

## ВЛИЯНИЕ ЛИТИЙСОДЕРЖАЩЕГО СОРБЕНТА НА ПАРАМЕТРЫ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НА МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Котлярова А.А.<sup>1</sup>, Летягин А.Ю.<sup>1</sup>, Толстикова Т.Г.<sup>2</sup>, Попова Т.В.<sup>1</sup>, Рачковская Л.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ), г. Новосибирск

<sup>2</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова (НИОХ) СО РАН, г. Новосибирск

### РЕЗЮМЕ

Препараты лития широко используются в качестве препаратов, стабилизирующих настроение при биполярных аффективных расстройствах. В настоящее время интерес представляют нейропротективный и нейрорегенеративный эффекты лития как при острых повреждениях мозга, так и при хронических нейродегенеративных заболеваниях, таких как старческая деменция, алкоголизм, болезнь Альцгеймера и др. Препараты лития ограничено используются в клинике из-за трудности подбора терапевтической дозы, необходимости мониторинга его концентрации в крови, развития побочных эффектов за счет кумуляции лития в организме. Для улучшения фармакологических свойств комбинирование лития с другими веществами (например, модифицирование сорбента) в перспективе может дать более длительный и безопасный, с меньшим количеством побочных реакций, эффект. Имобилизация лития на сорбентную основу позволит использовать сорбент в качестве детоксиканта и доставщика лекарственного вещества в организм.

Цель работы – изучение влияния литийсодержащего сорбента на параметры условно-рефлекторной активности на модели хронической алкогольной интоксикации.

Материал и методы. В работе использовались нелинейные мыши – самцы, массой 25–30 г (180 особей). Хроническая алкогольная интоксикация моделировалась ежедневным введением внутрижелудочно 40%-го раствора этилового спирта (3 г/кг) в сочетании с 5%-м раствором этилового спирта в качестве питья *ad libitum* на протяжении 5 нед. Каждая опытная группа состояла из 10 животных. Исследуемые препараты вводили в желудок через 1 ч после введения этилового спирта. Контрольным животным вводили физиологический раствор. Для оценки эмоционального статуса животных использовали тест «принудительного плавания», для оценки краткосрочной памяти – условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ). Влияние хронической алкогольной интоксикации на параметры условно-рефлекторной активности определяли каждые 7 сут.

Результаты. Установлено, что исследуемый литийсодержащий сорбент способствует увеличению: количества обучившихся УРПИ мышей, доли помнящих об ударе током животных по сравнению с негативным контролем, а также длительности латентного времени иммобильности в сравнении с негативным контролем.

Заключение. Предлагаемая лекарственная форма лития (иммобилизованного на сорбент) оказывает комплексное нейротропное действие, проявляя антитоксические свойства на фоне длительного введения этанола.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сорбент, литий, хроническая алкогольная интоксикация, этанол, тест Порсолта, условный рефлекс пассивного избегания.

### Введение

Препараты лития широко используются в качестве препаратов, стабилизирующих настроение при биполярных аффективных расстройствах.

✉ Котлярова Анастасия Анатольевна, kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

В настоящее время интерес представляют нейропротективный и нейрорегенеративный эффекты лития как при острых повреждениях мозга, так и при хронических нейродегенеративных заболеваниях, таких как старческая деменция, алкоголизм, болезнь Альцгеймера и др. [1–5].

Алкоголь и его токсические метаболиты действуют на центральную нервную систему (ЦНС) и весь

организм в целом, однако некоторые области мозга или клеточные популяции являются более чувствительными. Префронтальная кора, гиппокамп, мозжечок, белое вещество и глиальные клетки особенно восприимчивы к воздействию этанола. Патогенез алкогольного поражения мозга включает в себя комплекс взаимосвязанных процессов, которые, взаимодействуя между собой, реализуют нейротоксические эффекты этанола через общие патогенетические пути: повышение активности глутаматной системы (эксайтотоксичность), оксидативный стресс как следствие усиления образования свободных радикалов и оксида азота, прогрессирующее нейровоспаление, активация механизмов апоптоза. Механизм нейропротекторного действия лития реализуется при участии следующих механизмов: ингибирование гликоген синтазы киназы (GSK-3 $\beta$ ), стимулирование белка теплового шока (hsp70) [6], ингибирование входа кальция в клетку через глутаминовые рецепторы NMDA, активация сигнального пути ERK [7].

Препараты лития ограниченно используются в клинике из-за трудности подбора терапевтической дозы, необходимости мониторинга его концентрации в крови, развития побочных эффектов за счет кумуляции лития в организме. Для улучшения фармакологических свойств комбинирование лития с другими веществами (например, модифицирование сорбента) в перспективе может дать более длительный и безопасный, с меньшим количеством побочных реакций, эффект. В этой связи предлагаемая форма лития, иммобилизованного на сорбент, позволит улучшить доставку в организм и уменьшить его побочные эффекты, сохраняя фармакологические свойства лития.

## Материал и методы

Объектом исследования служила оригинальная сорбционная композиция с иммобилизованной на ее поверхности солью лития, разработанная в ФГБНУ «НИИКЭЛ» (г. Новосибирск). Исходный сорбент представляет собой термоактивированный гидроксид алюминия (ТАГА) с нанесенным на его поверхность кремнийорганическим полимером – полиметилсилоксаном. Литийсодержащий сорбент (Li/ТАГА) получали путем физической адсорбции цитрата лития на поверхность сорбента.

В опытах использовали 180 белых беспородных мышей с массой тела 25–30 г, которых содержали в виварии при свободном доступе к пище (стандартный гранулированный корм), при естественной смене дня и ночи. Животные были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Все экспериментальные процедуры осуществляли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС) и «Положении об использовании животных в биомедицинских исследованиях».

Хроническую алкогольную интоксикацию вызывали ежедневным внутрижелудочным введением в течение 14 сут 40%-го раствора этанола в дозе 3 г/кг

и свободный доступ к 5%-му раствору этанола, алкоголизованные животные содержались без воды [8, 9]. Эта модель алкоголизма позволяет добиться более быстрого развития этанол-индуцированных изменений поведения по типу астено-депрессивного состояния и морфологических изменений в тканях (печени, мозге), чем при ненасильственном (свободный выбор этанол и (или) вода) или полунасиленном (этанол как единственный источник питья) способе введения этанола [10].

С 14-х сут на фоне алкоголизации проводили терапию изучаемыми препаратами и продолжали наблюдение в течение 21 сут. Все мыши были разделены на шесть групп по 30 мышей в каждой группе. Первая группа получала вместо этанола физиологический раствор (интактный контроль) (INT). Вторая группа получала в течение всего эксперимента 40%-й раствор этилового спирта (негативный контроль) (EtOH). Третья группа получала в течение 14 сут этанол, а с 15-х по 35-е сут на фоне продолжающегося введения этанола – карбонат лития в дозе 30 мг/кг (EtOH\_LiCarb). Четвертая группа получала в течение 14 сут этанол, а с 15-х по 35-е сут на фоне продолжающегося введения этанола – цитрат лития в дозе 75 мг/кг (EtOH\_LiCitr). Пятая группа получала в течение 14 сут этанол, а с 15-х по 35-е сут на фоне продолжающегося введения этанола – ТАГА в дозе 1120 мг/кг (EtOH\_TAGA). Шестая группа получала в течение 14 сут этанол, а с 15-х по 35-е сут на фоне продолжающегося введения этанола – Li/ТАГА в дозе 1120 мг/кг (EtOH\_Li/ТАГА).

Дозы карбоната лития, цитрата лития и Li/ТАГА эквивалентны по содержанию ионов лития (5,6 мг/кг). Дозы лития были рассчитаны в соответствии со справочником Машковского, где суточная доза лития карбоната 2,1 г [12].

Для оценки эмоционального статуса животных использовали тест принудительного плавания, для оценки краткосрочной памяти – условный рефлекс пассивного избегания [13]. Параметры условно-рефлекторной активности определяли на 7-е, 14-е, 21-е сут после начала введения препаратов.

Оценку когнитивных функций проводили в тесте УРПИ (Passive Avoidance) (Coulbourn, США). Экспериментальная установка УРПИ представляет собой прямоугольную камеру с металлическим полом, разделенную на два отсека (темный и ярко освещенный) с помощью темного бокса с входным отверстием 4 x 4 см посередине у основания. Животное помещалось в освещенный отсек камеры хвостом к входному отверстию. С целью обучения животное при переходе из светлой камеры в темную получало однократное болевое раздражение электротоком (2 мА). Продолжительность раздражения определялась выбеганием животного из темного отсека.

Эффективность пассивного оборонительного поведения (сохранение памятного следа) оценивали через 24 ч после обучения. Животное вновь помещали в освещенную камеру и регистрировали в течение

3 мин латентный период первого захода в темную камеру и время пребывания мыши в темной камере.

Тест Порсолта, или тест принудительного плавания, используется для выявления депрессивно-подобных элементов поведения у животных [14]. Мышь помещали в цилиндр с водой температурой (25 ± 1) °С и в течение 5 мин фиксировали общее время (с) пассивного плавания, состоящего из периодов полной иммобильности и дрейфа, а также латентное время до первой иммобильности животного. За дрейф принимали слабые движения одной или двумя лапами, совершаемые животным для поддержания головы над поверхностью воды. Вода в стакане менялась после каждой особи.

Обработку результатов осуществляли при помощи статистической программы STATISTICA 8.0. Сравнение проводили при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни и точного критерия Фишера. За достоверный уровень значимости принимали  $p < 0,05$ . Различия на уровне тенденции рассматривали при значениях  $0,05 < p < 0,1$ .

### Результаты и обсуждение

В тесте Порсолта (рис. 1, таб. 1) животные, получавшие после алкоголизации Li/TAGA в дозе 1120 мг/кг, на 21-е сут после начала лечения демонстрировали достоверно более высокие значения по длительности латентного времени иммобильности в сравнении с негативным контролем.

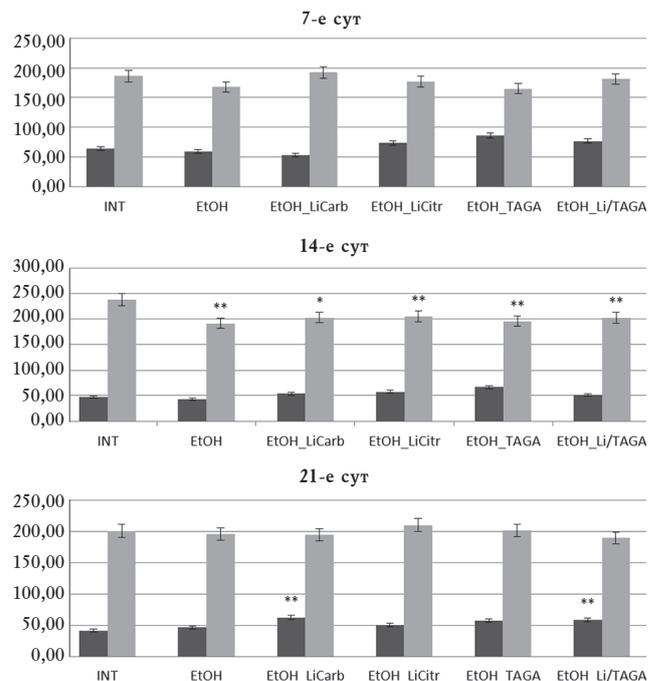


Рис. 1. Влияние Li/TAGA на поведенческую активность животных в тесте Порсолта (принудительного плавания) на фоне алкогольной интоксикации. По оси абсцисс: темный столбик – иммобильность, светлый столбик – пассивное плавание. По оси ординат – длительность поведенческих актов. Достоверность различий по средним значениям показателей поведения на уровнях: \* $p < 0,05$ , \*\* $0,05 < p < 0,01$  (в сравнении с интактным контролем)

Т а б л и ц а 1

Влияние Li/TAGA на поведенческую активность животных в тесте Порсолта (принудительного плавания) на фоне алкогольной интоксикации						
Группы	7-е сут		14-е сут		21-е сут	
	Латентное время иммобильности, с	Время пассивного плавания, с	Латентное время иммобильности, с	Время пассивного плавания, с	Латентное время иммобильности, с	Время пассивного плавания, с
Группа 1 INT	63,80 ± 10,20	186,2 ± 13,30	46,8 ± 3,52	238,3 ± 7,21	41,22 ± 4,86	200,89 ± 13,11
Группа 2 EtOH	59,25 ± 4,67 (-7,1%)	167,88 ± 19,05 (-9,8%)	42,75 ± 7,09 (-8,7%)	191,13 ± 12,55** (-19,8%)	46,50 ± 7,68 (12,8%)	196,00 ± 17,40 (-2,4%)
Группа 3 EtOH_LiCarb	53,2 ± 5,73 (-16,6%)	192,5 ± 14,22 (3,4%)	53,44 ± 3,15 (14,2%)	202,56 ± 15,01* (-15%)	62,29 ± 5,25** (51,11%)	194,57 ± 7,05 (-3,2%)
Группа 4 EtOH_LiCit	73,6 ± 11,44 (15,4%)	176,8 ± 16,61 (-5,1%)	57,44 ± 9,41 (22,7%)	205,11 ± 10,50** (-13,9%)	50,00 ± 2,94 (21,3)	209,89 ± 12,49 (4,5%)
Группа 5 EtOH_TAGA	86,5 ± 21,60 (35,6%)	165,13 ± 22,07 (-11,3%)	66,13 ± 12,46 (41,3)	195,00 ± 12,83** (-18,2%)	57,50 ± 7,05 (39,5%)	201,63 ± 14,35 (0,4%)
Группа 6 EtOH_Li/TAGA	76,88 ± 6,86 (20,5%)	181,25 ± 16,51 (-2,7%)	51,11 ± 5,19 (9,2%)	202,00 ± 13,42** (-15,2%)	58,33 ± 4,77** (41,5%)	189,33 ± 10,70 (-5,8%)

Примечание. Отличие от контрольной группы: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ . В скобках указано изменение показателя (%) по сравнению с контролем.

На 14-е сут после начала лечения наблюдалось снижение времени пассивного плавания у группы с введением Li/TAGA по сравнению с интактным контролем.

Установлено, что при воспроизведении УРПИ через 24 ч после обучения животные в группе интактных мышей помнили об ударе током и не заходили в темную камеру на 7-е сут, 14-е и 21-е сут

эксперимента (таб. 2, рис. 2). На всех контрольных сроках алкоголизованные мыши, не получавшие лечения, при воспроизведении рефлекса через 24 ч после обучения забывали ситуацию и заходили в темную камеру, к 21-м сут также уменьшилось латентное время захода в темную камеру, что свидетельствует о нарушении консолидации навыка у мышей, получающих алкоголь.

Влияние веществ на воспроизведение УРПИ через 24 ч после обучения у алкоголизованных мышей на 7-е, 14-е и 21-е сут после начала введения препаратов ( $M \pm m$ ),  $n = 10$

Группы	Воспроизведение УРПИ на 7-е сут		Воспроизведение УРПИ на 14-е сут		Воспроизведение УРПИ на 21-е сут	
	Латентное время захода в темную камеру, с	Количество животных, не вошедших в темную камеру, %	Латентное время захода в темную камеру, с	Количество животных, не вошедших в темную камеру, %	Латентное время захода в темную камеру, с	Количество животных, не вошедших в темную камеру, %
Группа 1 INT	0	100	0	100	0	100
Группа 2 EtOH	63,0 ± 23,1**	0 #	61,80 ± 30,27***	16,67 #	32,33 ± 9,33**	62,50
Группа 3 EtOH_LiCarb	29,14 ± 5,90**	22 #	19,33 ± 4,45**	12,50 #	80,17 ± 19,77**	14,28 #
Группа 4 EtOH_LiCit	52,71 ± 20,27**	22 #	26,14 ± 4,07**	22,22 #	27,67 ± 9,75**	33,33
Группа 5 EtOH_TAGA	22,00 ± 7,05**	33	30,75 ± 8,84**	0,00 #	88,00 ± 22,67**	37,50
Группа 6 EtOH_Li/TAGA	34,80 ± 11,95**	44	24,50 ± 9,10**	37,50	28,17 ± 3,19**	14,28 #

П р и м е ч а н и е. Отличие от контрольной группы: \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; # - отличие от контрольной группы при  $p < 0,05$  (точный критерий Фишера).

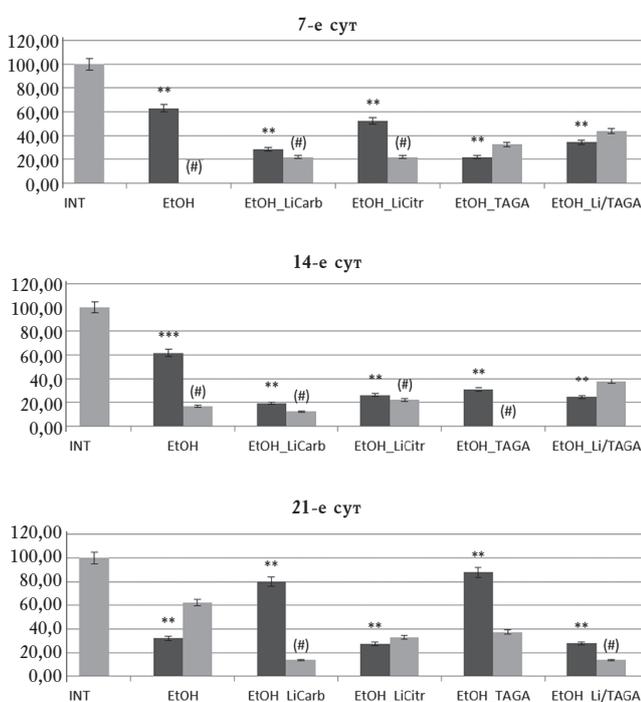


Рис. 2. Влияние веществ на обучение мышей условному рефлексу пассивного избегания после алкоголизации ( $M \pm m$ ),  $n = 10$ . По оси абсцисс: темный столбик – латентное время захода в темную камеру (с), светлый столбик – количество животных (%), не вошедших в темную камеру. По оси ординат – длительность поведенческих актов (с). Достоверность различий по средним значениям показателей поведения на уровнях: \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; (#) – отличие от контрольной группы при  $p < 0,05$  (точный критерий Фишера)

В группе алкоголизованных мышей, получающих карбонат лития в дозе 30 мг/кг и ТАГА в дозе 1120 мг/кг, к 21-м сут наблюдалось увеличение латентного времени рефлекса. В группе мышей, получавших цитрат лития в дозе 75 мг/кг и ТАГА в

дозе 1120 мг/кг, наблюдалось статистически значимое увеличение количества животных, не зашедших в темную камеру. В группе алкоголизованных мышей Li/TAGA в дозе 1120 мг/кг способствовал увеличению обучившихся УРПИ мышей и доли помнящих об ударе током животных на 14-е сут.

## Закключение

В данном эксперименте на мышах моделировали депрессивно-подобное состояние, связанное с длительной алкоголизацией. Основными поведенческими признаками этого состояния являются умеренное повышение тревожности и реактивности подкрепляющих систем мозга.

Предлагаемая форма лития, иммобилизованного на сорбент, позволит улучшить доставку его в организм и уменьшить побочные эффекты, сохраняя фармакологические свойства лития. Литий, содержащий сорбент, может иметь перспективы как препарат, нивелирующий последствия воздействия алкогольной интоксикации на ЦНС.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература

1. *Chuang D.M.* Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? // *Crit. Rev. in Neurobiol.* 2004. V. 16. P. 83–90. doi: 10.1615/CritRevNeurobiol.v16.i12.90.
2. *Chi-Tso Chiu, De-Maw Chuang.* Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders // *Pharmacol. Ther.* 2010. Nov. V. 128, № 2. P. 281–304. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.07.006.
3. *Wei H., Qin Z.H., Senatorov V.V., Wei W., Wang Y., Qian Y., Chuang D.M.* Lithium suppresses excitotoxicity-

- induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease // *Neuroscience*. 2001. Sept. V. 106, № 3. P. 603–612.
4. Noble W., Planel E., Zebr C., Olm V., Meyerson J., Suleman F., Gaynor K., Wang L., LaFrancois J., Feinstein B., Burns M., Krishnamurthy P., Wen Y., Bhat R., Lewis J., Dickson D., Duff K. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. May. V. 102, № 19. P. 6990–6995. doi: 10.1073/pnas.0500466102.
  5. Chuang D.M., Chen R.W., Chalecka-Franaszek E., Ren M., Hashimoto R., Senatorov V., Kanai H., Hough C., Hiroi T., Leeds P. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases // *Bipolar. Disord.* 2002. Apr. V. 4, № 2. P. 129–136. doi: 10.1034/j.1399-5618.2002.01179.x.
  6. Chandler L. J., Sutton G. Acute ethanol inhibits extracellular signal-regulated kinase, protein kinase B, and adenosine 3':5'-cyclic monophosphate response element binding protein activity in an age- and brain region-specific manner // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005. Apr. V. 29, № 4. P. 672–680. doi: 10.1097/01.ALC.0000158935.53360.5F
  7. Einat H., Yuan P., Gould T.D., Li J., Du J., Zhang L., Manji H. K., Chen G. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation // *J. Neurosci.* 2003. Aug. V. 23, № 19. P. 7311–7316.
  8. Bertola A., Mathews S., Sung Hwan Ki, Hua Wang, Bin Ga. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model) // *Nat. Protoc.* 2013. Mar. V. 8, № 3. P. 627–637. doi:10.1038/nprot.2013.032. doi: 10.1038/nprot.2013.032.
  9. Головенко Н.Я., Жук М.С., Зиньковский В.Г., Жук О.В., Копаница М.В. Фармакокинетика этанола у мышей с различной алкогольной мотивацией // *Бюл. exper. биологии и медицины*. 2001. Т. 132, № 9. С. 281–284.
  10. Tabakoff B., Hoffman P.L. Animal models in alcohol research // *Alcohol Res Health*, 2000. V. 24, № 2. P. 77–84.
  11. Хабриев П.У. Рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств. М.: Медицина, 2005. 832 с.
  12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005. 1216 с.
  13. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д., Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М.: Гриф и К, 2012. 21 с.
  14. Porsolt R.D., Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // *Nature*. 1977. Apr. V. 266, № 5604. P. 730–732.

Поступила в редакцию 02.10.2015 г.  
Утверждена к печати 20.12.2016 г.

Котлярова Анастасия Анатольевна (✉) – аспирант, мл. науч. сотрудник лаборатории лимфорегуляции НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск).

Летыгин Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник лаборатории лимфорегуляции НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск).

Толстикова Татьяна Генриховна – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией фармакологических исследований Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск).

Попова Татьяна Викторовна – аспирант, мл. науч. сотрудник лаборатории лимфорегуляции НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск).

Рачковская Любовь Никифоровна – канд. хим. наук, зав. лабораторией лимфорегуляции НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск).

✉Котлярова Анастасия Анатольевна, kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

НИИКЭЛ, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; НИОХ (г. Новосибирск), 630090, г. Новосибирск, пр. академика Лаврентьева, д. 9.

## EFFECTS OF THE LITHIUM – CONTAINING SORBENT ON TERMS OF BEHAVIORAL REACTIONS UNDER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION MODEL

Kotlyarova A. A.<sup>1</sup>, Letyagin A. Yu.<sup>1</sup>, Tolstikova T.G.<sup>2</sup>, Popova T.V.<sup>1</sup>, Rachkovskaya L.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Institute of clinical and experimental lymphology, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> N.N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Lithium preparations are widely used for stabilize mood in case of bipolar affective disorder. Currently neuroprotective and neuroregenerative effects of lithium are of interest as in case of acute brain injury, also

in chronic neurodegenerative diseases such as dementia, alcoholism, Alzheimer disease, etc. [1–5]. In clinical practice use of lithium preparations is limited due to difficult adjustment of drug dosage, necessity of monitoring its concentration in blood, side effects development as a result of accumulation of lithium in a body. For the purpose of improvement of pharmacologic properties lithium is combined with other agents (for example modifying sorbent) thus it can produce longer-term and more harmless (less side reactions) effect in the long view. Lithium immobilization on sorption basis will allow to use sorbent as detoxicant and carrying agent of drugs to body.

The purpose of the work is studying the effect of the lithium – containing sorbent on terms of behavioral reactions under chronic alcohol intoxication model.

Materials and methods. During the work we used nonlinear mice – males, which weight 25–30 g (180 animals). Chronic alcohol intoxication was precipitated via 40% proof spirit injections (oral supplementation in quantity of 3 g/kg during 2 weeks), additionally mice drunk 5% proof spirit from drinking bowl. Each experimental group consisted of 10 animals. Study drugs were inserted inside while ethanol injecting. Control animals were inserted 0,9% salin solution. Emotional state of animals was assessed through forced swim test, short – term memory assessment was performed through conditioned passive avoidance reflex. Effect of chronic alcohol intoxication on the parameters of conditioned reflex activity was measured every 7 days.

Results. It was found that the investigated lithium-containing sorbent increases: the number of mice are trained passive avoidance reflex, remembering percent of electric shock animals compared to the negative control, and – the duration of the latent time of immobility in comparison with the negative control.

Conclusion. The proposed formulation of lithium (immobilized on a sorbent) has a complex neurotropic action, showing antitoxic properties against a background of long-term administration of ethanol.

**KEY WORDS:** sorbent, lithium, chronic alcohol intoxication, ethanol, Porsolt test, passive avoidance test.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 30–36*

## References

1. Chuang D.M. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? // *Crit. Rev. in Neurobiol.* 2004. V. 16. P. 83–90. doi: 10.1615/CritRevNeurobiol.v16.i12.90.
2. Chi-Tso Chiu, De-Maw Chuang. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders // *Pharmacol. Ther.* 2010. Nov. V. 128, № 2. P. 281–304. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.07.006.
3. Wei H., Qin Z. H., Senatorov V.V., Wei W., Wang Y., Qian Y., Chuang D.M. Lithium suppresses excitotoxicity-induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease // *Neuroscience.* 2001. Sept. V. 106, № 3. P. 603–612.
4. Noble W., Planel E., Zehr C., Olm V., Meyerson J., Suleman F., Gaynor K., Wang L., LaFrancois J., Feinstein B., Burns M., Krishnamurthy P., Wen Y., Bhat R., Lewis J., Dickson D., Duff K. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration *in vivo* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. May. V. 102, № 19. P. 6990–6995. doi: 10.1073/pnas.0500466102.
5. Chuang D. M., Chen R. W., Chalecka-Franaszek E., Ren M., Hashimoto R., Senatorov V., Kanai H., Hough C., Hiroi T., Leeds P. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases // *Bipolar. Disord.* 2002. Apr. V. 4, № 2. P. 129–136. doi: 10.1034/j.1399-5618.2002.01179.x.
6. Chandler L.J., Sutton G. Acute ethanol inhibits extracellular signal-regulated kinase, protein kinase B, and adenosine 3':5'-cyclic monophosphate response element binding protein activity in an age- and brain region-specific manner // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2005. Apr. V. 29, № 4. P. 672–680. doi: 10.1097/01.ALC.0000158935.53360.5F
7. Einat H., Yuan P., Gould T. D., Li J., Du J., Zhang L., Manji H. K., Chen G. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation // *J. Neurosci.* 2003. Aug. V. 23, № 19. P. 7311–7316.
8. Bertola A., Mathews S., Sung Hwan Ki, Hua Wang, Bin Ga. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model) // *Nat. Protoc.* 2013. Mar. V. 8, № 3. P. 627–637. doi:10.1038/nprot.2013.032. doi: 10.1038/nprot.2013.032.
9. Golovenko N.Ya., Zhuk M.S., Zinkovskij V.G., Zhuk O.V., Kopanica M.V. Farmakokinetika etanolu u myshej s razlichnoj alkogolnoj motivaciej [Pharmacokinetics of ethanol in mice with different alcohol motivation]. *Byul. ebksper. biologii i mediciny - Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2001, V. 132, № 9, pp. 281–284. (in Russian).
10. Tabakoff B., Hoffman P.L. Animal models in alcohol research // *Alcohol Res Health*, 2000. V. 24, № 2. P. 77–84.
11. Habriev R.U. *Rekomendacii po ebksperimentalnomu doklinicheskomu izucheniyu novyh farmakologicheskib sredstv* [Recommendations on experimental (preclinical) study of new pharmacological agents]. Moscow, Medicina Publ., 2005. 832 p. (in Russian).
12. Mashkovskij M.D. *Lekarstvennye sredstva* [Drugs]. Moscow, Novaya Volna Publ., 2005. 1216 p. (in Russian).

13. Mironov A.N., Bunatyan N.D. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast pervaya* [Guidance on conducting preclinical studies of drugs. Part One]. Moscow, Grif i K Publ., 2012. 944 p. (in Russian).
14. Porsolt R.D, Le Pichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. 1977. Apr. V. 266, № 5604. P. 730–732.

**Kotlyarova Anastasya A.** (✉), Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

**Letyagin Andrey Yu**, Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

**Tolstikova Tatyana G.**, N.N. Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russian Federation.

**Popova Tatyana V.**, Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

**Rachkovskaya Lyubov N.**, Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Kotlyarova Anastasya A.**, kotlyarova.anastasiya@yandex.ru