

Нейробиологическая роль солей лития

© И.В. ГОГОЛЕВА¹, О.А. ГРОМОВА², И.Ю. ТОРШИН², Т.Р. ГРИШИНА¹, А.В. ПРОНИН¹

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

²Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме

Соли лития являются основой лечения биполярного расстройства более 50 лет, с 1970 г., когда FDA выдало официальное разрешение для лечения данной патологии. Хорошо изучены различные молекулярные механизмы действия лития в первую очередь ингибирование ферментов киназы-гликоген-синтетазы-3β и инозитолмонофосфатазы, с последующей активацией каскадов клеточных реакций, включающих индукцию мозгового нейротрофического фактора, антиапоптотических белков, подавление кальцийзависимой активации апоптоза. Исследования последнего десятилетия сосредоточены на влиянии лития на регуляцию аутофагии, процессы накопления в нейронах патологических белков таких как бета-амилоида и тау-протеина. Также предполагается, что литий вызывает удлинение теломер и увеличивает активность теломеразы. Клинические исследования лития посвящены возможностям его использования для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний в первую очередь болезни Альцгеймера, причем возрастающее значение уделяется использованию микродоз лития. Отдельной научной проблемой является поиск безопасных и эффективных солей лития, в том числе используя хемореактомный анализ.

Ключевые слова: литиевая терапия, аутофагия, теломеразы, хемоинформатика, нейроцитология, токсикология, нейропротекция, болезнь Альцгеймера.

Информация об авторах:

Гоголева И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2178-8285>

Громова О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Торшин И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Гришина Т.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>

Пронин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9617-4245>

Автор, ответственный за переписку: Гоголева И.В. — e-mail: irinagogoleva1983@gmail.com

Как цитировать:

Гоголева И.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Пронин А.В. Нейробиологическая роль солей лития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(11):17–23. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211117>

A systematic analysis of neurobiological roles of lithium

© I.V. GOGOLEVA¹, O.A. GROMOVA², I.Y. TORSHIN², T.R. GRISHINA¹, A.V. PRONIN¹

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

²Federal Research Center «Computer Science and Control», Moscow, Russia

Abstract

Lithium salts have been the mainstay of treatment for bipolar disorder for more than 50 years, since the FDA approved the treatment in 1970. Molecular mechanisms of lithium's action include inhibition of glycogen synthase kinase 3 beta and inositol monophosphatase, resulting in induction of brain-derived neurotrophic factor, antiapoptotic proteins, deprivation of calcium-induced apoptosis. Recent findings suggest autophagy regulation as a possible mechanism of lithium neuroprotective action. Moreover, lithium treatment has been reported to decrease accumulation of various pathological proteins including phosphorylated tau and amyloid-B. Also, telomeres length and telomerase activity are suggested to be upregulated by lithium. Clinical applications of lithium treatment include various neurodegenerative diseases, primarily Alzheimer disease, with increasing importance given to the use of lithium microdoses. Chemoreactome screening is used to find more safe and effective lithium compounds.

Keywords: lithium therapy, autophagy, telomerase, chemoinformatics, neurocytology, toxicology, neuroprotection, Alzheimer's disease.

Information about the authors:

Gogoleva I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2178-8285>

Gromova O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Torshin I.Y. — <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Grishina T.R. — <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>

Pronin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9617-4245>

Corresponding author: Gogoleva I.V. — e-mail: irinagogoleva1983@gmail.com

To cite this article:

Gogoleva IV, Gromova OA, Torshin IY, Grishina TR, Pronin AV. A systematic analysis of neurobiological roles of lithium. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(11):17–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211117>

История использования лития

Литий впервые был использован в качестве лекарственного средства в 1860 г. А. Garrod, который применил его для лечения подагры [1]. Первое терапевтическое использование лития при психических заболеваниях относится к 1871 г., когда W. Hammond стал использовать бромид лития у пациентов с манией [2]. В конце 1890-х годов карбонат лития был использован у 35 пациентов с меланхолической депрессией [3]. В 1949 г. австралийский психиатр J. Cade [4], считая избыток мочевой кислоты основной причиной маниакального расстройства, применил карбонат лития у 10 пациентов с маниакальным синдромом. J. Cade отмечал положительный эффект лечения у некоторых пациентов, что даже позволяло выписать их из госпиталей. Ввиду того, что в 1949 г. FDA запретило использование хлорида лития в качестве заменителя поваренной соли из-за его высокой токсичности, вплоть до летальных исходов, дальнейшее исследование лития было приостановлено. Лишь в 1951 г. в Австралии продолжились исследования карбоната лития при маниакально-депрессивном психозе [5]. Итогом многочисленных исследований стало официальное разрешение, выданное со стороны FDA в 1970 г., для применения лития при биполярном расстройстве [3]. Следует отметить, что преимущественное использование лития в виде соли угольной кислоты связано с тем, что именно карбонат лития использовался J. Cade в его пионерском исследовании.

На сегодняшний день существует более 10 различных соединений лития, которые могут использоваться при психической патологии. Большая часть из них разрешена FDA к применению при биполярном аффективном расстройстве. Цитрат лития был разрешен FDA к использованию начиная с конца 1970-х годов [6]. Значимых различий в фармакокинетическом профиле, по сравнению с карбонатом лития, не отмечено. Хлорид лития также официально разрешен FDA, однако крайне редко используется при лечении биполярного аффективного расстройства [7]. Наибольшее значение хлорид лития имеет в экспериментальной и молекулярной фармакологии в первую очередь благодаря легкости дозирования при интраперитонеальном введении. Аспартат лития официально не разрешен к применению при биполярном аффективном расстройстве. Были проведены 2 исследования возможности его применения при алкогольной и наркотической зависимости [8, 9]. Сравнительных исследований фармакокинетики карбоната и аспартата лития не проводилось. Сульфат лития также является официально разрешенным соединением лития при биполярном аффективном расстройстве. Исследования G. Petersson [10] не выявили значимых различий фармакокинетики между сульфатом и карбонатом лития. Оксидбутират лития был использован в экспериментальном исследовании Б.И. Любимова и соавт. [11], однако четких данных о преимуществах перед карбонатом лития выявлено не было. Комнат лития был исследован в культуре клеток зернистых нейронов мозжечка А.Я. Шурыгиным и соавт. [12].

Установлено его антиоксидантное и нейропротективное действие. В 2014 г. A. Smith и соавт. [13] опубликовали сравнительное исследование лактата, салицилата и карбоната лития. Была установлена меньшая биодоступность указанных соединений при меньших пиковых концентрациях и более длительном плато, что, как было установлено ранее исследованием S. Lippman и соавт. [14], может снижать токсическое действие лития. В то же время исследования K. Chokhawala и соавт. [15] и C. Couffignal и соавт. [16] показывают, что указанный эффект достигается путем использования форм с длительным высвобождением. Оротат лития является соединением лития с полувекковой историей. В 1970 г. H. Nieper и соавт. [17] представили результаты исследования, в котором показали возможность использования оротата лития при лечении маниакального расстройства. Работы M. Kling и соавт. [18] и D. Smith и соавт. [19] продемонстрировали крайне противоречивые результаты: с одной стороны, оротат лития накапливается в головном мозге существенно в большей концентрации в сравнении с карбонатом лития [18], с другой стороны — оротат лития обладает большей нефротоксичностью [19].

Соли лития являются терапией первой линии при биполярном расстройстве. Терапевтический уровень лития в крови составляет от 0,4 до 1,0 мЭкв/л, что требует назначения высоких доз препарата — от 1 до 3 г/сут [20]. Такие дозы повышают вероятность развития нежелательных эффектов во время терапии (поражение почек, щитовидной железы). В то же время антисуицидальные свойства лития наблюдаются при применении существенно меньших доз солей лития [21].

Многочисленные исследования последних лет убедительно говорят о возможностях применения лития не только в психиатрической практике, но и в неврологии, в первую очередь для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний и, возможно, сосудистой патологии головного мозга, что обусловлено разнообразными эффектами лития в отношении сигнальных клеточных путей. Первое исследование, положившее начало исследованиям нейрофармакологии лития, относится к 1996 г. В своей классической работе P. Klein и D. Melton [22] на эмбрионах шпорцевых лягушек предположили, что механизм действия лития связан с ингибированием киназы гликогенсинтетазы 3β (GSK- 3β). Большое количество последующих исследований выявило множество эффектов лития в отношении сигнальных клеточных путей, про- и антиапоптотических белков, влияющих на нейропластичность и механизмы нейрорегенерации [23–28]. Молекулярные исследования в последнее время фокусируются, прежде всего, на возможности лития влиять на накопление в клетке различных патологических белков, регулировать аутофагию, влиять на теломеры и активность теломераз.

Клинические исследования лития последнего десятилетия посвящены возможности профилактики и лечения болезни Альцгеймера, в меньшей степени других нейродегенеративных заболеваний — болезни Гентингтона и боко-

вого амиотрофического склероза. Кроме того, исследуется взаимосвязь достаточного содержания лития в воде и пище с возможностью развития нейродегенеративной патологии. Ряд исследований посвящен влиянию микродоз лития на процессы нейродегенерации.

Литий и аутофагия

Аутофагия — процесс жизнедеятельности клетки, с помощью которого цитоплазматические и субклеточные органеллы доставляются в лизосомы для разрушения и рециркуляции [29, 30]. Процесс аутофагии индуцируется стрессовыми условиями, такими как отсутствие факторов роста, низким уровнем кислорода и нутриентов в клетке [31, 32]. Доказана нейропротективная роль аутофагии для структур головного мозга, что достигается путем элиминации дефектных белков и органелл, предотвращением аккумуляции белковых агрегатов и поддержанием нейропластичности [33]. Влияние лития на аутофагию подтверждено несколькими исследованиями. Так, L. Ноу и соавт. в своей работе [34] показали, что литий (хлорид лития — 10 мМ/л) предупреждает развитие апоптоза в культуре клеток SH-SY5Y путем активации аутофагии. Исследование Н. Kazemi и соавт. [35] игольчатой миографии также представило доказательства влияния лития на аутофагию: в культуре стромальных стволовых клеток костного мозга отмечено значимое увеличение выживаемости клеток в условиях депривации сывороточной среды, причем основную роль играла индукция аутофагии (путем снижения Р62 и увеличения LC3II). Следует отметить, что максимальный эффект достигался при средних концентрациях хлорида лития (5 мМ/л, разброс концентраций в исследовании от 0 до 20 мМ/л).

Экспериментальные работы последнего десятилетия в первую очередь посвящены влиянию лития на процессы формирования и аккумуляции в клетках патологических белков, играющих ключевую роль при нейродегенеративной патологии. Так, исследование А. Gomez-Ramos и соавт. [36] продемонстрировало, что применение лития в культуре клеток *Spodoptera frugiperda* предотвращает формирование полимерных филаментных структур из измененных тау-белков, являющихся основой патогенеза болезни Альцгеймера. Х. Sun и соавт. [37] изучали эффект применения лития в разных концентрациях на секрецию бета-амилоида в культуре COS7. Литий вызывал дозозависимое уменьшение секреции бета-амилоида, что также изменяло активность GSK-3 β [37]. G. De Ferrari и соавт. [38] изучали нейропротективное действие лития в ответ на внутриклеточное накопление бета-амилоида. Ингибирование литием активности GSK-3 β предотвращало развитие нейротоксичного эффекта бета-амилоида в постмитотических нейронах. Аналогичные данные получены в работе А. Rametti и соавт. [39]: литий в культуре кортикальных нейронов снижал уровень тау-протеина и его мРНК. Кроме того, показано, что применение лития уменьшает фосфорилирование тау-протеина, что приводит к его более быстрой элиминации [40].

Помимо экспериментов *in vitro*, проведено большое количество исследований влияния лития на животных с различными моделями болезни Альцгеймера. Так, у мышей, перенесших травматическое повреждение головного мозга, литий предотвращал формирование бета-амилоида из APP (белка-предшественника амилоида) путем снижения активности β -секретазы-1 (BACE-1) в головном мозге [41]. Дру-

гой механизм прямого влияния лития на продукцию бета-амилоида через регуляцию активности GSK3-бета выявлен у дрозофил с моделью болезни Альцгеймера [42, 43]. L. Trujillo-Estrada и соавт. [44] показали, что применение лития в течение 71 дня в дозе 1,2 г/кг у трансгенных мышей линии PS1xAPP предотвращает снижение памяти, уменьшает токсичность бляшек бета-амилоида и интенсивность тау-фосфорилирования. Y. Pan и соавт. [45] продемонстрировали, что применение лития в течение 21 дня в дозе 300 мг/кг/сут у трансгенных мышей линии APP/PS1 приводило к увеличению клиренса бета-амилоида на 31%. В работе M. Liu и соавт. [46] показано предотвращение развития нарушений памяти у трансгенных мышей линии APP/PS1 и уменьшение уровня бета-амилоида и гиперфосфорилированного тау-протеина при применении хлорида лития в дозе от 5 до 17,5 мг/кг/сут в течение 2 мес.

Проведено несколько экспериментальных исследований, изучавших терапевтические возможности микродоз лития в отношении нейродегенеративной патологии. Так, M. Pouladi и соавт. [47] продемонстрировали эффект литий-содержащего вещества NP03 при трансмукозном применении в течение 10 мес у мышей с моделью болезни Гентингтона. В работе E. Wilson и соавт. [48] также была продемонстрирована эффективность NP03 в течение 3 мес у трансгенных крыс в отношении как ранних, так и поздних стадий болезни Альцгеймера. M. Nunes и соавт. [49] показали эффективность применения карбоната лития в отношении развития болезни Альцгеймера у трансгенных мышей. В группах, получавших литий в течение 8 или 16 мес, не было отмечено нарушений памяти, выявлено меньшее количество сенильных бляшек в сравнении с контролем, а также отсутствие гибели нейронов в коре и гиппокампе.

Влияние лития на теломеры

Теломеры являются нуклеопротеиновыми структурами на концах хромосом, состоящими из некодирующих гексамерных повторов TTAGGG в сочетании с несколькими специфическими белками. Экспрессия и активность теломеразы ограничена у большинства типов клеток, таким образом, длина теломер закономерно уменьшается на протяжении жизни клетки до достижения критического значения, запускающего соответствующие сигнальные пути [50].

В ряде исследований было выявлено, что длина теломер уменьшена при биполярном расстройстве [51, 52]. В метаанализе от 2014 г., включившем 570 пациентов с биполярным аффективным расстройством и 551 человека из группы контроля, было показано, что длина теломер существенно меньше у пациентов с биполярным аффективным расстройством по сравнению с контролем вне зависимости от фазы заболевания и метода измерения длины теломер [52]. В нескольких клинических исследованиях было продемонстрировано, что литий может ослаблять процессы укорочения теломер и, возможно, вызывает их удлинение. Первые данные были получены L. Martinsson и соавт. [53]. Было выявлено, что у пациентов с биполярным аффективным расстройством, получавших препараты лития, длина теломер была на 35% больше по сравнению с контролем. Более того, длина теломер положительно коррелировала с продолжительностью терапии литием. Впоследствии схожие данные были получены и другими исследователями [54]. Перспективное исследование R. Köse Çinar [55], изучавшее влияние лития на длину теломер, показало, что пациенты с маниакальной формой биполярного аффек-

тивного расстройства имели значимо меньшую длину теломер по сравнению с контролем; при этом длина теломер существенно увеличивалась во время ремиссии и после терапии литием. В одном из исследований было выявлено, что 6-недельная терапия литием приводит к увеличению экспрессии теломеразы в гиппокампе крыс с экспериментальной депрессией [56]. Другое исследование показало, что уровень экспрессии теломеразы был значимо выше у пациентов с биполярным аффективным расстройством, получавших литий; также была выявлена положительная корреляция между уровнем экспрессии теломеразы и продолжительностью терапии литием [57]. Предположительно, увеличение уровня BDNF, наблюдающееся при терапии литием, через MAPK/PI3K сигнальный путь индуцирует экспрессию с-Мус, который в свою очередь приводит к усилению экспрессии теломеразы [58].

Литий и нейродегенеративные заболевания

В 2006 г. Т. Тагао и соавт. [59] провели исследование, в котором оценивали показатели Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) у пациентов, получавших и получающих терапию литием по поводу биполярного расстройства, и группы контроля. Было показано, что пациенты, получающие терапию литием, имели в катанезе более высокие показатели MMSE (27,5 против 25,8). Однако малый размер (110 пациентов) выборки не позволил сделать какие-либо определенные выводы. Р. Nunes и соавт. [60] оценили распространенность болезни Альцгеймера у пациентов с биполярным расстройством, получавших терапию литием (1-я группа, $n=66$), и пациентов, страдающих биполярным расстройством, но получавших терапию иными препаратами (2-я группа, $n=48$). В результате в 1-й группе болезнь Альцгеймера была диагностирована в 5% случаев, во 2-й — в 33%. В 2009 г. Н. Hampel и соавт. [61] представили данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования лития при болезни Альцгеймера. Литий применялся в течение короткого (10 нед) срока у пациентов с болезнью Альцгеймера с достижением стандартной терапевтической концентрации (0,5—0,8 мЭкв/л). Оценивались показатели MMSE, а также биомаркеры, такие как активность GSK-3B, уровень тау-белка в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и бета-амилоида в плазме. Применение лития не привело к каким-либо изменениям, однако это могло быть связано с коротким сроком наблюдения. L. Kessing и соавт. [62] в Дании было проведено эпидемиологическое исследование, включившее 4856 пациентов с биполярным расстройством. Пациенты получали литий или иные препараты (антидепрессанты, противоэпилептические препараты (ПЭП), антипсихотические средства). При катанестическом наблюдении развитие деменции отмечено у 216 пациентов из разных групп. Следует отметить, что пациенты, получавшие литий, имели достоверно меньший риск развития деменции. T. Gerhard и соавт. [63] на основании ретроспективного популяционного когортного исследования, проведенного в США, продемонстрировали, что применение лития при биполярном расстройстве длительностью не менее 300 дней достоверно снижало риск развития деменции. Следует отметить, что более короткие сроки использования лития, а также применение ПЭП не оказывали влияния на развитие деменции.

Серьезное клиническое исследование эффективности лития в отношении развития деменции проведено O. Foglenza и соавт. [64]. Шестьдесят один пациент с умеренными

амнестическими когнитивными нарушениями был включен в двойное плацебо-контролируемое исследование. Пациенты основной группы получали литий с достижением концентрации 0,25—0,5 мЭкв/л. Когнитивные функции изучались на протяжении 2 лет, также исследовался уровень бета-амилоида через 12, 24, 36 мес с начала исследования. Было показано, что у пациентов основной группы состояние когнитивных функций на протяжении исследования оставалось стабильным, в то время как у пациентов группы сравнения отмечалось развитие деменции. Кроме того, пациенты группы сравнения отличались также прогрессирующим увеличением уровня бета-амилоида в ЦСЖ.

Первое клиническое исследование влияния малых доз лития при болезни Альцгеймера было проведено M. Nunes и соавт. в 2013 г. [65]. Было рандомизировано 113 пациентов с болезнью Альцгеймера. Пациенты основной группы ($n=58$) получали литий в дозе 300 мкг/сут в течение 15 мес, пациенты группы контроля ($n=55$) — плацебо. Начиная с 3 мес от начала приема отмечалась разница в показателях MMSE между основной группой и плацебо: в основной группе показатели MMSE оставались стабильными. E. Г. Пепеляевым и соавт. [66] изучено влияние микродоз аскорбата лития (780 мкг/сут в течение 2 мес) у пациентов среднего возраста на когнитивные функции и выраженность депрессивного состояния. Было выявлено, что применение микродоз аскорбата лития приводит к регрессу проявлений субдепрессии, что проявлялось снижением показателей шкалы депрессии Бека с 10,3 до 8,4 балла, а также к улучшению когнитивных функций, что выражалось в увеличении показателей MMSE с 26 до 26,8 балла и зрительно-пространственного гнозиса с 7,3 до 8,1 балла.

Проведено несколько исследований влияния уровня лития в питьевой воде на вероятность развития деменции и характер течения болезни Альцгеймера. Так, L. Kessing и соавт. [67] в 2017 г. опубликовали результаты популяционного исследования, проведенного в Дании в 1995—2013 гг. Общее число включенных в исследование — 807 653 человека, из них 73 731 — пациенты с болезнью Альцгеймера. Оценивался уровень лития в питьевой воде из 151 объекта водоснабжения, что составляет около 42% таких объектов в Дании. При проведении статистического анализа было выявлено, что уровень лития в питьевой воде >15 мкг/л значимо коррелировал с более низким риском развития деменции (IRR, 0,83; 95% ДИ 0,81—0,85; $p < 0,001$), и, наоборот, при содержании лития <5 мкг/л вероятность развития деменции была статистически выше (IRR, 1,22; 95% ДИ 1,19—1,25; $p < 0,001$). V. Fajardo и соавт. [68] оценивали влияние уровня лития в питьевой воде на смертность у пациентов с болезнью Альцгеймера. Исследовались пробы воды в 234 из 254 муниципалитетов штата Техас (США), а также уровень смертности от болезни Альцгеймера в данных населенных пунктах. Было установлено, что смертность при болезни Альцгеймера отрицательно коррелирует с уровнем лития в питьевой воде: чем меньше лития содержалось в питьевой воде, тем выше была смертность от болезни Альцгеймера ($p=0,01$, $r=-0,20$).

Следует отметить, что содержание лития в питьевой воде также коррелирует с распространенностью психических заболеваний и асоциальных форм поведения. Так, G. Schrauzer и соавт. [69] еще в 1990 г. установили, что существует отрицательная корреляционная связь между уровнем лития в питьевой воде и частотой суицидов, преступлений, связанных с насилием, и пристрастия к наркотикам.

Ф. Barjasteh-Askari и соавт. [70] в метаанализе, включившем 13 экологических исследований в 939 различных регионах и суммарную популяцию в 3 740 113 человек, продемонстрировали, что уровень лития в питьевой воде негативно коррелирует с частотой суицидов (OR=0,63; 95% ДИ 0,47—0,83; p -value<0,01).

Пищевые соли, перспективные для коррекции недостаточной обеспеченности литием

Актуален поиск анионов для синтеза солей лития, которые бы способствовали максимизации поступления ионов лития внутрь нейронов, характеризовались бы наиболее подходящим спектром фармакологических активностей и не проявляли токсических эффектов даже при условии длительного применения. Следует отметить, что во всех исследованиях, проводимых ранее, соединения лития использовались эмпирически, без возможности предварительного моделирования их фармакокинетики и фармакодинамики.

В 2016 г. И.Ю. Торшиным и соавт. [71] проведено исследование органических солей лития с использованием хемореактомного метода. Хемореактомный подход к анализу проблемы «структура—свойство» молекул — новейшее направление приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. На основе определенных алгоритмов была проведена оценка более 350 фармакологических свойств солей лития (токсичность, фармакокинетика, фармакодинамика и др.). Список исследуемых солей лития (водорастворимые органические соединения лития с молекулярной массой <300 Да) со структурными формулами был загружен из базы данных PUBCHEM (1245 соединений). На первом этапе было отобрано 38 минимально токсичных солей лития (LD50>1000 мг/кг), на втором — 11 солей лития с максимальной биодоступностью (>20%): аскорбат, никотинат, оксibuтират, оротат, цитрат, глюконат, коменат, пироглутамат, глицинат, аспарагинат, лактат лития. На третьем этапе были оценены различные биологические и фармакологические эффекты отобранных солей лития и проведен анализ возможных взаимодействий иона лития с белками протеома человека. В целом хемореактомный анализ показал, что для дальнейших исследований перспективно использовать именно аскорбат лития: выявлена его большая аффинность к дофаминовым, серотониновым, бензодиазепиновым, аднергическим рецепторам в сравнении с другими анионами (никотинат, оксibuтират, коменат), что позволяет модулировать активность данных рецепторов и обеспечивать более интенсивный вход лития в клетку.

Следует отметить, что ранее проведенное А.В. Прониным и соавт. исследование [72] выявило особенности фармакокинетики аскорбата лития: наличие продолжительно плато сывороточной концентрации, предположительно

за счет высвобождения из органов-депо (селезенка, надпочечники, бедренная кость, аорта). Кроме того, отмечено преимущественное накопление аскорбата лития в лобных долях головного мозга. Ранее проведенные исследования фармакодинамики аскорбата лития выявили его крайне низкую острую и хроническую токсичность даже при применении дозы 3000 мг/кг. На основании вышеприведенных данных можно сделать предположение о безопасности применения аскорбата лития, без опасения получить негативные эффекты, вызванные передозировкой или побочным действием исследуемой субстанции. К.В. Остренко и соавт. [73] проведено исследование аскорбата лития у крыс на модели алкогольной интоксикации: применение аскорбата лития уменьшало ишемическое повреждение нейронов и способствовало поддержанию нормального состояния миелиновой оболочки их аксонов, что приводило к купированию абстинентного синдрома, блокировало возникновение судорог и улучшало выживаемость животных.

Заключение

В последнее десятилетие в экспериментальных исследованиях было показано положительное влияние лития на процессы регуляции аутофагии, торможения накопления в клетках мозга бета-амилоида, тау-протеина и др. Токсические свойства повсеместно используемого карбоната лития обуславливают поиск новых солей для литиевой терапии. Как показали результаты систематизации и анализа данных литературы, аскорбат лития представляет собой высокоусвояемую и низкотоксичную органическую соль лития. Нейроцитологическое исследование на зернистых нейронах мозжечка в культуре с использованием модели глутаматного стресса продемонстрировало, что аскорбат лития более эффективен для поддержки выживания нейронов (+11%), чем хлорид или карбонат лития. Оценки биораспределения лития показали, что при приеме аскорбата лития ионы лития накапливаются преимущественно в головном мозге. Аскорбат лития характеризуется крайне низкой острой и хронической токсичностью. В моделях болезни Альцгеймера, ишемического повреждения мозга у животных установлена эффективность применения хлорида лития и органических солей лития (цитрат, оротат, коменат, аспарагинат, аскорбат) для замедления нейродегенеративных процессов. Эпидемиологические исследования установили связь недостаточной обеспеченности литием с возникновением психических расстройств, нейродегенеративных заболеваний, а также риском ускоренного старения мозга.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. *The British and Foreign Medico-Chirurgical Review*. 1860;5(50):419-435.
- Hammond WA. *A treatise on diseases of the nervous system*. New York: Appleton; 1871. <https://doi.org/10.1017/s0368315x00003650>
- Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disorders*. 2009;11(2):4-9. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00706.x>
- Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia*. 1949;2(10):349-352. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.1999.06241.x>

5. Noack CH, Trautner EM. The lithium treatment of maniacal psychosis. *Medical Journal of Australia*. 1951;2(7):219-222. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1951.tb68249.x>
6. Fyro B. Litarex (Dumex) — A new lithium preparation. *Lakartidningen*. 1975;72(51):5079.
7. Morrison JM, Pritchard HD, Braude MC, et al. Plasma and brain lithium levels after lithium carbonate and lithium chloride administration by different routes in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 2016;137(3):889-892. <https://doi.org/10.3181/00379727-137-35687>
8. Olbrich R, Watzl H, Volter M, et al. Lithium in the treatment of chronic alcoholic patients with brain damage — A controlled study. *Der Nervenarzt*. 1991;62(3):182-186.
9. Dunderer M. Lithium aspartate in drug dependence. *Fortschritte der Medizin*. 1982;100(33):1500-1502.
10. Persson G. Comparison of plasma lithium levels and their interindividual variations with coated lithium carbonate tablets and a medium slow-release lithium sulphate preparation (Lithionit Duretter). *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1977;55(2):147-152. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00151.x>
11. Любимов Б.И., Толмачева Н.С., Островская Р.У. Экспериментальное изучение нейротропной активности лития оксибутирата. *Фармакология и токсикология*. 1980;(Вып. 3):273-277.
Lyubimov BI, Tolmacheva NS, Ostrovskaya RU. Experimental study of the neurotropic activity of lithium oxybutyrate. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1980;(Вып. 3):273-277. (In Russ.).
12. Шурыгин А.Я., Кравцов А.А., Немчинова Е.А. и др. Изучение антиоксидантных и нейропротекторных свойств литиевой соли коеновой кислоты. Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. *Естество. Науки*. 2012;3:77-79.
Shurygin AY, Kravcov AA, Nemchinova EA, et al. Studying of the antioxidant and neuroprotective properties of lithium salt of the coenic acid. *Izv. vuzov. Sev.-Kavk. region. Estestv. Nauki*. 2012;3:77-79. (In Russ.).
13. Smith AJ, Kim S-H, Tan J, et al. Plasma and brain pharmacokinetics of previously unexplored lithium salts. *RSC Advances*. 2014;4(24):12362-12365. <https://doi.org/10.1039/C3RA46962J>
14. Lippmann S, Evans R. A comparison of three types of lithium release preparations. *Hospital & Community Psychiatry*. 1983;34(2):113-114. <https://doi.org/10.1176/ps.34.2.113>
15. Chokhawala K, Lee S, Saadabadi A. *Lithium*. In StatPearls Internet. StatPearls Publishing. 2020.
16. Couffignal C, Chevillard L, Balkhi S, et al. The pharmacokinetics of lithium. In: *The science and practice of lithium therapy*. Springer. 2016. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45923-3_2
17. Nieper H-A. Recalcification of bone metastases by calcium diorotate. *Agresologie: revue internationale de physio-biologie et de pharmacologie appliquees aux effets de l'agression*. 1970;11(6):495-500.
18. Kling MA, Manowitz P, Pollack IW. Rat brain and serum lithium concentrations after acute injections of lithium carbonate and orotate. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1978;30(6):368-370. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1978.tb13258.x>
19. Smith DF, Schou M. Kidney function and lithium concentrations of rats given an injection of lithium orotate or lithium carbonate. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1979;31(3):161-163. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1979.tb13461.x>
20. Харкевич Д.А. *Фармакология*: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
Harkevich DA. *Pharmacology*: textbook. М.: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.).
21. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, et al. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence—a narrative review. *Int J Bipolar Disord*. 2015;3(1):32. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0032-2>
22. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(16):8455-8459. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.16.8455>
23. Damri O, Sade Y, Tokar L, et al. Molecular effects of lithium are partially mimicked by inositol-monophosphatase (IMPA)1 knockout mice in a brain region-dependent manner. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(3):425-434. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.012>
24. Hallcher LM, Sherman WR. The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J Biol Chem*. 1980;255:10896-10901.
25. Ma J, Zhang GY. Lithium reduced N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fyn mediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 2003;348(3):185-189. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00784-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00784-5)
26. Aubry JM, Schwald M, Ballmann E, et al. Early effects of mood stabilizers on the Akt/GSK-3beta signaling pathway and on cell survival and proliferation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(3):419-429. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1551-2>
27. Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *J Biol Chem*. 1999;274(10):6039-6042. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.10.6039>
28. Hiroi T, Wei H, Hough C, et al. Protracted lithium treatment protects against the ER stress elicited by thapsigargin in rat PC12 cells: roles of intracellular calcium, GRP78 and Bcl-2. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(2):102-111. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500296>
29. Farre JC, Subramani S. Peroxisome turnover by micropexophagy: an autophagy-related process. *Trends Cell Biol*. 2004;14:515-523. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2004.07.014>
30. Uttenweiler A, Mayer A. Microautophagy in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Methods Mol Biol*. 2008;445:245-259. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-157-4_16
31. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*. 2004;6:463-477. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(04\)00099-1](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(04)00099-1)
32. Wang QJ, Ding Y, Kohtz DS, et al. Induction of autophagy in axonal dystrophy and degeneration. *J Neurosci*. 2006;26:8057-8068. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2261-06.2006>
33. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008;132:27-42. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.018>
34. Hou L, Xiong N, Liu L, et al. Lithium protects dopaminergic cells from rotenone toxicity via autophagy enhancement. *BMC Neurosci*. 2015;16:82. <https://doi.org/10.1186/s12868-015-0222-y>
35. Kazemi H, Noori-Zadeh A, Darabi S, et al. Lithium prevents cell apoptosis through autophagy induction. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(4):234-239. https://doi.org/10.4149/BLL_2018_044
36. Gomez-Ramos A, Abad X, Fanarraga ML, et al. Expression of an altered form of tau in Sf9 insect cells results in the assembly of polymers resembling Alzheimer's paired helical filaments. *Brain Res*. 2004;1007:57-64. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.01.071>
37. Sun X, Sato S, Murayama O, et al. Lithium inhibits amyloid secretion in COS7 cells transfected with amyloid precursor protein C100. *Neurosci Lett*. 2002;321:61-64. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)02583-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)02583-6)
38. De Ferrari GV, Chacon MA, Barria MI, et al. Activation of Wnt signaling rescues neurodegeneration and behavioral impairments induced by beta-amyloid fibrils. *Mol Psychiatry*. 2003;8:195-208. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001208>
39. Rametti A, Esclaire F, Yardin C, et al. Lithium down-regulates tau in cultured cortical neurons: A possible mechanism of neuroprotection. *Neurosci Lett*. 2008;434:93-98. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.01.034>
40. Rametti A, Esclaire F, Yardin C, et al. Linking alterations in tau phosphorylation and cleavage during neuronal apoptosis. *J Biol Chem*. 2004;279:54518-54528. <https://doi.org/10.1074/jbc.M408186200>
41. Yu F, Zhang Y, Chuang DM. Lithium reduces BACE1 overexpression, beta amyloid accumulation, and spatial learning deficit in mice with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012;29:2342-2351. <https://doi.org/10.1089/neu.2012.2449>
42. Sofola O, Kerr F, Rogers I, et al. Inhibition of GSK-3 ameliorates Abeta pathology in an adult-onset *Drosophila* model of Alzheimer's disease. *PLoS Genet*. 2010;6:e1001087. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001087>
43. Mudher A, Shepherd D, Newman TA, et al. GSK-3beta inhibition reverses axonal transport defects and behavioural phenotypes in *Drosophila*. *Mol Psychiatry*. 2004;9:522-530. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001483>
44. Trujillo-Estrada L, Jimenez S, De Castro V, et al. In vivo modification of Abeta plaque toxicity as a novel neuroprotective lithium-mediated therapy for Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol Commun*. 2013;1:73. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-73>

45. Pan Y, Short JL, Newman SA, et al. Cognitive benefits of lithium chloride in APP/PS1 mice are associated with enhanced brain clearance of beta-amyloid. *Brain Behav Immun*. 2018;70:36. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.007>
46. Liu M, Qian T, Zhou W, et al. Beneficial effects of low-dose lithium on cognitive ability and pathological alteration of Alzheimer's disease transgenic mice model. *Neuroreport*. 2020;31:943-951. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001499>
47. Pouladi MA, Brillaud E, Xie Y, et al. NP03, a novel low-dose lithium formulation, is neuroprotective in the YAC128 mouse model of Huntington disease. *Neurobiol Dis*. 2012;48:282-289. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.06.026>
48. Wilson EN, Do Carmo S, Welikovich LA, et al. NP03, a microdose lithium formulation, blunts early amyloid post-plaque neuropathology in McGill-R-Thy1-APP Alzheimer-like transgenic rats. *J Alzheimer's Dis*. 2020;73:723-739. <https://doi.org/10.3233/JAD-190862>
49. Nunes MA, Schowe NM, Monteiro-Silva KC, et al. Chronic microdose lithium treatment prevented memory loss and neurohistopathological changes in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 2015;10:e0142267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142267>
50. Vasconcelos-Moreno MP, Fries GR, Gubert C, et al. Telomere Length, Oxidative Stress, Inflammation and BDNF Levels in Siblings of Patients with Bipolar Disorder: Implications for Accelerated Cellular Aging. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(6):445-454. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx001>
51. Barbé-Tuana FM, Parisi MM, Panizzutti BS, et al. Shortened telomere length in bipolar disorder: a comparison of the early and late stages of disease. *Braz J Psychiatry*. 2016;38(4):281-286. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2016-1910>
52. Huang YC, Wang LJ, Tseng PT, et al. Leukocyte telomere length in patients with bipolar disorder: An updated meta-analysis and subgroup analysis by mood status. *Psychiatry Res*. 2018;270:41-49. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.09.035>
53. Martinsson L, Wei Y, Xu D, et al. Long term lithium treatment in bipolar disorder is associated with longer leukocyte telomeres. *Transl Psychiatry*. 2013;3(5):e261. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.37>
54. Pisanu C, Congiu D, Manchia M, et al. Differences in telomere length between patients with bipolar disorder and controls are influenced by lithium treatment. *Pharmacogenomics*. 2020;21(8):533-540. <https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0028>
55. Köse Çınar R. Telomere length and hTERT in mania and subsequent remission. *Braz J Psychiatry*. 2018;40(1):19-25. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2216>
56. Wei YB, Backlund L, Wegener G, et al. Telomerase dysregulation in the hippocampus of a rat model of depression: normalization by lithium. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(7):pyv002. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv002>
57. Lundberg M, Biernacka JM, Lavebratt C, et al. Expression of telomerase reverse transcriptase positively correlates with duration of lithium treatment in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2020;286:112865. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112865>
58. Niu C, Yip HK. Neuroprotective signaling mechanisms of telomerase are regulated by brain-derived neurotrophic factor in rat spinal cord motor neurons. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(7):634-652. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318222b97b>
59. Terao T, Nakano H, Inoue Y, et al. Lithium and dementia: A preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30:1125-1128. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.04.020>
60. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for AD in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2007;190:359-360. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.029868>
61. Hampel H, Ewers M, Berger K, et al. Lithium trial in Alzheimer's disease: A randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:922-931.
62. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord*. 2010;12:87-94. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00788.x>
63. Gerhard T, Devanand DP, Huang C, et al. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: Population-based cohort study. *Br J Psychiatry*. 2015;207:46-51. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.154047>
64. Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, et al. Clinical and biological effects of long-term lithium treatment in older adults with amnesic mild cognitive impairment: Randomised clinical trial. *Br J Psychiatry*. 2019;215:668-674. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.76>
65. Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10:104-107. <https://doi.org/10.2174/1567205011310010014>
66. Пепеляев Е.Г., Громова О.А., Семенов В.А., Янко Е.В. Взаимосвязь развития когнитивных нарушений с уровнем лития в организме у лиц среднего возраста. *Клиническая неврология*. 2019;1:30-33. Пепеляев EG, Громова OA, Semenov VA, Yanko EV. Interrelation of development of cognitive disturbances with lithium level in an organism at middle-aged persons. *Klinicheskaya Nevrologiya*. 2019;1:30-33. (In Russ.).
67. Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, et al. Association of Lithium in Drinking Water With the Incidence of Dementia. *JAMA Psychiatry*. 2017;74:1005-1010. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2362>
68. Fajardo VA, Fajardo VA, LeBlanc PJ, et al. Examining the Relationship between Trace Lithium in Drinking Water and the Rising Rates of Age-Adjusted AD Mortality in Texas. *J Alzheimer's Dis*. 2018;61:425-434. <https://doi.org/10.3233/JAD-170744>
69. Schrauzer GN, Shrestha KP. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *Biol Trace Elem Res*. 1990;25(2):105-113. <https://doi.org/10.1007/BF02990271>
70. Barjasteh-Askari F, Davoudi M, Amini H, et al. Relationship between suicide mortality and lithium in drinking water: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;264:234-241. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.027>
71. Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Громова О.А. и др. Хемореактормое моделирование эффектов аскорбата, никотината, оксидбутирата, комената и карбоната лития. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;3:47-57. Torshin IYu, Sardaryan IS, Gromova OA, et al. Chemoreactome modeling the effects of anions of lithium salts ascorbate, nicotinate, hydroxybutyrate komekata and lithium carbonate. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2016;3:47-57. (In Russ.).
72. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Доклиническое изучение фармакокинетики аскорбата лития. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;2:18-25. Pronin AV, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Preclinical study the pharmacokinetics of lithium ascorbate. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2016;2:18-25. (In Russ.).
73. Остренко К.В., Громова О.А., Сардарян И.С. и др. Эффективность аскорбата лития на модели хронической алкогольной интоксикации. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016;4:31-41. Ostrenko KV, Gromova OA, Sardaryan IS, et al. The effectiveness of lithium ascorbate on chronic alcohol intoxication model. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2016;4:31-41. (In Russ.).

Поступила 06.06.2022

Received 06.06.2022

Принята к печати 11.07.2022

Accepted 11.07.2022