

ISSN 2077-8333 (print)  
ISSN 2311-4088 (online)

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния



2024 Том 16 №3

EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2024 Vol. 16 №3

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.196>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

# Систематический анализ биологии и фармакологии лития и токсикологическая оценка новых органических солей лития

И.Ю. Торшин<sup>1</sup>, О.А. Громова<sup>1</sup>, В.В. Расташанский<sup>2</sup>, А.А. Гаранин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119334, Россия)*

<sup>2</sup> *Общество с ограниченной ответственностью «Нормофарм» (ул. Нобеля (территория Инновационного центра Сколково), д. 5, Москва 121205, Россия)*

<sup>3</sup> *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Россия)*

**Для контактов:** Ольга Алексеевна Громова, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** систематизация научной информации по биомедицинским исследованиям микроэлемента лития за последние 70 лет, оценка токсических свойств аскорбата лития (LiAsc) как важной перспективной молекулы-кандидата.

**Материал и методы.** Анализ 49 959 публикаций по биомедицинским исследованиям лития, найденных в базе данных PubMed/MEDLINE, проведен с использованием современных методов интеллектуального анализа данных, развиваемых в рамках топологического подхода к распознаванию научной школы Ю.И. Журавлёва. Публикации, найденные экспертами и не индексируемые в PubMed/MEDLINE, использовались при обсуждении результатов систематического анализа массива публикаций, взятых из PubMed/MEDLINE. Экспериментальное исследование по изучению хронической токсичности LiAsc (в дозах 5, 50 и 150 мг/кг) в течение 180 сут выполнено на 36 кроликах породы «советская шиншилла» с оценкой местно-раздражающего действия. В ходе исследования оценивали клиническую картину интоксикации, динамику массы тела, водо- и кормопотребления, физиологических, гематологических и биохимических показателей.

**Результаты.** Осуществлены рубрикация и систематизация всех доступных к настоящему времени в PubMed/MEDLINE публикаций по биологии и медицине лития. Показано, что перспективными направлениями исследований литиевых препаратов являются фармакологические применения солей лития при психиатрических расстройствах, а также воздействие лития на метаболизм простых сахаров, обмен липидов, регуляцию артериального давления, кроветворение, воспаление и торможение роста опухолей, гомеостаз нейромедиаторов, молекулярные механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия, гомеостаз других электролитов. Отдельно рассмотрены перспективы применения органических солей лития, особенно LiAsc, в различных разделах терапии. При исследовании местно-раздражающего действия при пероральном 180-дневном введении LiAsc в дозах 5, 50, 150 мг/кг не зарегистрировано макроскопических признаков местной воспалительной реакции.

**Закключение.** Воздействие ионов лития на нейромедиаторы способствует нейропротекции и снижению риска болезней зависимости. Антигипертензивный, антиатеросклеротический, антидиабетический, противоопухолевый и нейротрофический эффекты органических солей лития могут быть полезны в различных разделах терапии.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Системная биология, интеллектуальный анализ данных, органические соли лития, аскорбат лития, LiAsc, хроническая токсичность, нейропротекция.

## Для цитирования

Торшин И.Ю., Громова О.А., Расташанский В.В., Гаранин А.А. Систематический анализ биологии и фармакологии лития и токсикологическая оценка новых органических солей лития. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16 (3): 266–280. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.196>.

## A systematic review of lithium biology and pharmacology and toxicological evaluation of new organic lithium salts

I.Yu. Torshin<sup>1</sup>, O.A. Gromova<sup>1</sup>, V.V. Rastashansky<sup>3</sup>, A.A. Garanin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

<sup>2</sup> Normofarm LLC (5 Nobel Str. (Skolkovo Innovation Center Territory), Moscow 121205 (Russia))

<sup>3</sup> Ivanovo State Medical University (8 Sheremetyevsky Ave., Ivanovo 153012, Russia)

**Corresponding author:** Olga A. Gromova, e-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com)

### SUMMARY

**Objective:** to systematize scientific data on biomedical studies investigating trace element lithium over the past 70 years; evaluate toxic properties of lithium ascorbate (LiAsc) as an important promising candidate molecule.

**Material and methods.** An analysis of 49,959 publications on lithium biomedical research retrieved from PubMed/MEDLINE database was carried out using modern data mining methods developed within the framework of topological approach to recognizing (Yu.I. Zhuravlev scientific school). Publications found by experts and not indexed in PubMed/MEDLINE were used in discussing the results of a systematic analysis of publications array retrieved from PubMed/MEDLINE. An experimental study of chronic 180 day-long LiAsc (at doses of 5, 50 and 150 mg/kg) toxicity was performed on 36 "Soviet chinchilla" rabbits by assessing local irritant action. Intoxication clinical picture, body weight dynamics, water and food intake as well as physiological, hematological and biochemical parameters were analyzed.

**Results.** Classification and systematization of all currently available publications on lithium biology and medicine were performed. It was shown that pharmacological applications of lithium salts in mental disorders as well as lithium effects on simple sugars metabolism, lipid metabolism, blood pressure regulation, hematopoiesis, inflammation and tumor growth inhibition, neurotransmitter homeostasis, neurotrophic and neuroprotective molecular mechanisms as well as homeostasis of other electrolytes comprised promising fields of lithium drug research. The prospects for using organic lithium salts, particularly LiAsc, for various therapeutic goals were also discussed. 180-day-long oral administration of LiAsc at doses of 5, 50, 150 mg/kg resulted in no macroscopic signs of local inflammatory reaction while examining its local irritant effect.

**Conclusion.** The lithium-ion effect on neurotransmitters promotes neuroprotection and reduces a risk of addiction. The antihypertensive, antiatherosclerotic, antidiabetic, antitumor and neurotrophic effects related to organic lithium salts may be beneficial in various therapeutic applications.

### KEYWORDS

Systems biology, data mining, organic lithium salts, lithium ascorbate, LiAsc, chronic toxicity, neuroprotection.

### For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Rastashansky V.V., Garanin A.A. A systematic review of lithium biology and pharmacology and toxicological evaluation of new organic lithium salts. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2024; 16 (3): 266–280 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.196>.

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Карбонат лития ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) используется в фармакотерапии биполярного расстройства. В течение последних 20–30 лет активно изучаются нейротрофические и нейротрофические свойства солей лития с органическими и неорганическими анионами, тормозящие старение нервной системы. Исследования последнего десятилетия, связанные с биофармакологией лития, сосредоточены на его влиянии на регуляцию аутофагии, процессы накопления в нейронах патологических белков, таких как бета-амилоид и тау-протеин. Предполагается, что литий необходим для удлинения теломер и увеличения активности теломеразы. Клинические исследования лития посвящены возможностям его использования для про-

филактики и лечения нейродегенеративных возрастных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера [1].

Несмотря на существенный объем научных публикаций по биомедицине лития (более 50 тыс. – см. ниже), общая структура данного массива (которая, естественно, соответствует структуре исследований биологии лития) остается неизученной. Такой анализ структуры принципиально необходим для выделения наиболее перспективных исследовательских трендов в отношении лития, что обуславливает актуальность проведения систематизации всего массива имеющихся исследований.

Например, одним из перспективных (но часто упускаемых из виду) исследовательских трендов является изучение органических солей лития, в которых ион лития взаимодействует с тем или иным анионом органической

кислоты. Такие соли характеризуются более высокой эффективностью (эффективными дозами) и безопасностью (полулетальная доза более 1000 мг/кг) [2]. В рамках данного тренда весьма важны исследования острой и хронической токсичности органических солей лития, которые крайне редки в литературе.

**Цель** – систематизация научной информации по биомедицинским исследованиям микроэлемента лития за последние 70 лет, оценка токсических свойств аскорбата лития (LiAsc) как важной перспективной молекулы-кандидата.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

### Анализ текстов / Text analysis

В результате проведения биологических, экспериментальных и клинических исследований лития и его солей накоплен значительный массив научных текстов. Например, из 74 014 статей, найденных по ключевому слову “lithium” в базе данных PubMed/MEDLINE, 49 959 представляют собой публикации результатов исследований биофармакологии лития.

Данный массив публикаций был сформирован в ходе поиска по запросу “lithium NOT batteries NOT niobate NOT lithium-ion NOT battery NOT dilithium” (для исключения публикаций, не имеющих отношения к медицине). Терминологический словарь состоял из терминов “lithium”, “Li<sup>+</sup>”. Оценивалось «взаимодействие» элементов терминологического словаря со всеми остальными терминами путем анализа совместного вхождения терминов в предложения текстов исследуемого массива публикаций на основе методов алгебраического подхода к распознаванию в рамках топологической теории распознавания [2].

Описанная выше выборка текстов сформировала класс текстов  $K_1$  («случай»), а тексты, найденные по запросу “NOT lithium NOT batteries NOT niobate NOT lithium-ion NOT battery NOT dilithium”, сформировали класс  $K_0$  («контроль»). Затем к данной выборке было применено комбинаторное тестирование условия разрешимости Журавлева–Рудакова–Торшина:

$$\forall_{Pr} (A^1, K^1), (A^2, K^2) \left( \bigvee_{\alpha=1}^{|P|} p_{\alpha} : p_{\alpha}(A^1) = p_{\alpha}(A^2) \right) \Rightarrow K^1 = K^2, \quad (1)$$

где  $Pr$  – множество всех текстовых прецедентов;  $(A^1, K^1)$ ,  $(A^2, K^2)$  – произвольные прецеденты;  $A$  – текст;  $K$  – класс текста ( $K_1$  или  $K_0$ );  $P$  – множество всех значений признаков в  $Pr$ ;  $p_{\alpha}(A)$  –  $\alpha$ -й признак ( $p_{\alpha}(A) = 1$ , если признак представлен в тексте  $A$ , иначе – 0).

По теореме Торшина–Рудакова критерий (1) записывается в форме (2) с использованием функционалов информативности  $D_{инф}(\alpha)$ :

$$\forall_{Pr} (i, j, i \neq j) : A^i \in K_1, A^j \in K_0 \Rightarrow \exists p_{\alpha}, \alpha \rightarrow \min : p_{\alpha}(A^i) > p_{\alpha}(A^j). \quad (2)$$

В качестве  $D_{инф}$  использовался:

$$D_{инф} = \gamma_{\alpha} \times (n_1^{\alpha} - \varepsilon_0 \times n_0^{\alpha} / D_1^{\alpha}(v_1^{\alpha}, \varepsilon_0)),$$

где кусочно-линейная функция вида:

$$D_1^{\alpha}(v_1^{\alpha}, v_0) = \begin{cases} v_1^{\alpha} \leq v_0 : 0 \\ v_1^{\alpha} > v_0 : \frac{v_1^{\alpha} - v_0}{1 - v_0}, \end{cases}$$

где  $v_1^{\alpha} = n_1^{\alpha} / (N_1 + N_0)$  и  $v_0^{\alpha} = n_0^{\alpha} / (N_1 + N_0)$  – частоты встречаемости термина в классах;  $\gamma_{\alpha}$  – смысловая релевантность  $\alpha$ -го термина в соответствии с заданным экспертами словарем терминов;  $\varepsilon_0 = N_1 / (N_1 + N_0)$  – отношение размеров выборок  $K_1$  и  $K_0$ .

$D_{инф}$  оценивает, сколь чаще  $\alpha$ -й термин встречается в  $K_1$ , чем в  $K_0$ . Тестирование условия (2) позволяет выделить наиболее информативные термины с их последующей кластеризацией, проводимой с целью учета парных взаимодействий ключевых слов. Затем проводится уточненный поиск научных источников с их проверкой системой Antifake<sup>1</sup> на предмет сентимент-качества текстов научных публикаций с целью устранения недобросовестной конкуренции [3].

### Экспериментальный анализ хронической токсичности LiAsc / Experimental analysis of LiAsc chronic toxicity

Экспериментальное исследование по изучению хронической 180-дневной токсичности (+30 дней отсроченного наблюдения) LiAsc производства ООО «Нормофарм» (Россия) проведено на половозрелых кроликах с оценкой местно-раздражающего действия. В качестве тест-системы использованы половозрелые кролики породы «советская шиншилла» в возрасте 3 мес (18 самцов и 18 самок) – один из наиболее предпочтительных видов животных в токсикологических исследованиях. При оценке хронической токсичности применяли дозы лекарственного средства LiAsc 5, 50 и 150 мг/кг. В качестве контроля (контрольного вещества) использовали воду для инъекций.

Осуществляли пероральное введение вещества через металлический зонд. Из порошка LiAsc приготавливали навеску в соответствии с вводимой дозой, количеством животных и их весом. Введение выполняли в первой половине дня ежедневно. Углубленный клинический осмотр каждого животного осуществляли еженедельно. Осмотр животных в клетках содержания с целью выявления смертности или признаков отклонения в состоянии здоровья проводили ежедневно. Общая схема эксперимента представлена в **таблице 1**.

В ходе исследования оценивали клиническую картину интоксикации, динамику массы тела, водо- и кормопотребления, физиологических, гематологических и биохимических показателей. Проводили макроскопическое и микроскопическое изучение внутренних органов, срав-

<sup>1</sup> <http://antifake-news.ru/sample-page/>.

**Таблица 1.** Схема эксперимента изучения хронической токсичности аскорбата лития (LiAsc) при пероральном введении кроликам в соответствии с протоколом

**Table 1.** Scheme of the experiment for studying lithium ascorbate (LiAsc) chronic toxicity by oral administration to rabbits according to the protocol

| Пол / Gender   | Число животных, n / Number of animals. n | Вещество / Substance | Доза, мг/кг // Dose, mg/kg | Некропия на 181-е сутки / Necropsy on Day 181 | Некропия на 211-е сутки / Necropsy on Day 211 |
|----------------|------------------------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Самец / Male   | 6                                        | Контроль / Control   | –                          | 3                                             | 3                                             |
| Самка / Female | 6                                        |                      |                            | 3                                             | 3                                             |
| Самец / Male   | 3                                        | LiAsc                | 5                          | 3                                             | –                                             |
| Самка / Female | 3                                        |                      |                            | 3                                             | –                                             |
| Самец / Male   | 3                                        | LiAsc                | 50                         | 3                                             | –                                             |
| Самка / Female | 3                                        |                      |                            | 3                                             | –                                             |
| Самец / Male   | 6                                        | LiAsc                | 150                        | 3                                             | 3                                             |
| Самка / Female | 6                                        |                      |                            | 3                                             | 3                                             |

нивали массовые коэффициенты органов, определяли местно-раздражающее действие. Фиксировали общее состояние животных: особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, поза, координация движений, тонус скелетных мышц, реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частота и глубина дыхательных движений, издаваемые звуки, состояние волосяного и кожного покрова, наличие повреждений, ран и абсцессов, количество и консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания и окраска мочи.

## Этические аспекты / Ethical aspects

Животных содержали в стандартных условиях в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29 августа 2014 г. № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Корм для содержания лабораторных животных «ПЗК-90-1М» производства АО «Гатчинский комбикормовый завод» (Россия), приготовленный по ГОСТ Р 32897-14 для кроликов в соответствии с нормами, утвержденными приказом Минздрава СССР № 755 от 12 августа 1977 г. (вет. свидетельство № 580515083 от 26 июля 2018 г., вет. свидетельство № 738072525 от 3 сентября 2018 г., партии №№ 106750, 105794), производства ЗАО «Тосненский ККЗ» (вет. свидетельство № 1533539040 от 25 февраля 2019 г., рецепт № 104286 (103284)) давали *ad libitum* («по желанию»). Животные получали воду, соответствующую ГОСТ Р 51232-98 «Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества». Воду в стандартных поилках со стальными крышками-носиками давали *ad libitum*.

Работа с животными была выполнена в соответствии с нормативной документацией (приказ Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики

GLP», Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 32519-2013 «Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение хронической токсичности при внутрижелудочном поступлении», OECD Test No. 452 Chronic toxicity studies).

## Статистический анализ / Statistical analysis

Межгрупповые различия оценивали с помощью дисперсионного анализа рангов Краскела–Уоллиса с использованием теста Данна. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Расчеты проводили с применением пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

### Анализ текстов / Text analysis

В результате проведения анализа текстов был получен список наиболее информативных терминов (табл. 2).

Кластеризация выборки ключевых слов, полученной описанным методом вычислительной лингвистики и охарактеризованной в таблице 2, позволила рубрицировать массив почти из 50 тыс. публикаций по биофармакологии лития по восьми категориям (рис. 1):

- фармакология  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ;
- литий и углеводный обмен;
- литий и липиды;
- литий и артериальное давление (АД), кроветворение;
- литий и воспаление;
- литий и нейромедиаторный обмен;
- нейротрофические эффекты, тормозящие старение нервной системы;
- литий в электролитном гомеостазе организма.

Далее подробно рассмотрены семь из этих направлений исследовательских работ по биологическим ролям лития.

**Таблица 2 (начало).** Ключевые слова, достоверно ассоциированные с термином «литий», полученные в результате компьютеризованного анализа массива из 49 959 публикаций по биологическим ролям лития (исследовались только абстракты на английском языке, представленные в PubMed/MEDLINE)

**Table 2 (beginning).** Keywords significantly associated with the term “lithium” obtained via computerized analysis of an array of 49,959 publications on lithium biological roles (only abstracts in English indexed by PubMed/MEDLINE were examined)

| Ключевое слово / Keyword | $v_1$ | $v_2$ | $D_{\text{инф}} / D_{\text{inf}}$ | $\alpha$ |
|--------------------------|-------|-------|-----------------------------------|----------|
| Mood stabilizer          | 0,119 | 0,025 | 2941,0                            | 5        |
| Metabolism               | 0,047 | 0,000 | 1454,00                           | 10       |
| Countertransport         | 0,048 | 0,004 | 1414,00                           | 11       |
| Valproate                | 0,059 | 0,015 | 1308,00                           | 14       |
| Insulin                  | 0,038 | 0,000 | 1183,00                           | 23       |
| Wnt                      | 0,040 | 0,008 | 1030,00                           | 30       |
| Proliferation            | 0,028 | 0,000 | 882,00                            | 41       |
| Carbamazepine            | 0,046 | 0,014 | 860,10                            | 43       |
| Liver                    | 0,027 | 0,000 | 857,00                            | 44       |
| Choline                  | 0,025 | 0,000 | 767,00                            | 53       |
| Inositol                 | 0,072 | 0,028 | 631,00                            | 69       |
| Prophylaxis              | 0,025 | 0,005 | 629,10                            | 70       |
| Erythrocyte              | 0,029 | 0,008 | 593,60                            | 75       |
| Diabetes                 | 0,028 | 0,008 | 583,50                            | 76       |
| Phosphatidylinositol     | 0,016 | 0,000 | 502,00                            | 93       |
| AMP                      | 0,015 | 0,001 | 444,40                            | 105      |
| Acetylcholine            | 0,013 | 0,000 | 408,00                            | 117      |
| Noradrenaline            | 0,012 | 0,000 | 368,00                            | 131      |
| Neuroprotective          | 0,015 | 0,004 | 296,00                            | 163      |
| Saliva                   | 0,009 | 0,000 | 269,00                            | 176      |
| cAMP                     | 0,013 | 0,003 | 263,40                            | 180      |
| Pilocarpine              | 0,014 | 0,004 | 253,50                            | 188      |
| Heparin                  | 0,015 | 0,005 | 249,80                            | 192      |
| Amitriptyline            | 0,007 | 0,000 | 234,00                            | 204      |
| Limbic                   | 0,007 | 0,000 | 217,00                            | 217      |
| Cyclin                   | 0,007 | 0,000 | 213,00                            | 222      |
| Hyperparathyroidism      | 0,008 | 0,002 | 173,20                            | 267      |
| Neurotrophic             | 0,008 | 0,002 | 170,80                            | 272      |
| Neuroleptic              | 0,016 | 0,006 | 167,60                            | 276      |
| Inulin                   | 0,005 | 0,000 | 162,00                            | 282      |
| Muscarinic               | 0,012 | 0,004 | 155,60                            | 292      |
| Melibiose                | 0,005 | 0,000 | 143,00                            | 325      |
| Magnesium                | 0,019 | 0,008 | 119,00                            | 381      |
| Proline                  | 0,003 | 0,000 | 104,00                            | 428      |
| Theophylline             | 0,003 | 0,000 | 104,00                            | 429      |
| Cesium                   | 0,006 | 0,002 | 103,20                            | 431      |
| GMP                      | 0,003 | 0,000 | 87,80                             | 510      |
| Chromium                 | 0,004 | 0,001 | 85,83                             | 522      |
| Zinc                     | 0,012 | 0,005 | 85,63                             | 523      |
| Cholesterol              | 0,008 | 0,003 | 84,63                             | 528      |
| Microglia                | 0,003 | 0,000 | 83,00                             | 533      |
| Myelin                   | 0,003 | 0,000 | 80,00                             | 550      |
| Iodide                   | 0,008 | 0,003 | 78,18                             | 559      |
| Gambling                 | 0,002 | 0,000 | 70,0                              | 618      |
| Arachidonic              | 0,005 | 0,002 | 68,70                             | 629      |
| Hematopoiesis            | 0,002 | 0,000 | 64,07                             | 662      |
| Wound healing            | 0,002 | 0,000 | 55,56                             | 759      |

**Таблица 2 (окончание).** Ключевые слова, достоверно ассоциированные с термином «литий», полученные в результате компьютеризованного анализа массива из 49 959 публикаций по биологическим ролям лития (исследовались только абстракты на английском языке, представленные в PubMed/MEDLINE)

**Table 2 (end).** Keywords significantly associated with the term “lithium” obtained via computerized analysis of an array of 49,959 publications on lithium biological roles (only abstracts in English indexed by PubMed/MEDLINE were examined)

| Ключевое слово / Keyword | $v_1$ | $v_2$ | $D_{инф} / D_{inf}$ | $\alpha$ |
|--------------------------|-------|-------|---------------------|----------|
| Immunoglobulin           | 0,002 | 0,000 | 55,00               | 762      |
| Enkephalin               | 0,002 | 0,000 | 54,00               | 771      |
| Triglycerides            | 0,003 | 0,001 | 47,09               | 879      |
| Hypothyroidism           | 0,012 | 0,005 | 45,98               | 890      |
| TNF                      | 0,003 | 0,001 | 36,88               | 1101     |
| Bilirubin                | 0,001 | 0,000 | 36,00               | 1115     |
| Luteinizing              | 0,001 | 0,000 | 28,77               | 1351     |
| Osteogenic               | 0,001 | 0,000 | 26,13               | 1438     |
| VEGF                     | 0,001 | 0,000 | 26,22               | 1440     |
| Anabolic                 | 0,001 | 0,000 | 26,00               | 1441     |
| Oxalic                   | 0,001 | 0,000 | 26,00               | 1465     |
| Orotate                  | 0,001 | 0,000 | 22,62               | 1649     |
| Piracetam                | 0,001 | 0,000 | 22,54               | 1650     |
| Docosahexaenoic          | 0,001 | 0,000 | 22,32               | 1656     |
| Cyclooxygenase           | 0,002 | 0,001 | 21,78               | 1696     |
| Predictor                | 0,003 | 0,001 | 20,96               | 1766     |
| Salbutamol               | 0,001 | 0,000 | 17,55               | 2045     |
| Molybdate                | 0,001 | 0,000 | 17,38               | 2062     |
| Hypokalemia              | 0,001 | 0,000 | 16,24               | 2180     |
| Hedgehog                 | 0,001 | 0,000 | 15,50               | 2277     |
| Methamphetamine          | 0,001 | 0,000 | 15,45               | 2280     |

**Примечание.** Wnt – один из важнейших сигнальных путей в клетке; AMP (англ. adenosine monophosphate) – аденозинмонофосфат; cAMP (англ. cyclic adenosine monophosphate) – циклический аденозинмонофосфат; GMP (англ. guanosine monophosphate) – гуанозинмонофосфат; TNF (англ. tumor necrosis factor) – фактор некроза опухоли; VEGF (англ. vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов; hedgehog – белок SHH (англ. sonic hedgehog – «сверхзвуковой ежик»);  $v_1, v_2$  – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов  $K_1$  (абстракты по исследуемой теме) и в выборке абстрактов  $K_2$  (контрольная выборка абстрактов, заведомо не по исследуемой теме);  $D_{инф}$  – оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок  $K_1$  и  $K_2$ ;  $\alpha$  – порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех слов по значениям  $D_{инф}$ . Все перечисленные в таблице ассоциации слов были статистически достоверны по сравнению с произвольным набором предложений ( $p < 0,0001$ ).

**Note.** Wnt – one of the most important cell signaling pathways; AMP – adenosine monophosphate; cAMP – cyclic adenosine monophosphate; GMP – guanosine monophosphate; TNF – tumor necrosis factor; VEGF – vascular endothelial growth factor; hedgehog – SHH (sonic hedgehog) protein;  $v_1, v_2$  – frequencies of keyword occurrence in  $K_1$  sample of abstracts (abstracts on the topic under study) and in  $K_2$  sample of abstracts (a control sample of abstracts, obviously not on the topic under study);  $D_{инф}$  – estimate of keyword informativeness for distinguishing samples  $K_1$  and  $K_2$ ;  $\alpha$  – keyword ordinal number when ordering all words by  $D_{инф}$  values. All word associations listed in the table were statistically significant in comparison with an arbitrary set of sentences ( $p < 0,0001$ ).

**Рисунок 1.** Основные направления исследований по литию (приведены процентные значения от общего числа публикаций по исследованиям лития)

**Figure 1.** Major directions in lithium research (percentages of total publication number analyzing lithium-related effects are shown)



### Фармакология $\text{Li}_2\text{CO}_3$

$\text{Li}_2\text{CO}_3$ , иногда в сочетании с вальпроатами, карбамазепином и другими антиэпилептическими средствами, используется в терапии биполярного расстройства [4] и игромании [5], аффективных расстройств и маний [6]. Карбонат лития может использоваться для противодействия развитию побочных эффектов других препаратов, например амфетаминов (суицидальные тенденции, мании [7], гиперактивность [8], интоксикация митохондрий [9], нейротоксичность [10] и др.).

Эффективность  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в терапии пациентов с аффективными психозами может оцениваться посредством электрокулографии и адаптации к темноте [11]. Считается, что нормотимическое действие  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  реализуется через модуляцию метаболизма сигнальных молекул инозитолфосфатов [12]. Отношение концентрации ионов лития в эритроцитах к концентрации в плазме крови используется для построения предикторов респондеров и нонреспондеров [13]. Опыт применения высоких доз  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  (от 1 до 10 г) у пациентов с перечисленными психическими расстройствами указал на нейропротекторные эффекты при возрастном снижении когнитивных функций [14], связанные с ингибированием глутаматного стресса [15] и снижением области ишемического поражения мозга [16].

Суммарно в организме человека содержится от 60 до 90 мг лития, распределенного преимущественно между головным мозгом, печенью, почками, костной тканью и миокардом [17]. Вследствие весьма невысокого суммарного содержания нормы концентраций ионов  $\text{Li}^+$  в различных биосубстратах не установлены [18]. Поскольку при отсутствии литий-карбонатной терапии концентрации  $\text{Li}^+$  в крови не превышают 0,2 мМ, считается, что более высокие уровни обусловлены исключительно приемом  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ .

Обычно поддерживающие дозы  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  составляют 925–1300 мг/сут для пациентов моложе 40 лет, 740–925 мг/сут для пациентов 40–60 лет, 550–740 мг/сут для пациентов старше 60 лет [19]. После приема однократной дозы пиковые уровни лития в плазме достигаются через 1–2 ч для обычных форм и через 4–5 ч в случае «медленновысвобождающихся» форм. Общий клиренс составляет 10–40 мл/мин, объем распределения – 0,8–1,2 л/кг, а время полувыведения – 18–36 ч. Ионы лития отфильтровываются в клубочках почек, и 80% ионов обратно всасываются в почечных канальцах [20]. При психиатрических применениях  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  таргетируются значения уровней  $\text{Li}^+$  в диапазоне 0,6–1,0 мМ, что обычно достигается уже через 1 нед терапии [18].

Контроль за концентрациями лития у каждого пациента на литий-карбонатной терапии принципиально важен для избежания перегрузки литием и серьезных побочных эффектов: ведь уже 1,5–2,5 мМ ассоциированы со слабой токсичностью, 2,5–3,5 мМ – с тяжелым отравлением, а превышение порога 3,5 мМ может оказаться летальным вследствие нефро-, кардио- и тиреотоксичности  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ . В качестве антидота обычно используется физраствор [20].

Альтернативным подходом к измерению концентраций  $\text{Li}^+$  является оценка литиевого гомеостаза пациента

на основе так называемой скорости натриево-литиевого противотранспорта эритроцитов ( $\text{Na}/\text{Li}$  ПТ) [21], которая позволяет оценить и депо  $\text{Li}^+$  в форменных элементах крови. Кроме того, в качестве биомаркеров литиевого гомеостаза исследуется содержание лития в волосах (ориентировочный диапазон нормы составляет 0,001–0,10 мкг/г [22, 23]). Крупномасштабное клиническое исследование показало, что уровень лития в волосах менее 0,015 мкг/г ассоциирован с нарушениями настроения, депрессивными состояниями, нарушениями обмена сахаров и инсулинорезистентностью, повышенным АД [23].

### Литий и углеводный обмен

Ионы  $\text{Li}^+$  ингибируют глюконеогенез [24], влияют на гликолиз (фосфофруктокиназа, фосfogлюкомутаза [25]), уровни инсулина, активность инсулинового рецептора и в целом способствуют устранению резистентности клеток и тканей к инсулину. При этом фармакологические эффекты по части нормализации обмена сахаров характерны скорее для органических, чем для неорганических солей лития.

Например, сравнительное исследование  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  и  $\text{LiAsc}$  на крысах с моделью сахарного диабета 2-го типа, вызванного аллоксаном, показало положительный эффект  $\text{LiAsc}$  в дозах 5–10 мг/кг/сут на гликемию и выживаемость при отсутствии такого фармакологического эффекта у  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  [26]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наблюдаются нарушения обмена лития ( $\text{Na}/\text{Li}$  ПТ более 0,40 мМ/ч), т.к. инсулинорезистентность влияет на транспорт  $\text{Li}^+$  в эритроцитах [27], особенно на фоне диабетической нефропатии [28], триглицеридемии [29] и артериальной гипертензии (АГ) [30].

Пожалуй, самыми главными фармакологическими эффектами  $\text{Li}^+$  на углеводный обмен следует считать воздействие на секрецию инсулина при участии фосфат-производных инозитолов [31] и повышение чувствительности клеток к инсулину [32]. Последний эффект осуществляется, по всей видимости, посредством воздействия  $\text{Li}^+$  на адренорецепторы [33], активации внутриклеточных сигнальных каскадов MAPK [32] и стимулирования транскрипции инсулиноподобного фактора роста [34].

### Литий и обмен липидов

Как было отмечено выше, аномальные значения биомаркера  $\text{Na}/\text{Li}$  ПТ связаны с возрастом и нарушениями диеты, обусловленными нарушениями обмена триглицеридов [35], избыточной массой тела [36], гиперхолестеринемией [37, 38], уровнями гормонов жировой ткани адипонектина и лептина [39, 40].

При диетарном дефиците лития уровни адипонектина, лептина и инсулиноподобного фактора роста 1 будут снижаться. И наоборот, применение  $\text{LiAsc}$  в физиологических дозах (1 мг/сут в расчете на элементный литий в течение 2–3 мес) позволило достичь достоверного снижения веса у пациентов с избыточной массой тела [38].

### Ионы лития и регуляция артериального давления

Одним из следствий увеличения концентраций гормонов стресса в крови является хронизация повышения АД

с формированием АГ. В клинике это наблюдается как повышение Na/Li ПТ при АГ [41, 42].

В популяционной выборке женщин (n=517, 41–64 года) средние значения Na/Li ПТ составили  $279 \pm 7$  мкмоль/ч/л [43]. Установлено, что женщины с высокими Na/Li ПТ (IV квартиль, 346–730 мкмоль/ч/л) характеризовались высоким риском развития АГ в сравнении с женщинами с более низкими значениями Na/Li ПТ. Можно предположить, что подъем концентрации лития в плазме крови вследствие более высокой скорости Na<sup>+</sup>/Li<sup>+</sup> ПТ является одним из адаптационных механизмов регуляции АД.

Систематизация исследований киназ гликогенсинтазы (англ. glycogen synthase kinase, GSK) 3 a/b показала, что избыточная активность GSK-3 усугубляет течение хронического стресса, оказывая негативное влияние на процессы адаптации и выживание нейронов. Ингибируя GSK-3, ионы Li<sup>+</sup> способствуют снижению стресса [44] и, следовательно, повышенного АД [45]. Эффекты Li<sup>+</sup> на АД ассоциированы не только с катехоламиновыми нейротрансмиттерами, но и с модуляцией ренин-ангиотензиновой, кортикостероидной, ацетилхолиновой систем [46], с воздействием на биосинтез оксида азота и каскад арахидоновой кислоты (АРК) [47]. В эксперименте была продемонстрирована антигипертоническая и эндотелиопротекторная эффективность лития [48].

## Литий и регуляция процессов гемопоза и воспаления

Гемопозитические эффекты соединений лития наблюдались в эксперименте и в клинике. В частности, Li<sup>+</sup> стимулирует секрецию фактора роста колоний лейкоцитов [49], компенсирует ятрогенный агранулоцитоз (например, возникающий в результате карбамазепиновой терапии), тормозит развитие нейтропении [50]. Ионы Li<sup>+</sup> модулируют активность АРК, биосинтеза медиаторов разрешения воспаления резольвинов и протектинов [51].

Интересно отметить, что ингибирование циклооксигеназы-2 ассоциировано с возрастанием концентрации Li<sup>+</sup> в крови [52]. Кроме эффектов на АРК Li<sup>+</sup> также оказывает воздействие на провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 (опять же через ингибирование GSK-3) [53, 54].

## Участие ионов лития в гомеостазе нейромедиаторов

Преимущественная аккумуляция Li<sup>+</sup> в головном мозге при использовании органических солей лития<sup>2</sup> важна и для нейропротекции, и для воздействия на нейротрансмиттерный гомеостаз. Показано, что Li<sup>+</sup> воздействует на гомеостаз и активность ацетилхолиновых рецепторов, в т.ч. посредством модуляции ацетилхолинэстеразы и изменения секреции ацетилхолина [55, 56], стабилизации метаболитных (мускариновых) рецепторов [57, 58], протеинкиназы C [59, 60]. И наоборот, холин стимулирует транспорт Li<sup>+</sup> в клетки – нейроны и эритроциты [56].

<sup>2</sup> Гоголева И.В. Влияние органических солей лития, магния, селена на элементный гомеостаз головного мозга на фоне экспериментальной хронической окклюзии общих сонных артерий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.

Охарактеризовано влияние Li<sup>+</sup> на взаимодействия энкефалинов с соответствующими рецепторами и на регуляцию концентраций энкефалинов [61, 62] в отделах мозга, связанных с поведением и эмоциональностью [63].

Продемонстрированы эффекты Li<sup>+</sup> на адренокортикотропный гормон и катехоламиную нейротрансмиссию [64]: торможение активности адреноцепторов [65] (в т.ч.  $\alpha 1$ ), модуляция ацетилхолиновой нейротрансмиссии [66], ингибирование сигнальных систем рецепторов дофамина (через АРК [67]), активация рецепторов 1A и 1B [68, 69], повышение экспрессии ГАМК-рецепторов<sup>3</sup>, ингибирование глутаматных ионотропных рецепторов [70], воздействия на нейростероиды, тестостерон [71] и ряд репродуктивных гормонов (лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормоны, пролактин) [72].

## Нейротрофические эффекты лития

Нейропротекторный и нейротрофический эффекты солей лития с органическими анионами, особенно в условиях ишемии головного мозга [73], связаны с воздействиями на синтез и секрецию нейротрофического фактора мозга (англ. brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофина-3 [74] и рецептора нейротрофинов TrkB [75] (который, как известно, является одним из основных рецепторов фактора роста нервов).

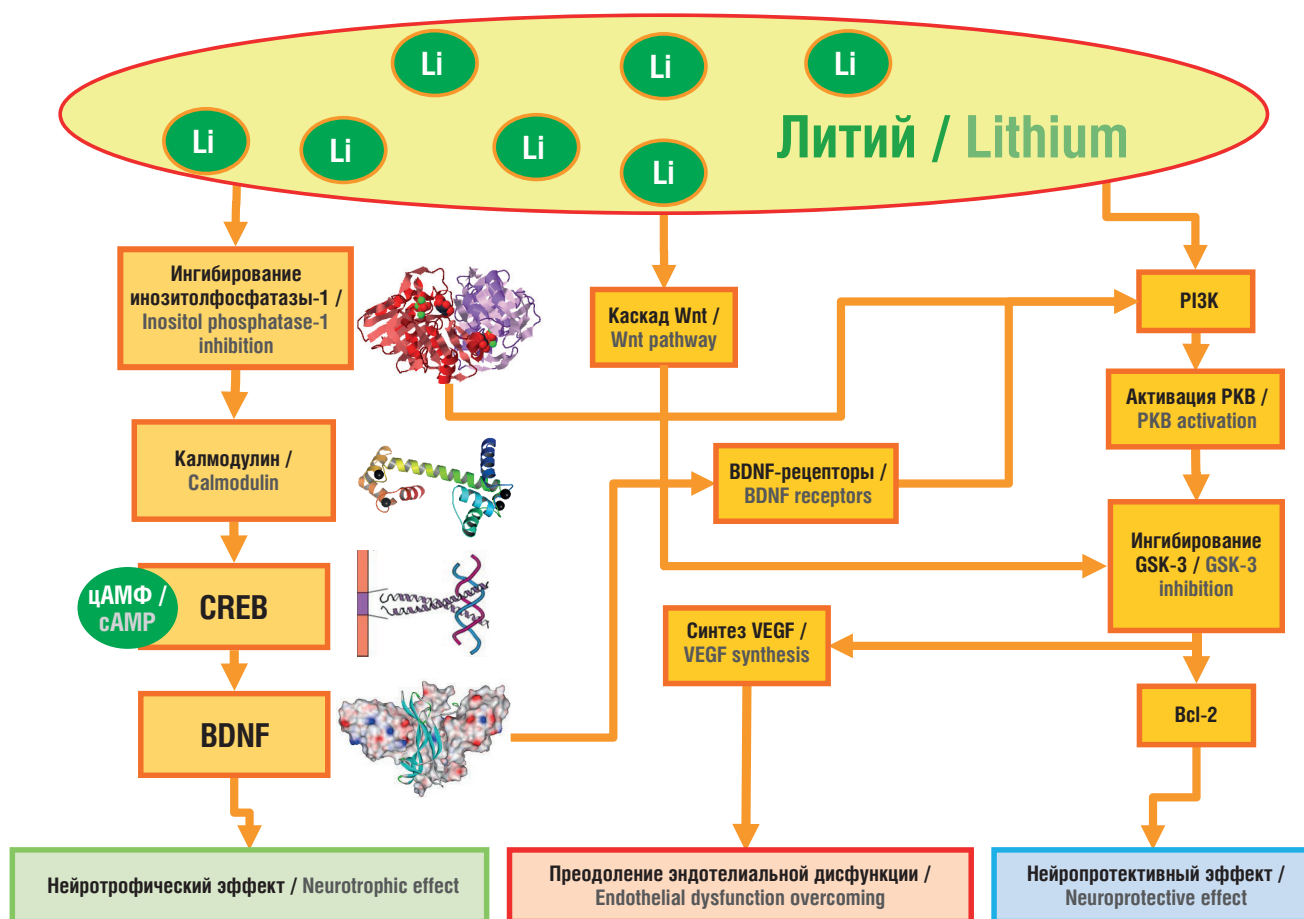
Анализ данных пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) (n=25) показал, что по сравнению с пациентами с хронической ишемией мозга (n=45) при БАС достоверно снижены уровни лития ( $-1,7$  мкг/кг,  $p < 0,0001$ ) и селена ( $-37$  мкг/кг,  $p = 0,005$ ) в плазме крови. Комплексный анализ взаимодействий уровней микроэлементов в плазме крови с другими показателями состояния пациентов указывает на целесообразность использования препаратов лития и селена у пациентов с БАС [76].

Молекулярно-физиологические каскады реализации нейротрофных эффектов Li<sup>+</sup> включают регуляцию биосинтеза вторичного мессенджера циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) [77], цАМФ-фосфодиэстеразы [78], фактора CREB [79], аденилатциклаза [80] и транскрипцию генов, кодирующих G-белки (которые наряду с перечисленными выше таргетными белками также вовлечены в реализацию биологических эффектов цАМФ). Не исключено, что нейротрофные эффекты Li<sup>+</sup> связаны с модуляцией обмена фосфат-производных инозитолов [81–83], воздействующих на активность сигнального фермента фосфатидилинозитол-3-киназы (англ. phosphoinositide 3-kinase, PI3K) в каскадах выживания клеток, регулируемых GSK-3 [84–88] (протеинкиназа B, катенин/Wnt [84, 85], каскады циклинзависимой киназы 5, notch, hedgehog [89] (рис. 2).

## Экспериментальный анализ хронической токсичности LiAsc / Experimental analysis of LiAsc chronic toxicity

Применение Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в психиатрии и неврологии осложнено существенными побочными эффектами. Органиче-

<sup>3</sup> ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.



**Рисунок 2.** Возможные молекулярные механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия ионов и солей лития.

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; CREB (англ. cAMP response element-binding protein) – белок, связывающий ответный элемент цАМФ; BDNF (англ. brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор мозга; VEGF (англ. vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов; PI3K (англ. phosphoinositide 3-kinase) – фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB (англ. protein kinase B) – протеинкиназа B; GSK 3 (англ. glycogen synthase kinase 3) – киназа гликогенсинтазы 3; Bcl-2 (англ. B-cell lymphoma 2) – B-клеточная лимфома

**Figure 2.** Possible lithium ion- and salt-related molecular mechanisms of neurotrophic and neuroprotective action.

cAMP – cyclic adenosine monophosphate; CREB – cAMP response element-binding protein; BDNF – brain-derived neurotrophic factor; VEGF – vascular endothelial growth factor; PI3K – phosphoinositide 3-kinase; PKB – protein kinase B; GSK-3 – glycogen synthase kinase 3; Bcl-2 – B-cell lymphoma 2

ские соли лития (LiAsc и др.) – перспективное направление поиска эффективных и безопасных фармацевтических форм лития. В частности, целесообразность использования LiAsc обусловлена крайне низкой токсичностью: как острой (полулетальная доза более 5000 мг/кг), так и хронической.

Изменений в поведении животных, получавших исследуемое лекарственное средство, обнаружено не было, животные по внешнему виду не отличались от контрольной группы. Различий в поведении между самцами и самками кроликов не отмечено. Потребление воды и корма в группах обоих полов, получавших LiAsc, не отличалось от контрольной группы. Межгрупповая сравнительная оценка массы тела после перорального введения лекарственного средства и контрольного вещества самцам и самкам на всех этапах исследования

показала отсутствие значимых различий между исследуемыми группами.

Межгрупповая сравнительная оценка абсолютно-го прироста массы тела после перорального введения LiAsc в трех дозах и контрольного вещества самцам кроликов показала наличие статистически значимых различий изучаемого показателя через 147 дней ( $p=0,048$ ) после начала введения. Прирост массы тела самцов кроликов в группе 150 мг/кг на 181-й день и на период отсроченных наблюдений (211-й день) не отличался от контрольной группы, что свидетельствует об отсутствии токсического эффекта при введении лекарственного средства LiAsc.

По результатам оценки влияния перорального введения LiAsc в дозах 5, 50 и 150 мг/кг и контрольного вещества самцам и самкам кроликов на параметры

электрокардиограммы значимых различий изучаемых показателей между исследуемыми группами не зарегистрировано.

Межгрупповая сравнительная оценка ректальной температуры после перорального введения лекарственного средства и контрольного вещества самцам и самкам кроликов на трех этапах обследования показала отсутствие значимых различий изучаемого показателя между исследуемыми группами.

По результатам оценки влияния перорального введения LiAsc и контрольного вещества самцам и самкам кроликов на показатели мочи значимых различий изучаемых показателей между исследуемыми группами не зарегистрировано. Сравнительный анализ значений гематологических параметров контрольной и экспериментальной групп не выявил значимых изменений и показал отсутствие проявления гематотоксического воздействия лекарственного средства LiAsc. Сравнительное биохимическое исследование крови экспериментальных животных при пероральном введении LiAsc в дозах 5, 50, 150 мг/кг свидетельствует об отсутствии нарушений в клеточном метаболизме различных органов и систем кроликов обоих полов.

Проведенное вскрытие у опытных и контрольных животных не выявило каких-либо заметных патологических изменений внутренних органов, связанных с введением лекарственного средства LiAsc.

Микроскопическое исследование опытных животных после некропии на 181-й день показало изменения только у двух из них: хронический гепатит у 1 самки в группе LiAsc в дозе 5 мг/кг и слабо выраженный гепатит у 1 самца в группе LiAsc в дозе 50 мг/кг. Данная патология носит индивидуальный характер и не является следствием негативного влияния LiAsc, т.е. не связана с применением исследуемого препарата. В группах с более высокой дозой (150 мг/кг) у самцов и самок никаких патологических гистологических изменений не выявлено. Дозовой зависимости не отмечено.

При исследовании местно-раздражающего действия при пероральном 180-дневном введении лекарственного средства LiAsc в дозах 5, 50, 150 мг/кг, а также в контрольной группе не зарегистрировано макроскопических (гиперемия, отек, изъязвление) и микроскопических (инфильтрация, некроз) признаков местной воспалительной реакции в месте введения данных веществ (желудок).

## Перспективы применения органических солей лития в неврологии / Prospects for using organic lithium salts in neurology

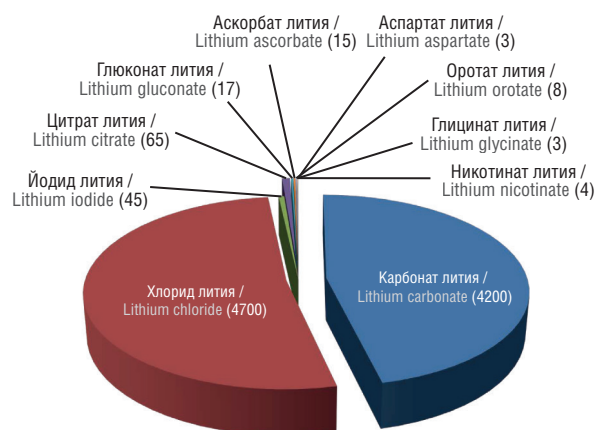
Аскорбат- и цитрат-анионы способствуют более эффективному транспорту ионов лития внутрь нейронов, оказывают более выраженное нейропротекторное действие – например, это показано при сравнении эффектов LiAsc и  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в моделях глутаматного стресса *in vitro* и стресса *in vivo* [90]. Установлено таргетное накопление  $\text{Li}^+$  в лобных долях и спинномозговой жидкости при использовании глюконата и цитрата лития в модели ишемии у крыс [91]. LiAsc способствовал достоверному снижению доли пациентов с общемозговым стенозом 20%,

повышению BDNF в крови, улучшению работоспособности и настроения у больных со стенозом артерий головного мозга [92].

Исследуется применение оротата лития в лечении алкоголизма и связанных с этим условий [93], йодида лития при лечении состояния спутанности сознания, LiAsc при болезнях зависимости, цитрата и других органических форм лития для нейропротекции при ишемическом инсульте и нейродегенеративных заболеваниях, а также других органических солей лития (рис. 3).

Хемореактомное моделирование органических солей лития позволило выбрать LiAsc и цитрат лития для дальнейших исследований [94–100], получив оценки нейрофизиологических, фармакокинетических, вазоактивных, гемодинамических, противовоспалительных и иных свойств в сравнении с другими органическими анионами. Результаты были подтверждены в нейроцитологическом эксперименте, продемонстрировавшем, что LiAsc более эффективен как нейропротектор, чем хлорид лития или  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  [92]: нейропротекторный эффект составил 10%, что является достаточно высоким показателем для нейроцитологических опытов<sup>4</sup>. Исследования биораспределения  $\text{Li}^+$  у крыс при приеме LiAsc возводило выявить депо лития, состоящее из надпочечников, аорты, бедренных костей и головного мозга [95]. В то же время депо цитрата лития включает головной мозг, аорту, почки и бедренные кости [96]. Таким образом, можно утверждать, что применение цитрата лития способствует более таргетному накоплению лития в мозге.

Органические соли лития могут усиливать нейропротекторные эффекты нейропептидов и пептидных препаратов, содержащих биологически активные нейропептидные фрагменты. Например, препарат природного



**Рисунок 3.** Исследования различных солей лития (приведено количество соответствующих публикаций в базе данных PubMed/MEDLINE по состоянию на 1 сентября 2024 г.)

**Figure 3.** Studies investigating various lithium salts (the number of relevant publications in PubMed/MEDLINE as of September 1, 2024 is shown)

<sup>4</sup> Пронин А.В. Нейропротекторные эффекты органических солей лития. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново; 2019.

происхождения, основанный на экстракте мозга животных, содержит биологически активные фрагменты фактора роста нервов и многие другие пептиды с нейротрофическим действием. Комплекс экспериментальных исследований (нейроны в культуре *in vitro*, хроническая двусторонняя окклюзия общих сонных артерий у крыс *in vivo*, гистоморфологические анализы, исследования микроэлементного профиля биосубстратов мозга) указал на существование синергизма между ионами лития и нейропептидами [97]. Проведена экспериментальная валидация двух таргетных белков лития – GSK-3 $\beta$  и инозитолмонофосфатазы-1 [98], а также оценка воздействия LiAsc на репрезентативную выборку микробиоты человека (38 бактерий-комменсалов, 120 болезнетворных бактерий). LiAsc в большей степени поддерживал рост бактерий-комменсалов (площадь под ROC-кривой (англ. area under curve (AUC)  $0,57 \pm 0,15$ ), чем коменат (AUC  $0,47 \pm 0,17$ ), никотинат (AUC  $0,45 \pm 0,22$ ), оксibuтират (AUC  $0,22 \pm 0,17$ ), аспартат (AUC  $0,31 \pm 0,14$ ) и оротат лития (AUC  $0,50 \pm 0,21$ ) [100].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проведенный систематический анализ указал на существование множественных параллельных механизмов поливоздействия лития на организм: метаболизм простых сахаров, липидов, простагландинов, нейротрансмиттеров, электролитов, нейротрофинов. Модуляция обмена нейротрансмиттеров (энкефалинов, дофамина, норадреналина, серотонина, ацетилхолина и др.) важна для нормотимического действия, а стимулирование синтеза нейротрофинов, прежде всего BDNF, – для нейропротекции.

Результаты экспериментального исследования хронической токсичности LiAsc при длительном применении показывают весьма интересные перспективы терапевтического использования препаратов с этим действующим началом. LiAsc исследуется как молекула-кандидат для лечения возрастной полиорганной патологии на негенетических моделях старения (мозга, печени, почек и кожи) у животных.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | ARTICLE INFORMATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Поступила: 28.06.2024<br>В доработанном виде: 04.09.2024<br>Принята к печати: 23.09.2024<br>Опубликована: 30.09.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Received: 28.06.2024<br>Revision received: 04.09.2024<br>Accepted: 23.09.2024<br>Published: 30.09.2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Вклад авторов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Authors' contribution                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи                                                                                                                                                                                                                                                                                          | All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript                                                                                                                                                                                                                                   |
| Конфликт интересов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Conflict of interests                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | The authors declare no conflict of interests                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Финансирование                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Funding                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | The authors declare no funding                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Благодарности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Acknowledgements                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Авторы выражают благодарность за помощь в проведении экспериментального исследования по хронической токсичности с оценкой местно-раздражающего действия для солей лития заведующей лабораторией биохимической токсикологии и фармакологии, д.м.н. В.А. Кашуро (ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА, г. Санкт-Петербург). Особая благодарность научным сотрудникам К.В. Мастеровой, М.А. Анисимовой и ветеринарному врачу Е.А. Волковой | The authors are grateful for the help in conducting an experimental study on chronic toxicity with an assessment of local irritant effect for lithium salts to V.A. Kashuro (Dr. Sci. Med., Head of Laboratory of Biochemical Toxicology and Pharmacology, Institute of Toxicology, FMBA, St. Petersburg). Special thanks to researchers K.V. Masterova, M.A. Anisimova and veterinarian E.A. Volkova |
| Раскрытие данных                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Data sharing                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Первичные данные экспериментального исследования могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Raw data of experimental study could be provided upon reasonable request to the corresponding author                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Комментарий издателя                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Publisher's note                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации                                                                                                     | The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content                                                                                       |
| Права и полномочия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Rights and permissions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством                                                                                                                                                                            | IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law                                                                                                                                                                          |

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

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

[Gogoleva I.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., et al. A systematic analysis of neurobiological roles of lithium. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122 (11): 17–23 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211117>]

2. Торшин И.Ю. О формировании множеств прецедентов на основе таблиц разнородных признаков описаний методами топологической теории анализа данных. *Информатика и ее применения*. 2023, 17 (3): 2–7. <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.  
[Torshin I.Yu. On the formation of sets of precedents based on tables of heterogeneous feature descriptions by methods of topological theory of data analysis. *Informatika i ee primeneniya / Informatics and Applications*. 2023, 17 (3): 2–7. <https://doi.org/10.14357/19922264230301>.]
3. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В. и др. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен "fake news". *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 146–63. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.  
[Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., et al. Analysis of 19.9 million publications from the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and the phenomenon of "fake news". *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 146–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.]
4. Chang C.M., Wu C.S., Huang Y.W., et al. Utilization of psychopharmacological treatment among patients with newly diagnosed bipolar disorder from 2001 to 2010. *J Clin Psychopharmacol*. 2016; 36 (1): 32–44. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000440>.
5. Pallanti S., Quercioli L., Sood E., Hollander E. Lithium and valproate treatment of pathological gambling: a randomized single-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 (7): 559–64. <https://doi.org/10.4088/jcp.v63n0704>.
6. Dilsaver S.C., Swann A.C., Shoaib A.M., Bowers T.C. The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *J Psychiatry Neurosci*. 1993; 18 (2): 61–6.
7. Zhou Z., Wang Y., Tan H., et al. Chronic treatment with mood stabilizer lithium inhibits amphetamine-induced risk-taking manic-like behaviors. *Neurosci Lett*. 2015; 603: 84–8. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.07.027>.
8. Ago Y., Tanaka T., Kita Y., et al. Lithium attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion and behavioral sensitization via modulation of prefrontal monoamine release. *Neuropharmacology*. 2012; 62 (4): 1634–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.10.004>.
9. Bachmann R.F., Wang Y., Yuan P., et al. Common effects of lithium and valproate on mitochondrial functions: protection against methamphetamine-induced mitochondrial damage. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12 (6): 805–22. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009802>.
10. Wu J., Zhu D., Zhang J., et al. Lithium protects against methamphetamine-induced neurotoxicity in PC12 cells via Akt/GSK3 $\beta$ /mTOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015; 465 (3): 368–73. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.08.005>.
11. Kaschka W.P., Thürauf N., Mokrusch T., Korth M. Electrooculography and dark adaptation in patients with affective and schizoaffective psychoses: early physiological effects of carbamazepine and lithium. *Pharmacopsychiatry*. 1988; 21 (6): 404–6. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1017027>.
12. Tsuji S., Morinobu S., Tanaka K., et al. Lithium, but not valproate, induces the serine/threonine phosphatase activity of protein phosphatase 2A in the rat brain, without affecting its expression. *J Neural Transm*. 2003; 110 (4): 413–25. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0798-0>.
13. Flemenbaum A., Weddige R., Miller J. Jr. Lithium erythrocyte/plasma ratio as a predictor of response. *Am J Psychiatry*. 1978; 135 (3): 336–8. <https://doi.org/10.1176/ajp.135.3.336>.
14. Wilot L.C., Bernardi A., Frozza R.L., et al. Lithium and valproate protect hippocampal slices against ATP-induced cell death. *Neurochem Res*. 2007; 32 (9): 1539–46. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9348-3>.
15. Shao L., Young L.T., Wang J.F. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biol Psychiatry*. 2005; 58 (11): 879–84. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.052>.
16. Tsai L.K., Wang Z., Munasinghe J., et al. Mesenchymal stem cells primed with valproate and lithium robustly migrate to infarcted regions and facilitate recovery in a stroke model. *Stroke*. 2011; 42 (10): 2932–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.612788>.
17. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: АлеВ; 2001: 233 с.  
[Gromova O.A., Kudrin A.V. Neurochemistry of macro- and microelements. New approaches to pharmacotherapy. Moscow: AleV; 2001: 233 pp. (in Russ.).]
18. Timmer R.T., Sands J.M. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10 (3): 666–74. <https://doi.org/10.1681/ASN.V103666>.
19. Grandjean E.M., Aubry J.M. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs*. 2009; 23 (4): 331–49. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923040-00005>.
20. El Balkhi S., Megarbane B., Poupon J., et al. Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? *Clin Toxicol*. 2009; 47 (1): 8–13. <https://doi.org/10.1080/15563650802392398>.
21. Ослопов В.Н., Ганиева Р.Т., Макарова Т.П. и др. Натрий-лигандный противотранспорт при эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков. *Казанский медицинский журнал*. 2011; 92 (1): 9–12.  
[Osloпов V.N., Ganieva R.T., Makarova T.P., et al. Sodium-lithium countertransport in essential arterial hypertension in children and adolescents. *Kazan Medical Journal*. 2011; 92 (1): 9–12 (in Russ.).]
22. Schrauzer G.N., Shrestha K.P., Flores-Arce M.F. Lithium in scalp hair of adults, students, and violent criminals. Effects of supplementation and evidence for interactions of lithium with vitamin B12 and with other trace elements. *Biol Trace Elem Res*. 1992; 34 (2): 161–76. <https://doi.org/10.1007/BF02785244>.
23. Zaitseva I.P., Skalny A.A., Tinkov A.A., et al. The influence of physical activity on hair toxic and essential trace element content in male and female students. *Biol Trace Elem Res*. 2015; 163 (1-2): 58–66. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0172-8>.
24. Bosch F., Rodriguez-Gil J.E., Hatzoglou M., et al. Lithium inhibits hepatic gluconeogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression. *J Biol Chem*. 1992; 267 (5): 2888–93.
25. Nordenberg J., Kaplansky M., Beery E., et al. Effects of lithium on the activities of phosphofructokinase and phosphoglucosmutase and on glucose-1,6-diphosphate levels in rat muscles, brain and liver. *Biochem Pharmacol*. 1982; 31 (6): 1025–31. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(82\)90338-0](https://doi.org/10.1016/0006-2952(82)90338-0).
26. Назаренко О.А., Демидов В.И., Громова О.А. и др. Сравнительное изучение нейропротекторной активности соединений лития и их влияния на течение экспериментального аллоксанового сахарного диабета у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2020; 3: 40–7. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2020-3-40-47>.  
[Nazarenko O.A., Demidov V.I., Gromova O.A., et al. Comparative study of the neuroprotective activity of lithium compounds and their effect on the course of experimental alloxan diabetes mellitus in rats. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2020; 3: 40–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2020-3-40-47>.]
27. Lijnen P., Bex M., Bouillon R., et al. Erythrocyte sodium-lithium countertransport in insulin-dependent diabetics: correlation with membrane lipids, prorenin and micro-albuminuria. *J Hypertens Suppl*. 1993; 11 (5): S258–9.
28. van Dijk D.J., Erman A., Panski R., et al. Sodium-lithium countertransport: a predictor of diabetic nephropathy in Jewish insulin-dependent diabetes mellitus patients of different ethnic origin? *Isr J Med Sci*. 1996; 32 (2): 105–11.
29. Winocour P.H., Thomas T.H., Brown L., et al. Serum triglyceride

- and insulin levels are associated with erythrocyte sodium-lithium counter-transport activity in normoglycaemic individuals. *Clin Chim Acta*. 1992; 208 (3): 193–203. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(92\)90076-3](https://doi.org/10.1016/0009-8981(92)90076-3).
30. Dobos M., Madácsy L., Yasar S.A., et al. Red cell sodium-lithium countertransport and blood pressure in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994; 26 (1): 15–20. [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(94\)90134-1](https://doi.org/10.1016/0168-8227(94)90134-1).
  31. Zawulich W.S., Zawulich K.C., Rasmussen H. Interactions between lithium, inositol and mono-oleoylglycerol in the regulation of insulin secretion from isolated perfused rat islets. *Biochem J*. 1989; 262 (2): 557–61. <https://doi.org/10.1042/bj2620557>.
  32. Macko A.R., Beneze A.N., Teachey M.K., Henriksen E.J. Roles of insulin signalling and p38 MAPK in the activation by lithium of glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Arch Physiol Biochem*. 2008; 114 (5): 331–9. <https://doi.org/10.1080/13813450802536067>.
  33. Fontela T., Garcia Hermida O., Gomez-Acebo J. Role of adrenoceptors in vitro and in vivo in the effects of lithium on blood glucose levels and insulin secretion in the rat. *Br J Pharmacol*. 1990; 100 (2): 283–8. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb15796.x>.
  34. Squassina A., Costa M., Congiu D., et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) expression is up-regulated in lymphoblastoid cell lines of lithium responsive bipolar disorder patients. *Pharmacol Res*. 2013; 73: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.04.004>.
  35. Diaz-Sastre C., Perez-Rodriguez M.M., Cebollada A., et al. Cholesterol and lithium levels were correlated but serum HDL and total cholesterol levels were not associated with current mood state in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 (3): 399–400. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0318i>.
  36. Salvagno G.L., Lippi G., Montagnana M., et al. Non-homogeneous separation of triglycerides, gamma-glutamyltransferase, C-reactive protein and lactate dehydrogenase after centrifugation of lithium-heparin tubes. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46 (8): 1180–2. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.237>.
  37. Wierzbicki A.S., Hardman T.C., Cheung J., et al. Effects of lipids in patients with familial hypercholesterolaemia on the kinetics of the sodium-lithium countertransporter. *J Hum Hypertens*. 2000; 14 (9): 561–5. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001097>.
  38. Повышение эффективности программы снижения веса. Центр «Доктор Борменталь». URL: <http://normotim.ru/research/povyshenie-effektivnosti-programmy-snizheniya-vesa-tsentr-doktor-bormental-br-s-primeneniiem-prepara/> (дата обращения 28.04.2024). [Improving the effectiveness of a weight loss program. Dr. Bormental Center. Available at: <http://normotim.ru/research/povyshenie-effektivnosti-programmy-snizheniya-vesa-tsentr-doktor-bormental-br-s-primeneniiem-prepara/> (in Russ.) (accessed 28.04.2024).]
  39. Svensson J., Herlitz H., Lundberg P.A., Johannsson G. Adiponectin, leptin, and erythrocyte sodium/lithium countertransport activity, but not resistin, are related to glucose metabolism in growth hormone-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90 (4): 2290–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1239>.
  40. Elias E., Wallenius V., Herlitz H., et al. Erythrocyte sodium-lithium countertransport activity is inversely correlated to adiponectin, retinol binding protein 4 and body height. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010; 70 (7): 487–91. <https://doi.org/10.3109/00365513.2010.520089>.
  41. Doria A., Fioretto P., Avogaro A., et al. Insulin resistance is associated with high sodium-lithium countertransport in essential hypertension. *Am J Physiol*. 1991; 261 (6 Pt 1): E684–91. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1991.261.6.E684>.
  42. Strazzullo P., Cappuccio F.P., Trevisan M., et al. Red blood cell sodium-lithium countertransport, blood pressure, and uric acid metabolism in untreated healthy men. *Am J Hypertens*. 1989; 2 (8): 634–6. <https://doi.org/10.1093/ajh/2.8.634>.
  43. Богоявленская О.В., Ослопов В.Н., Набиуллина В.Н. и др. Особенности взаимосвязи состояния мембранной проницаемости эритроцитов по натрию и развития артериальной гипертензии у женщин в популяции. *Российский кардиологический журнал*. 2004; 9 (5): 51–8.
  - [Bogoyavlenskaya O.V., Osloпов V.N., Nabiullina V.N., et al. Features of the relationship between the state of erythrocyte membrane permeability by sodium and the development of arterial hypertension in women in the population. *Russian Journal of Cardiology*. 2004; 9 (5): 51–8 (in Russ.).]
  44. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. О роли киназ гликогенсинтазы в молекулярных механизмах стрессовых состояний и перспективах применения аскорбата лития. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022; 14 (5): 60–8. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-60-68>.
  - [Torshin I.Y., Gromova O.A., Limanova O.A. On the role of glycogen synthase kinases in the molecular mechanisms of stress conditions and prospects for the use of lithium ascorbate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022; 14 (5): 60–8 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-5-60-68>.]
  45. Koda L.Y., Shoemaker W.J., Baetge G., Bloom F.E. Lithium treatment decreases blood pressure in genetically hypertensive rats. *Eur J Pharmacol*. 1981; 76 (4): 411–5. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(81\)90112-6](https://doi.org/10.1016/0014-2999(81)90112-6).
  46. Bisogni V., Rossitto G., Reghin F., et al. Antihypertensive therapy in patients on chronic lithium treatment for bipolar disorders. *J Hypertens*. 2016; 34 (1): 20–8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000758>.
  47. Rahimzadeh-Rofouyi B., Afsharmani B., Moezi L., et al. Role of nitric oxide and prostaglandin systems in lithium modulation of acetylcholine vasodilation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007; 50 (6): 641–6. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318153f262>.
  48. Pandit V., Nesbitt S.R., Kim D.Y., et al. Combinatorial therapy using negative pressure and varying lithium dosage for accelerated wound healing. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2015; 44: 173–8. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.01.012>.
  49. Focosi D., Azzara A., Kast R.E., et al. Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukoc Biol*. 2009; 85 (1): 20–8. <https://doi.org/10.1189/jlb.0608388>.
  50. Joffe R.T. Hematological effects of lithium potentiation of carbamazepine in patients with affective illness. *Int Clin Psychopharmacol*. 1988; 3 (1): 53–7. <https://doi.org/10.1097/00004850-198801000-00004>.
  51. Basselin M., Kim H.W., Chen M., et al. Lithium modifies brain arachidonic and docosahexaenoic metabolism in rat lipopolysaccharide model of neuroinflammation. *J Lipid Res*. 2010; 51 (5): 1049–56. <https://doi.org/10.1194/jlr.M002469>.
  52. Phelan K.M., Mosholder A.D., Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 (11): 1328–34. <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n1108>.
  53. Giambelluca M.S., Bertheau-Mailhot G., Laflamme C., et al. TNF-alpha expression in neutrophils and its regulation by glycogen synthase kinase-3: a potentiating role for lithium. *FASEB J*. 2014; 28 (8): 3679–90. <https://doi.org/10.1096/fj.14-251900>.
  54. Arena A., Capozza A.B., Orlando M.E., et al. In vitro effects of lithium chloride on TNF alpha and IL-6 production by monocytes from breast cancer patients. *J Chemother*. 1997; 9 (3): 219–26. <https://doi.org/10.1179/joc.1997.9.3.219>.
  55. Hillert M.H., Imran I., Zimmermann M., et al. Dynamics of hippocampal acetylcholine release during lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *J Neurochem*. 2014; 131 (1): 42–52. <https://doi.org/10.1111/jnc.12787>.
  56. Beilharz G.R., Middlehurst C.R., Kuchel P.W., et al. An experimental study and computer simulation of the turnover of choline in erythrocytes of patients treated with lithium carbonate. *Aust J Exp Biol Med Sci*. 1986; 64 (Pt 3): 271–89. <https://doi.org/10.1038/icb.1986.29>.
  57. Diamond J.M., Meier K., Gosenfeld L.F., et al. Recovery of erythrocyte Li<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> countertransport and choline transport from lithium therapy. *J Psychiatr Res*. 1982; 17 (4): 385–93. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90043-7](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90043-7).
  58. Lerer B., Stanley M. Does lithium stabilize muscarinic receptors? *Biol Psychiatry*. 1985; 20 (11): 1247–50. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(85\)90185-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(85)90185-4).

59. Creson T.K., Austin D.R., Shaltiel G., et al. Lithium treatment attenuates muscarinic M(1) receptor dysfunction. *Bipolar Disord.* 2011; 13 (3): 238–49. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00915.x>.
60. Ellis J., Lenox R.H. Chronic lithium treatment prevents atropine-induced supersensitivity of the muscarinic phosphoinositide response in rat hippocampus. *Biol Psychiatry.* 1990; 28 (7): 609–19. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(90\)90399-m](https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90399-m).
61. Stengaard-Pedersen K., Schou M. In vitro and in vivo inhibition by lithium of enkephalin binding to opiate receptors in rat brain. *Neuropharmacology.* 1982; 21 (8): 817–23. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(82\)90070-3](https://doi.org/10.1016/0028-3908(82)90070-3).
62. Kiyani A., Javadi-Paydar M., Mohammadkhani H., et al. Lithium chloride disrupts consolidation of morphine-induced conditioned place preference in male mice: the nitric oxide/cyclic GMP signaling pathway. *Behav Brain Res.* 2011; 219 (2): 240–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.014>.
63. Gillin J.C., Hong J.S., Yang H.Y., Costa E. [Met5]Enkephalin content in brain regions of rats treated with lithium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978; 75 (6): 2991–3. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.6.2991>.
64. Gilmor M.L., Skelton K.H., Nemeroff C.B., Owens M.J. The effects of chronic treatment with the mood stabilizers valproic acid and lithium on corticotropin-releasing factor neuronal systems. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305 (2): 434–9. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.045419>.
65. Ebstein R.P., Hermoni M., Belmaker R.H. The effect of lithium on noradrenaline-induced cyclic AMP accumulation in rat brain: inhibition after chronic treatment and absence of supersensitivity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980; 213 (1): 161–7.
66. van Enkhuizen J., Milienne-Petiot M., Geyer M.A., Young J.W. Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. *Psychopharmacology.* 2015; 232 (18): 3455–67. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4000-4>.
67. Basselin M., Chang L., Bell J.M., Rapoport S.I. Chronic lithium chloride administration to unanesthetized rats attenuates brain dopamine D2-like receptor-initiated signaling via arachidonic acid. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30 (6): 1064–75. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300671>.
68. Castro L., Athanazio R., Barbetta M., et al. Central 5-HT2B/2C and 5-HT3 receptor stimulation decreases salt intake in sodium-depleted rats. *Brain Res.* 2003; 981 (1-2): 151–9. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(03\)03015-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(03)03015-4).
69. Basselin M., Chang L., Seemann R., et al. Chronic lithium administration to rats selectively modifies 5-HT2A/2C receptor-mediated brain signaling via arachidonic acid. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30 (3): 461–72. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300611>.
70. Basselin M., Chang L., Bell J.M., Rapoport S.I. Chronic lithium chloride administration attenuates brain NMDA receptor-initiated signaling via arachidonic acid in unanesthetized rats. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31 (8): 1659–74. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300920>.
71. Marx C.E., Yuan P., Kilts J.D., et al. Neuroactive steroids, mood stabilizers, and neuroplasticity: alterations following lithium and changes in Bcl-2 knockout mice. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008; 11 (4): 547–52. <https://doi.org/10.1017/S1461145708008444>.
72. Banerji T.K., Parkening T.A., Collins T.J., Rassoli A. Lithium-induced changes in the plasma and pituitary levels of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin in rats. *Life Sci.* 1983; 33 (16): 1621–7. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(83\)90704-x](https://doi.org/10.1016/0024-3205(83)90704-x).
73. Cimarosti H., Rodnight R., Tavares A., et al. An investigation of the neuroprotective effect of lithium in organotypic slice cultures of rat hippocampus exposed to oxygen and glucose deprivation. *Neurosci Lett.* 2001; 315 (1-2): 33–6. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)02310-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)02310-2).
74. Walz J.C., Frey B.N., Andreazza A.C., et al. Effects of lithium and valproate on serum and hippocampal neurotrophin-3 levels in an animal model of mania. *J Psychiatr Res.* 2008; 42 (5): 416–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.03.005>.
75. Hashimoto R., Takei N., Shimazu K., et al. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology.* 2002; 43 (7): 1173–9. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(02\)00217-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(02)00217-4).
76. Торшин И.Ю., Громова О.А., Ковражкина Е.А. и др. Интеллектуальный анализ данных о взаимосвязях между микроэлементным составом крови и состоянием пациентов с боковым амиотрофическим склерозом указал на сниженные уровни лития и селена. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (9): 88–96. [Torshin I.Y., Gromova O.A., Kovrazhkina E.A., et al. Data mining of the interactions between the trace element composition of the blood and the state of the patients with the lateral amyotrophic sclerosis shown lowered levels of lithium and selenium. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (9): 88–96 (in Russ.).]
77. Mørk A. Actions of lithium on the cyclic AMP signalling system in various regions of the brain – possible relations to its psychotropic actions. A study on the adenylate cyclase in rat cerebral cortex, corpus striatum and hippocampus. *Pharmacol Toxicol.* 1993; 73 (Suppl 3): 1–47. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1993.tb01704.x>.
78. Andersen P.H., Klysner R., Geisler A. Cyclic AMP phosphodiesterase activity in rat brain following chronic treatment with lithium, imipramine, reserpine, and combinations of lithium with imipramine or reserpine. *Acta Pharmacol Toxicol.* 1983; 53 (4): 337–43. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1983.tb03432.x>.
79. Wang J.F., Asghari V., Rockel C., Young L.T. Cyclic AMP responsive element binding protein phosphorylation and DNA binding is decreased by chronic lithium but not valproate treatment of SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Neuroscience.* 1999; 91 (2): 771–6. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00627-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00627-7).
80. Mann L., Heldman E., Bersudsky Y., et al. Inhibition of specific adenylyl cyclase isoforms by lithium and carbamazepine, but not valproate, may be related to their antidepressant effect. *Bipolar Disord.* 2009; 11 (8): 885–96. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00762.x>.
81. Sarkar S., Floto R.A., Berger Z., et al. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. *J Cell Biol.* 2005; 170 (7): 1101–11. <https://doi.org/10.1083/jcb.200504035>.
82. Damri O., Sade Y., Toker 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): 425–34. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.012>.
83. O'Donnell T., Rotzinger S., Nakashima T.T., et al. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myoinositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003; 13 (3): 199–207. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02797-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02797-9).
84. Sasaki T., Han F., Shioda N., et al. Lithium-induced activation of Akt and CaM kinase II contributes to its neuroprotective action in a rat microsphere embolism model. *Brain Res.* 2006; 1108 (1): 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.009>.
85. Sinha D., Wang Z., Ruchalski K.L., et al. Lithium activates the Wnt and phosphatidylinositol 3-kinase Akt signaling pathways to promote cell survival in the absence of soluble survival factors. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 288 (4): F703–13. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00189.2004>.
86. Silva A.K., Yi H., Hayes S.H., et al. Lithium chloride regulates the proliferation of stem-like cells in retinoblastoma cell lines: a potential role for the canonical Wnt signaling pathway. *Mol Vis.* 2010; 16: 36–45.
87. Shan T., Zhou C., Yang R., et al. Lithium chloride promotes the odontoblast differentiation of hair follicle neural crest cells by activating Wnt/beta-catenin signaling. *Cell Biol Int.* 2015; 39 (1): 35–43. <https://doi.org/10.1002/cbin.10340>.
88. Zhu Z., Yin J., Guan J., et al. Lithium stimulates human bone marrow derived mesenchymal stem cell proliferation through GSK-3beta-dependent beta-catenin/Wnt pathway activation. *FEBS J.* 2014; 281 (23): 5371–89. <https://doi.org/10.1111/febs.13081>.
89. Peng Z., Ji Z., Mei F., et al. Lithium inhibits tumorigenic potential of PDA cells through targeting hedgehog-Gli signaling pathway. *PLoS One.* 2013; 8 (4): e61457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061457>.

90. Пронин А.В., Громова О.А., Сардарян И.С. и др. Адаптогенные и нейропротективные свойства LiAsc. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (12): 86–91. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611612186-91>.  
[Pronin A.V., Gromova O.A., Sardaryan I.S., et al. Adaptogenic and neuroprotective effects of lithium ascorbate. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116 (12): 86–91 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611612186-91>.]
91. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. О нейропротективных свойствах солей лития в условиях глутаматного стресса. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 111–9. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-111-119>.  
[Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.Y., et al. Neuroprotective properties of lithium salts during glutamate-induced stress. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (3): 111–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-111-119>.]
92. Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Торшин И.Ю., Громова О.А. Эффекты аскорбата лития у пациентов среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2018; 4: 42–9. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10029>.  
[Pepelyaev E.A., Semenov V.A., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Effects of lithium ascorbate in middle-aged patients with stenosing atherosclerosis of brachiocephalic arteries. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018; 4: 42–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10029>.]
93. Pacholko A.G., Bekar L.K. Different pharmacokinetics of lithium orotate inform why it is more potent, effective, and less toxic than lithium carbonate in a mouse model of mania. *J Psychiatr Res*. 2023; 164: 192–201. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.06.012>.
94. Torshin I.Y., Gromova O.A., Ostrenko K.S., et al. Lithium ascorbate as a promising neuroprotector: fundamental and experimental studies of an organic lithium salt. *Molecules*. 2022; 27 (7): 2253. <https://doi.org/10.3390/molecules27072253>.
95. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Доклиническое изучение фармакокинетики аскорбата лития. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016; 2: 18–25.  
[Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.J., et al. Preclinical study the pharmacokinetics of lithium ascorbate. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016; 2: 18–25 (in Russ.).]
96. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Динамика распределения лития в различных тканях после перорального приёма цитрата лития у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; 4: 16–23.  
[Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.U., Grishina T.R. Dynamics of distribution of lithium in different tissues after oral administration of lithium citrate in rats. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017; 4: 16–23 (in Russ.).]
97. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. и др. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015; 115 (3): 65–72. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153165-72>.  
[Gromova O.A., Torshin I.Yu., Gogoleva I.V., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergism between neuropeptides and lithium in the neurotrophic and neuroprotective action of cerebrolysin. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015; 115 (3): 65–72 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20151153165-72>.]
98. Торшин И.Ю., Громова О.А., Майорова Л.А., Волков А.Ю. О таргетных белках, участвующих в осуществлении нейропротекторных эффектов цитрата лития. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (1): 78–83.  
[Torshin I.Y., Gromova O.A., Mayorova L.A., Volkov A.Y. Targeted proteins involved in the neuroprotective effects of lithium citrate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika / Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (1): 78–83 (in Russ.).]
99. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лазебник Л.Б. Хемомикробиомный анализ лития аскорбата и других органических солей лития. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 9: 95–104. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-95-104>.  
[Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lazebnik L.B. Chemomicrobiome analysis of lithium ascorbate and other organic lithium salts. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; 9: 95–104 (in Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-95-104>.]
100. Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Громова О.А. и др. Хемореактомное моделирование эффектов аскорбата, никотината, оксибутирата, комената и карбоната лития. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016; 3: 47–57.  
[Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., Gromova O.A., et al. Chemoreactome modeling the effects of anions of lithium salts ascorbate, nicotinate, hydroxybutyrate komekata and lithium carbonate. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016; 3: 47–57 (in Russ.).]

### Сведения об авторах / About the authors

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: J-4946-2017. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com).

Расташанский Вячеслав Валериевич / Vyacheslav V. Rastashansky – ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5694-3643>.

Гаранин Алексей Алексеевич / Alexey A. Garanin – ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6673-554X>.