

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-1-3-7

ВЛИЯНИЕ НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ЛИТИЯ ЦИТРАТА, ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА И ОКСИДА АЛЮМИНИЯ НА АДАПТАЦИЮ ЖИВОТНЫХ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ, СОЦИАЛЬНУЮ АДАПТАЦИЮ И АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

В. И. Коненков¹, Л. Н. Рачковская¹, А. Ю. Летягин¹, Н. И. Суслов²,
А. В. Шурлыгина¹, М. В. Робинсон¹, М. А. Королев¹, А. А. Котлярова¹,
Т. В. Попова¹, Э. Э. Рачковский¹, Т. Н. Поветьева², Н. В. Шилова²,
Ю. В. Нестерова², О. Г. Афанасьева², П. В. Кульпин²

Представлены результаты исследования специфической активности лекарственно-го средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия (далее по тексту комплекс лития) по его адаптогенному действию и влиянию на агрессивное поведение. Установлено, что изучаемый комплекс лития, по сравнению с карбонатом лития, более благоприятно влияет на адаптацию животных к физическим нагрузкам и социальную адаптацию в среднем на 35,9 и 12,1 %, соответственно ($p < 0,05$), обладает более выраженным антиагрессивным действием на 14,3 % ($p < 0,05$), не угнетает ориентировочно-исследовательское поведение (угнетение на 105 % ($p < 0,05$) в случае лития карбоната и на 0 % в случае комплекса лития) и в меньшей мере усугубляет последствия перенесенного острого иммобилизационного стресса на 11,1 % ($p < 0,05$). Комплекс лития отличается от лития карбоната большей безопасностью.

Ключевые слова: литий; энтеросорбент; депрессия; агрессия; зоосоциальное поведение; стресс; физическая работоспособность; мыши линии СВА/СаЛас.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всем мире, в том числе и в России растет распространенность психоэмоциональных расстройств, приводящих к развитию стресс-индуцированных заболеваний, многие из которых относятся к числу социально значимых. В связи с этим актуальным является поиск и разработка препаратов, влияющих на адаптационные возможности организма, повышающих устойчивость к физическому и психологическому стрессу, а также нивелирующих негативные последствия стресса для психического и физического здоровья.

Препараты лития — психотропные лекарственные средства из группы нормотимиков — до сегодняшнего дня сохраняют важнейшее значение в лечении аффективных расстройств и для профилактики рецидивов у больных с проявлениями агрессивного и депрессивно-

го поведения, при шизофрении, суицидальных попытках, судорогах и многих других поражениях ЦНС [7–12]. Главная проблема, возникающая при использовании лития в клинической практике, связана с тем, что в отдельных случаях токсические проявления наблюдаются при наличии в крови лития в терапевтических концентрациях. Поэтому использование пористого носителя, обеспечивающего стабильные концентрации препарата в крови за счет пролонгирования всасывания из кишечника [6], крайне перспективно и важно для клинической практики.

Цель настоящего исследования — изучение влияния нового лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия на адаптацию животных к физическим нагрузкам, социальную адаптацию и агрессивное поведение.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В экспериментах использованы следующие препараты: комплекс на основе лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана (далее по тексту Комплекс лития), оксид алюминия с полиметилсилокса-

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФИЦ “Институт цитологии и генетики СО РАН”, Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

² НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга, Томский НИМЦ, Россия, 634028, Томск, ул. Ленина, 3.

ном (по тексту далее энтеросорбент), изготовленные ООО “Фармацевтическая компания “Санат” по прописи НИИКЭЛ (Новосибирск, Россия). В качестве препарата сравнения использовали лития карбонат “Седалит” (ПАО “Фармстандарт”, Россия). Препараты растворяли (в случае карбоната лития) или суспендировали (в случае комплекса лития и энтеросорбента) в 1 % крахмальном геле. В качестве “активного контроля” применяли 1 % крахмальный гель, приготовленный на дистиллированной воде (далее по тексту — растворитель).

Эксперименты выполнены на 448 мышах самцах линии СВА/СаЛас массой 20 – 25 г, первой категории конвенциональных, полученных из питомника отдела экспериментального биомоделирования НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга.

Содержание животных осуществляли в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); Приказу МЗ РФ № 708 Н от 28 августа 2010 г., “Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств” (2013). Животные имели постоянный доступ к корму и воде. Эвтаназию производили ингаляцией CO₂.

Исследуемые вещества вводили 1 раз в день внутривенно в течение 5 дней, последний раз — за 1 ч до тестирования или до стрессового воздействия в объеме 0,4 мл на 20 г массы тела мыши. Комплекс лития исследовали в дозах 100, 400 и 2000 мг/кг. Карбонат лития тестировали в дозах, эквивалентных по содержанию иона лития — 2,6, 10,5 и 52,5 мг/кг, соответственно. Энтеросорбент исследовали в дозе 400 мг/кг. Контрольные животные получали растворитель в эквивалентных объемах.

Реакцию поведенческого отчаяния исследовали в тесте Порсолта [13]. Регистрировали продолжительность иммобильности в первые 6 мин и в последующие 10 мин отдельно.

Иммобилизационный стресс создавали подвешиванием животных за шейную складку на 22 ч. По истечении времени животных снимали, определяли количество лейкоцитов в периферической крови, после чего забивали, определяли массу и клеточность селезенки, вилочковой железы, подсчитывали количество язв на слизистой оболочке желудка и рассчитывали весовые коэффициенты органов в пересчете на 20 г массы тела.

Затем по методу Ю. И. Добрякова [4] определяли степень выраженности стресса в баллах.

Ориентировочно-исследовательское поведение изучали в условиях методики “открытое поле” [2]. Регистрировали горизонтальную активность, вертикальную активность, норковый рефлекс, груминг и количество актов дефекации в первую минуту.

Физическую работоспособность изучали в условиях методики принудительного плавания [2] с утяжеляющим грузом, равным по массе 10 % массы тела конкретной мыши при температуре воды 28 °С.

Агрессивное поведение исследовали в условиях методики немотивированной агрессии [14], основанной на появлении актов агрессии по отношению к партнеру при электрическом раздражении лап у грызунов.

Зоосоциальное поведение изучали на модели “резидент – интродер” [3].

Все экспериментальные процедуры выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации по защите позвоночных животных, используемых для лабораторных и иных целей.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ “Statistica 6.0” для Windows. Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего. Межгрупповые различия оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считали достоверными при 0,05 % уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В тесте Порсолта комплекс лития, по сравнению с лития карбонатом, в большей степени сократил время иммобильности в первый период теста. Однако карбонат лития проявил такую активность в наименьшей дозе и во второй период регистрации (табл. 1).

Исследование на модели острого иммобилизационного стресса показало повышение численности лейкоцитов в крови, снижение массы селезенки и вилочковой железы относительно стресс-контроля только при использовании лития карбоната. Комплекс лития снижал клеточность селезенки в средней дозе и повышал клеточность вилочковой железы в средней и максимальной дозе также относительно стресс-контроля. Количество язв в слизистой оболочке желудка снижалось при использовании энтеросорбента и карбоната лития

Таблица 1. Влияние энтеросорбента, лития карбоната и комплекса лития на продолжительность реакции поведенческого отчаяния (с) у мышей-самцов линии СВА/СаЛас ($M \pm SE$, $n = 10$)

Период наблюдения, мин	Контроль	Энтеросорбент, 400 мг/кг	Лития карбонат			Комплекс лития		
			2,6 мг/кг	10,5 мг/кг	52,5 мг/кг	100 мг/кг	400 мг/кг	2000 мг/кг
1 – 6	270,6 ± 8,5	270,7 ± 14,7	177,0 ± 10,2*	235,2 ± 16,1	242,8 ± 8,2	195,0 ± 28,1*	93,5 ± 16,1*	153,1 ± 20,3*
7 – 16	412,5 ± 28,6	355,5 ± 45,6	274,5 ± 10,4*	365,8 ± 33,9	360,0 ± 23,2	326,0 ± 43,2	326,0 ± 26,6	412,7 ± 14,9

Здесь и в табл. 2 – 6: * достоверность отличия показателя от его значения в группе контрольных животных при $p < 0,05$.

Таблица 2. Влияние энтеросорбента, лития карбоната и комплекса лития на состояние внутренних органов мышей-самцов линии СВА/CaLac после иммобилизационного стресса ($M \pm SE$, $n = 10$)

Группа	Количество лейкоцитов, $\times 10^9$ /л	Масса, мг			Клеточность		Количество язв, шт.	Выраженность стресса, баллы
		селезенки	тимуса	надпочечников, мг	селезенки, $\times 10^6$ кл/сел	тимуса, $\times 10^6$ кл/тим		
Контроль	8,4 \pm 0,4	65,6 \pm 2,5	34,3 \pm 2,4	9,4 \pm 0,5	91,2 \pm 5,1	71,7 \pm 4,4	0 \pm 0	
Стресс-контроль	8,9 \pm 0,5	53,1 \pm 2,1	25,8 \pm 2,1*	6,4 \pm 0,5*	71,2 \pm 2,4	27,8 \pm 3,6*	0,7 \pm 0,4*	9
Энтеросорбент 400 мг/кг	13,5 \pm 0,5* [#]	41,0 \pm 2,1*	17,0 \pm 1,3* [#]	7,0 \pm 0,5*	74,3 \pm 4,1	26,3 \pm 1,6*	0 \pm 0 [#]	13
Лития карбонат 2,6 мг/кг	14,1 \pm 1,0* [#]	40,5 \pm 2,4*	17,9 \pm 1,4* [#]	8,5 \pm 0,8	70,4 \pm 3,2	22,0 \pm 1,6*	0,5 \pm 0,2*	13
10,5 мг/кг	14,8 \pm 0,7* [#]	35,4 \pm 1,8* [#]	18,0 \pm 1,0* [#]	6,1 \pm 0,6*	57,9 \pm 4,3*	21,0 \pm 1,0*	0,3 \pm 0,2*	14
52,5 мг/кг	12,4 \pm 0,5* [#]	44,0 \pm 1,4*	24,9 \pm 1,1*	7,0 \pm 0,5*	59,9 \pm 3,5*	24,4 \pm 1,7*	0 \pm 0* [#]	9
Комплекс лития 100 мг/кг	9,4 \pm 0,4	56,5 \pm 3,4	23,7 \pm 1,5*	6,2 \pm 0,5*	67,8 \pm 4,3	22,8 \pm 1,7*	0,3 \pm 0,2	8
400 мг/кг	6,3 \pm 0,6*	45,2 \pm 1,4	24,1 \pm 1,6*	6,1 \pm 0,4*	36,5 \pm 1,2* [#]	38,1 \pm 3,1* [#]	1,2 \pm 0,8	10
2000 мг/кг	9,3 \pm 0,8	40,7 \pm 1,8	18,2 \pm 1,0*	5,9 \pm 0,4*	82,4 \pm 4,8	47,8 \pm 4,9* [#]	1,1 \pm 0,3	14

[#] Достоверность отличия показателя от группы “стресс-контроль”.

в максимальной дозе. В целом можно утверждать, что отрицательные последствия стресса проявлялись в несколько меньшей степени при использовании комплекса лития. В то же время “чистый” энтеросорбент проявлял небольшой антистрессорный эффект (табл. 2).

Лития карбонат вызывал снижение активности ориентировочно-исследовательского поведения в тесте открытого поля. И карбонат, и комплекс лития вызывали снижение числа дефекаций в первую минуту наблюдения. Энтеросорбент вызывал увеличение горизонтальной активности в первый период наблюдения (табл. 3).

В тесте физической работоспособности комплекс лития в высоких и средних дозах увеличивал работоспособность в первые 2 дня исследования и в несколько меньшей степени на 3 и 4 день. На 5 день эффект менялся на противоположный. Лития карбонат повы-

шал физическую работоспособность только в минимальных дозах на 2 и 3 дни исследования (табл. 4).

При исследовании зоосоциального поведения на модели “резидент — интродер” лития карбонат значительно уменьшал латентное время общения и в средней дозе снижал время первого общения. Препарат слабо влиял на время последующих актов общения и сокращал общее число актов общения, а в дозах 10,5 и 52,5 мг/кг вызвал появление фризинговых актов при полном их отсутствии в других группах. Комплекс лития в меньшей степени влиял на латентное время общения, в большей степени уменьшал время первого и суммарного времени общения, общее количество актов общения. Энтеросорбент увеличивал общее время общения (табл. 5).

Лития карбонат уменьшал количество актов агрессии в тесте агрессивного поведения и увеличивал ла-

Таблица 3. Влияние энтеросорбента, лития карбоната и комплекса лития на показатели ориентировочно-исследовательского поведения в тесте “открытое поле” у мышей-самцов линии СВА/CaLac в первую минуту наблюдения ($M \pm SE$, $n = 10$)

Группа	Суммарная двигательная активность	Горизонтальная активность	Вертикальная активность	Норковый рефлекс	Груминг	Дефекация	Коэффициент асимметрии
Контроль	21,0 \pm 1,4	7,5 \pm 0,7	0,3 \pm 0,2	11,9 \pm 1,1	0,1 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1	36,0 \pm 2,1
Энтеросорбент, 400 мг/кг	24,5 \pm 1,8	12,1 \pm 1,0*	0,8 \pm 0,3	11,4 \pm 0,9	0,1 \pm 0,1	0,0 \pm 0,0*	49,6 \pm 1,2*
Лития карбонат, 2,6 мг/кг	16,4 \pm 0,9*	10,4 \pm 0,8	0,4 \pm 0,2	5,5 \pm 0,3*	0,0 \pm 0,0	0,1 \pm 0,1*	63,0 \pm 1,9*
Лития карбонат, 10,5 мг/кг	15,1 \pm 1,5*	8,6 \pm 1,0	0,6 \pm 0,2	5,7 \pm 0,6*	0,0 \pm 0,0	0,2 \pm 0,1*	56,0 \pm 2,9*
Лития карбонат, 52,5 мг/кг	11,6 \pm 1,4*	5,8 \pm 1,3	0,1 \pm 0,1	5,4 \pm 0,4*	0,1 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	44,9 \pm 5,2*
Комплекс лития, 100 мг/кг	20,1 \pm 1,3	10,0 \pm 0,7	0,8 \pm 0,3	9,0 \pm 0,9	0,1 \pm 0,1	0,2 \pm 0,1*	50,6 \pm 3,7*
Комплекс лития, 400 мг/кг	21,5 \pm 2,0	11,1 \pm 1,9	0,5 \pm 0,2	9,5 \pm 0,9	0,1 \pm 0,1	0,3 \pm 0,2*	50,1 \pm 4,1*
Комплекс лития, 2000 мг/кг	18,9 \pm 2,0	9,7 \pm 1,7	0,8 \pm 0,5	7,9 \pm 0,5*	0,1 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1*	49,2 \pm 5,0*

Таблица 4. Влияние комплекса лития, энтеросорбента и лития карбоната на продолжительность плавания (с) мышей-самцов линии СВА/CaLac в условиях принудительного плавания ($M \pm SE$, $n = 10$)

Группа	Продолжительность плавания по дням, с					
	1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	6 сут
Контроль	172,0 ± 8,2	149,9 ± 2,2	143,6 ± 1,5	176,6 ± 6,0	260,3 ± 10,6	319,5 ± 11,07
Энтеросорбент, 400 мг/кг	147,8 ± 6,0*	114,2 ± 4,1*	138,3 ± 4,4	156,5 ± 6,6	164,5 ± 6,2*	196,0 ± 4,0*
Комплекс лития, 100 мг/кг	155,7 ± 7,2*	150,8 ± 6,6	152,1 ± 4,3	169,9 ± 3,1	146,9 ± 4,2*	281,7 ± 21,2
Комплекс лития, 400 мг/кг	300,3 ± 24,1*	302,7 ± 16,2*	199,1 ± 20,1	206,2 ± 26,4	179,1 ± 20,1*	212,3 ± 25,5
Комплекс лития, 2000 мг/кг	248,6 ± 19,8*	243,2 ± 20,2*	183,4 ± 23,2	345,9 ± 34,6*	249,2 ± 31,3	288,4 ± 36,2
Лития карбонат, 2,6 мг/кг	172,3 ± 23,3	227,5 ± 26,0*	224,3 ± 28,2*	249,9 ± 27,3	232,2 ± 27	267,6 ± 26,4
Лития карбонат, 10,5 мг/кг	185,1 ± 26,7	164,9 ± 25,4*	169,9 ± 17,5*	218,6 ± 14,4	186,0 ± 22,2	306,5 ± 31,0
Лития карбонат, 52,5 мг/кг	110,1 ± 9,5*	139,3 ± 10,7	165,8 ± 8,6	176,0 ± 5,5	205,0 ± 6,2	263,3 ± 8,65

тентное время агрессии. Комплекс лития полностью подавлял проявления агрессии (табл. 6).

Результаты исследования свидетельствуют о том, что комплекс лития, по сравнению с лития карбонатом, проявляет более выраженные антидепрессивные свойства в тесте Порсолта. Лития карбонат в минимальной дозе оказывал как антидепрессивный, так и психостимулирующий эффекты [5]. Оба препарата лития оказывают умеренное угнетающее действие на ориентировочно-исследовательское поведение животных, но у комплекса лития этот эффект проявляется в меньшей степени и только в максимальной дозе. Под влиянием препаратов лития улучшилась информационная деятельность в тесте зоосоциального поведения, что характерно для большинства адаптогенов [1], однако у карбоната лития отмечены побочные эффек-

ты в виде нарушения ориентировочной реакции и фризинговых эпизодов. Комплекс лития показал также более выраженные антиагрессивные свойства. Различия между эффектами исследованных препаратов лития можно объяснить с точки зрения различия фармакологических свойств органических и неорганических солей лития. Так, показана большая безопасность органических солей лития в отношении истощения глутатиона плазмы крови [15]. Кроме того, особенности эффектов комплекса лития, вероятно, обусловлены детоксигирующими свойствами энтеросорбента, входящего в его состав [6].

Таким образом, комплекс лития проявляет фармакологическую активность, близкую к активности лития карбоната, но превосходит последний по антиагрес-

Таблица 5. Влияние энтеросорбента, лития карбоната и комплекса лития на показатели зоосоциального поведения у мышей-самцов линии СВА/CaLac ($M \pm SE$, $n = 10$)

Группа	Латентное время общения, с	Время первого общения, с	Суммарное время последующих актов общения, с	Суммарное время общения, с	Количество актов		Время замиранья, с
					общения	агрессии	
Контроль	12,8 ± 2,7	54,6 ± 5,8	26,5 ± 4,3	81,1 ± 9,5	4,2 ± 0,3	2,6 ± 0,5	0,0 ± 0,0
Энтеросорбент, 400 мг/кг	11,2 ± 3,2	75,2 ± 10,7	49,9 ± 6,2*	125,1 ± 11,8*	5,3 ± 0,4	0,7 ± 0,3*	0,0 ± 0,0
Лития карбонат, 2,6 мг/кг	2,4 ± 0,4*	47,8 ± 4,9	24,5 ± 4,1	72,3 ± 5,1	4,2 ± 0,3	0,1 ± 0,1*	0,0 ± 0,0
Лития карбонат, 10,5 мг/кг	2,4 ± 0,7*	36,1 ± 0,4*	21,9 ± 5,2	58,0 ± 5,2*	2,9 ± 0,5*	0,1 ± 0,1*	12,6 ± 5,6*
Лития карбонат, 52,5 мг/кг	3,4 ± 0,5*	55,5 ± 5,9	14,8 ± 3,7*	70,3 ± 3,8	3,0 ± 0,3*	0,2 ± 0,1*	14,5 ± 5,5*
Комплекс лития, 100 мг/кг	8,3 ± 1,2	30,6 ± 3,4*	19,5 ± 3,6	50,1 ± 4,7*	2,7 ± 0,3*	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0
Комплекс лития, 400 мг/кг	3,6 ± 0,7*	27,4 ± 3,8*	11,4 ± 2,3*	38,8 ± 4,3*	3,0 ± 0,3*	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0
Комплекс лития, 2000 мг/кг	19,6 ± 4,9	30,6 ± 2,7*	44,1 ± 5,9*	74,7 ± 7,8	3,2 ± 0,3	0,0 ± 0,0*	0,0 ± 0,0

Таблица 6. Влияние лития карбоната и комплекса лития на агрессивное поведение мышей-самцов линии CBA/CaLac ($M \pm SE$; $n = 16$)

Группа	Латентное время агрессии, с	Количество схваток
Контроль	28,6 ± 4,4	9,1 ± 1,2
Лития карбоната 10,5 мг/кг	81,8 ± 5,9*	1,3 ± 0,3*
Комплекс лития 400 мг/кг	120,0 ± 0*#	0 ± 0*#

Различия достоверны по отношению к показателям группы, получавшей лития карбонат при $p < 0,05$.

сивным свойствам и обладает менее выраженными побочными эффектами.

ВЫВОДЫ

1. Комплекс лития более благоприятно, по сравнению с лития карбонатом, влияет на адаптацию животных к физическим нагрузкам и социальную адаптацию — на 35,9 и 12,1 %, соответственно ($p < 0,05$), обладает более выраженным антиагрессивным действием — на 14,3 % ($p < 0,05$).

2. Комплекс лития отличается от лития карбоната по влиянию на ориентировочно-исследовательское поведение, не угнетает ориентировочно-исследовательское поведение (угнетение на 105 % ($p < 0,05$) в случае карбоната и на 0 % в случае комплекса лития).

3. Комплекс лития не обладает побочными эффектами (отсутствии фризинговых актов в тесте открытого поля), в то время как при использовании карбоната лития общее время замирания животных при тестировании в открытом поле составило в среднем 33,5 с.

Работа выполнена по программе государственного контракта № 14.N08.12.1041 от 28.08.2015 г. в рамках

ФЦП “Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **71**(6), 58 – 66 (2008).
2. Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высшая школа, Москва (1991).
3. Т. А. Воронина, Б. С. Середенин, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005), сс. 253 – 263.
4. Ю. И. Добряков, *Стресс и адаптация*, Кишинев (1978), сс. 172 – 173.
5. Н. Н. Каркищенко, М. И. Хайтин, *Фармакол. и токсикол.*, № 2, 32 – 35 (1985).
6. Л. Н. Рачковская, Н. П. Бгатова, М. В. Робинсон, *Сиб. науч. мед. ж.*, **25**(1), 105 – 110 (2005).
7. A. Can, C. Piantadosi, T. D. Gould, *Psychopharmacology (Berl.)*, **228**(3), 411 – 418 (2013).
8. A. Cipriani, K. Hawton, S. Stockton, *BMJ*, **346** (2013).
9. S. Comai, M. Tau, Z. Pavlovic, et al., *Clin. Psychopharmacol.*, **32**(2), 237 – 260 (2012).
10. R. M. Jones, J. Arlidge, R. Gillham, et al., *Br. J. Psychiatry*, **198**(2), 93 – 98 (2011).
11. B. Muller-Oerlinghausen, U. Lewitzka, *Neuropsychobiology*, **62**(1), 43 – 49 (2010).
12. B. Muller-Oerlinghausen, M. Bauer, P. Grof, *BMC Med.*, **10**, 132 (2012).
13. R. D. Porzolt, A. Bertini, M. Jare, *Arch. Jut. Pharmacodyn.*, **229**, 327, (1977).
14. R. Tedeschi, E. Mucha, D. Tedeschi, *J. Pharmacol. Exp. Ter.*, **125**(1), 28 – 34 (1959).
15. H. Ullah, M. F. Khan, S. U. Jan, F. Hashmat, *Pak. J. Pharm. Sci.*, **29**(2), 381 – 387 (2016).

Поступила 02.02.18

THE INFLUENCE OF A NEW MEDICINAL PRODUCT BASED ON A COMPLEX OF LITHIUM CITRATE, POLYMETHYLSILOXANE AND ALUMINUM OXIDE ON THE ADAPTATION TO PHYSICAL LOADS, SOCIAL ADAPTATION, AND AGGRESSIVE BEHAVIOR OF ANIMALS

V. I. Konenkov¹, L. N. Rachkovskaya¹, A. Yu. Letyagin¹, N. I. Suslov²,
A. V. Shurlygina¹, M. V. Robinson¹, M. A. Korolev¹, A. A. Kotlyarova¹,
T. V. Popova¹, E. E. Rachkovskii¹, T. N. Povet'eva², N. V. Shilova²,
Yu. V. Nesterova², O. G. Afanas'eva², and P. V. Kul'pin²

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Timakova 2, Novosibirsk, 630060 Russia

² E. D. Goldberg Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Medical Research Center, Russian Academy of Sciences, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia

We present the results of an investigation of the specific activity of a medicinal product based on the complex of lithium citrate, polymethylsiloxane, and alumina (referred to below as Li-complex) according to its adaptogenic effect and its effect on aggressive behavior. It is established that the Li-complex more favorably (in comparison to lithium carbonate) influences the adaptation of animals to physical loads and social adaptation (on the average, by 35.9 and 12.1%, respectively, $p < 0.05$), has more pronounced antiaggressive effect (by 14.3%, $p < 0.05$), does not suppress the orientation-research behavior (inhibition by 105%, $p < 0.05$) in the case of lithium carbonate and by 0% in the case of Li-complex), and to a lesser extent aggravates consequences of the transferred acute immobilization stress (by 11.1%, $p < 0.05$). The proposed Li-complex is also superior to lithium carbonate in milder action and lower toxicity.

Keywords: lithium; Li-complex enterosorbent; depression; aggression; zoosocial behavior; stress; physical working capacity; mice; CBA/CaLac line.