); 2-я группа — АЛ вводился в дозе 60 мг/кг от массы тела; 3-я группа — АЛ вводился в дозе 30 мг/кг; 4-я группа — АЛ вводился в дозе 10 мг/кг; 5-я группа — интактные крысы (без модели стресса).

Исследования *in vitro*.

Использованы 7—8-суточные культуры, полученные методом ферментно-механической диссоциации клеток мозжечка 7-дневных крыс. Культивирование проводили 7—8 сут в инкубаторе, заполненном газовой смесью (95% воздуха и 5% CO₂), при температуре 35,5 оС и относительной влажности 98%. К этому сроку **культивированные зернистые нейроны** (КЗН) достигают своей морфологической и нейрохимической зрелости. АЛ добавляли в среду на 7 сутки *in vitro*, за 3 ч до воздействия глутамата. Были выбраны следующие его концентрации: 0,1, 0,2, 0,5 и 1,0 мМ. Поскольку КЗН имеют рецепторы глутамата, а к 7-му дню *in vitro* происходит их созревание, их гиперстимуляция с помощью экзогенного глутамата вызывает гибель КЗН, что является удобной моделью нейродегенерации

Количество язв желудка при проведении теста подвешивания

Группа	Количество язв		
	7-й день	14-й день	21-й день
1-я	23,5±0,9	21,2±0,2*	21,2±0,2*
2-я	4,0±0,5*	2,5±1,1	2,1±0,7
3-я	4,1±0,8	2,6±0,4*	2,4±0,5
4-я	4,5±0,9	2,4±0,2*	1,9±0,4*
5-я	1,0±0,1*	1,5±0,5	1,0±0,5*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — статистически достоверное различие с контролем по критерию Данна ($p < 0,05$).

Количество эозинофилов в цельной крови в тесте подвешивания (в мкл)

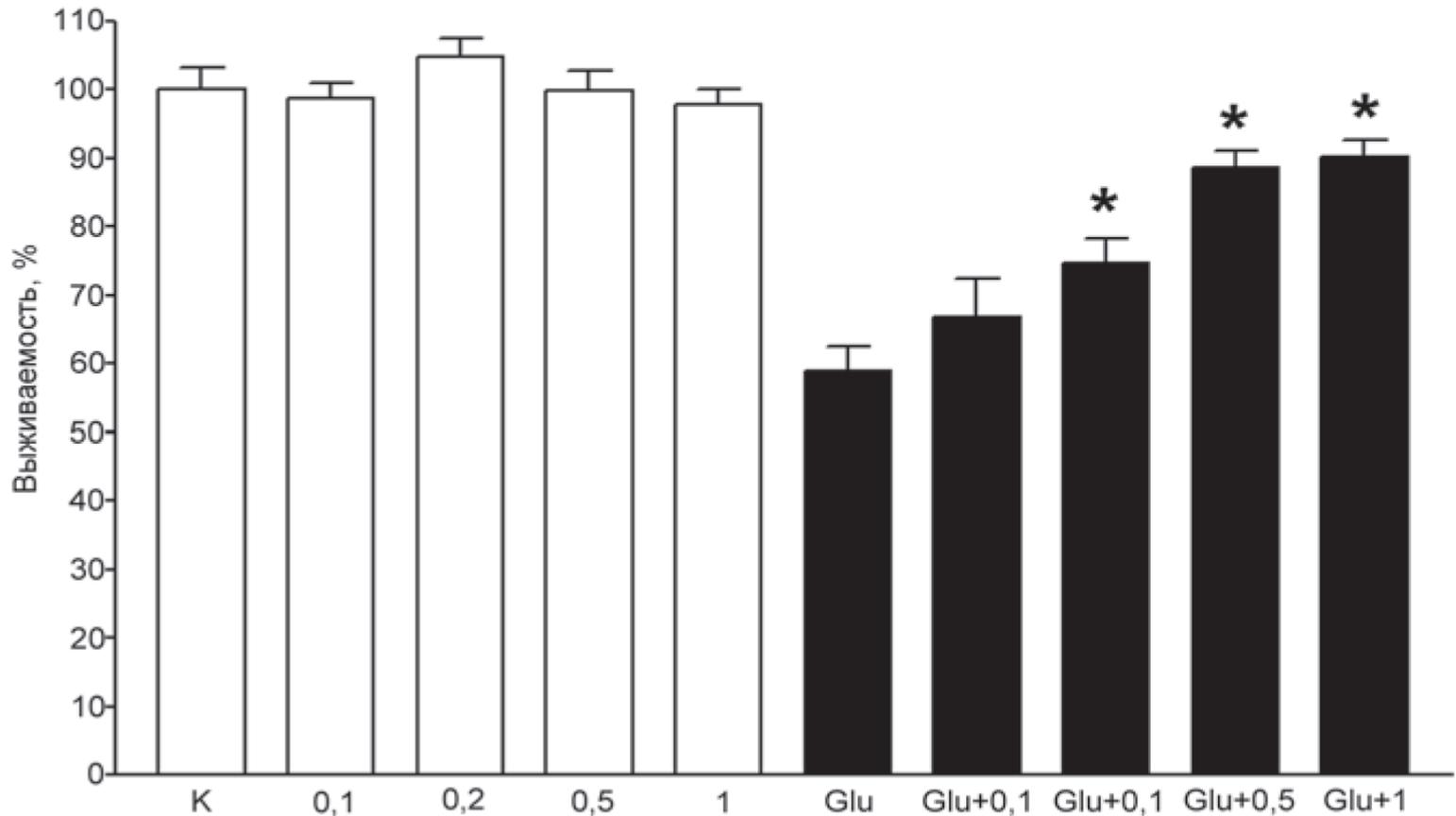
Группа	Количество эозинофилов		
	7-й день	14-й день	21-й день
1-я	311±58	285±15	291±2
2-я	768±67	885±38	911±82
3-я	791±12*	866±94	910±41*
4-я	764±65	897±72	954±97
5-я	953±29	975±5*	981±54*

Концентрация адреналина и норадреналина в сыворотке крови в тесте подвешивания (мкг/л)

Концентрация адреналина и норадреналина в сыворотке крови

Группа	7-й день		14-й день		21-й день	
	адреналин	норадреналин	адреналин	норадреналин	адреналин	норадреналин
1-я	27±3,9	68,6±1,5	28,3±1,2	68,9±9,41	27,7±2,46	70,5±3,54
2-я	7,6±0,38*	20,2±5,67	8,7±3,82	20,3±4,83	9,6±3,28*	18,4±5,27*
3-я	7,9±0,21*	22,1±1,98	7,1±1,19	20,3±3,49	7,3±2,14*	19,3±6,13
4-я	8,1±0,52*	24,3±2,2*	6,9±2,77*	18,2±5,28	6,9±0,97*	17,9±0,95*
5-я	6,7±0,65*	18,6±1,95	6,1±0,51*	17,9±0,85*	6,4±2,42	17,2±0,56*

Нейропротективный эффект АЛ при цитотоксическом воздействии глутамата.

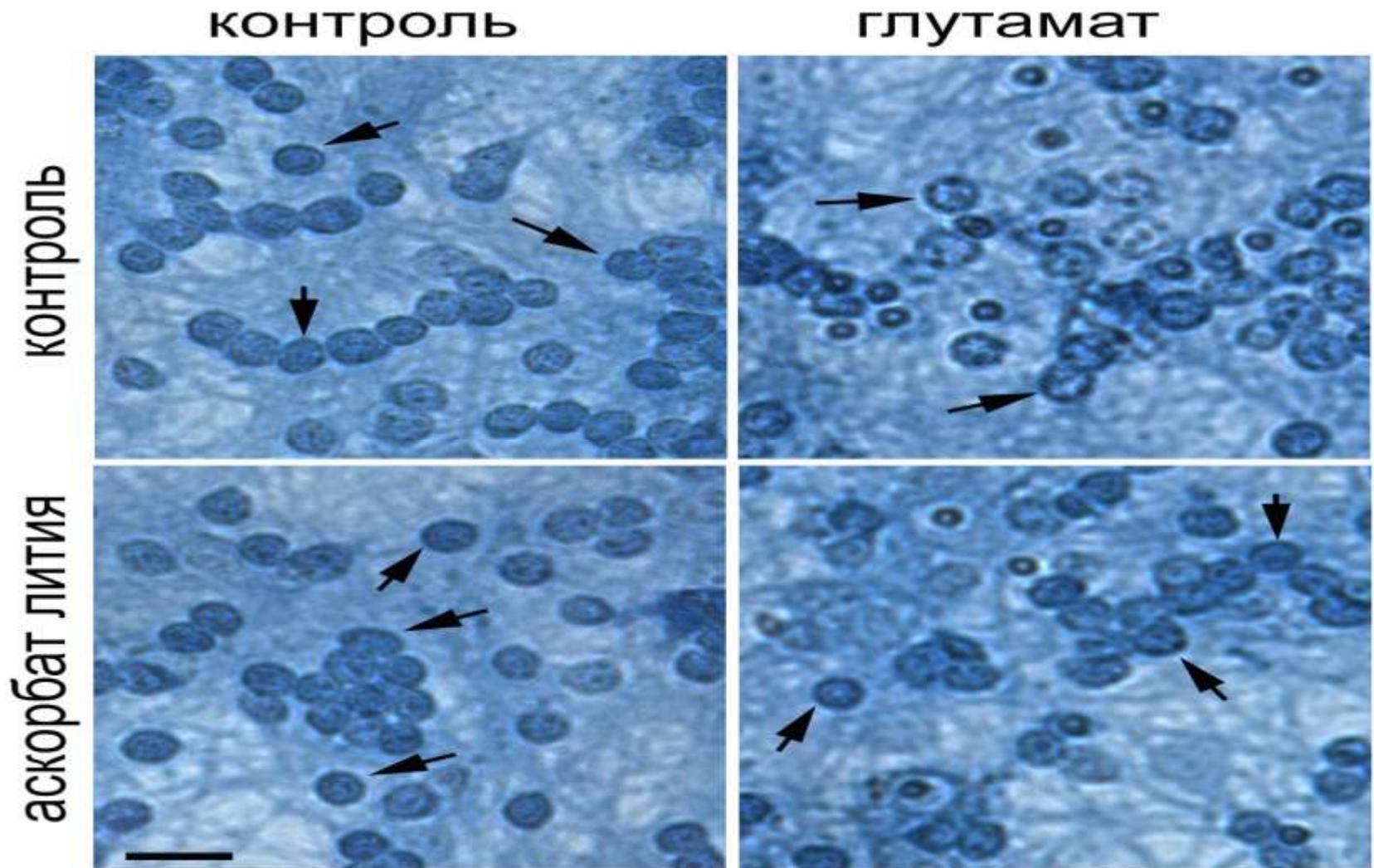


Светлые столбцы — АЛ (0,1—1,0 мМ) в отсутствие глутамата, темные — в тех же концентрациях в присутствии 100 мкМ глутамата (Glu).

К — контроль. Для каждого столбика подсчитано по 30 полей зрения.

* — $p < 0,01$ по сравнению с глутаматом без добавления препарата.

Нейропротективное действие ал при нейроцитотоксическом действии глутамата (100 мкМ, 24 ч) в культуре клеток мозжечка. КЗН указаны стрелками.



Окраска фиксированных культур трипановым синим. Масштаб 1:0,00015.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о выраженных адаптогенных свойствах нетоксичной стандартизированной субстанции органической соли лития - аскорбата лития в условиях стресса, моделируемого *in vivo* и *in vitro*, и о тесной связи между стрессом и нейродеструктивными процессами на клеточном уровне.

В экспериментах *in vivo* препарат способствовал сохранению пула эозинофилов и снижению уровня адреналина и норадреналина в крови, улучшал показатели адаптации животных.

При цитотоксическом действии глутамата *in vitro* аскорбат лития во всем исследованном диапазоне концентраций (0,1—1,0 мМ) оказывал защитный эффект.

Таким образом, результаты наших исследований расширяют представления о нейропротективном потенциале малых доз препаратов лития и согласуется с ранее проведенными исследованиями в экспериментах на культурах клеток стриатума, гиппокампа, неокортекса, мозжечка, а также при черепномозговой травме.