

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ОРГАНИЧЕСКОЙ И НЕОРГАНИЧЕСКОЙ СОЛЕЙ ЛИТИЯ НА УГАШЕНИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКО-ОРИЕНТИРОВОЧНОЙ РЕАКЦИИ У КРЫС, НАРУШЕННОЙ ВВЕДЕНИЕМ КВИНПИРОЛА

Е. В. Кравченко¹, Л. М. Ольгомец¹, О. Н. Саванец¹, З. И. Куваева², Е. Г. Каранкевич²,
Н. А. Бизунок³, Р. Д. Зильберман¹

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь, kravchenko@iboch.by

²Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

³Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Известно, что стихийные бедствия вызывают непосредственные и отдаленные последствия у сотрудников служб, задействованных в ликвидации чрезвычайных ситуаций. Чернобыльская катастрофа вызвала отдаленные последствия в отношении психического здоровья населения, пережившего эти события [1]. Риск психических расстройств особенно высок среди работников, участвующих в ликвидации последствий катастрофы, вследствие продолжительного стресса, связанного с опасностью подвергнуться радиационному облучению, а также – контактов с жертвами при чрезвычайной ситуации [1]. По данным научной медицинской литературы, землетрясение и радиационная авария на Фукусиме спровоцировали у сотрудника местной администрации гипоманиакальную реакцию (приподнятое настроение с повышением энергии, снижение потребности во сне и увеличение целенаправленной активности), что позволило ему продолжать работать в экстремальных условиях. Впоследствии, спустя 3,5 года, пациенту потребовалась медицинская помощь в связи с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) и биполярным расстройством II степени [1]. В систематическом обзоре (2023 г.), посвященном лечению коморбидной патологии – биполярного расстройства и ПТСР – предполагается, что терапия литием потенциально может быть полезна [3].

Применение солей лития у пожилых людей является не менее актуальной проблемой. Распространенность мании среди лиц старше 65 лет колеблется от 0,1 % до 0,4 [4]. По данным систематического обзора (2017 г.), препараты лития эффективны, хорошо переносятся этой подгруппой пациентов и, следовательно, остаются средствами первой линии [4]. В связи с наличием побочных эффектов у лиц пожилого возраста предпочтительным является применение лития в низких дозах [4].

Основываясь на предшествующих исследованиях [5], нами предложено оценить корректорное влияние солей лития на процессы неассоциативного обучения с использованием модели нарушений угашения исследовательско-ориентировочной реакции (ИОР), индуцированных введением квинпилола (QNP).

Одна из форм памяти – имплицитная (недекларативная, безотчетная) память, подтипами которой, в свою очередь, являются габитуация (феномен снижения реакции после продолжительного ряда повторений стимула) и сенситизация (усиление реакции).

Известно, что квинпирол (агонист дофаминовых рецепторов D₂/D₃ типа) вызывает сенситизацию, что используется, в частности, для моделирования стереотипного поведения при обсессивно-компульсивном расстройстве [6]. У крыс, получавших QNP, наблюдались нарушения способности к решению задач, зависящих от функционального состояния гиппокампа; введение крысам квинпиrolа затрудняло процессы, связанные с пластичностью гиппокампа, в экспериментах по оценке стереотипного поведения [6].

Целью исследования явилось изучение корректорного влияния лития таурата и лития карбоната на процессы неассоциативного обучения у крыс с использованием модели угашения ИОР, нарушенного введением квинпиrolа.

Материалы и методы. Проведены исследования субстанций лития таурата – ЛТ (ИФОХ НАН Беларуси, с. 280722) и лития карбоната – ЛК (субстанция, х.ч., ТУ 6-09-3728-83, партия 47, годен до 22.06.2025, Российская Федерация) в экспериментах на 49 аутбредных крысах-самцах Wistar массой 140–310 г на момент включения в эксперимент. Для моделирования патологии ЦНС использован квинпирол: (-)-Quinpirole hydrochloride, с. 0000137553, Sigma-Aldrich (США), чистота – 98,8 %.

Известно, что диапазон доз, в которых изучают препараты лития: 1,0 мЭкв/кг (пороговая доза) – 2,0 мЭкв/кг (эффективная доза). Формировали 8 экспериментальных групп, число животных в группе составляло 6–7 особей – контроль-1 (К-1): введение 7-кратно интрагастрально (и/г) растворителя (вода для инъекций) + однократное введение растворителя подкожно (п/к); контроль-2 (К-2): введение 7-кратно и/г растворителя + однократное введение QNP в дозе 0,5 мг/кг, п/к; основные группы 1–3: введение лития таурата в дозах 1,0; 1,5 или 2,0 мЭкв/кг (ЛТ 1,0; ЛТ 1,5; ЛТ 2,0) 7-кратно и/г + однократное назначение QNP в дозе 0,5 мг/кг, п/к; основные группы 4–6: введение лития карбоната в дозах 1,0; 1,5 или 2,0 мЭкв/кг (ЛК 1,0; ЛК 1,5; ЛК 2,0) 7-кратно и/г + однократное назначение QNP в дозе 0,5 мг/кг, п/к. ЛТ и ЛК дозировали в мЭкв/кг по литию, вводили 1 раз в сут (в утренние или дневные часы) в объеме 1,0 мл на 100 г массы тела крысы. Во избежание электролитного дисбаланса животные получали 0,9 % раствор натрия хлорида из поилки *ad libitum*.

Горизонтальную (ГДА) и вертикальную (ВДА) двигательную активность (ДА) измеряли дважды с интервалом 24 часа с использованием многоканального актометра «Activity Cages» (Ugo Basile, Италия). Крыс помещали в актометр через 5 мин после п/к инъекции QNP или растворителя, продолжительность нахождения в боксе при первой высадке составляла 90 мин, продолжительность регистрации ДА составляла при первом и втором измерении – 3 мин.

Статистическую обработку цифровых показателей проводили с использованием программного обеспечения Biostat 4.03. Данные представлены в виде $X \pm Sx$.

Результаты исследования и их обсуждение. В условиях проведенных нами экспериментов применение квинпиrolа вызывало статистически достоверные нарушения угашения ИОР, индуцируя статистически значимую «поломку» лишь межсессионной габитуации ГДА (в 1-ю мин) и ВДА (в 3-ю мин), но не внутрисессионной габитуации ГДА и ВДА при ознакомительной высадке (тест; сеанс 1) и воспроизведении поведенческих реакций (сеанс 2) – см. таблицу.

Нарушения габитуации ВДА были устранены введением лития таурата во всех исследованных дозах (1,0; 1,5 и 2,0 мЭкв/кг), а также применением лития карбоната – в дозах 1,5 и 2,0 мЭкв/кг (доза 1,0 мЭкв/кг была неэффективна). Таким образом, органическая соль лития в дозе 1,0 мЭкв/кг была эффективной, а неорганическая соль лития в той же дозе не оказывала корректорного действия на угашение вертикальной ДА. В отношении коррекции квинпирол-индуцированной межсессионной габитуации ГДА преимущества у ЛТ по сравнению с ЛК не выявлено.

ЛТ (2,0 мЭкв/кг) и ЛК (2,0 мЭкв/кг) облегчали внутрисессионную габитуацию ГДА на этапе «тест» (первая актометрия), при этом статистически значимое угашение ИОР под влиянием таурата наступало быстрее (во 2-ю мин), чем на фоне карбоната лития (в 3-ю мин). Существенным недостатком ЛК (2,0 мЭкв/кг) явилось статистически значимое нарушение внутрисессионной габитуации ВДА на этапе «воспроизведение» (таблица). Таким образом, выявлены преимущества ЛТ перед ЛК не только в отношении межсессионной, но и внутрисессионной габитуации.

Влияние лития таурата (ЛТ) и лития карбоната (ЛК) на процессы неассоциативного обучения у крыс с использованием модели угашения ИОР, нарушенного введением квинпиrolа (QNP, 0,5 мг/кг)

Группа, доза (мЭкв/кг)	Тест (ГДА/ВДА)			Воспроизведение (ГДА/ВДА)		
	1 мин	2 мин	3 мин	1 мин	2 мин	3 мин
К-1 (раств-ль) (n = 7)	22,9 ± 11,3 10,3 ± 7,8	16,3 ± 12,1 13,9 ± 12,2	10,7 ± 5,7 9,9 ± 5,5	21,0 ± 12,0 12,4 ± 7,2	16,4 ± 8,4 10,4 ± 5,5	14,1 ± 5,1 ² 7,4 ± 3,2
К-2 (раств-ль; QNP) (n = 6)	16,5 ± 9,1 6,3 ± 3,2	8,8 ± 5,0 6,5 ± 2,9	11,3 ± 4,3 4,2 ± 3,4	35,0 ± 10,4 ² 23,8 ± 9,4	19,7 ± 8,9 11,0 ± 4,4	36,3 ± 10,5 30,0 ± 8,9 ²
ЛТ 1,0 + QNP (n = 6)	13,5 ± 8,2 5,5 ± 3,5	16,5 ± 11,1 8,2 ± 5,6	15,0 ± 11,0 5,3 ± 3,5	12,2 ± 7,3 8,5 ± 5,1	28,8 ± 11,3 15,5 ± 6,1	38,0 ± 18,3 19,2 ± 9,6
ЛТ 1,5 + QNP (n = 6)	5,2 ± 1,7 2,7 ± 1,7	3,5 ± 1,4 3,7 ± 1,9	3,2 ± 2,5 1,0 ± 0,8	22,2 ± 10,8 ² 9,7 ± 5,0	14,8 ± 7,0 7,0 ± 4,0	16,3 ± 7,2 12,2 ± 6,1
ЛТ 2,0 + QNP (n = 6)	6,3 ± 1,6 3,7 ± 1,3	1,2 ± 0,5 ¹ 2,8 ± 1,7	2,8 ± 1,4 2,0 ± 0,9	32,0 ± 14,1 14,7 ± 7,0	32,8 ± 14,3 25,5 ± 15,9	25,3 ± 11,2 20,7 ± 9,7
ЛК 1,0 + QNP (n = 6)	26,2 ± 12,3 5,7 ± 3,2	16,2 ± 7,7 4,3 ± 2,8	8,8 ± 3,7 2,8 ± 2,3	40,3 ± 12,2 20,7 ± 6,2	43,0 ± 14,4 28,0 ± 9,4	41,8 ± 12,6 31,0 ± 7,7 ²
ЛК 1,5 + QNP (n = 6)	16,2 ± 12,3 8,8 ± 8,0	15,0 ± 11,5 8,0 ± 7,2	6,7 ± 3,6 6,5 ± 4,7	40,7 ± 17,7 19,8 ± 8,3	24,5 ± 12,9 17,8 ± 8,1	16,7 ± 11,6 13,2 ± 7,8
ЛК 2,0 + QNP (n = 6)	7,8 ± 1,9 3,0 ± 0,8	9,3 ± 5,2 1,2 ± 0,8	1,3 ± 1,0 ¹ 2,0 ± 1,6	7,8 ± 4,3 3,2 ± 1,5	32,7 ± 17,4 16,3 ± 7,4	34,3 ± 15,2 23,8 ± 10,7 ¹

Примечание – 1 – Различия с уровнем в 1-ю мин статистически значимы, $p < 0,05$, критерий Фридмана с апостериорным анализом по критерию Данна; 2 – различия с уровнем в первый сеанс актометрии статистически значимы, $p < 0,05$, критерий Уилкоксона.

Заключение. Однократное применение QNP вызывало статистически достоверные нарушения межсессионной габитуации ГДА и ВДА; как ЛТ, так и ЛК предотвращали патологические изменения, вызванные QNP, однако ЛТ корректировал нарушения габитуации ВДА при интрагастральном введении в низкой дозе (1,0 мЭкв/кг; $p < 0,05$), а неорганическая соль лития проявляла статистически значимое коррекционное действие, начиная с дозы 1,5 мЭкв/кг. Возможность использования лития в низкой дозе позволяет предположить улучшенную переносимость препарата, что особенно важно в гериатрии. Кроме того, ЛК в высокой дозе (2,0 мЭкв/кг) вызывал нарушения внутрисессионной габитуации ВДА при повторной актометрии, тогда как ЛТ в той же дозе не оказывал негативного влияния на процессы неассоциативного обучения.

Литература

1. PTSD and bipolar II disorder in Fukushima disaster relief workers after the 2011 nuclear accident / A. Hori [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2020. – Vol. 13 (9). – e236725. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236725>
2. Mental health and alcohol problems among Estonian cleanup workers 24 years after the Chernobyl accident / K. Laidra [et al.] // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 50. – P. 1753–1760.
3. The Impact of Posttraumatic Stress Disorder on Pharmacologic Intervention Outcomes for Adults With Bipolar Disorder: A Systematic Review / S. E. Russell [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2023. – Vol. 26 (1). – P. 61–69.
4. Lithium in late-life mania: a systematic review / P. De Fazio [et al.] // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2017. – Vol. 13. – P. 755–766.
5. Исследование ГАМК-, холин-, дофамин- и глутаматергической систем в механизме действия фитопрепарата «Рациум®» / Е. В. Кравченко [и др.] // *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук.* – 2012. – № 3. – С. 92–96.
6. Plasticity-Related Activity in the Hippocampus, Anterior Cingulate, Orbitofrontal, and Prefrontal Cortex Following a Repeated Treatment with D₂/D₃ Agonist Quinpirole / H. Brozka [et al.] // *Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 84.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECT OF ORGANIC AND INORGANIC LITHIUM SALTS ON THE EXTINCTION OF THE RESEARCH-ORIENTED REACTION IN RATS DISRUPTED BY THE ADMINISTRATION OF QUINPIROL

E. V. Kravchenko¹, L. M. Olgomets¹, O. N. Savanets¹, Z. I. Kuvaeva², E. G. Karankevich², N. A. Bizunok³, R. D. Zilberman¹

¹*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus, kravchenko@iboch.by*

²*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

³*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. Disasters cause negative consequences for employees of services involved in emergency response, including post-traumatic stress disorder and bipolar disorder. The use of lithium salts in elderly people with mania is an equally urgent problem. Due to the presence of side effects, the use of lithium in low doses is preferable. The aim of the study was to study the corrective effect of lithium taurate (LT) and lithium carbonate (LC) on the processes of non-associative learning in rats using a model of habituation disrupted by the administration of quinpirol. Horizontal (HMA) and vertical (VMA) motor activity (MA) were measured twice with an interval of 24 hours by actimetry using a multichannel actimeter “Activity

Cages” (Ugo Basile, Italy). Rats were placed in an actimeter 5 minutes after subcutaneous (s.c.) injection of QNP at a dose of 0.5 mg/kg or solvent for 3 minutes. 8 experimental groups were formed – control-1: administration of 7-fold solvent; control-2: administration of 7-fold intragastric (i/g) solvent + QNP; main groups 1–3: administration of LT at doses of 1.0; 1.5 or 2.0 mEq/kg 7-fold i/g + QNP; main groups 4–6: LC in doses of 1.0; 1.5 or 2.0 mEq/kg 7-fold i/g + QNP. A single application of QNP caused statistically significant violations of the intersession habituation of HMA and VMA; both LT and LC prevented pathological changes caused by QNP. However, LT corrected violations of VMA habituation after administration at a low dose (1.0 mEq/kg; $p < 0.05$), and the inorganic lithium salt showed effect, starting from a dose of 1.5 mEq/kg. The possibility of using lithium in a low dose suggests improved drug tolerance, which is especially important in geriatrics. In addition, LC at a high dose (2.0 mEq/kg) caused violations of intra-session VMA habituation, whereas LT at the same dose did not have a negative effect on the processes of non-associative learning.

Keywords: habituation, lithium taurate, lithium carbonate, quinpirole, Wistar rat