

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

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2025 Том 17 №3



EPILEPSY AND PAROXYSMAL CONDITIONS

2025 Vol. 17 №3

<https://epilepsia.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта 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.

Клинико-эпидемиологические исследования лития как фактора профилактики импульсивного поведения, суицида, стрессовых расстройств указывают на необходимость восполнения эссенциальных микродоз лития при эпилепсии

И.Ю. Торшин, А.Н. Громов, О.А. Громова

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук
(ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Исследования, проводимые в течение последних 40 лет, указывают на эссенциальность (жизненную необходимость) ультрамикроэлемента лития. Одним из критериев эссенциальности микроэлементов является наличие результатов клинико-эпидемиологических исследований, подтверждающих негативные последствия недостаточного потребления лития в масштабе популяций. Достаточная обеспеченность литием оказывает нейропротекторное, ноотропное и нормотимическое действие. Более низкие уровни лития в крови ассоциированы с повышенным риском варикоза, расстройств сна, экстрапирамидных нарушений и бокового амиотрофического склероза. Обширная клинико-эпидемиологическая база информации демонстрирует четкую взаимосвязь более низких уровней иона лития в питьевой воде с повышенным риском самоубийств, психотических стрессовых расстройств, болезней зависимости, тяжелой преступности и импульсивного поведения (которое является фактором риска и суицидальности, и агрессивности, приводящей к тяжким преступлениям). Прием препаратов лития способствует торможению деменции (как сосудистой, так и нейродегенеративной природы) и других поведенческих нарушений, связанных со старением, включая общий риск опухолевых заболеваний, переломов, переизбытка и булимии. Использование препаратов на основе солей лития и повышение обеспеченности литием через питьевую воду позволяет снизить судорожную готовность, импульсивность поведения, а также риск самоубийств, тревожности и депрессии у пациентов с эпилепсией. В настоящей работе представлены результаты систематизации научной литературы по данному вопросу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

литий, эссенциальность, импульсивное поведение, стрессовые расстройства, суицид, тревожность, депрессия, эпилепсия

Для цитирования

Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А. Клинико-эпидемиологические исследования лития как фактора профилактики импульсивного поведения, суицида, стрессовых расстройств указывают на необходимость восполнения эссенциальных микродоз лития при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2025; 17 (3): 315–325. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.246>.

A need to replenish essential lithium microdoses in epilepsy suggested by clinical and epidemiological studies on lithium as a factor for preventing impulsive behavior, suicide, stress disorders

I.Yu. Torshin, A.N. Gromov, O.A. Gromova

Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com**ABSTRACT**

Studies conducted over the past 40 years point at the essentiality (vital necessity) of the ultramicroelement lithium. One of the microelement essentiality criteria relies on available clinical and epidemiological studies corroborating the negative consequences of insufficient lithium consumption on a population scale. Sufficient lithium supply exerts a neuroprotective, nootropic and normothymic effect. Lower blood lithium levels are associated with an increased risk of developing varicose veins, sleep disorders, extrapyramidal disorders and amyotrophic lateral sclerosis. Extensive clinical and epidemiological data base demonstrates a clear relationship between lower lithium-ion levels in drinking water and an increased risk of suicide, psychotic stress disorders, addiction diseases, serious crime and impulsive behavior (which is a risk factor for both suicidality and aggression leading to serious crimes). Taking lithium preparations helps to slow down dementia (both vascular and neurodegenerative forms) and other behavioral aging-associated disorders, including a total risk of tumor diseases, fractures, overeating and bulimia. The use of lithium salt-based preparations and better lithium supply through drinking water can lower seizure readiness, impulsive behavior, risk of suicide, anxiety and depression in patients with epilepsy. The current article presents the results of scientific literature systematization on this issue.

KEYWORDS

lithium, essentiality, impulsive behavior, stress disorders, suicide, anxiety, depression, epilepsy

For citation

Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A. A need to replenish essential lithium microdoses in epilepsy suggested by clinical and epidemiological studies on lithium as a factor for preventing impulsive behavior, suicide, stress disorders. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2025; 17 (3): 315–325 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.246>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Ультрамикрэлемент литий, препараты на основе которого используются в психиатрии уже более 100 лет, характеризуется широким спектром положительного физиологического воздействия на организм (нейропротекторное, нейротрофическое, нормотимическое, противосудорожное, модуляция нейротрансмиттерного баланса и др.). Нормотимические и нейропротекторные свойства ионов лития могут быть весьма полезны в повышении эффективности фармакотерапии эпилепсии у определенных групп пациентов.

Отметим, что в экспериментальной фармакологии высокие дозы солей лития в сочетании с пилокарпином долгое время используются для воспроизведения так называемой пилокарпин-литиевой модели судорог. Однако добавление соли лития в этой модели носит вспомогательный характер, основное просудорожное действие формируется именно пилокарпином (алкалоидом, возбуждающим периферические холиноцепторы, приводя к повышению судорожной готовности).

В меньших дозах соли лития в действительности проявляют противосудорожное действие. Литий ослабляет проконвульсивный эффект стресса социальной изоляции у мышей-подростков посредством поддержки нитрической системы (обмен оксида азота – англ. nitric

oxide, NO), включая активацию нейронной NO-синтазы в гиппокампе [1] и биосинтеза сигнальной молекулы циклического гуанозинмонофосфата [2]. Противосудорожные эффекты хлорида лития в модели клонических судорог, вызванных пентилентетразолом у мышей, осуществляются как снижение судорожной готовности посредством ингибирования $\alpha 2$ -адренорецепторов [3]. Введение хлоридов лития и магния мышам с моделью судорог, вызванных пентилентетразолом, предотвращало развитие толерантности к противосудорожному эффекту морфина – вероятно, посредством ингибирования глутаматных рецепторов N-метил-D-аспартата (англ. N-methyl-D-aspartate, NMDA) ионами лития и магния [4]. При этом антагонисты NMDA-рецепторов усиливают противосудорожное действие хлорида лития на клонические судороги, вызванные пентилентетразолом у мышей [5].

Нормотимические и нейротрансмиттер-модулирующие эффекты лития способствуют снижению импульсивности поведения, которая является фактором риска суицидальности, агрессивности, склонности к формированию химических и игровых зависимостей. Данный аспект фармакологического и физиологического действия лития также важен для терапии эпилепсии, т.к. у пациентов с различными подтипами эпилепсии достоверно повышена импульсивность поведения (оценка по шкале импульсивности Барратта 11 (англ. Barratt

Impulsiveness Scale 11, BIS-11) и по опроснику для выявления депрессии у пациента (англ. Patient Health Questionnaire, PHQ-9), особенно при идиопатической генерализованной и лобной эпилепсии [6]. В частности, у больных лекарственно-устойчивой височной и экстрависочной фокальной эпилепсией достоверно более высока частота психиатрических коморбидных нарушений (депрессия, тревожные расстройства) и повышена импульсивность поведения [7].

Гиперимпульсивное поведение характерно для синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). В то же время СДВГ и, например, доброкачественная эпилепсия с центротемпоральными спайками (так называемая роландическая эпилепсия) характеризуются очень высоким уровнем коморбидности: в среднем у 60% пациентов с этой формой эпилепсии диагностируется СДВГ. Поэтому дети, страдающие роландической эпилепсией, должны пройти полную нейропсихологическую оценку, учитывая высокую частоту встречаемости сопутствующего СДВГ [8]. В таких случаях показана фармакотерапия, направленная на снижение импульсивности поведения.

Импульсивность поведения коррелирует с более тяжелыми миоклоническими приступами у пациентов с генетической генерализованной эпилепсией. В крупномасштабном исследовании наличие миоклонических приступов в течение последнего года, независимо от подтипа, было достоверно ассоциировано с повышенной импульсивностью поведения [9].

Наконец, физиологические эффекты лития, способствующие снижению суицидальных рисков, также весьма важны для ведения пациентов с эпилепсией. У таких больных риск суицида достоверно ассоциирован с агрессией, депрессией, эмоциональной нестабильностью и импульсивностью поведения [10]. Повышенная импульсивность поведения мужчин с эпилепсией связана с более высокой тяжестью приступов и риском самоубийства [11]. Более высокая импульсивность поведения людей с юношеской миоклонической эпилепсией, оцененная по BIS-11, достоверно увеличивала риск психиатрического неблагоприятного события при приеме леветирацетама [12]. Риск депрессии и тревожности был также ассоциирован с худшим контролем миоклонических приступов, снижая приверженность к лечению и ухудшая качество жизни пациентов [13]. Повышенная импульсивность поведения пациентов с височной эпилепсией связана с увеличением суицидального риска [14].

Метаанализ 13 клинико-эпидемиологических исследований пациентов с эпилепсией указал на повышенный риск самоубийства. При наличии той или иной формы эпилепсии метаанализ подтвердил более высокую долю случаев возникновения суицидальных мыслей (отношение рисков (ОР) 2,06; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,47–2,89), попыток самоубийства (ОР 3,62; 95% ДИ 2,88–4,55) и смертности в результате таких попыток (ОР 2,50; 95% ДИ 1,99–3,16). Таким образом, с целью снижения суицидальных рисков насуточно необходимо использовать комплексные системы поддержки для обучения, диагностики и лечения сопутствующих психиатрических состояний у пациентов с эпилепсией [15].

В настоящей работе систематизированы результаты клинико-эпидемиологических исследований лития, указывающие на перспективность использования солей лития (прежде всего, нетоксичных органических солей) в терапии эпилепсии и судорожных состояний. Большинство публикаций включали анализ взаимосвязей между содержанием лития в питьевой воде из определенных регионов и показателями тех или иных патологий. Имеются экспериментальные и клинические подтверждения влияния ионов лития на импульсивность поведения и связанную с ней частоту самоубийств, тяжких преступлений и психотических расстройств на уровне популяций. Достаточная обеспеченность литием (в т.ч. в составе питьевой воды) способствует снижению риска нейродегенеративной патологии, положительно сказываясь на увеличении продолжительности жизни человека и модельных животных.

ИЗМЕРЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЛИТИЯ В БИОСУБСТРАТАХ КРОВИ / MEASURING LITHIUM CONCENTRATIONS IN BLOOD BIOSUBSTRATES

Биологическое действие лития может проявляться физиологическими эффектами (диапазон концентраций лития в плазме крови 0,14–1,00 ммоль/л), фармакодинамическим действием (1–2 ммоль/л) и токсическими проявлениями (более 2 ммоль/л) [16]. Известно, что в норме концентрации ионов лития в биологических жидкостях организма (кровь, лимфа, цереброспинальная жидкость) не превышают 0,2 ммоль/л [17].

Несмотря на значительное число публикаций по измерениям уровней лития в крови, 99% из них имеют прямое отношение к оценке фармакодинамических и токсических концентраций. Работы, в которых измерялись физиологические уровни лития в крови, крайне редки. Тем не менее результаты этих немногочисленных исследований указывают на присутствие ненулевых концентраций лития в крови на фоне полного отсутствия приема карбоната лития.

У здоровых добровольцев ($n=25$) литий обнаруживался в крови в концентрациях $0,27 \pm 0,02$ мкмоль/л (95% ДИ 0,13–0,55 мкмоль/л), а в моче – в концентрациях $4,09 \pm 0,36$ мкмоль/сут (95% ДИ 1,49–7,32). При низком потреблении хлорида натрия (31 ± 10 ммоль/сут) экскреция лития была значительно ниже ($8,7 \pm 2,9$ мл/мин) – на 5 дней по сравнению с высоким потреблением натрия ($20,7 \pm 3,8$ мл/мин; $p < 0,05$) [18].

Приоритет в системном анализе взаимосвязи физиологических (нефармакологических) уровней лития в крови с показателями состояния здоровья принадлежит отечественным ученым. В то время как исследователи из западноевропейских стран ограничиваются отдельными работами по животным (накопление лития в плазме крови, гриве и копытах лошадей [19, 20]), в работах российских врачей измерения физиологических уровней лития в крови проводятся в контексте клинических исследований различных социально важных патологий.

Технической проблемой, тормозящей активное изменение физиологических уровней лития в крови и других биосубстратах, является использование методов для измерения фармакодинамических и токсических уровней лития (т.е. обычно применяемых для оценки содержания лития в крови в ходе терапии карбонатом лития). Чувствительность этих методов крайне невысока (0,1–0,3 ммоль/л), так что в результате проведения таких «исследований» делаются неправомерные выводы о якобы «отсутствии лития в крови». В то же время использование более чувствительных методов указывает на ненулевое содержание лития. Например, применение микрочипа, определяющего литий посредством измерения проводимости с электрофорезом подвижной границы, позволило получить предел обнаружения 0,1 ммоль/л для лития при содержании натрия 140 ммоль/л [21]. Определение концентрации лития атомно-адсорбционной спектрометрией показало уровни порядка $1,8 \pm 0,1$ мкг/кг в китайской популяции ($n=220$) [22].

Использование самого чувствительного метода определения микроэлементов, масс-спектрометрии с ионизацией в индуктивно-связанной плазме, демонстрирует достаточно стабильное содержание лития в крови, волосах, цереброспинальной жидкости, зависящее от патологии. Подчеркнем, что цитируемые ниже результаты по исследованию лития в биосубстратах были получены при отсутствии приема препаратов лития.

Анализ уровней 68 микроэлементов в плазме крови 100 пациентов 60–80 лет с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) продемонстрировал достаточно высокие и стабильные показатели лития (4422 ± 3438 мкг/кг). Выявление факторов коморбидности сниженных уровней лития в крови у больных ДЭП позволило определить несколько устойчивых сочетаний заболеваний: триаду коморбидных состояний «снижение лития – варикоз – экстрапирамидные нарушения» и триаду «снижение лития – нарушения сна – транзиторная ишемическая атака». Полученные результаты дают возможность анализировать эффекты различных лекарственных средств, используемых у пациентов с ДЭП (в частности, β -блокаторов и мексидола) [23].

Интеллектуальный анализ данных о взаимосвязях между микроэлементным составом крови и состоянием пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) указал на сниженные уровни лития по сравнению с контролем. Обследованы 25 пациентов с БАС, в качестве контрольной группы были отобраны 45 больных с хронической ишемией мозга и сходными демографическими показателями. Уровни лития при БАС составили 2370 ± 690 мкг/кг, в то время как в контрольной группе – 4080 ± 960 мкг/кг [24].

ЛИТИЙ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ И РИСК САМОУБИЙСТВ / LITHIUM IN DRINKING WATER AND SUICIDE RISK

Суицид является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. На сегодняшний день предложено несколько стратегий профилактики

самоубийств как на уровне популяций, так и на индивидуальном уровне. В частности, значительный объем данных показывает, что достаточное содержание лития в питьевой воде определенных регионов достоверно снижает частоту суицида у проживающих в них пациентов с расстройствами настроения. Установлено, что более высокие уровни лития в питьевой воде ассоциированы с уменьшением риска самоубийств среди населения [25].

В терапевтических дозах, используемых для лечения биполярного расстройства, которые в 100–300 раз превышают рекомендованную норму диетарного потребления лития (1 мг/сут), карбонат лития является стабилизатором настроения и средством профилактики самоубийств. Кроме того, клинические и эпидемиологические данные указывают на особые свойства лития в профилактике собственно суицидального поведения, которые по крайней мере частично независимы от его эффекта нормализации настроения [25], что было подтверждено рядом метаанализов [26–28] для популяций, проживающих в разных широтах, и для разных этнических групп (табл. 1).

Ассоциации между уровнями лития в питьевой воде и показателями частоты суицида были установлены в различных регионах мира для различных популяций. На европейских территориях модель географически взвешенной регрессии территорий Германии/Австрии подтвердила связь между концентрацией лития в питьевой воде и показателями смертности от самоубийств, одновременно предоставляя детальную картину пространственной связи между насильственными/импульсивными преступлениями и содержанием лития в питьевой воде [27].

Содержание лития в питьевой воде на уровне округов в Австрии в выборке из 6460 измерений было исследовано на предмет связи с показателями самоубийств на 100 тыс. населения и стандартизированными коэффициентами смертности от самоубийств во всех 99 австрийских округах. Показатели концентрации лития в питьевой воде оказались обратно пропорциональны общей частоте попыток суицида ($r=0,40$; $p=0,000073$), а также коэффициенту смертности от самоубийств ($r=0,47$; $p=0,000030$). При этом указанные ассоциации оставались значимыми после поправок на социально-экономические факторы [27].

На основе данных по префектурам Греции подтверждена связь между концентрацией лития в общественной системе водоснабжения и частотой самоубийств. Уровни лития были определены в 149 образцах из 34 префектур Греции, средний показатель составил 11,1 мкг/л (95% ДИ 0,1–121 мкг/л). В префектурах с высоким содержанием лития в питьевой воде отмечена достоверно более низкая статистика по самоубийствам [32].

Анализ венгерских данных на уровне 197 округов по стандартизированному коэффициенту смертности от самоубийств и концентрации лития в 1325 общественных системах питьевого водоснабжения показал достоверную ($p<0,05$) отрицательную связь между литием и процентом самоубийств (эффект защиты от суицида) [38].

Таблица 1. Подтверждения взаимосвязи между концентрацией лития в питьевой воде и уровнем самоубийств, наблюдаемой в эпидемиологических исследованиях

Table 1. Evidence corroborating an association between lithium concentrations in drinking water and suicide rates observed in epidemiological studies

Территория / Geographic region	Концентрация лития, мкг/л // Lithium concentrations, µg/l	Половые различия / Sex bias	Исследование / Study
Соединенные Штаты Америки (Техас) / United States of America (Texas)	0,00–160,00	Нет / No	G.N. Schrauzer, K.P. Shrestha (1990) [29]
Япония (Оита) / Japan (Oita)	0,70–59,00	У мужчин / In males	H. Ohgami et al. (2009) [30]
Австрия / Austria	33,00–1300,00	У женщин / In females	M. Helbich et al. (2012) [27]
Соединенные Штаты Америки (Техас) / United States of America (Texas)	2,80–219,00	Нет / No	V. Blüml et al. (2013) [31]
Греция / Greece	0,10–121,00	Нет / No	O. Giotakos et al. (2013) [32]
Япония (Аомори) / Japan (Aomori)	0,00–12,90	У женщин / In females	N. Sugawara et al. (2013) [33]
Япония (Кюсю) / Japan (Kyushu)	0,00–130,00	У мужчин / In males	N. Ishii et al. (2015) [34]
Италия / Italy	0,11–60,80	У женщин / In females	M. Pompili et al. (2015) [35]
Япония (Хоккайдо, Кюсю) / Japan (Hokkaido, Kyushu)	0,10–43,00	У мужчин / In males	I. Shiotsuki et al. (2016) [36]
Литва / Lithuania	0,48–35,50	У мужчин / In males	V. Liaugaudaite et al. (2017) [37]

Содержание лития в образцах из общественных систем питьевого водоснабжения во всех округах литовских территорий имело отрицательную корреляцию со стандартизированными показателями смертности от самоубийств на 100 тыс. человек [37].

В США был проведен ряд исследований, подтвердивших взаимосвязь между повышенным потреблением лития и снижением частоты суицидов [29, 31]. Например, концентрация лития в питьевой воде обратно коррелировала с уровнем самоубийств в 15 округах Алабамы. Средние измеренные показатели лития варьировались в диапазоне от 0,4 до 32,9 мкг/л. График зависимости частоты самоубийств от концентрации лития показал статистически значимую обратную ассоциацию ($r=-0,63$; $p=0,01$) [39].

В иранском городе Рафсанджан образцы воды из общественного водоснабжения в 16 районах были проанализированы с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии. За период исследования зарегистрировано 239 попыток самоубийства у 149 человек (85 женщин и 54 мужчины) на 100 тыс. жителей района. Средняя концентрация лития в питьевой воде составила 47,30 мкг/л (95% ДИ 9,4–141 мкг/л). Отрицательная корреляция между уровнем лития в воде и частотой попыток суицида ($r=-0,55$; $p=0,027$) достоверно подтвердилась в исследованной популяции [40].

Зависимость между сниженными концентрациями лития в питьевой воде и значительно более высокими показателями самоубийств подтверждена данными по 785 городам 46 префектур в Японии. Содержание лития ≥ 30 мкг/л было связано с более низкими показателями самоубийств [41]. В частности, уровни лития в водопроводной воде в 18 муниципалитетах префектуры Оита (Япония) были обратно пропорциональны средним показателям смертности от самоубийств за 5 лет [30].

Метаанализ 13 экологических исследований, проведенных в 939 регионах планеты ($n = 3\,740\,113$) продемонстрировал достоверность протективного эффекта повышенной концентрации лития в питьевой воде на снижение смертности от самоубийств (отношение шансов (ОШ) 0,42; 95% ДИ 0,27–0,67; $p<0,01$), включая гендерно-специфические реакции у мужчин (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,35–0,84; $p<0,01$) и женщин (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,48–1,01; $p=0,057$) [42]. Метаанализ 15 эпидемиологических исследований еще раз подтвердил защитную (обратную) связь между уровнями лития в общедоступной питьевой воде и общими показателями частоты самоубийств ($p=0,006$) [43].

ПАТОЛОГИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕДОСТАТОЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬЮ ЛИТИЕМ / PATHOLOGIES ASSOCIATED WITH INSUFFICIENT LITHIUM SUPPLY

Импульсивное поведение / Impulsive behavior

Литий подавлял импульсивное поведение в экспериментальном тесте на время серийной реакции с тремя вариантами выбора (англ. Three Choice Serial Reaction Time Task, 3-CSRTT). После обучения на тест-системе крысам однократно вводили хлорид лития (0, 3,2, 10 и 32 мг/кг внутривенно). Литий дозозависимо снижал число преждевременных «необдуманных» ответов и суммарное количество импульсивных действий. Высокая доза хлорида лития (32 мг/кг) снижала потребление пищи, но ее анорексические эффекты не коррелировали с влиянием лития на импульсивность. Умеренная доза (20 мг/кг) значительно сокращала количество преждевременных ответов, не воздействуя ни на показатели, связанные с мотивацией в тесте, ни на объем потребляемой пищи [44].

Естественный уровень потребления лития может влиять на импульсивность – фактор риска, который опосредует проявление как суицидальности, так и агрессивности, приводящей к тяжким преступлениям. Анализ связи между уровнями лития в системе общественного водоснабжения и случаями насильственных преступлений в Греции включал данные по 149 образцам питья для 34 из 52 префектур. Средний уровень лития составил 11,1 мкг/л. В префектурах с высоким содержанием лития в питьевой воде было зафиксировано меньше убийств ($r=-0,21$; $p=0,004$) [45].

Более высокие уровни лития в сыворотке являются защитным фактором, предупреждающим попытки самоубийств, обусловленные, в первую очередь, именно импульсивным нелогичным деструктивным поведением. Многофакторный анализ данных по 199 пациентам (включая 31 с попытками самоубийства, 21 с членовредительством и 147 участников группы контроля) показал, что у людей, пытавшихся совершить самоубийство, уровень лития был значительно ниже, чем у пациентов контрольной группы (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,06–0,88; $p=0,03$) [46].

Содержание лития в водопроводной воде было отрицательно пропорционально частоте психотических стрессовых расстройств среди подростков, которые в существенной мере ассоциированы с так называемой подростковой преступностью. Информация о психотических событиях, дистрессе и связанных с этим переживаниях, а также о симптомах депрессии была собрана в 24 государственных средних школах префектуры Коти в Японии. Образцы были получены из источников, которые представляли питьевую воду в школы, и уровни лития были измерены с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Всего 3040 учеников ответили на вопросы анкеты самоотчета. Концентрация лития в водопроводной воде оказалась отрицательно пропорциональна частоте психотических событий ($p=0,02$) [47].

Литий на уровнях, которые могут встречаться в муниципальных системах водоснабжения, оказывает смягчающее действие не только на суицидальное, но и на преступное поведение. С использованием данных по 27 округам штата Техас (США) за 1978–1987 гг. выявлено, что показатели суицида, убийств и насилия значительно выше там, где питьевая вода содержит мало лития, чем в районах, где уровень лития в воде составляет от 70 до 170 мкг/л. Различия оставались статистически значимыми ($p<0,01$) после внесения поправок на плотность населения и другие факторы. Соответствующие ассоциации с показателями уголовной статистики по грабёжам, кражам со взломом и воровству были также статистически значимыми ($p<0,05$). Эти данные демонстрируют, что литий (даже в тех концентрациях, которые встречаются в воде из муниципальных систем водоснабжения) оказывает смягчающее воздействие на суицидальное и агрессивное преступное поведение. Сравнение уровней лития в питьевой воде в соответствующих округах Техаса с показателями арестов за хранение наркотиков (опиума, кокаина и их производных морфина, героина, кодеина) также дало статистически значимые обратные ассоциации [29].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что литий в низких дозировках оказывает в целом благоприятное воздействие на поведение человека, что может быть связано с его функциями как эссенциального ультрамикрорезонанса. Увеличение потребления лития человеком путем приема витаминно-минеральных комплексов, биофортифицированных литием овощей или литиемодераторной питьевой воды в соответствии с имеющимися данными (в т.ч. с приведенными выше) является перспективным средством профилактики преступности, самоубийств и наркотической зависимости на индивидуальном и общественном уровнях [29].

Болезни зависимости / Addiction diseases

Зависимость, вызванная каннабиноидами, связана со сложными нарушениями молекулярных механизмов, включая протеинкиназы ERK1/2 (MAPK) и киназу гликогенсинтазы GSK-3 β . Защитный эффект против формирования зависимости основан на ингибировании GSK-3 β и модуляции ERK1/2.

В эксперименте крысы получали возрастающие дозы каннабиноида WIN55212-2 (2–8 мг/кг внутривентриально, 5 дней). Антагонист каннабиноидов AM251 вводили внутривентриально в дозе 2 мг/кг, чтобы вызвать проявления абстиненции у крыс с зависимостью. Предварительно крысы получали 10 мг/кг лития внутривентриально. Литий или ингибитор ERK1/2 (50 мг/кг, внутривентриально) ослабляли симптомы абстиненции. Интересно отметить, что кроме ингибирования GSK-3 β в результате применения лития были повышены уровни фосфорилированной (неактивной) формы GSK-3 β , причем без изменения общего содержания киназ ERK1/2 [48].

Исследовано действие аскорбата лития на модели хронической алкогольной интоксикации. Воздействие алкоголя приводит к возникновению девиантного поведения у животных, повышает агрессию и вызывает необратимые дегенеративные изменения в печени и центральной нервной системе. Аскорбат лития в дозе 5 мг/кг, как и в более высоких дозах (10 и 30 мг/кг), активирует адаптивные механизмы, нормализуя поведенческие реакции в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Гистологический анализ показал, что использование аскорбата лития минимизировало уровень ишемического повреждения нейроцитов до обратимого состояния. В целом применение аскорбата лития позволяет купировать абстинентный синдром, блокирует возникновение судорог и способствует сохранности функции центральной нервной системы в модели хронической алкогольной интоксикации [49].

Группа бывших квалифицированных потребителей героина/метамфетамина ($n=24$, $29,4\pm 6,5$ года) была рандомизирована на подгруппы приема 400 мкг/сут лития (таблетки пивных дрожжей с высоким содержанием лития) в течение 4 нед или плацебо (таблетки пивных дрожжей без лития). Участники заполняли анкеты оценки настроения, содержащие 29 пунктов, в т.ч. касавшихся умственной и физической активности, способности к логическим выводам, настроения и эмоциональности. В группе принимавших литий общие баллы теста на настроение зна-

чительно увеличивались в период получения дотаций для всех подкатегорий и оставались без изменений после окончания исследования. В контрольной группе баллы теста не показали достоверных изменений [50].

Деменция/нейродегенерация // *Dementia/neurodegeneration*

Как в стандартных дозах терапии карбонатом лития, так и в следовых дозах, соответствующих уровням лития в питьевой воде, этот микроэлемент способствует снижению риска деменции и других поведенческих нарушений, связанных со старением. Обзор 5 эпидемиологических исследований подтвердил связь между стандартной дозой лития и более низкими показателями деменции. Четыре рандомизированных исследования продемонстрировали преимущества литиевой терапии по сравнению с плацебо в терапии болезни Альцгеймера (БА) [51].

Ассоциация между использованием лития и снижением риска развития деменции была проанализирована в популяционной когорте ($n = 29\ 618$, средний возраст 74 года), в которой 548 пациентов принимали карбонат лития и имели сопутствующую депрессию, манию, биполярное аффективное расстройство или гипертонию. Среди пользователей карбоната лития у 53 (9,7%) пациентов была диагностирована деменция (6,8% – БА, 2,6% – сосудистая деменция). У остальных 29 070 больных деменция встречалась чаще (11,2%, причем 8,1% с диагнозом БА). После внесения поправок на социально-демографические факторы, курение, прием других лекарственных препаратов и сопутствующие заболевания прием лития оказался ассоциирован с более низким риском развития деменции (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,40–0,78), в т.ч. БА (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,37–0,82) и сосудистой деменции (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,19–0,69). Использование лития оказалось защитным фактором как при краткосрочной терапии (≤ 1 года), так и при долгосрочном применении (> 5 лет) [52].

Связь между уровнями лития в питьевой воде и распространенностью БА изучалась на данных 785 японских городов 46 префектур. Распространенность БА в течение 5 лет рассчитывалась на основе национальной базы данных Министерства здравоохранения Японии. Скорректированная модель показала значительную обратную связь концентраций лития с общей распространенностью БА, особенно у женщин [53].

Содержание лития в воде отрицательно связано с изменениями смертности от БА, а также ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД2), которые являются важными факторами риска БА. Анализ уровней лития в питьевой воде включил данные по 6180 образцам воды из общественных источников водоснабжения в 234 из 254 округов Техаса. Скорректированный по возрасту показатель смертности от БА значительно увеличивался с течением времени ($+27\%$; $p < 0,001$). Изменения смертности от БА отрицательно коррелировали с уровнями лития в воде ($r = -0,2$; $p = 0,01$), причем статистическая значимость этой ассоциации сохранялась после поправок на пол, возраст, коморбидный фон и другие факторы. Смертность от БА положительно коррелировала с распространенностью ожирения ($p = 0,01$) и СД2 ($p = 0,03$),

а содержание лития в питьевой воде отрицательно коррелировало с ожирением ($p = 0,05$) и СД2 ($p < 0,0001$) [54].

Длительный прием питьевой воды с повышенным уровнем лития ассоциирован с более низкой частотой деменции. В исследовании L.V. Kessing et al. был включен 73 731 пациент с деменцией и 733 653 участника группы контроля с медианой возраста 80,3 года (60% женщин, 40% мужчин). Уровни лития в питьевой воде статистически значимо различались между группами деменции и контроля ($11,5 \pm 5,5$ и $12,2 \pm 4,4$ мкг/л соответственно; $p < 0,001$). По сравнению с лицами, получавшими 2,0–5,0 мкг/л лития в воде, у участников, употреблявших воду с более чем 15 мкг/л лития, риск деменции был снижен на 17% (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,81–0,85; $p < 0,001$) [55].

Другие патологии / *Other pathologies*

Литий способствует снижению общего риска опухолевых заболеваний у пациентов с биполярным расстройством. По сравнению с воздействием только противосудорожных препаратов воздействие карбоната лития было связано со значительно более низким риском опухолевой патологии (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,55–0,97). Ион лития ингибирует GSK-3 β , которая является ферментом, участвующим в патогенезе рака [56].

Следует отличать противосудорожные и противоимпульсивные эффекты различных солей лития. Например, экспериментальное исследование эффектов различных доз аскорбата лития и карбоната лития *per os* на тяжесть первично-генерализованных судорог, вызванных тиосемикарбазидом у крыс, показало, что курсовое применение и карбоната, и аскорбата статистически значимо снижает длительность приступов. Однако лишь использование аскорбата лития в дозах 10–15 мг/кг/сут достоверно не только сокращало длительность судорог ($p = 0,01$), но и увеличивало латентный период до них ($p = 0,03$), уменьшало число приступов ($p < 0,05$) и частоту встречаемости тонической экстензии ($p = 0,01$). Доза аскорбата лития 10 мг/кг/сут достаточна для снижения неврологического дефицита при воспроизведении модели тиосемикарбазидных судорог, что подтверждено патогистологически и морфометрически [57].

Как активатор сигнального пути Wnt/катенин литий замедляет прогрессирование меланомы. В когортном исследовании с участием 2 213 848 взрослых пациентов у 11 317 человек были измерены уровни лития в сыворотке. Случаи возникновения кожной меланомы выявлены у 14 056 больных. Заболеваемость меланомой на 100 тыс. человеко-лет среди лиц, подвергавшихся воздействию ионов лития, составила 67,4, а в контроле – 92,5 ($p = 0,027$). У людей, принимавших карбонат лития, риск развития меланомы был на 32% ниже (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,51–0,90). Ни у одного из участников, получавших карбонат лития, не было установлено так называемой толстой (> 4 мм) формы меланомы или ее запущенной стадии (на момент постановки диагноза). Пациенты с меланомой, употреблявшие карбонат лития, характеризовались меньшей смертностью, связанной с меланомой (4,68 на 1000 человеко-

лет) по сравнению с лицами, не принимавшими его (7,21 на 1000 человеко-лет) [58].

Литий участвует в регуляции метаболизма кости, что важно для снижения риска переломов. Среди 40 697 пациентов с биполярным расстройством, выявленных в базе данных электронных медицинских карт первичной медицинской помощи в Великобритании с 1993 по 2019 гг., 13 385 были новыми пользователями стабилизаторов настроения (карбонат лития – 2339 случаев, без лития – 11 046 случаев). Литиевая терапия оказалась ассоциирована с более низким риском переломов по сравнению с нелитиевыми методами лечения биполярного расстройства (ОР 0,66; 95% ДИ 0,44–0,98). Этот вывод весьма актуален для пациентов с серьезными психическими заболеваниями, которые более склонны к падениям вследствие нарушений целесообразного поведения [59].

ЛИТИЙ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ / LITHIUM AND LIFE EXPECTANCY

Экспериментальные исследования показали, что достаточная обеспеченность литием оказывает нейропротекторное действие на беспозвоночных и мышей, а также увеличивает продолжительность жизни делящихся дрожжей, червей *C. elegans* и мушек *Drosophila*. В различных популяциях человека установлена обратная корреляция между концентрацией лития в водопроводной воде и общей смертностью [60].

Фармакогенетическое исследование на нематодах *C. elegans* показало, что добавление лития в питательную среду червей в течение всей взрослой жизни увеличивало продолжительность жизни на 46%. Механизм этого эффекта связан с измененной экспрессией генов, кодирующих белки стабильности генома (формирование нуклеосом для «наматывания» на них двойной спирали ДНК). В частности, литий приводил к снижению экспрессии гена гистондеметилазы *T08D10.2*. «Выключения» данного гена посредством РНК-интерференции было достаточно для увеличения продолжительности жизни нематод. Этот факт позволяет предположить, что ионы лития стимулируют выживание нематод через регуляцию метилирования гистонов и, следовательно, структуры хроматина ДНК [61].

Концентрация лития в плазме в поперечном анализе метаболических и диетических коррелятов старения у участников 25–82 лет положительно коррелировала с возрастом. Более высокие уровни лития были связаны с более высоким потреблением картофеля, листовых овощей, корнеплодов, фруктов, чая, пива, вина и диетических продуктов и более низким потреблением макаронных изделий, риса, свинины, шоколада, сладостей, безалкогольных напитков, других алкогольных напитков, соусов и закусок [62].

По данным, полученным в 18 японских муниципалитетах, и в более крупном наборе данных по нескольким округам штата Техас концентрации лития в водопроводной воде отрицательно связаны со смертностью от всех причин ($r=-0,18$; $p=0,006$; 232 округа) и с годами потенциально потерянной жизни ($r=-0,22$; $p=0,001$; 214 округов)

[53]. В японском наблюдательном исследовании подтверждена обратная корреляция между концентрацией лития в питьевой воде и смертностью от всех причин в 18 соседних японских муниципалитетах с общим населением 1 206 174 человека ($p=0,003$) [63].

Обеспеченность литием способствует снижению передаточности булимии, что также важно для увеличения продолжительности жизни. В эксперименте подтвержден значительный анорексический эффект хлорида лития в дозе 90 мг/кг (но не 60 мг/кг) у самцов крыс, которым предлагали вкусную кашу. Хлорид лития снижал активное поведение (передвижение, вставание на задние лапы, уход за собой и обнюхивание), замедлял скорость приема пищи и нарушал поведенческую последовательность насыщения. Возможным механизмом анорексигенного действия является антагонизм рецептора орексина-1 [64]. Пациентов с булимией ($n=14$) лечили карбонатом лития, у 12 из 14 участников достоверно снижалась симптоматика булимии [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Более 60 лет одна из солей лития (карбонат лития) используется в качестве стабилизатора настроения в терапии биполярного расстройства. Исследования, проводимые в течение последних 40 лет, указывают на эссенциальность (жизненную необходимость) ультрамикрорезультата лития. Одним из критериев эссенциальности микроэлементов является наличие результатов клинико-эпидемиологических исследований, указывающих на негативные последствия недостаточного потребления лития в масштабе популяций.

Достаточная обеспеченность литием оказывает нейропротекторное, ноотропное и нормотимическое действие. В исследованиях, включавших измерения уровня лития в биосубстратах крови (цельная кровь, плазма и сыворотка крови), у участников, не принимавших солей лития, более низкие его уровни в крови ассоциированы с повышенным риском варикоза, нарушений сна, экстрапирамидных нарушений и бокового амиотрофического склероза. Обширная клинико-эпидемиологическая база информации указывает на четкую взаимосвязь низких уровней иона лития в питьевой воде с повышенным риском самоубийств, психотических стрессовых расстройств, болезней зависимости, тяжелой преступности и импульсивного поведения (которое является фактором риска и суицидальности, а также агрессивности, приводящей к тяжким преступлениям). Эти ассоциации подтверждены в различных регионах мира для различных популяций.

Использование препаратов на основе солей лития и повышение обеспеченности литием через питьевую воду позволяют снизить судорожную готовность, импульсивность поведения, риск самоубийств, тревожности и депрессии у пациентов с эпилепсией. Результаты исследований свидетельствуют о том, что литий в низких дозировках оказывает в целом благоприятное воздействие на поведение человека, что может быть связано с его функциями как эссенциального ультрамикрорезультата.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<p>Поступила: 22.04.2025 В доработанном виде: 04.08.2025 Принята к печати: 08.09.2025 Опубликовано онлайн: 10.09.2025</p>	<p>Received: 22.04.2025 Revision received: 04.08.2025 Accepted: 08.09.2025 Published online: 10.09.2025</p>
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
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство 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 LLC 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
© 2025 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2025 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article undermCC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Amiri S., Haj-Mirzaian A., Amini-Khoei H., et al. Lithium attenuates the proconvulsant effect of adolescent social isolation stress via involvement of the nitrergic system. *Epilepsy Behav.* 2016; 61: 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.035>.
- Bahreman A., Nasrabad S.E., Ziai P., et al. Involvement of nitric oxide-cGMP pathway in the anticonvulsant effects of lithium chloride on PTZ-induced seizure in mice. *Epilepsy Res.* 2010; 89 (2–3): 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.02.001>.
- Payandemehr B., Bahreman A., Ebrahimi A., et al. Protective effects of lithium chloride on seizure susceptibility: involvement of $\alpha 2$ -adrenoceptor. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015; 133: 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2015.03.016>.
- Ghasemi A., Saberi M., Ghasemi M., et al. Administration of lithium and magnesium chloride inhibited tolerance to the anticonvulsant effect of morphine on pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Behav.* 2010; 19 (4): 568–74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.09.004>.
- Ghasemi M., Shafaroodi H., Nazarbeiki S., et al. Voltage-dependent calcium channel and NMDA receptor antagonists augment anticonvulsant effects of lithium chloride on pentylenetetrazole-induced clonic seizures in mice. *Epilepsy Behav.* 2010; 18 (3): 171–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.04.002>.
- Lee S.A., Yang H.R., Im K., et al. Comparisons of impulsivity among patients with different subtypes of epilepsy. *Epilepsy Res.* 2022; 186: 106997. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106997>.
- Gonzalez Stivala E., Wolfzun C., Sarudiansky M., et al. Psychiatric comorbid disorders and impulsivity in patients with drug-resistant temporal and extra-temporal focal epilepsies. *Epilepsy Behav.* 2024; 159: 109970. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109970>.
- Aricò M., Arigliani E., Giannotti F., Romani M. ADHD and ADHD-related neural networks in benign epilepsy with centrotemporal spikes: a systematic review. *Epilepsy Behav.* 2020; 112: 107448. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107448>.
- Syvertsen M., Koht J., Selmer K., et al. Trait impulsivity correlates with active myoclonic seizures in genetic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020; 112: 107260. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107260>.
- Lee S.A., Choi E.J., Jeon J.Y., et al. Aggression is more strongly associated with suicidality, independent of depression, than emotional instability and impulsivity in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2022; 129: 108613. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108613>.
- Lee S.A., Choi E.J., Jeon J.Y., et al. Impulsivity in persons with epilepsy: association with seizure severity and suicide risk. *Epilepsy Res.* 2022; 179: 106825. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021>.
- Shakeshaft A., Panjwani N., McDowall R., et al. Trait impulsivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021; 8 (1): 138–52. <https://doi.org/10.1002/acn3.51255>.
- Gama A.P., Taura M., Alonso N.B., et al. Impulsiveness, personality traits and executive functioning in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2020; 82: 125–32. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.029>.
- Garcia Espinosa A., Andrade Machado R., Borges González S., et al. Wisconsin Card Sorting Test performance and impulsivity in patients with temporal lobe epilepsy: suicidal risk and suicide attempts. *Epilepsy Behav.* 2010; 17 (1): 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.09.010>.
- Rafati A., Pasebani Y., Kwon C.S. Elevated suicide risk in individuals with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2025; 272 (3): 232. <https://doi.org/10.1007/s00415-025-12961-0>.
- Schrauzer G.N. Lithium: occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality. *J Am Coll Nutr.* 2002; 21 (1): 14–21. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719188>.
- Timmer R.T., Sands J.M. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10 (3): 666–74. <https://doi.org/10.1681/ASN.V103666>.
- Folkerd E., Singer D.R., Cappuccio F.P., et al. Clearance of endogenous lithium in humans: altered dietary salt intake and comparison with exogenous lithium clearance. *Am J Physiol.* 1995; 268 (4 Pt 2): F718–22. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1995.268.4.F718>.
- Aragona F., Cicero N., Nava V., et al. Blood and hoof biodistribution of some trace element (lithium, copper, zinc, strontium and, lead) in horse from two different areas of Sicily. *J Trace Elem Med Biol.* 2024; 82: 127378. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127378>.
- Fazio F., Aragona F., Piccione G., et al. Lithium concentration in biological samples and gender difference in athletic horses. *J Equine Vet Sci.* 2022; 117: 104081. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.104081>.

21. Vrouwe E.X., Luttge R., Olthuis W., van den Berg A. Microchip analysis of lithium in blood using moving boundary electrophoresis and zone electrophoresis. *Electrophoresis*. 2005; 26 (15): 3032–42. <https://doi.org/10.1002/elps.200500012>.
22. Zhao J., Gao P., Wu S., Zhu D. Superiority of nitric acid for deproteinization in the determination of trace lithium in serum by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2009; 50 (5): 1075–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.06.044>.
23. Прокопович О.А., Волков А.Ю., Торшин И.Ю. и др. Микроэлементный состав крови пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. *Медицинский алфавит*. 2016; 1 (3): 42–8. Prokopyovitch O.A., Volkov A.Yu., Torshin I.Yu., et al. Microelement composition of the blood of patients with dyscirculatory encephalopathy. *Medical Alphabet*. 2016; 1 (3): 42–8 (in Russ.).
24. 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.Yu., 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.).
25. Vita A., De Peri L., Sacchetti E. Lithium in drinking water and suicide prevention: a review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015; 30 (1): 1–5. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000048>.
26. Concha G., Broberg K., Grandér M., et al. High-level exposure to lithium, boron, cesium, and arsenic via drinking water in the Andes of northern Argentina. *Environ Sci Technol*. 2010; 44 (17): 6875–80. <https://doi.org/10.1021/es1010384>.
27. Helbich M., Leitner M., Kapusta N.D. Geospatial examination of lithium in drinking water and suicide mortality. *Int J Health Geogr*. 2012; 11: 19. <https://doi.org/10.1186/1476-072X-11-19>.
28. Cipriani A., Pretty H., Hawton K., Geddes J.R. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (10): 1805–19. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1805>.
29. Schrauzer G.N., Shrestha K.P. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *Biol Trace Elem Res*. 1990; 25 (2): 105–13. <https://doi.org/10.1007/BF02990271>.
30. Ohgami H., Terao T., Shiotsuki I., et al. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J Psychiatry*. 2009; 194 (5): 464–5. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.055798>.
31. Blüml V., Regier M.D., Hlavin G., et al. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J Psychiatr Res*. 2013; 47 (3): 407–11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.12.002>.
32. Giotakos O., Nisianakis P., Tsouvelas G., Giakalou V.V. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. *Biol Trace Elem Res*. 2013; 156 (1-3): 376–9. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9815-4>.
33. Sugawara N., Yasui-Furukori N., Ishii N., et al. Lithium in tap water and suicide mortality in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2013; 10 (11): 6044–8. <https://doi.org/10.3390/ijerph10116044>.
34. Ishii N., Terao T., Araki Y., et al. Low risk of male suicide and lithium in drinking water. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76 (3): 319–26. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09218>.
35. Pompili M., Vichi M., Dinelli E., et al. Relationships of local lithium concentrations in drinking water to regional suicide rates in Italy. *World J Biol Psychiatry*. 2015; 16 (8): 567–74. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1062551>.
36. Shiotsuki I., Terao T., Ishii N., et al. Trace lithium is inversely associated with male suicide after adjustment of climatic factors. *J Affect Disord*. 2016; 189: 282–6. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.070>.
37. Liaugaudaitė V., Mickuviene N., Raskauskiene N., et al. Lithium levels in the public drinking water supply and risk of suicide: a pilot study. *J Trace Elem Med Biol*. 2017; 43: 197–201. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.03.009>.
38. Izsak B., Hidvegi A., Balint L., et al. Investigation of the association between lithium levels in drinking water and suicide mortality in Hungary. *J Affect Disord*. 2022; 298 (Pt A): 540–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.041>.
39. Palmer A., Cates M.E., Gorman G. The association between lithium in drinking water and incidence of suicide across 15 Alabama counties. *Crisis*. 2019; 40 (2): 93–9. <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000535>.
40. Harandi H., Ahmadiani H., Ghaffarian-Bahraman A., et al. Correlation between lithium concentrations in drinking water and suicide attempt in the southeast of Iran. *Environ Monit Assess*. 2024; 196 (11): 1144. <https://doi.org/10.1007/s10661-024-13325-3>.
41. Kugimiya T., Ishii N., Kohno K., et al. Lithium in drinking water and suicide prevention: the largest nationwide epidemiological study from Japan. *Bipolar Disord*. 2021; 23 (1): 33–40. <https://doi.org/10.1111/bdi.12983>.
42. Barjasteh-Askari F., Davoudi M., Amini H., et al. Relationship between suicide mortality and lithium in drinking water: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020; 264: 234–41. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.027>.
43. Memon A., Rogers I., Fitzsimmons S.M.D.D., et al. Association between naturally occurring lithium in drinking water and suicide rates: systematic review and meta-analysis of ecological studies. *Br J Psychiatry*. 2020; 217 (6): 667–78. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.128>.
44. Ohmura Y., Tsutsui-Kimura I., Kumamoto H., et al. Lithium, but not valproic acid or carbamazepine, suppresses impulsive-like action in rats. *Psychopharmacology*. 2012; 219 (2): 421–32. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2496-9>.
45. Giotakos O., Tsouvelas G., Nisianakis P., et al. A negative association between lithium in drinking water and the incidences of homicides, in Greece. *Biol Trace Elem Res*. 2015; 164 (2): 165–8. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-0210-6>.
46. Kanehisa M., Terao T., Shiotsuki I., et al. Serum lithium levels and suicide attempts: a case-controlled comparison in lithium therapy-naïve individuals. *Psychopharmacology*. 2017; 234 (22): 3335–42. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4729-z>.
47. Shimodera S., Koike S., Ando S., et al. Lithium levels in tap water and psychotic experiences in a general population of adolescents. *Schizophr Res*. 2018; 201: 294–8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.019>.
48. Rahimi H.R., Dehpour A.R., Mehr S.E., et al. Lithium attenuates cannabinoid-induced dependence in the animal model: involvement of phosphorylated ERK1/2 and GSK-3 β signaling pathways. *Acta Med Iran*. 2014; 52 (9): 656–63.
49. Остренко К.В., Громова О.А., Сардарян И.С. и др. Эффективность аскорбата лития на модели хронической алкогольной интоксикации. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; 1: 11–21. Ostrenko K.V., Gromova O.A., Sardaryan I.S., et al. The effectiveness of lithium ascorbate on chronic alcohol intoxication model. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017; 1: 11–21 (in Russ.).
50. Schrauzer G.N., de Vroey E. Effects of nutritional lithium supplementation on mood. A placebo-controlled study with former drug users. *Biol Trace Elem Res*. 1994; 40 (1): 89–101. <https://doi.org/10.1007/BF02916824>.
51. Mauer S., Vergne D., Ghaemi S.N. Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014; 48 (9): 809–18. <https://doi.org/10.1177/0004867414536932>.
52. Chen S., Underwood B.R., Jones P.B., et al. Association between lithium use and the incidence of dementia and its subtypes: a retrospective cohort study. *PLoS Med*. 2022; 19 (3): e1003941. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003941>.
53. Muronaga M., Terao T., Kohno K., et al. Lithium in drinking water and Alzheimer's dementia: epidemiological findings from National Data Base of Japan. *Bipolar Disord*. 2022; 24 (8): 788–94. <https://doi.org/10.1111/bdi.13257>.
54. Fajardo V.A., Fajardo V.A., LeBlanc P.J., MacPherson R.E.K. Examining the relationship between trace lithium in drinking water and the rising rates of age-adjusted Alzheimer's disease mortality in Texas. *J Alzheimers Dis*. 2018; 61 (1): 425–34. <https://doi.org/10.3233/JAD-170744>.

55. Kessing L.V., Gerds T.A., Knudsen N.N., et al. Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia. *JAMA Psychiatry*. 2017; 74 (10): 1005–10. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.2362>.
56. Huang R.Y., Hsieh K.P., Huang W.W., Yang Y.H. Use of lithium and cancer risk in patients with bipolar disorder: population-based cohort study. *Br J Psychiatry*. 2016; 209 (5): 393–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.116.181362>.
57. Демидов В.И., Калачева А.Г., Богачева Т.Е. и др. Изучение эффектов органической и неорганической солей лития на модели первично-генерализованных судорог у крыс. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2024; 16 (2): 110–19. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.195>.
Demidov V.I., Kalacheva A.G., Bogacheva T.E., et al. The effects of organic and inorganic lithium salts assessed in rat primary generalized seizure model. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2024; 16 (2): 110–19 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2024.195>.
58. Asgari M.M., Chien A.J., Tsai A.L., et al. Association between lithium use and melanoma risk and mortality: a population-based study. *J Invest Dermatol*. 2017; 137 (10): 2087–91. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.06.002>.
59. Ng V.W.S., Leung M.T.Y., Lau W.C.Y., et al. Lithium and the risk of fractures in patients with bipolar disorder: a population-based cohort study. *Psychiatry Res*. 2024; 339: 116075. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116075>.
60. Nespital T., Neuhaus B., Mesáros A., et al. Lithium can mildly increase health during ageing but not lifespan in mice. *Aging Cell*. 2021; 20 (10): e13479. <https://doi.org/10.1111/acer.13479>.
61. McColl G., Killilea D.W., Hubbard A.E., et al. Pharmacogenetic analysis of lithium-induced delayed aging in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem*. 2008; 283 (1): 350–7. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705028200>.
62. Enderle J., Klink U., di Giuseppe R., et al. Plasma lithium levels in a general population: a cross-sectional analysis of metabolic and dietary correlates. *Nutrients*. 2020; 12 (8): 2489. <https://doi.org/10.3390/nu12082489>.
63. Zarse K., Terao T., Tian J., et al. Low-dose lithium uptake promotes longevity in humans and metazoans. *Eur J Nutr*. 2011; 50 (5): 387–9. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0171-x>.
64. Ishii Y., Blundell J.E., Halford J.C., et al. Differential effects of the selective orexin-1 receptor antagonist SB-334867 and lithium chloride on the behavioural satiety sequence in rats. *Physiol Behav*. 2004; 81 (1): 129–40. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.01.009>.
65. Hsu L.K. Treatment of bulimia with lithium. *Am J Psychiatry*. 1984; 141 (10): 1260–2. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.10.1260>.

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.

Громов Андрей Николаевич / Andrey N. Gromov – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>. WoS ResearcherID: C-7476-2018. Scopus Author ID: 7102053964. eLibrary SPIN-code: 8034-7910.

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: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.