

## ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.2.13

### Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии. Часть II. Биохимическая.

Беккер Р.А.<sup>1</sup>, Быков Ю.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве (8410501, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, Израиль); <sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Беккер Роман Александрович, e-mail: rbekker1@gmail.com

#### Резюме

Литий – первый и самый лёгкий в ряду щелочных металлов, к которому принадлежат, помимо лития, весьма биологически важные макроэлементы – натрий и калий, а также микроэлементы рубидий и цезий. Несмотря на свою формальную принадлежность к группе щелочных металлов, литий, как и многие другие химические элементы «атипичного» второго периода таблицы Менделеева (например, бор), по ряду своих химических свойств больше похож не на своих собратьев по группе, а на своего «диагонального собрата» – на магний. Как мы покажем в данной статье, диагональное сходство лития с магнием имеет большое значение для понимания механизмов его внутриклеточного биохимического действия. В то же время внутригрупповое химическое сходство лития с натрием и калием имеет большее значение для понимания механизмов его всасывания, распределения в организме и выведения. Несмотря на 70 лет, прошедшие со дня переоткрытия Джоном Кейдом антимианкального эффекта лития, механизмы его терапевтического действия до сих пор остаются не до конца понятными. Известно, что в механизмах действия лития играет роль его влияние на целый ряд важных внутриклеточных ферментов, таких, как инозитол-монофосфатаза, гормон-чувствительная аденилатциклаза, фосфоаденозин-фосфатаза, протеинкиназа C и другие, и на целый ряд внутриклеточных сигнальных каскадов, таких, как ретиноидный, каннабиноидный, моноаминергические и другие. В конечном итоге оказывается, что механизм терапевтического действия лития чрезвычайно сложный, многокомпонентный, уникальный и неповторимый. Отдельные аспекты механизма его действия могут совпадать с механизмами действия других нормотимиков, или же с механизмами действия экспериментальных так называемых «литий-миметиков», таких, как эбселен. Однако во всей полноте воспроизвести биохимическое действие лития на организм ни одним другим «литий-миметиком» пока не удалось.

**Ключевые слова:** литий, литий-миметик, инозитол-монофосфатаза, внутриклеточные сигнальные каскады, триптофан-декарбоксилаза, протеинкиназа C, P-гликопротеин

**Для цитирования:** Беккер Р.А., Быков Ю.В. Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии. Часть II. Биохимическая. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 82-102. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.13

### Lithium Preparations in Psychiatry, Addiction Medicine and Neurology. Part II. Biochemical Mechanisms of Its Action.

Bekker R.A.<sup>1</sup>, Bykov Yu.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ben-Gurion University of the Negev (bulv. Ben-Gurion Beer-Sheva 8410501, Israel); <sup>2</sup> Stavropol State Medical University (ul. Mira 310, Stavropol 355017, Russian Federation)

Corresponding author: Roman A. Bekker, e-mail: rbekker1@gmail.com

#### Abstract

Lithium is the first and the lightest in the series of alkali metals, to which, in addition to lithium, two very biologically important elements – sodium and potassium, as well as trace elements rubidium and cesium, belong. Despite its formal affiliation to the group of alkali metals, lithium, like many other chemical elements of the «atypical» second period of the periodic table (for example, boron), is more similar in its chemical properties not to its counterparts in the group, but to its «diagonal brother» – magnesium. As we will show in this article, the diagonal chemical similarity between lithium and magnesium is of great importance for understanding the mechanisms of its intracellular biochemical action. At the same time, the intragroup chemical similarity of lithium with sodium and potassium is more important for understanding the mechanisms of its absorption, its distribution in the body and its excretion. Despite the 70 years that have passed since John Cade's discovery of the antimanic effect of lithium, the mechanisms of its therapeutic action are still not completely understood. In the end, it turns out that the mechanism of the therapeutic action of lithium is extremely complex, multicomponent, unique and not imitable. Certain aspects of the mechanism of its action may be compatible with the mechanisms of action of other mood stabilizers, or with the mechanisms of action of so-called

«lithium-mimetics», such as ebselen. However, no other drug to date failed to fully reproduce the biochemical effect of lithium on the body.

**Key words:** lithium, lithium mimetic, inositol monophosphatase, intracellular signaling, tryptophan decarboxylase, protein kinase C, P glycoprotein

**For citation:** Bekker R.A., Bykov Yu.V. Lithium Preparations in Psychiatry, Addiction Medicine and Neurology. Part II. Biochemical Mechanisms of Its Action. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(2): 82-102. doi: 10.29413/ABS.2019-4.2.13

## ВВЕДЕНИЕ (ОБЩИЕ ХИМИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ)

Литий – третий химический элемент таблицы Менделеева, а также первый и самый лёгкий из твёрдых при нормальных условиях (то есть, при комнатной температуре и нормальном атмосферном давлении) химических элементов [1, 2]. Он является элементом 2-го периода 1-й группы – группы щелочных металлов, к которой принадлежат, помимо лития, весьма биологически важные макроэлементы натрия (Na) и калий (K), а также микроэлементы рубидий (Rb) и цезий (Cs), чья важная биологическая, микроэлементная роль, как и микроэлементная роль самого лития, стала понятна учёным лишь сравнительно недавно. Литий имеет атомный порядковый номер 3 и химическое обозначение (символ) Li [1, 2].

Несмотря на свою формальную принадлежность к 1-й группе периодической системы (группе щелочных металлов), по многим своим химическим свойствам литий более похож на идущий за ним по диагонали, второй в ряду щелочноземельных металлов – магний (Mg), а не на идущие за ним в столбце более тяжёлые щелочные металлы 1-й группы – натрий, калий, рубидий и цезий [1, 2]. Среди химических свойств, которые сходны у лития и у магния, можно перечислить, например, такие, как общая реакционная способность, величина стандартного электродного потенциала, ионный радиус гидратированных и не гидратированных ионов, растворимость в воде их гидроксидов и ряда солей, pH образующихся при этом растворов, степень гидратации ионов в растворе и др. [1, 2]. Ещё одним важным сходством химических свойств лития и магния является то, что оба они имеют высокое сродство к азоту (N) и к фосфору (P) [1, 2]. Например, при горении на воздухе и литий, и магний реагируют не только с кислородом, но и с азотом воздуха, образуя с ним нитриды [1, 2].

Большее химическое сходство лития с магнием, чем с более тяжёлыми элементами своей же группы – натрием, калием, рубидием и цезием – вовсе не является чем-то уникальным или удивительным для периодической таблицы [1, 2]. Так называемые диагональные взаимоотношения вообще характерны для многих других элементов второго периода периодической таблицы Менделеева. Из-за этого «частичного выпадения из общих тенденций группы» второй период периодической таблицы нередко называют «атипичным» [1, 2].

Так, например, идущий во втором периоде сразу вслед за литием токсичный четвёртый элемент – бериллий (Be) формально относится ко второй группе (группе щелочноземельных металлов). Но по многим своим химическим свойствам бериллий более похож вовсе не на идущие вслед за ним в столбце более тяжёлые щелочноземельные металлы – магний, кальций (Ca), стронций (Sr), барий (Ba), а на идущий вслед за ним по диагонали элемент 13-й группы (группы бора) – алюминий (Al) [1, 2].

Аналогично, идущий во втором периоде вслед за литием и бериллием пятый элемент – бор (B), имеющий

важное физиологическое значение как микроэлемент, по многим своим химическим свойствам более похож не на идущие вслед за ним в столбце более тяжёлые металлы 13-й группы – алюминий, галлий (Ga), индий (In), таллий (Tl), а на идущий вслед за ним по диагонали элемент 14-й группы (группы углерода) – кремний (Si) [1, 2]. Как указывают многие авторы, любая научная теория, пытающаяся объяснить физиологические, фармакологические и токсические свойства этих химических элементов, идёт ли речь о литии или о боре, обязана принимать во внимание и учитывать не только внутригрупповые сходства и тенденции, но и эти диагональные взаимоотношения [1, 2].

Высокое сродство лития и магния к азоту и к фосфору имеет важное значение для их взаимодействия с белками, нуклеозидами и нуклеотидами клеток [1, 2]. Как мы покажем в дальнейшем, диагональное химическое сходство лития и магния играет большую роль в механизмах терапевтического действия лития [1, 2]. В то же время внутригрупповое химическое сходство лития и натрия, в меньшей степени – химическое сходство лития и калия, имеет большее значение для понимания механизмов всасывания, распределения, проникновения внутрь клеток и выведения лития [1, 2].

Для лучшего понимания механизмов как фармакологического, так и токсического действия лития важно отметить также следующий химический факт. В ряду инертных газов липофильность (растворимость в жирах) возрастает в направлении от гелия (He) к ксенону (Xe). Такие же тенденции наблюдаются и во многих рядах электроотрицательных химических элементов. Так, например, в ряду галогенов липофильность и коэффициент распределения в системе «вода/масло» закономерно возрастает в направлении от хлора (Cl) к бромю (Br) и йоду (I). Пропорционально этому растёт и сила взаимодействия галогена или инертного газа с липидными мембранами клеток, и сила их фармакологического и токсического действия, и уменьшается потребная для оказания фармакологического или токсического действия доза. Например, гелий и неон (**Ne**) фармакологически нейтральны, ксенон является наркотическим газом при нормальном атмосферном давлении, а криптон (**Kr**) и аргон (**Ar**) проявляют наркотические свойства только при повышенных давлениях, причём для проявления наркотического действия аргона необходимое давление значительно выше, чем для аналогичного действия криптона [1, 2]. Аналогично, бромиды токсичнее хлоридов, а йодиды токсичнее бромидов [1, 2].

В то же время в рядах электроположительных элементов – будь то группа щелочных металлов, или группа щелочноземельных металлов, или группа бора – тенденция строго обратная. Литий более липофилен, чем натрий, калий, рубидий и цезий, магний – более липофилен, чем кальций, стронций, барий, а бор – более липофилен, чем алюминий, галлий, индий или таллий, и именно в таком порядке они упорядочены – по убыванию липофильности с возрастанием атомного номера [1, 2]. Как

мы покажем ниже, более высокая липофильность лития по сравнению с натрием, калием, рубидием и цезием не только ещё больше химически сближает литий с магнием, но также играет важную роль в механизмах его фармакологического и токсического действия, предопределяя силу его взаимодействия с липидными мембранами клеток и с гидрофобными частями белковых молекул [1, 2].

В дальнейшем в тексте мы, следуя общепринятым в психиатрической литературе соглашениям, говоря о литии, подразумеваем не металлический литий, как химический элемент, а ионы лития, поскольку во всех биологических системах литий встречается исключительно в ионизированной форме. Там, где имеются в виду те или иные соли лития, или фармакологические препараты лития, это указывается в тексте в явном виде.

#### ГИПОТЕЗЫ О МЕХАНИЗМАХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛИТИЯ

В рамках данной статьи мы, безусловно, не сможем осветить все существующие на сегодняшний день гипотезы о механизмах терапевтического действия лития. Этой сложнейшей и интереснейшей теме посвящают целые монографии объёмом в сотни страниц, такие, например, как *Lithium and The Cell: Pharmacology and Biochemistry* под редакцией Николаса Бирча, или *Lithium and Cell Physiology* под редакцией Рикардо Баха и Винсента Галицио. Однако мы постараемся описать основные, наиболее доказанные из них.

Точные биохимические механизмы как профилактического нормотимического, так и «острого» (купирующего) антиманиакального, а также острого антидепрессивного, антисуицидального, антиагрессивного, антиимпульсивного, антипсихотического и других наблюдаемых в клинической практике терапевтических эффектов лития до сих пор окончательно не установлены [3].

После приёма внутрь или парентерального введения препаратов лития он широко распределяется в ЦНС, и взаимодействует с целым рядом нейромедиаторных систем, клеточных рецепторов и ионных каналов, систем вторичных мессенджеров и внутриклеточных сигнальных каскадов, включающих в себя ферменты, факторы транскрипции и др. [4].

В отличие от многих других психоактивных веществ, препараты лития в терапевтических дозах обычно не производят никаких явных и немедленных психотропных эффектов, таких, как эйфория или наоборот депрессия, седативный, противотревожный или стимулирующий эффект, ни у здоровых людей, ни у больных с различными психическими заболеваниями [4]. Все терапевтические эффекты лития развиваются медленно, постепенно [4].

Хотя поиски специфического клеточного рецептора для лития продолжают, но высокая концентрация лития, требующаяся для оказания существенного фармакологического эффекта, привела большинство исследователей к мысли о том, что существование подобного рецептора маловероятно. Вероятнее всего, литий оказывает своё терапевтическое действие за счёт конкуренции с другими ионами, прежде всего с ионами натрия и магния (с которыми ионы лития имеют наибольшее химическое сходство), и в гораздо меньшей мере – с ионами калия и кальция (с которыми сходство ионов лития значительно меньше), за их специфические ионные каналы, транспортные механизмы и места связывания с белками клеток [1].

Среди прочих гипотез, была выдвинута идея о том, что для того, чтобы понять, какие из множества механизмов биохимического действия лития на животные и человеческие клетки, или на организм в целом, на самом деле имеют значение для реализации его терапевтического эффекта, а какие – являются всего лишь сопутствующими (в лучшем случае – нейтральными, то есть не влияющими или мало влияющими на конечный терапевтический эффект, а в худшем – обуславливающими побочные эффекты лития), нужно искать «пересечения», то есть общие для лития и для других нормотимиков (НТ), или для лития и антидепрессантов (АД), механизмы действия [5].

Как мы покажем ниже, эта идея действительно оказалась очень плодотворной для «сортировки», упорядочения и улучшения общего понимания механизмов терапевтического действия лития современными исследователями [5].

#### Влияние лития на обмен ионов натрия

Исторически первой и самой простой научной гипотезой, пытавшейся объяснить механизм терапевтического действия лития при аффективных расстройствах была гипотеза Дж. Кейда о «коррекции экзогенным литием его дефицита или врождённого нарушения его обмена» в организме аффективных больных. Позднее она была отвергнута, так как было показано, что лечебное действие лития при аффективных расстройствах является не физиологическим, а фармакологическим, и что оно реализуется только при его дозах и концентрациях, намного (в десятки и сотни раз) превышающих его естественные физиологические концентрации [6]. Было также показано, что дефицит эндогенного лития или врождённое нарушение его обмена при аффективных расстройствах не является их основной причиной [6].

Интересно отметить, что эта гипотеза Дж. Кейда о «дефиците эндогенного лития» или о «врождённом нарушении его обмена» как первопричине аффективных расстройств, и о коррекции экзогенным литием этих нарушений, хотя и отвергнута сегодня в качестве основного объяснения лечебного эффекта лития при аффективных расстройствах, тем не менее, как выяснилось сравнительно недавно, всё же не является полностью неправильной. А именно, обнаружилось, что у больных с аффективными расстройствами, действительно, непосредственно перед началом аффективной фазы любого знака или при её начале, закономерно снижаются эндогенные уровни лития и бора в плазме крови и в эритроцитах, а перед выходом в ремиссию или вскоре после выхода происходит их нормализация. Обнаружилось также, что профили связывания лития и бора с белками плазмы крови у больных с аффективными расстройствами и у здоровых лиц значительно различаются, причём особенно велики эти различия в период аффективной фазы. А в состоянии ремиссии или интермиссии аффективного расстройства профили связывания обоих лёгких элементов с белками плазмы больных становятся ближе к таковым у здоровых лиц [7, 8, 9].

Взамен вышеупомянутой гипотезы Дж. Кейда была выдвинута другая, столь же простая гипотеза – о конкуренции ионов лития с ионами натрия, как причине терапевтического эффекта лития и при аффективных расстройствах, и при гипертонической болезни [5, 10].

Согласно этой гипотезе, механизм терапевтического действия лития как при аффективных расстройствах, так и

при гипертонической болезни, заключается в том, что ион лития с лёгкостью входит в нервную клетку или в гладкомышечную клетку сосудистой стенки вместо иона натрия, при помощи АТФ-зависимого «натрий-калиевого насоса» или других входящих натриевых каналов, но далеко не так легко из клетки удаляется по «исходящим» натриевым каналам, как это происходит с ионом натрия [5, 10]. Это, по данной теории, приводит к накоплению лития внутри клетки и к её своеобразному «успокоению», к снижению её биоэлектрической активности [5, 10].

Действительно, показано, что при аффективных расстройствах в обеих фазах – депрессивной и маниакальной – имеет место быть чаще абсолютное или, реже, как минимум относительное (в соотношении к содержанию ионов калия и рубидия) повышение в нейронах внутриклеточного содержания ионов натрия (причём в маниакальной фазе – более выраженное, чем в депрессивной), и одновременный относительный или абсолютный дефицит внутриклеточного содержания калия и рубидия. Более того, было показано, что в состоянии ремиссии или интермиссии – как спонтанной, так и вызванной тем или иным лечением – эти электролитные нарушения в нейронах корректируются [5, 10, 11].

Было также продемонстрировано, что назначение лития при аффективных расстройствах, действительно, приводит к снижению внутриклеточного содержания ионов натрия, и к относительной или абсолютной коррекции внутриклеточных дефицитов калия и рубидия [5, 10, 11].

Однако позднее было показано, что этот эффект конкуренции ионов лития с ионами натрия, и связанный с ним эффект коррекции литием характерных для аффективной фазы внутриклеточных электролитных нарушений (относительный или абсолютный избыток внутриклеточного натрия при относительном или абсолютном дефиците внутриклеточных калия и рубидия), во-первых, не может объяснить все наблюдаемые клинические эффекты лития, а во-вторых, имеет большее значение для объяснения механизмов всасывания, распределения и выведения лития (в частности, для объяснения того, почему уровень лития в крови и скорость его выведения почками сильно зависят от потребления поваренной соли и вообще натрия, почему гипонатриемия приводит к литиевой интоксикации, и почему повышенное потребление натрия, с одной стороны, снижает токсичность лития, а с другой – нередко мешает достичь терапевтической концентрации лития в крови), чем для объяснения механизмов его внутриклеточного лечебного действия [5, 10].

Тем не менее, внутриклеточная конкуренция ионов лития с ионами натрия и коррекция им избыточного внутриклеточного содержания натрия, а также относительных или абсолютных дефицитов калия и рубидия при аффективных расстройствах, по-видимому, остаётся одним из важных объяснений (но, как принято считать сегодня, далеко не единственным и даже не главным) и для объяснения механизмов его лечебного действия [5, 10].

Интересно отметить, что современные генетические и биохимические исследования показывают, что и при аффективных расстройствах, и при гипертонической болезни, и при хронической сердечной недостаточности часто наблюдаются определённые генетические полиморфизмы как в гене АТФ-зависимого натрий-калиевого

насоса, так и в гене относительно недавно открытого так называемого «натрий-литиевого контртранспортера» (белка, способного производить АТФ-зависимый обмен иона натрия на ион лития, в обоих направлениях, в зависимости от ориентации молекулы белка в мембране клетки и от градиентов концентрации натрия и лития). Эти полиморфизмы приводят к снижению функциональной активности данных белков [12, 13, 14].

Эти генетические изменения, по-видимому, как раз и служат патогенетической основой характерного и для аффективных расстройств, и для сердечно-сосудистых заболеваний феномена повышенного внутриклеточного накопления натрия, и относительного дефицита внутриклеточного содержания «эндогенного» лития, а также внутриклеточного содержания калия и рубидия [12, 13, 14].

Эти генетические изменения также могут объяснять и высокую соль-чувствительность многих больных гипертонической болезнью или хронической сердечной недостаточностью (быстрое повышение артериального давления или усиление отёков при увеличении потребления ими соли), и наличие у калия, лития и рубидия гипотензивной и (особенно в случае лития и рубидия) антидепрессивной активности [12, 13, 14].

Важно также, что многие другие известные НТ – вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин – являются блокаторами вольтаж-зависимых натриевых каналов. Благодаря этому они, так же как и литий, оказывают нормализующее влияние на внутриклеточное содержание натрия, которое повышено при аффективных расстройствах, особенно во время фазы того или иного знака. Пересечение механизмов биохимического действия лития с другими НТ в области влияния на содержание натрия в нейронах и клетках нейроглии указывает на то, что этот механизм может быть важен для общего понимания нами механизмов нормотимического действия лития [5].

#### **Влияние лития на обмен ионов калия и рубидия**

Феномен конкуренции ионов лития с ионами калия и рубидия и частичного замещения литием физиологических функций калия в растительных клетках известен давно. У некоторых высоко толерантных к литиевой интоксикации растений, таких, как белая фасоль, в искусственных, экспериментальных условиях до 50 % от общего внутриклеточного содержания калия может быть заменено на литий, причём без развития у растения каких-либо признаков интоксикации. Любопытно, что подобная же замена калия на натрий («засоление» почвы натрием) у этих же растений – не получается, так как быстро приводит к гибели растения, хотя, казалось бы, калий по своему ионному радиусу и другим химическим свойствам более сходен с натрием, чем с литием [1].

У некоторых же других растений даже относительно небольшой избыток лития в почве, по сравнению с «привычной», в их естественных условиях обитания, нормой, сразу же вызывает признаки литиевой интоксикации – хлороз (появление белых пятен на листьях), замедление роста, торможение цветения и созревания плодов, а при более высоких концентрациях – увядание и гибель растения [1].

В то же время биохимическая конкуренция лития с калием и рубидием в клетках животных и человека – явление гораздо более редкое, чем в растительных клетках, или чем имеющая место в животных клетках конкуренция

лития с натрием, описанная нами разделом выше. В частности, литий в экспериментах *in vitro* способен входить в животную клетку или покидать эту клетку по калиевым (а не по натриевым) каналам только при концентрациях, в десятки и сотни раз превышающих обычные терапевтические – то есть при концентрациях, заведомо смертельных для организма [1].

Поэтому принято считать, что конкуренция лития с калием и с рубидием, если она вообще имеет место в животном организме и в организме человека, то играет весьма малую роль в его терапевтическом эффекте [1]. Тем не менее, некоторые аспекты действия лития на животные и человеческие клетки, например, его противовирусное действие, не получается объяснить никак иначе, чем конкуренцией лития именно с калием (а не с натрием и не с магнием, как для большинства других его биохимических влияний) [15].

Любопытно также, что литий и калий, литий и рубидий в некоторых аспектах своего биохимического действия на человеческие и животные клетки являются конкурентными антагонистами, а в некоторых других – синергистами [5, 16, 17]. Так, например, совместное назначение лития и рубидия приводит к взаимному усилению антидепрессивного влияния, а дополнительное назначение калия способно корректировать такие побочные эффекты (ПЭ) лития, как мышечные подергивания или мышечная слабость, без ослабления терапевтического эффекта лития [5, 16, 17].

В то же время гипокалиемия (дефицит калия) резко усиливает токсичность лития и способна приводить к повышению его концентрации в крови, а избыточное потребление калия, напротив, способно мешать достижению его терапевтической концентрации [5].

Важность коррекции литием пониженного содержания внутриклеточного калия и рубидия для понимания общего механизма его действия при аффективных расстройствах проистекает, в частности, из того, что в этой области обнаруживается пересечение его биохимического действия с действием ряда АД (например, венлафаксина) [5].

Кроме того, в экспериментах на животных препараты, которые способствуют открытию исходящих калиевых каналов и уменьшению содержания внутриклеточного калия и рубидия, такие, как кромакалим или миноксидил, уменьшают или снимают антидепрессивный эффект АД. А некоторые неселективные блокаторы исходящих калиевых каналов (хинин), или экспериментальные селективные блокаторы TREK1 калиевых каналов, такие, как дифенил-диселенид, увеличивающие содержание в клетках калия и рубидия, наоборот, усиливают антидепрессивное действие АД и лития, и сами оказывают антидепрессивное действие в тесте Порсолта (тесте вынужденного плавания) [5].

На важную роль нормализации литием содержания внутриклеточного калия и рубидия в общем механизме его антидепрессивного действия указывает также то, что при аффективных расстройствах часто обнаруживаются определённые генетические полиморфизмы белка TREK1 (белка фоновых исходящих калиевых каналов), приводящие к патологической гиперактивности этого белка и к пониженному содержанию в нейронах калия и рубидия [5].

#### **Влияние лития на обмен ионов магния**

После того, как стало очевидно, что простейшая гипотеза о конкуренции ионов лития с ионами натрия не

способна объяснить все наблюдаемые биохимические и терапевтические эффекты лития, взамен её была предложена другая гипотеза. Согласно этой гипотезе, химическое сходство и конкуренция лития с натрием имеет большее значение на этапе его всасывания, распределения в организме и попадания в клетки по ионным каналам (в основном натриевым), а также на этапе выведения лития из организма почками. Во внутриклеточном же действии лития, согласно этой теории, большее значение имеет его химическое сходство с магнием, и связанная с этим конкуренция ионов лития с ионами магния за «магниевого сайты» (места связывания ионов магния) на различных белках, в том числе – на белках-ферментах, таких, как гормон-чувствительная аденилатциклаза, G-белки, или гликоген-синтазы киназа 3-бета (GSK3 $\beta$ ), или на рецепторных белках, таких, как белок NMDA-рецептора [18, 19]. Связывание лития вместо магния с этими белками, по данной теории, приводит к снижению активности данного белка, например, того или иного фермента, или NMDA-рецептора, соответственно [18, 19].

Однако и эта теория в своём изначальном виде страдает чрезмерным упрощением. В частности, она не может объяснить, каким образом столь грубое вмешательство в метаболизм клетки, как неизбирательная блокада литием магневых сайтов на всех подряд белках (а магний нужен для нормальной работы более чем 300 белков клетки!) оказывается не смертельной для клетки [18, 19].

Эта теория в своём первоначальном виде также не может объяснить, почему бериллий (элемент II группы, группы щелочноземельных металлов, стоящий непосредственно над магнием в столбце, и сразу вслед за литием в II периоде таблицы Менделеева), который именно что неизбирательно и беспощадно замещает магний во всех подряд белках – является очень токсичным, канцерогенным и аллергенным элементом, а литий – наоборот, важным для организма микроэлементом и одновременно – ценным терапевтическим агентом, способствующим, в противоположность бериллию, профилактике рака [18, 19].

Аналогичным образом, эта теория в её первоначальном, упрощённом виде, не может объяснить, почему алюминий, стоящий вслед за магнием в III периоде таблицы Менделеева, и тоже склонный неизбирательно и беспощадно замещать магний в различных белках – нейротоксичен, и называется одной из важных этиологических причин «диализной деменции» и болезни Альцгеймера (БА), а литий – наоборот, нейропротективен, во всяком случае в терапевтических (не токсических) дозах [18, 19].

Для объяснения этих противоречий была предложена модификация первоначальной «магневой теории» действия лития. Согласно этой современной модификации «магневой теории», литий, в отличие от алюминия и бериллия, в терапевтических концентрациях связывается только с низкоаффинными (то есть, имеющими низкое сродство к ионам магния и низкую специфичность по отношению к ним) магниевыми сайтами белков, но не с высокоаффинными и высокоспецифичными для магния их сайтами. Кроме того, связывание лития с этими сайтами белков, в противоположность связыванию с ними вышеупомянутых алюминия и бериллия, достаточно «мягкое», кратковременное и обратимое [18, 19].

Эта «модифицированная магневая теория» хорошо объясняет не только вышеуказанные противоречия,

но и то, почему дополнительное назначение магния (который, по исходной версии данной теории, всегда является конкурентом лития) не приводит к снижению его терапевтического эффекта, а, напротив, оказывает синергичное с литием антидепрессивное, седативное, противотревожное, нейропротективное и даже отчасти антимиокардиальное действие, одновременно корректируя токсичность лития и некоторые его ПЭ, такие, как мышечная слабость, подёргивания или сердечные аритмии. Действительно, согласно этой новой теории, повышение внутриклеточного содержания магния при помощи его дополнительного введения способствует коррекции ряда нарушенных при аффективных расстройствах биохимических процессов, и одновременно – предотвращению чрезмерной блокады литием магниевых сайтов «где не надо» (а значит, и снижению токсичности лития), но не препятствует блокаде литием низкоафинных магниевых сайтов «где надо», а значит – и реализации его терапевтического эффекта [18, 19].

Таким образом, согласно новой, модифицированной «магниевой теории», литий и магний, так же как литий и калий, литий и рубидий, не являются на 100 % конкурентными антагонистами в животной клетке, как это предполагалось ранее, а являются в чём-то антагонистами, а в чём-то, наоборот, синергистами по своему лечебному и биохимическому действию [18, 19].

Эта «модифицированная магниевая теория» действия лития ныне входит интегральной частью в наше общее понимание механизмов его лечебного действия при аффективных расстройствах [18, 19].

#### **Влияние лития на обмен ионов кальция**

Показано, что одним из систематически выявляемых электролитных нарушений при аффективных расстройствах обоого знака, наряду с уже упоминавшимся нами ранее относительным или абсолютным избытком внутриклеточного содержания натрия и относительным либо абсолютным дефицитом внутриклеточного содержания калия и рубидия, является также чрезмерное накопление внутриклеточного кальция и/или усиление входящего тока ионов кальция в клетку. Это приводит к развитию кальций-опосредованной эксайтотоксичности (чрезмерного возбуждения нервной клетки), окислительного стресса, и в конечном итоге может привести к апоптозу нервной клетки [20].

Известно также, что в этиологии и патогенезе аффективных расстройств важную роль играет наличие определённых генетических полиморфизмов дигидропиридин-чувствительных кальциевых каналов (кальциевых каналов L-типа), например, белка CACNA1C [21].

Предполагается, что этот кальций-опосредованный апоптотический механизм, наряду с другими проапоптотическими воздействиями, такими, как неблагоприятное действие повышенного уровня кортизола, воспалительных цитокинов, NMDA-опосредованной эксайтотоксичности и другие, лежит в основе часто наблюдаемой при длительном, затяжном течении аффективных расстройств частичной атрофии гиппокампа и лимбика [5].

В то же время показано, что лечение солями лития способствует нормализации (снижению) повышенного содержания внутриклеточного кальция при аффективных расстройствах, и, как следствие, уменьшению или предотвращению кальций-опосредованной экс-

айтотоксичности, уменьшению окислительного стресса и предотвращению апоптотической гибели нервных клеток [18, 19].

Первоначально предполагалось, что этот эффект лития на внутриклеточное содержание кальция может реализовываться непосредственно, через блокаду им кальциевых каналов клетки, или через его входение в клетку по ним вместо кальция. Однако позже было показано, что это не так: литий способен входить в клетку или покидать клетку по кальциевым (а не по натриевым, как обычно) каналам только при концентрациях лития, в десятки и сотни раз превышающих терапевтические. То есть, при концентрациях, заведомо смертельных для организма [1].

Сегодня принято считать, что нормализующее влияние лития на внутриклеточное содержание кальция при аффективных расстройствах реализуется не непосредственно через его влияние на кальциевые каналы клеток, а при помощи целого ряда косвенных механизмов, таких, как влияние на активность инозитол-монофосфатазы (ИМФ-азы) и на обмен фосфатидилинозитола, влияние на обмен эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов), на NMDA-опосредованный входящий ток ионов кальция, на эндоканнабиноидную и опиоидную системы и др. [1].

Интересно, что во влиянии на внутриклеточный обмен кальция, как и в случае с влиянием лития на внутриклеточное содержание ионов натрия, очевидно пересечение механизмов терапевтического действия лития с механизмами действия целого ряда других НТ. Некоторые из известных НТ, такие, как верапамил, нимодипин, являются непосредственно блокаторами кальциевых каналов. Некоторые же другие, такие, как вальпроаты, ламотриджин, карбамазепин, оказывают нормализующее (понижающее) влияние на внутриклеточное содержание кальция при помощи косвенных механизмов, так же, как и литий [3, 5].

Из факта пересечения механизмов биохимического действия лития со многими другими НТ в области влияния на внутриклеточный обмен кальция ряд специалистов выводят заключение, что это, возможно, очень важно для объяснения общего механизма нормотимического действия лития в целом [3, 5].

#### **Влияние лития на окислительный метаболизм в митохондриях**

Исследования показывают, что как маниакальные состояния различного генеза, так и депрессивные состояния различного генеза сопровождаются повышенным уровнем окислительного и нитрозативного стресса, повышенным образованием свободных радикалов (активных форм кислорода) и митохондриальной дисфункцией, а также истощением внутриклеточных и митохондриальных запасов глутатиона и других эндогенных антиоксидантов [18, 19].

В свою очередь, окислительный и нитрозативный стресс, свободнорадикальное повреждение клеток, митохондриальная дисфункция и истощение внутриклеточных запасов антиоксидантов, таких, как глутатион, могут привести к гибели клетки (точнее, к запуску ею процесса апоптоза – программируемой клеточной смерти). Ионы лития способствуют снижению уровня окислительного и нитрозативного стресса, уменьшению свободнорадикального повреждения клеток и степени митохондриальной дисфункции, и тем самым предотвращению апоптоза

нервных клеток, за счёт своей способности повышать экспрессию I и II комплексов митохондриальной цепи электронного транспорта и восстанавливать или повышать содержание в клетках эндогенных антиоксидантов, таких, как глутатион [18, 19].

В способности уменьшать оксидативный и нитрозативный стресс обнаруживается сходство лития с целым рядом других НТ и АД, так что, вероятно, это очень важно в общем механизме его терапевтического действия [3, 5].

#### **Влияние лития на внутриклеточную передачу ретиноидного сигнала**

Литий усиливает внутриклеточную передачу ретиноидного сигнала. В частности, он усиливает тормозящее влияние ретиноевой кислоты и других ретиноидов на рост и размножение незрелых стволовых клеток, и её влияние на индукцию дифференцировки и созревания клеток [22]. Этот эффект проявляется, в частности, в том, что литий способен помочь преодолеть резистентность лейкозных клеток при остром промиелоцитарном лейкозе к дифференцирующему и останавливающему опухолевый рост воздействию АТРА (полностью транс-ретиноевой кислоты), или в ускорении под его влиянием созревания нейронов из стволовых NT2 клеток в культуре [22, 23].

Между тем, депрессивные состояния часто сопровождаются нарушением внутриклеточной передачи ретиноидного сигнала, что вызывает не только угнетение нейрогенеза, но и такие, например, симптомы, как сухость слизистых оболочек глаз, сухость во рту [24].

Поэтому возможно, что влияние лития на обмен ретиноидов и на внутриклеточную передачу ретиноидного сигнала имеет отношение как к его нейротрофическим, нейропластическим и нейропротективным свойствам, так и к его антидепрессивному действию [23].

#### **Влияние лития на моноаминергическую нейротрансмиссию**

Литий уменьшает выделение нейронами норадреналина и дофамина и усиливает их внутриклеточное дезаминирование (разрушение), одновременно увеличивая биосинтез серотонина в ЦНС. Одним из механизмов влияния лития на обмен серотонина является то, что он служит факультативным кофактором триптофан-декарбоксилазы, ключевого фермента в биосинтезе серотонина, ограничивающего скорость его синтеза. То есть, литий не является необходимым для работы этого фермента (не является облигатным кофактором), но его присутствие приводит к значительному повышению активности этого фермента [4]. Это проявляется не только в увеличении биосинтеза серотонина, но и в уменьшении содержания свободного L-триптофана в ткани мозга и в ликворе под влиянием лития, вероятно, вследствие усиления его захвата и утилизации нейронами [4].

Другие вероятные механизмы воздействия лития на обмен моноаминов сводятся к изменению под его влиянием экспрессии генов ряда моноаминергических рецепторов (прежде всего – ауторегуляторных серотониновых 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>1B/D</sub>), а также генов ферментов биосинтеза моноаминов, и наступающей при воздействии лития интернализации и десенситизации (даунрегуляции) α<sub>2</sub>- и β-адренорецепторов, которые гиперэкспрессируются при аффективных расстройствах [4, 25].

Литий также увеличивает высвобождение серотонина нейронами определённых областей мозга [26]. Иссле-

дования *in vitro*, проведённые на серотонинергических нейронах ядер шва из мозга крыс, показали, что, когда эти нейроны подвергаются воздействию лития, то выделение серотонина в процессе деполяризации клетки усиливается, по сравнению с выделением серотонина из нейронов, не подвергавшихся воздействию лития, при той же абсолютной величине электрической деполяризации клетки [27].

#### **Влияние лития на связь GPCR-рецепторов с G-белками**

В период психоза, маниакального или гипоманиакального состояния наблюдается резкое патологическое усиление моноаминергической (прежде всего дофаминергической и норадренергической) нейротрансмиссии. Это приводит к вторичной гомеостатической даунрегуляции (ослаблению) дофаминергической и норадренергической нейротрансмиссии, так как организм стремится восстановить гомеостатическое равновесие. Эта гомеостатическая даунрегуляция (ослабление) дофаминергической и норадренергической нейротрансмиссии может происходить разными путями и на разных уровнях. Обычно она происходит на нескольких уровнях одновременно – например, путём снижения чувствительности дофаминергических и норадренергических рецепторов, и/или путём ослабления внутриклеточной передачи дофаминергических и норадренергических сигналов, и/или путём снижения биосинтеза дофамина и норадреналина, и/или путём усиления их обратного захвата и катаболизма. Это, в свою очередь, приводит к развитию характерной пост-маниакальной депрессии («инверсии знака фазы из маниакальной или гипоманиакальной в депрессивную») или пост-психотической депрессии [19].

Важно, что постсинаптическое действие дофамина и норадреналина реализуется с помощью метаболитных G-белок-связанных рецепторов (GPCR) различных подтипов, связанных с ними G-белков различных подтипов, затем гормон-чувствительной аденилатциклазы и систем вторичных посредников, таких, как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Связывание дофамина или норадреналина с соответствующим GPCR-рецептором приводит к запуску каскада внутриклеточных событий, который приводит к активации G-белков, затем гормон-чувствительной аденилатциклазы и систем вторичных посредников, в частности, к изменению внутриклеточной концентрации цАМФ. В конечном итоге всё это приводит к изменению активности нервной клетки и к модуляции нейротрансмиссии в цепях, в которых участвует эта нервная клетка. Исследования показали, что на аутопсиях в мозге умерших больных с биполярным аффективным расстройством (БАР) и шизофренией отмечается повышенное связывание G-белок-связанных рецепторов (в том числе дофаминергических и норадренергических рецепторов) с G-белками, а также повышенная активность гормон-чувствительной аденилатциклазы и повышенное содержание цАМФ, по сравнению с мозгом умерших людей, не страдавших психическими заболеваниями [19]. Это означает патологически усиленную передачу внутриклеточного сигнала от G-белок-связанных рецепторов, в частности, дофаминергических и норадренергических [19].

Введение лития изменяет функции ряда субъединиц G-белок-связанных рецепторов и самих G-белков, в том числе G-белков, связанных с дофаминергическими и норадренергическими рецепторами, а также функцию

гормон-чувствительной аденилатциклазы. В сумме всё это приводит к снижению и стабилизации на новом, пониженном уровне, патологически усиленной внутриклеточной передачи дофаминергических и норадренергических сигналов. Это может быть важной частью механизма нормотимического, антиманиакального и антипсихотического действия лития [19].

#### **Влияние лития на глутаматергическую систему и NMDA рецепторы**

Внеклеточное содержание глутамата, аспартата и других возбуждающих аминокислот значительно повышается как при маниакальных и гипоманиакальных, так и при депрессивных состояниях [19]. Это приводит к развитию глутамат- и аспартат-опосредованной эксайтотоксичности, усилению входящего тока ионов кальция в клетки, к развитию окислительного и нитрозативного стресса, к свободнорадикальному повреждению клетки и в конечном итоге к запуску процесса апоптотической гибели клетки. Предполагается, что одним из важных механизмов как острого антиманиакального и антидепрессивного, так и долговременного профилактического нормотимического действия лития является его способность модулировать активность глутаматергической системы и уровни внеклеточного глутамата и аспартата [19].

Предполагается, что ионы лития конкурируют с ионами магния за связывание с магниевым сайтом NMDA глутаматергических рецепторов. Это приводит к повышению доступности глутамата для постсинаптической клетки и одновременно к усилению обратного захвата глутамата [19].

Активность NMDA глутаматергической системы модулируется также влиянием других нейромедиаторных систем, на которые воздействует литий, таких, как серотонинергическая, дофаминергическая, норадренергическая, ГАМКергическая, опиоидная. Конечный эффект стабилизирующего воздействия лития на активность NMDA глутаматергической системы уникален именно для лития, и не наблюдается у других одновалентных катионов, таких, как рубидий и цезий [19].

Здесь обнаруживается пересечение механизмов биохимического действия лития с целым рядом других НТ (ламотриджин угнетает глутаматергическую нейротрансмиттерную передачу непосредственно, уменьшая высвобождение глутамата, карбамазепин и вальпроаты – косвенными механизмами). Поэтому, вероятно, антиглутаматергическая активность имеет важное значение в общем механизме действия лития [3, 5].

#### **Влияние лития на ГАМК-рецепторы и ГАМКергическую систему**

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является важнейшим тормозным нейромедиатором в ЦНС, и играет важную роль в регуляции многих других видов нейротрансмиттерной, в частности, дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, холинергической, глутаматергической, в регуляции процессов сна и бодрствования [19]. Было показано, что у пациентов с маниакальными, гипоманиакальными и депрессивными состояниями разного генеза снижен уровень ГАМК и ослаблена ГАМКергическая нейротрансмиттерная передача в ЦНС. Это приводит к развитию эксайтотоксичности, усилению окислительного и нитрозативного стресса, свободнорадикального повреждения и в конечном итоге к усилению процессов апоптотической гибели нервных

клеток. Длительное лечение препаратами лития приводит к повышению содержания ГАМК в ЦНС и к усилению ГАМКергической нейротрансмиттерной передачи [19].

Здесь обнаруживается пересечение механизмов биохимического действия лития с целым рядом других НТ (вальпроаты повышают ГАМКергическую нейротрансмиттерную передачу непосредственно, угнетая ГАМК-трансаминазу и обратный захват ГАМК, карбамазепин и ламотриджин – косвенными механизмами). Поэтому, вероятно, косвенная ГАМКергическая активность имеет важное значение в общем механизме действия лития [3, 5].

#### **Влияние лития на эндоканнабиноидную систему**

Литий обладает также способностью усиливать работу эндоканнабиноидной системы, ослаблять проявления каннабиноидной зависимости и каннабиноидной абстиненции, а также уменьшать вызываемую избытком экзогенных каннабиноидов нейротоксичность (то есть, оказывать нейропротективное действие при этом). По-видимому, это происходит вследствие повышения биосинтеза анандамида (одного из основных эндогенных каннабиноидов) и/или вследствие повышения плотности экспрессии каннабиноидных CB<sub>1</sub> рецепторов при длительном лечении литием. Эти эффекты, в свою очередь, могут быть вторичными, компенсаторными по отношению к вмешательству лития в ряд внутриклеточных сигнальных каскадов, участвующих в реализации эффектов каннабиноидов, таких, как сигнальный каскад циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), каскад ERK1/2, или сигнальный каскад гликоген-синтазы киназы 3-бета (GSK3β) [28, 29].

Возможно, что способность лития ослаблять каннабиноидную абстиненцию связана также с повышением под его влиянием активности окситоциновых нейронов, которое приводит ко вторичной активации эндоканнабиноидной системы мозга [30].

Эти эффекты лития на эндоканнабиноидную систему, выявленные первоначально в экспериментах на животных, послужили основанием для того, чтобы попытаться применить лития карбонат у человека для купирования каннабиноидной абстиненции [31]. При этом были получены положительные результаты в отношении уменьшения таких симптомов каннабиноидной абстиненции, как кошмары, нарушения сна, раздражительность, снижение аппетита [31].

#### **Влияние лития на опиоидную систему**

Известно, что ионы лития, кроме всего прочего, обладают анальгетическими свойствами. Так, в частности, результаты экспериментов на животных показывают, что литий является одним из перспективных терапевтических агентов для лечения нейропатической боли, мигрени и ряда других хронических болевых синдромов, и что в реализацию его анальгетического эффекта вовлечена, среди прочих, и опиоидная система [32].

Кроме того, литий также может усиливать вызываемую морфином и другими опиоидами анальгезию, в частности, за счёт влияния на обмен фосфоинозитидов. Отмечено также, что после длительного назначения лития крысам иммуногистохимическое окрашивание клеток головного мозга показывает увеличение плотности экспрессии мю-опиоидных рецепторов. Это может быть как одним из механизмов реализации анальгетического действия лития, так и компенсаторным механизмом, вызванным тем, что литий вмешивается в работу мю-опиоидного сигнального каскада [33].

### Нейроэндокринные эффекты лития

Литий оказывает многообразные нейроэндокринные эффекты. В частности, он оказывает стимулирующее воздействие на секрецию пролактина. Это может неблагоприятно сказаться на сексуальной функции и обмене веществ, а иногда даже способствует развитию гинекомастии, гипогонадизма или ожирения, особенно при сочетании лития с антипсихотиками – АП. Сам по себе литий, однако, меньше влияет на уровень пролактина, чем большинство АП. Литий также стимулирует базальную активность оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», и одновременно – оказывает специфическое нормализующее действие на её патологическую гиперактивность при аффективных расстройствах. Это, вероятно, тоже является одним из механизмов его антидепрессивного действия, тем более что в этой области его действие пересекается с действием АД и с действием ряда других НТ, таких, как вальпроаты, ламотриджин [34].

Литий также стимулирует выделение окситоцина гипофизом и активность окситоцинергических нейронов в других областях мозга. Этому придают важное значение в объяснении антиагрессивного, противотревожного и отчасти антидепрессивного эффекта лития [30]. Он угнетает действие вазопрессина на  $V_2$  рецепторы почек и на  $V_{1b}$  рецепторы мозга. Это, с одной стороны, способствует нормализации работы оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» и уменьшению её гиперактивности, а с другой – вызывает полиурию и нефрогенный несахарный диабет [35]. Это также вызывает компенсаторное повышение секреции вазопрессина, как ответ на полиурию и дегидратацию [35].

Литий оказывает угнетающее воздействие на активность щитовидной железы, на секрецию ею тиреоидных гормонов, а также на активность тканевой селен-зависимой 5'-монодейодиназы, и, следовательно, на периферическую конверсию тироксина ( $T_4$ ) в биологически активную форму – трийодтиронин ( $T_3$ ). С одной стороны, это используется до сих пор в эндокринологии, для быстрого купирования тиреотоксических кризов (вместе с тиреостатиками, такими, как мерказолил или метилтиоурацил). С другой же стороны, это может вызывать при длительной терапии литием развитие эутиреоидного зоба или гипотиреоза, или служить одной из причин резистентности к литию и к АД на фоне «литиевого гипотиреоза» [34].

Иногда же литий вызывает развитие аутоиммунного тиреоидита (АИТ) или ухудшение течения уже имеющегося АИТ, повышение титров антитиреоидных антител, развитие парадоксального гипертиреоза (вследствие воздействия стимулирующих антител к рецептору тиротропного гормона – ТТГ) [34].

Литий повышает чувствительность как периферических тканей, так и, особенно, ткани мозга к инсулину. В своё время, до появления инъекционного инсулина и современных сахароснижающих средств, этот эффект лития даже использовали для лечения сахарного диабета (СД) [36].

Сегодня литий в качестве средства лечения СД уже не используется. Вместе с тем, показано, что аффективные расстройства обоёго знака, а также шизофрения, сопровождаются нарушением инсулин-чувствительности ЦНС (инсулинорезистентностью ткани мозга). Существует даже теория, что аффективные расстройства являются

своеобразным «мозговым СД». В свете этого, нормализующему влиянию лития на инсулин-чувствительность ЦНС придаётся важное значение в общем механизме его терапевтического действия [37, 38].

С другой же стороны, литий, повышая аппетит и способствуя прибавке массы тела и ожирению, может сам вызывать инсулинорезистентность тканей, нарушение толерантности к глюкозе и даже развитие СД 2-го типа [34].

Литий способен нарушать образование активной формы витамина D (1,25-дигидрокси-витамина D) в почках и увеличивать почечную экскрецию кальция и фосфатов. Это может оказывать неблагоприятное влияние на минеральную плотность костей и способствовать развитию остеопороза [35].

Из других неблагоприятных нейроэндокринных эффектов лития особого упоминания заслуживает его способность усиливать секрецию паратгормона (ПТГ), вплоть до развития гиперпаратиреоза, и связанных с этим гиперкальциемии и остеопороза. Способность лития усиливать секрецию ПТГ отчасти связана с его понижающим влиянием на внутриклеточное содержание кальция, отчасти – с нарушением под его влиянием работы кальций-сенсорных белков, с усилением потерь кальция и фосфатов с мочой, с нарушением образования активной формы витамина D в почках, а отчасти – с нарушением под влиянием лития каскада внутриклеточной передачи сигнала ПТГ (этот каскад основан на аденилатциклазном механизме) и компенсаторном усилении секреции ПТГ [34, 35].

### Нейропротективное и нейротрофическое действие лития

Литий обладает нейропротективными свойствами, уменьшает или предотвращает апоптоз нервных клеток и клеток нейроглии, тормозит процессы их старения и увеличивает продолжительность жизни клеток [39]. Кроме того, литий способствует повышению выживаемости нервных клеток в неблагоприятных условиях и их устойчивости к стрессу. В частности, литий уменьшает экспрессию про-апоптотических белков и повышает экспрессию анти-апоптотических и нейропротективных белков (белков выживаемости и устойчивости к неблагоприятным воздействиям). Он также повышает экспрессию факторов роста и дифференцировки нервных клеток, таких, как BDNF, NGF [19].

Здесь обнаруживается пересечение механизмов биохимического действия лития с целым рядом других НТ (вальпроаты, ламотриджин и др.) и АД. Поэтому нейропротективному действию лития и, в частности, повышению им секреции BDNF и NGF придаётся большое значение в общем механизме его действия [3, 5].

### Влияние лития на циркадные ритмы и обмен мелатонина

Литий оказывает сильное нормализующее и стабилизирующее действие на циркадные ритмы, на экспрессию генов регуляторных циркадных белков, и, в частности, на суточные биоритмы секреции мелатонина, которые резко нарушены при аффективных расстройствах, особенно во время аффективной фазы [40, 41]. Нередко нарушения сна и циркадных ритмов у аффективных больных сохраняются даже в ремиссии. Более того, сохранение этих нарушений в состоянии ремиссии является прогностически неблагоприятным знаком, предвещающим возможный скорый рецидив аффективной фазы [40, 41].

Лечение солями лития способствует устранению циркадных нарушений и нарушений сна, нормализации паттернов секреции мелатонина как в остром периоде (во время аффективной фазы), так и в межприступном периоде (в ремиссии). Интересно отметить, что нормализующее действие лития на циркадные ритмы, сон и секрецию мелатонина, хотя и не является стопроцентно уникальным в психофармакологии (оно имеется и у ряда других НТ и атипичных АП, а в случае униполярных депрессий – также у ряда АД, таких, как тразодон или агомелатин), но оно уникально в смысле большой величины эффекта (*effect size*) – превышающей таковую у других НТ [40, 41]. То есть, литий может оказаться эффективным нормализатором циркадных ритмов, сна и секреции мелатонина даже в тех случаях, когда другие НТ оказались неэффективны [40, 41].

В свете того, что хронобиологическим нарушениям, нарушениям сна и нарушениям обмена мелатонина ныне отводится одно из центральных мест в патогенезе аффективных расстройств, сильное нормализующее действие лития на циркадные ритмы, на сон и на обмен мелатонина, вероятно, играет важную роль в общем механизме его нормотимического, антидепрессивного и антиманиакального действия [40, 41].

#### **Влияние лития на холинергические системы мозга**

Литий оказывает сложное и многообразное влияние на холинергические системы мозга, которое зависит как от концентрации лития в плазме крови и в ликворе, так и от исходного функционального состояния холинергических систем [42, 43].

В частности, относительно низкие дозы лития и/или исходно пониженный уровень функционирования холинергической системы приводят к тому, что конечным эффектом действия лития оказывается усиление холинергической нейротрансмиссии. В частности, этим эффектом, наряду с нейротропным действием лития, можно объяснить улучшение им когнитивного функционирования аффективных больных, а также часть его антиманиакального действия (центральные ингибиторы холинэстеразы, такие, как физостигмин или донепезил, имеют, кроме прокогнитивного, также антиманиакальное действие) [42, 43].

Этим же эффектом может объясняться усиление литием судорожного, каталептогенного и гипотермического эффектов пилокарпина (литий с пилокарпином даже используется как одна из экспериментальных моделей эпилепсии на грызунах), или уменьшение литием когнитивных нарушений, вызываемых атропином, скополамином [42, 43].

В то же время при исходно усиленной холинергической нейротрансмиссии, и/или при высокой концентрации лития в плазме крови, конечным эффектом действия лития оказывается угнетение активности холинергической системы. Этим, в частности, объясняют резкое потенцирование литием когнитивного побочного действия электросудорожной терапии (ЭСТ), а также то, что при высокой концентрации лития в крови он теряет свою «прокогнитивность» и, наоборот, сам вызывает выраженные когнитивные нарушения и нарушения памяти [42, 43].

Существует теория, которая объясняет аффективные нарушения не столько абсолютными нарушениями в моноаминергических системах (серотониновой, нора-

дренергической и дофаминергической), сколько относительным дисбалансом между моноаминергическими системами и холинергической системой [3, 5].

В свете этого, сильное нормализующее действие лития в обычных (не завышенных, не токсических) дозах на активность холинергической системы, вероятно, играет важную роль в механизмах его нормотимического действия [3, 5].

#### **Влияние лития на нитрергическую сигнальную систему**

Ещё один возможный механизм терапевтического действия лития, предложенный в 2008 г., включает в себя взаимодействие лития с нитрергическими сигнальными каскадами (то есть с сигнальными каскадами оксида азота (II) – NO) в мозгу. Эти сигнальные каскады играют важную роль в регуляции процессов нейропластичности и синаптической пластичности, памяти и других. В частности, нитрергическая сигнальная система может играть роль в реализации антидепрессивного эффекта лития в тесте Порсолта (тесте вынужденного плавания) в экспериментах на животных [44, 45].

Кроме того, было также показано, что блокада NMDA-рецепторов, например, кетамин, декстрометорфаном или мемантином, усиливает антидепрессивный эффект лития в тесте вынужденного плавания (тесте Порсолта) на животных [46]. Это может свидетельствовать о возможном вовлечении NMDA-опосредованной активации сигнальных каскадов оксида азота (II) в механизмы антидепрессивного действия лития в экспериментальной модели депрессии (модели «выученной беспомощности») на животных [46].

#### **Влияние лития на систему циклического аденозинмонофосфата**

Литий модулирует активность системы циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), одной из важнейших систем внутриклеточных вторичных посредников. Так, в частности, было показано, что литий повышает базальный (в отсутствие стимуляции клетки) уровень цАМФ, но в то же время угнетает опосредованную стимуляцией G-белок-связанных рецепторов активацию образования цАМФ, и препятствует дальнейшему повышению уровня цАМФ в клетках [47].

Выдвинуто предположение, что это двойственное влияние лития на внутриклеточное содержание и продукцию цАМФ связано с угнетающим влиянием лития на активность G-белок-связанных рецепторов, G-белков и гормон-чувствительной аденилатциклазы, которая, собственно, и опосредует усиление образования цАМФ после стимуляции G-белок-связанных рецепторов [19].

При длительном лечении препаратами лития уровни цАМФ и гормон-чувствительной аденилатциклазы дополнительно изменяются под влиянием факторов транскрипции генов, на которые литий также оказывает воздействие [19].

#### **Влияние лития на инозитоловую систему**

Показано, что литий угнетает активность фермента инозитол-монофосфатазы (ИМФ-азы). Этот фермент участвует в преобразовании инозитол-монофосфата (ИМФ) в инозитол, необходимый для дальнейшего синтеза фосфатидилинозитол-дифосфата (ФИДФ). Дальнейший гидролиз ФИДФ приводит к образованию инозитол-трифосфата (ИТФ) – важного внутриклеточного вторичного посредника, участвующего во многих внутриклеточных

сигнальных каскадах [48]. Таким образом, угнетение литием активности ИМФ-азы приводит к снижению содержания в клетке инозитола, ФИДФ и ИТФ, и к угнетению активности ИТФ-зависимых сигнальных каскадов [49].

Поведенческие эффекты лития усиливаются ингибиторами обратного захвата инозитола. Это является одним из доказательств участия ИТФ-опосредованной системы передачи внутриклеточных сигналов в реализации терапевтического эффекта лития [50]. Между тем, избыточная активность ИТФ-зависимых сигнальных каскадов наблюдается при маниакальных и гипоманиакальных состояниях, психозах. Напротив, дефицит инозитола и ИТФ связывают с депрессивными состояниями, когнитивными нарушениями и нарушениями памяти. На данный момент достоверно установлено, что литий угнетает внутриклеточную передачу сигналов от различных рецепторов, использующих в качестве вторичного посредника ИТФ [51].

Кроме того, внутриклеточное содержание мио-инозитола также регулируется высокоаффинным натрий-зависимым транспортом мио-инозитола в клетку (так называемым белком SMIT – *Sodium-dependent Myo-Inositol Transport*). Предполагается, что литий, конкурируя с натрием за связывание с сайтом для ионов натрия белка SMIT, нарушает или снижает функцию этого белка и препятствует активному транспорту мио-инозитола в клетку [19]. Снижение уровня мио-инозитола в клетке приводит к угнетению работы цикла фосфоинозитидов и к снижению активности сигнальных каскадов, зависящих от ИТФ как вторичного посредника [19].

#### **Влияние лития на протеинкиназу C**

Литий оказывает сильное угнетающее действие на активность протеинкиназы C, которая повышена при маниакальных состояниях [52]. Вероятно, это действие лития реализуется через связывание с магниевым сайтом данного белка, или косвенно, через влияние на высележащие сигнальные каскады, приводящие к активации протеинкиназы C [52].

Здесь обнаруживается пересечение биохимического действия лития с механизмом действия другого известного ИТ – вальпроевой кислоты (хотя угнетение ею активности протеинкиназы имеет другой механизм, чем у лития), а также с антиманиакальным действием тамоксифена [52]. Наличие такого пересечения доказывает, что угнетение литием активности протеинкиназы C играет важную роль в механизмах его антиманиакального действия [5, 52].

Интересно отметить также, что в этой области – в угнетающем действии на протеинкиназу C – биохимическое действие лития пересекается с действием солей золота, таких, как ауранофин (триэтилфосфин золота), хотя золото инактивирует этот белок совсем по-другому, а именно – через связывание с его сульфгидрильными группами, а не с магниевым сайтом [53]. Наличие такого пересечения может объяснить как эффективность лития при ревматоидном артрите, так и наличие у солей золота некоторой психотропной и нейропротективной активности [53].

#### **Влияние лития на гликоген-синтазы киназу 3-бета**

Гликоген-синтазы киназа 3-бета (GSK3 $\beta$ ) является очень важной внутриклеточной протеинкиназой, фосфорилирующей огромное множество различных белков, в том числе – целый ряд других ферментов, белков цитоскелета и др. Её активность патологически повышена при аффективных расстройствах, в частности, при БАР. Между

тем, гиперактивность этого фермента приводит к целому ряду неблагоприятных последствий для клетки, таких, как её пониженная устойчивость к стрессовым воздействиям, повышенная активность про-апоптотических белков и пониженная активность антиапоптотических белков (то есть повышенная склонность клетки к апоптозу), нарушение целостности цитоскелета и пониженная устойчивость клеточных мембран и др. [18, 19].

Повышенной активности GSK3 $\beta$  и наличию полиморфизмов в гене этого белка многие авторы ныне отводят одно из центральных мест в патогенезе аффективных расстройств, прежде всего БАР [5].

Между тем, литий оказывает сильное угнетающее действие на активность GSK3 $\beta$ , причём как непосредственно, через связывание с её магниевым сайтом, так и косвенно, через угнетение активности ряда высележающих сигнальных каскадов, приводящих к активации GSK3 $\beta$ . Предполагается, что это является одним из важных механизмов и для нормотимического, и для «острого» антидепрессивного и антиманиакального, и для антиапоптотического и нейропротективного действия лития [18, 19].

То, что этот механизм, вероятно, очень важен в общем механизме действия лития, доказывается ещё и тем, что в области влияния на активность GSK3 $\beta$  литий пересекается и с вальпроатами, и с тамоксифеном [18, 19, 52].

Любопытно также, что здесь – во влиянии на активность GSK3 $\beta$  – литий, опять-таки, пересекается с солями золота, в частности, с ауранофином (триэтилфосфином золота) [54]. Это может частично объяснить и противоречивое действие лития, и наличие у солей золота, помимо общеизвестного противоречивого и противовоспалительного действия, также клинически заметной психотропной и нейропротективной активности [54].

#### **Влияние лития на фосфоаденозин-фосфатазу**

Ряд авторов считают, что одной из важных внутриклеточных мишеней терапевтического действия лития является фермент 3'-5'-фосфоаденозин-фосфатаза (pAr-фосфатаза) [55, 56, 57]. Эта гипотеза подтверждается, в частности, высоким аффинитетом лития к человеческой pAr-фосфатазе (то есть малой  $K_i$  концентрацией лития, необходимой для угнетения работы этого фермента, намного меньшей, чем обычные терапевтические концентрации лития в крови при маниакальных состояниях, составляющие около 0,8–1,2 ммоль/литр) [56].

Важно, что измеренная *in vitro*  $K_i$  лития к человеческой pAr-фосфатазе более чем в 10 раз меньше, чем  $K_i$  лития к другой предполагаемой мишени их действия – ферменту GSK3 $\beta$  (гликоген-синтазы киназа 3-бета) [55, 56]. Это означает, что угнетающее воздействие лития на активность pAr-фосфатазы реализуется при гораздо меньших концентрациях лития в крови, чем угнетение им же активности фермента GSK3 $\beta$  [56].

Это также означает, что этот эффект влияния лития на активность pAr-фосфатазы, по мнению данных авторов, с большей вероятностью лежит в основе терапевтического эффекта лития, чем его влияние на активность GSK3 $\beta$  [56, 58]. Угнетение литием активности pAr-фосфатазы приводит к накоплению в клетках pAr (3'-5'-фосфоаденозин-фосфата), который, в свою очередь, угнетает активность белка PARP-1 [59]. А это приводит к реализации нейропротективного и антиапоптотического эффектов лития [59].

### Иммунотропное, противовоспалительное и гранулоцит-стимулирующее действие лития

Литий является мощнейшим индуктором гранулопоэза, способным стимулировать созревание и выход в кровь нейтрофильных гранулоцитов как в норме, так и при гранулоцитопении, вызванной, например, воздействием цитотоксических химиопрепаратов, противоревматических средств или карбамазепина, или же синдромом Фелти [60, 61, 62].

Между тем, депрессивные состояния часто сопровождаются изменением состава фракций белой крови, в частности, относительной нейтропенией и относительным лимфоцитозом, а применение лития способствует нормализации состава фракций белой крови у аффективных больных [5].

Кроме того, литий оказывает сильное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. В частности, он снижает продукцию как иммунокомпетентными клетками крови, так и клетками нейроглии воспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), и одновременно увеличивает секрецию противовоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-12 (ИЛ-12) [18, 19].

Сюда же относится и способность лития вмешиваться в обмен эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов), угнетать их биосинтез и выделение [18, 19].

Вероятно, это имеет важное значение в общем механизме терапевтического действия лития, потому что в этой области – во влиянии на цитокиновый профиль крови, на обмен эйкозаноидов и на воспалительную активность нейроглии – обнаруживается пересечение его механизма действия с механизмами действия целого ряда других НТ и АД. К тому же нормализация цитокинового и эйкозаноидного профиля крови и иммунореактивности нейроглии приводит к целой цепи других важных вторичных биохимических изменений, таких, как снижение эксайтотоксичности и предотвращение апоптоза нервных клеток, нормализация активности оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», уменьшение окислительного и нитрозативного стресса и др. [3, 5].

Интересно отметить, что, вообще, в настоящее время иммуномодулирующим, антицитокиновым и противовоспалительным свойствам психотропных препаратов придаётся настолько важное значение в механизмах их действия, что некоторые иммуномодулирующие, противовоспалительные и антицитокиновые препараты, такие, как антагонисты ФНО- $\alpha$  этанерцепт, инфликсимаб, ингибитор циклооксигеназы-2 и биосинтеза простагландинов целекоксиб, ингибитор матриксных металлопротеиназ антибиотик миноциклин, и даже считавшийся ранее сугубо противоревматическим препарат ауранофин (триэтилфосфин золота), ныне рассматриваются в качестве перспективных средств преодоления терапевтической резистентности депрессий [3, 5].

### Противовирусное действие лития

Ионы лития, помимо прочих своих свойств, обладают также выраженной противовирусной активностью, реализующейся в терапевтически релевантных концентрациях как в культурах клеток (*in vitro*), так и в живом организме (*in vivo*) [15]. Особенно выражен этот угнетающий эффект ионов лития на репликацию различных типов вирусов – в отношении вирусов герпес-группы (вирусов

простого и генитального герпеса, вируса папилломы человека, цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр) [15].

Интересно отметить, что первоначально считали, что этот противовирусный эффект лития, скорее всего, связан с его конкуренцией с ионами магния либо с ионами натрия, и с занятием литием магниевых сайтов на ферментах, осуществляющих сборку вирусных частиц, репликацию ДНК или другие важные для цикла размножения вируса процессы. На этом основании предпринимались попытки «помешать» противовирусному действию лития в культуре клеток с помощью добавления в культуру избытка ионов магния либо ионов натрия. Оказалось, что ни то, ни другое не способно воспрепятствовать реализации противовирусного эффекта лития. Зато этот эффект лития на репликацию вирусов в культуре клеток *in vitro* полностью снимается добавлением избытка калия [15].

Таким образом, противовирусное действие лития является одним из немногих примеров его биохимической конкуренции в человеческом или животном организме именно с калием, а не с натрием либо магнием. Подобная же биохимическая конкуренция лития с калием давно известна в растительных организмах, но там она носит гораздо более всеобъемлющий характер и проявляется во многих других биохимических процессах, а не только в угнетении размножения таких, например, вирусов, как вирус табачной мозаики [15].

Литий *in vitro* обладает широким спектром противовирусной активности, который отнюдь не ограничивается влиянием на репликацию только вирусов герпес-группы. Так, в частности, в экспериментах *in vitro* показано угнетающее действие лития на репликацию вируса эпидемической диареи свиней (*porcine epidemic diarrhea virus* – PEDV, важного энтеровируса, который может поражать и человека), а также на репликацию вируса ящура [63, 64].

Другими исследовательскими группами было показано, что литий *in vitro* угнетает как первичное инфицирование, так и репликацию вируса инфекционного бронхита человека (относится к группе коронавирусов) и аналогичного птичьего коронавируса [65, 66].

Важно, что противовирусное действие лития, в особенности против вирусов герпес-группы, проявляется не только в экспериментальных, но и в клинических условиях [67]. Так, в частности, показано, что у пациентов с аффективными расстройствами, принимающих литий для профилактики рецидивов аффективных фаз, значительно снижается частота рецидивов герпетических высыпаний на губах и крыльях носа [67].

Более того, положительное влияние как местного назначения лития (в виде мази 8–10 % лития глюконата), так и системного (перорального) его приёма при лечении как простого герпеса (например, герпетических высыпаний на губах и крыльях носа), так и генитального герпеса, было продемонстрировано и у пациентов без сопутствующей аффективной патологии. Таким образом, этот эффект нельзя объяснить только лишь известным иммуномодулирующим и противовоспалительным действием лития, нормализацией под его влиянием нарушенных при аффективных расстройствах звеньев иммунитета. Терапевтическая эффективность лития при герпесе явно включает в себя и прямое противовирусное действие, то есть непосредственное угнетение репликации вируса [67].

Между тем, депрессивные состояния часто сопровождаются реактивацией латентных вирусов герпес-группы

(вирусов герпеса различных подтипов, вируса Эпштейна – Барр, цитомегаловируса), повышением как вирусной нагрузки (количества копий вируса в 1 мл крови), так и титров антител к вирусным антигенам [68].

Одновременно при депрессиях наблюдаются признаки как системного воспаления (повышение в крови уровней С-реактивного белка, воспалительных цитокинов, таких, как ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, активация системы «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», повышение в крови маркеров оксидативного и нитрозативного стресса и др.), так и внутримозгового воспаления (воспалительная активация клеток нейроглии и др.) [68].

Латентными носителями различных вирусов герпес-группы, прежде всего – вируса простого герпеса – являются до 90 % популяции. Турецким исследователем Турханом Канли предложена спорная и дискуссионная, но, тем не менее, имеющая право на жизнь, гипотеза о том, что именно активация вирусов герпес-группы лежит в основе этиологии и патогенеза многих депрессивных состояний. То есть, он предположил, что активация вирусов герпес-группы является не простым спутником или отражением типичных для депрессии иммунологических нарушений, не следствием снижения иммунитета из-за гиперкортизолемии и нарушений цитокинового профиля, а, напротив, ключевым звеном патогенеза депрессий [68].

Согласно этой теории, депрессивные состояния следует реконцептуализировать как заболевания, имеющие отчасти инфекционную природу, как своеобразный «герпетический энцефалит» или «цитомегаловирусный энцефалит» низкой интенсивности. Эта же теория приписывает положительное действие, например, амантадина при депрессивных состояниях не его дофаминергическим свойствам, а его угнетающему влиянию на репликацию вирусов герпес-группы, прежде всего – вируса Эпштейна – Барр [68].

Если эта гипотеза хотя бы отчасти верна, и если усиленная репликация вирусов герпес-группы при депрессивных состояниях действительно играет какую-то роль в патогенезе депрессий (возможно, не ключевую и не определяющую, но вносит свой негативный вклад), то, вероятно, в механизмах антидепрессивного действия лития также играет роль его способность угнетать репликацию этих вирусов [68].

#### **Влияние лития на бактериальное разнообразие микрофлоры и на проницаемость стенок кишечника**

Показано, что приём терапевтических доз препаратов лития или вальпроатов приводит к значительному увеличению бактериального разнообразия микрофлоры кишечника, как у людей, так и у экспериментальных животных. В частности, под влиянием лития и вальпроатов увеличивается количество сапрофитных разновидностей клостридий, пептококстридий, кристенселл, а также количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике, усиливается биосинтез серотонина в кишечнике [69]. Механизм этого действия лития и вальпроатов на бактериальный биоценоз кишечника пока неизвестен [69].

Важно отметить, что литий и вальпроаты, в отличие от некоторых других психотропных препаратов, таких, как флуоксетин, эсциталопрам, арипипразол, не вызывают повышения проницаемости стенок кишечника. Напротив, они стабилизируют мембраны эпителиальных

клеток стенки кишечника и способствуют нормализации их проницаемости [69].

Между тем, депрессивные состояния часто сопровождаются изменением состава микрофлоры кишечника, в частности, уменьшением количества и разнообразия сапрофитных микроорганизмов и увеличением количества условно-патогенных грамотрицательных анаэробов [68, 70]. Одновременно наблюдается повышение проницаемости стенок кишечника для бактериальных антигенов, своеобразное «низкоинтенсивное хроническое воспаление» стенок кишки [68].

Имеется много данных о том, что нарушение видового и количественного состава бактериальной микрофлоры кишечника, и связанное с этим нарушение работы оси «мозг-кишечник-микробиота» играет важную роль в этиологии и патогенезе депрессивных состояний [70, 71]. Применение пробиотиков или пребиотиков для нормализации состава кишечной микрофлоры оказалось эффективным подходом к лечению депрессий [72].

Согласно гипотезе уже упоминавшегося турецкого исследователя Турхана Канли, наблюдающееся при вышеописанном «низкоинтенсивном хроническом воспалении» стенок кишки повышенное проникновение антигенов бактерий кишечника (прежде всего – усиленно размножающихся грамотрицательных анаэробов), а также антигенов из недостаточно хорошо переваренной пищи, в кровь вызывает системную иммунную и воспалительную реакцию, развитие окислительного и нитрозативного стресса, воспалительные сдвиги в цитокиновом и эйкозаноидном профилях крови и, в конечном итоге, является одной из причин развития депрессии [68].

Если гипотеза о роли нарушений количественного и качественного состава кишечной микробиоты и нарушений проницаемости стенок кишечника в патогенезе депрессий хотя бы отчасти верна, то нормализующее действие лития на проницаемость мембран клеток кишечника и на бактериальное разнообразие кишечной флоры может быть одним из важных механизмов его антидепрессивного действия [69].

#### **Взаимодействие лития с липидными мембранами клеток**

Как мы уже упоминали в преамбуле данной статьи, ион лития, как самый маленький из катионов щелочных металлов (имеющий наименьший среди них ионный радиус), и имеющий поэтому наибольшую плотность заряда в этой маленькой сфере, сильнее других катионов щелочных металлов гидратируется в водной среде (имеет наибольшую сферу гидратации) [1].

Одновременно ион лития, как мы тоже уже упоминали, является также и наиболее липофильным из всех катионов щелочных металлов [1]. В силу этого, он активнее других катионов щелочных металлов взаимодействует с гидрофобными частями белковых молекул и с липидными мембранами клеток. Вблизи их катион лития с лёгкостью теряет свои «водные оболочки», и электростатически взаимодействует с липидными мембранами клеток или с гидрофобными частями белковых молекул, изменяя их конфигурацию, или даже встраиваясь в них. При этом электростатические «возмущения» (приподнятости) на липидных мембранах клеток, вызванные близостью иона лития, оказываются гораздо значительнее по размерам, чем аналогичные возмущения, вызванные

близостью любого другого катиона щелочного металла – будь то натрий, калий, рубидий или цезий [73].

Возможно, что этот эффект особо сильного, по сравнению с катионами других щелочных металлов, электростатического взаимодействия ионов лития с липидными мембранами клеток и с гидрофобными частями белковых молекул, отчасти объясняет фармакологическую специфичность иона лития, то есть то, что его действие нельзя полностью воспроизвести с помощью таких катионов, как рубидий и цезий (хотя рубидий и цезий тоже обладают антидепрессивным действием, но не обладают другими эффектами лития, например, антимианкальным) [73]. Электростатическое воздействие ионов лития на структуру липидных рафтов вблизи того или иного клеточного рецептора может изменять активность этого рецептора [73].

Интересно отметить также, что воздействие лития на структуру поверхности липидных мембран клеток *in vitro* усиливается при сочетании его с липофильными анионами (например, при использовании в качестве пробника для добавления в культуру клеток не лития хлорида, а лития бромиды и особенно лития йодида, или таких органических солей лития, как лития бензоат или лития салицилат) [73].

Возможно, что этот эффект усиления тем или иным липофильным анионом воздействия лития на структуру липидных мембран клеток, наряду с собственным психотропным действием ионов брома или, например, салицилатов и бензоатов, может отчасти объяснить, почему и У. Хэммонд, и К. Ланге отмечали выраженное антидепрессивное действие лечения солями лития, в то время как Дж. Кейд подметил в первую очередь его антимианкальное действие, а антидепрессивное действие лития было открыто позже и считается менее выраженным. Дело в том, что У. Хэммонд применял лития бромид, а К. Ланге, в попытках добиться более сильного влияния на выведение мочевой кислоты, экспериментировал с лития салицилатом и лития бензоатом [73].

#### **Взаимодействие лития с Р-гликопротеином 1**

Р-гликопротеин 1 (*P-gp*), иначе называемый «белок множественной лекарственной устойчивости 1» (*Multi-Drug Resistance 1 protein, MDR1 protein*) – это АТФ-зависимый трансмембранный белок, вернее, гликопротеин, который участвует в удалении из клеток организма различных чужеродных веществ (ксенобиотиков), в том числе различных лекарств, ядов, токсинов, а также некоторых конечных продуктов нормального клеточного метаболизма [3, 5].

Белок *P-gp* широко распространён в организме. Он обильно экспрессируется, в частности, клетками кишечного эпителия, где он удаляет ксенобиотики (например, лекарства или токсины) обратно в просвет кишечника. Он экспрессируется также клетками печени, которые при помощи этого белка удаляют ксенобиотики в просвет желчных протоков (то есть секретируют их в желчь для последующего удаления с калом), клетками проксимальных канальцев почек, которые при помощи этого белка выделяют ксенобиотики в первичную мочу (первичный фильтрат), и клетками эндотелия кровеносных капилляров, образующих различные гистогематические барьеры (например, гемато-энцефалический барьер – ГЭБ, или гемато-тестикулярный барьер). В клетках эндотелия тканевых капилляров белок *P-gp* служит как для удаления ксенобиотиков из ткани в кровь (в просвет капилляра),

так и для предотвращения их проникновения в кровоснабжаемую капилляром ткань. Высокая степень экспрессии белка *P-gp* наблюдается также в нейронах, где он участвует, помимо прочего, также в удалении β-амилоида из клетки в межклеточную жидкость [3, 5].

Как показывают данные рентгеноструктурного анализа и компьютерного моделирования, внутренний цитоплазматический домен белка *P-gp*, помимо участков связывания для ксенобиотиков и для АТФ, имеет также участки для аллостерического связывания модуляторов его активности – некоторых циклических пептидов-ингибиторов, а также для одно- и двухвалентных ионов металлов-активаторов. Наибольшую аффинность к участку аллостерического связывания одновалентных ионов белка *P-gp* проявляет ион натрия, а к участку аллостерического связывания двухвалентных ионов – ион кальция. Связывание этих ионов с белком *P-gp* приводит к повышению аффинности *P-gp* к АТФ и к ряду типичных его субстратов-ксенобиотиков, и к усилению работы его как помпы [3, 5].

Эволюционно-биологический смысл такой положительной аллостерической модуляции активности белка *P-gp* ионами натрия и кальция, по-видимому, заключается в том, что возбуждённая клетка, в которой повышена внутриклеточная концентрация ионов натрия и кальция, активнее удаляет ксенобиотики. Потенциально это должно способствовать предотвращению эксайтотоксической гибели клетки, если гиперактивация клетки вызвана именно попаданием в неё ксенобиотика [3, 5].

Действительно, как экспрессия белка *P-gp* нейронами и миоцитами, так и аффинность уже имеющихся на мембране клеток белков *P-gp* к ксенобиотикам и к АТФ, их насосная активность закономерно повышается при таких типичных состояниях перевозбуждения, как экспериментальные судорожные припадки, вызванные пилокарпином, стрихнином, ЭСТ и др. [74]. Однако этот же механизм гиперэкспрессии *P-gp* и повышения насосной активности этого белка после судорожных припадков ограничивает эффективность противоэпилептических препаратов (ПЭП), их способность проникать сквозь ГЭБ при тяжёлой и резистентной эпилепсии или при эпилептическом статусе. Это вынуждает повышать дозы ПЭП при этих состояниях, или использовать ингибиторы *P-gp* либо средства, предотвращающие гиперэкспрессию *P-gp*, параллельно с применением ПЭП [75].

Как экспрессия белка *P-gp* нейронами, так и его насосная активность (аффинность к ксенобиотикам и к АТФ) повышается не только при судорожных состояниях, но также при таких состояниях, сопровождающихся перевозбуждением нейронов и явлениями эксайтотоксичности, как маниакальные и депрессивные состояния, острые психотические состояния при шизофрении [3, 5]. Повышение насосной активности белка *P-gp*, его аффинности к ксенобиотикам и к АТФ при этих состояниях во многом связано с повышением внутриклеточных концентраций натрия и кальция в нейронах как при БАР, так и при шизофрении [3, 5]. Это ограничивает эффективность психотропных препаратов при этих состояниях, степень проникновения психотропных препаратов через ГЭБ. Возможно, именно этим механизмом, наряду с прочими, отчасти объясняется такой давно известный клиницистам факт, что для купирования острых маниакальных, острых депрессивных состояний или острых психозов

часто требуются значительно более высокие дозы НТ, АД и/или АП, чем для профилактики рецидивов этих же состояний [3, 5].

Литий в клинически применяемых концентрациях активно связывается с участком аллостерического связывания одновалентных катионов белка *P-gr* в нейронах, в норме предназначенным для связывания ионов натрия. Однако при этом литий не активирует насосную функцию этого белка в такой же степени, в какой это делает натрий. Это приводит к функциональному ингибированию терапевтическими дозами препаратов лития активности белка *P-gr*. Угнетение литием насосной активности белка *P-gr* особенно заметно в возбуждённых нейронах с высокой внутриклеточной концентрацией натрия и кальция (то есть, например, как раз именно при маниакальных и депрессивных состояниях, острых психозах). Это, в свою очередь, приводит к улучшению проникновения ряда лекарственных веществ, являющихся субстратами *P-gr*, через ГЭБ, и к повышению их концентраций в ЦНС [3, 5].

Эффект ингибирования литием насосной активности белка *P-gr* в мозгу менее выражен, чем у таких известных мощных ингибиторов *P-gr*, как верапамил, дилтиазем или циклоспорин. Тем не менее этот эффект клинически значим. Возможно, что именно этот механизм отчасти лежит в основе давно известной способности препаратов лития повышать эффективность терапии самыми разными психотропными препаратами: не только другими НТ, АД, АП (для чего имеются строгие доказательства уровня рандомизированных контролируемых испытаний – РКИ), но порой также и анксиолитиками, опиоидами, антидементными препаратами и др. [3, 5].

Интересно отметить, что литий, снижая насосную активность и аффинитет к ксенобиотикам белка *P-gr* в мозговой ткани и повышая проникновение ряда лекарств в ЦНС, практически не влияет на активность *P-gr* в почках, печени или ЖКТ, то есть на процессы всасывания в ЖКТ и активного выведения ксенобиотиков с мочой и калом. В частности, повышение клиренса дигоксина под влиянием лития обусловлено в основном развивающейся при его приёме полиурией, а не изменением активности *P-gr* в проксимальных канальцах почек [76].

Экспрессия белка *P-gr* находится под множественным эпигенетическим контролем и регулируется многими различными внутриклеточными сигнальными каскадами и многими различными факторами транскрипции. Так, в частности, в регуляции экспрессии белка *P-gr* принимают непосредственное участие такие факторы транскрипции, как *p53* и *YB-1* [77] и *NF-κB* [78]. Они связываются с участком промотора на гене *P-gr*. Многие известные внутриклеточные сигнальные каскады также приводят к изменениям в экспрессии белка *P-gr*. Так, например, активация сигнальных каскадов *PI3K/Akt* [77] и/или *Wnt/β-катенина* [79] приводит к повышению экспрессии *P-gr* клеткой. А сигнальный каскад митоген-активированной протеинкиназы (*MAPK*) включает в себя три отдельные ветви: классический сигнальный каскад *MAPK/ERK*, сигнальный каскад *p38 MAPK*, и сигнальный каскад *c-Jun N-терминальной киназы (JNK)*. Все три ветви *MAPK* каскада принимают участие в регуляции экспрессии *P-gr*, но действуют в различных направлениях. Исследования показывают, что активация классического *MAPK/ERK* сигнального пути приводит к повышению экспрессии *P-gr* [80], в то время как активация сигнального

пути *p38 MAPK* приводит к снижению экспрессии *P-gr* [81]. Активация сигнального пути *JNK* может приводить как к повышению, так и к снижению экспрессии *P-gr* в зависимости от внутриклеточного контекста, в котором происходит активация этого сигнального пути [82, 83].

Между тем, как мы уже упоминали, литий активно воздействует на работу многих из этих сигнальных каскадов. В конечном итоге, влияние лития на экспрессию и активность белка *P-gr* в нейронах носит характер перевёрнутой колоколообразной кривой, или латинской буквы *U*. При низких и средних (клинически применяемых) концентрациях литий снижает экспрессию и активность *P-gr* в нейронах, а при высоких и очень высоких (токсических, достижимых только в эксперименте *in vitro*, то есть в культуре клеток в пробирке) – значительно её повышает [84].

Было выдвинуто предположение, что известная нейропротективная активность лития при БА, его способность препятствовать накоплению β-амилоида в ЦНС при этой болезни и снижать содержание β-амилоида в мозговой ткани, может быть отчасти связана со способностью лития в высоких концентрациях в экспериментах *in vitro* повышать экспрессию *P-gr*, и, таким образом, способствовать удалению β-амилоида из мозговой ткани в ликвор или в кровь. Это предположение основывалось на том, что при БА экспрессия *P-gr* изначально снижена, а также на том, что многие вещества *in vivo* оказывают действие в меньших концентрациях, чем в экспериментах *in vitro*. Теоретически это могло бы быть справедливо и для анти-амилоидного эффекта лития. Однако результаты экспериментов на животных *in vivo* не подтвердили это предположение: оказалось, что литий в терапевтически релевантных концентрациях не влияет на экспрессию белка *P-gr* в экспериментальной модели БА [84].

Следовательно, способность лития предотвращать накопление β-амилоида в ЦНС при БА и снижать его содержание в мозговой ткани обусловлена не повышением экспрессии белка *P-gr* и соответствующим повышением эффективности удаления β-амилоида из ткани мозга в кровь и ликвор, а какими-то другими, пока ещё не выясненными, механизмами. Возможно, здесь играет роль снижение литием гипер-фосфорилирования тау-белка, характерного для БА [84].

Завершая наше описание механизмов биохимического действия лития, мы хотели бы ещё раз подчеркнуть, что даже в этом, достаточно, как мы надеемся, подробном обзоре мы описали далеко не все из описанных в литературе аспектов его действия, а только лишь основные, наиболее важные и значимые, и что этому вопросу в действительности посвящают целые монографии, создаваемые большими коллективами учёных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведённых нами данных литературы, механизм терапевтического действия ионов лития при психических, наркологических и неврологических патологиях, несмотря на 70 лет, прошедшие со дня повторного открытия Джоном Кейдом эффективности лития при маниакальных состояниях, до сих пор остаётся неразгаданным до конца.

Сегодня можно лишь с уверенностью утверждать, что механизм терапевтического действия лития – чрезвычайно сложный, многокомпонентный, уникальный и непо-

вторимый. В некоторых аспектах биохимическое действие лития пересекается или имеет сходство с механизмами действия других известных нормотимиков (например, вальпроатов, карбамазепина, ламотриджина, блокаторов кальциевых каналов) или с механизмами действия антидепрессантов. В некоторых других отношениях оно может быть смоделировано при помощи воздействия экспериментальных так называемых «литий-миметиков», таких, как эбселен. Однако смоделировать все аспекты биохимического действия лития на живую клетку или на организм, во всей их полноте, не прибегая к использованию самого лития, пока не удалось ещё никому из исследователей.

В механизмах всасывания и распределения лития в организме, а также в механизмах его выделения почками, большую роль играет его химическое сходство с натрием и калием, и его способность конкурировать с ними (прежде всего с натрием) за всасывание и за вход в клетку по ионным каналам.

В механизмах же внутриклеточного биохимического действия лития большее значение имеет его химическое сходство с магнием и его конкуренция с магнием за сайты низкоаффинного связывания с целым рядом важных внутриклеточных белков, таких, как G-белки, гормончувствительная аденилатциклаза, протеинкиназа С, гликоген-синтаза киназа 3-бета (GSK3β), pAr-синтаза и другие. Изменение активности этих белков под влиянием лития обуславливает многие из его эффектов.

Литий также является факультативным кофактором триптофан-декарбоксилазы и увеличивает биосинтез серотонина. Он активно влияет на обмен моноаминов (увеличивает внутриклеточное дезаминирование и разрушение дофамина и норадреналина, влияет на экспрессию моноаминергических рецепторов), а также на ГАМКергическую, глутаматергическую, опиоидную, каннабиноидную, нитроергическую, холинергическую системы мозга, на нейроэндокринные параметры (в частности, на активность оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники»). Будучи наиболее липофильным среди всех щелочных металлов, литий сильнее их электростатически взаимодействует с липидными мембранами клеток и с гидрофобными частями белковых молекул, изменяя, в частности, пространственную конфигурацию липидных рафтов вокруг клеточных рецепторов.

Кроме того, важное значение в механизмах терапевтического действия лития при психических, наркологических и неврологических заболеваниях придаётся также его иммуномодулирующим, противовоспалительным свойствам, его способности уменьшать оксидативный и нитрозативный стресс, его влиянию на экспрессию генов целого ряда белков, в том числе таких важных антиапоптотических и нейропротективных белков, как BDNF и NGF, уменьшению экспрессии про-апоптотических белков, и способности лития повышать чувствительность ткани мозга к инсулину, и его хронобиологическим свойствам.

Не исключено также, что в механизмах терапевтического действия лития играет роль и его недавно обнаруженное противовирусное действие, а именно – способность как *in vitro*, так и *in vivo* в терапевтически релевантных концентрациях угнетать репликацию вирусов герпес-группы, таких, как вирусы герпеса I и II типа, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус. Согласно теории турецкого исследователя Турхана Канли, часто наблюдаемая при депрессивных состояниях реактивация

латентных вирусов герпес-группы не является случайной находкой или отражением общего угнетения иммунитета при депрессиях, в связи с гиперкортизолиемией, а лежит в самой основе этиологии и патогенеза депрессии. При этом депрессию предлагается рассматривать как заболевание отчасти инфекционное, как своеобразный «герпетический энцефалит» или «цитомегаловирусный энцефалит» низкой интенсивности.

Другая интересная гипотеза предполагает, что в механизмах антидепрессивного действия лития может играть роль его нормализующее влияние на проницаемость стенок кишечника и увеличение под его влиянием разнообразия бактериальной микрофлоры кишечника.

Как видно из всего сказанного выше, одно лишь перечисление гипотез о механизмах действия лития способно показать любопытному читателю, сколь сложен и многообразен, сколь уникален и неповторим механизм действия лития, сколь много ещё в нём остаётся загадочного и непонятого даже сегодня.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Birch NJ. (Ed.). *Lithium and the cell: pharmacology and biochemistry*. New York: Academic Press; 2012.
2. Williams RB, Harwood AJ. Lithium metallotherapeutics. In: Gielen M, Tiekink ERT. (eds.) *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*. New York: John Wiley and Sons; 2005. 1-18.
3. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
4. Goodman LS. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 1996.
5. Ruiz P. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.
6. Kline NS. *The history of lithium usage in psychiatry*. [Lecture] Boston; 1968.
7. Barr RD, Clarke WB, Clarke RM, Venturelli J, Norman GR, Downing RG. Regulation of lithium and boron levels in normal human blood: environmental and genetic considerations. *J Lab Clin Med*. 1993; 121(4): 614-619.
8. Clarke WB, Clarke RM, Olson EK, Barr RD, Downing RG. Binding of lithium and boron to human plasma proteins. *Biol Trace Elem Res*. 1998; 65(3): 237-249. doi: 10.1007/BF02789099
9. Clarke WB, Guscott R, Downing RG, Lindstrom RM. Endogenous lithium and boron red cell-plasma ratios. *Biol Trace Elem Res*. 2004; 97(2): 105-115. doi: 10.1385/BTER:97:2:105
10. Huang X, Lei Z, El-Mallakh RS. Lithium normalizes elevated intracellular sodium. *Bipolar Disord*. 2007; 9(3): 298-300. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00429.x
11. Walz W, Hertz E, Hertz L. Lithium-potassium interaction in acutely treated cortical neurons and astrocytes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1983; 7(4-6): 697-702.
12. Carr SJ, Thomas TH, Wilkinson R. Erythrocyte sodium-lithium countertransport in primary and renal hypertension: relation to family history. *Eur J Clin Invest*. 1989; 19(1): 101-106. doi: 10.1111/j.1365-2362.1989.tb00203.x
13. El-Mallakh RS, Barrett JL, Jed Wyatt R. The Na, K-ATPase Hypothesis for Bipolar Disorder: Implications of Normal Development. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1993; 3(1): 37-52. doi: 10.1089/cap.1993.3.37
14. Zheng X, Morrison AC, Turner ST, Ferrell RE. Association between SLC20A1 and sodium-lithium countertransport. *Am J Hypertens*. 2011; 24(10): 1069-1072. doi: 10.1038/ajh.2011.130
15. Wissocq JC, Attias J, Thellier M. Exotic effects of lithium. In: Birch N. (ed.) *Lithium and the Cell*. New York: Academic Press; 1991. 7-34.
16. Anke MK, Angelov L. Rubidium. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoepller M (Eds.). *Elements and their compounds in the*

environment: Occurrence, analysis and biological relevance. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2004. 547-563.

17. Nielsen FH. Knowledge and speculation. *Biol Trace Elem Res.* 1998; 11: 251-274.

18. Jakobsson E, Argüello-Miranda O, Chiu SW, Fazal Z, Kruczek J, Nunez-Corales S, Pandit S, Pritchett L. Towards a Unified Understanding of Lithium Action in Basic Biology and its Significance for Applied Biology. *J Membr Biol.* 2017; 250(6): 587-604. doi: 10.1007/s00232-017-9998-2

19. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding. CNS drugs.* 2013; 27(2): 135-153. doi: 10.1007/s40263-013-0039-0

20. Dubovsky SL, Daurignac E, Leonard KE. Increased platelet intracellular calcium ion concentration is specific to bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014; 164: 38-42. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.025

21. Uemura T, Green M, Warsh JJ. CACNA1C SNP rs1006737 associates with bipolar I disorder independent of the Bcl-2 SNP rs956572 variant and its associated effect on intracellular calcium homeostasis. *World J Biol Psychiatry.* 2016; 17(7): 525-534. doi: 10.3109/15622975.2015.1019360

22. Rice AM, Li J, Sartorelli AC. Combination of all-trans retinoic acid and lithium chloride surmounts a retinoid differentiation block induced by expression of Scl and Rbtdn2 transcription factors in myeloid leukemia cells. *Leuk Res.* 2004; 28(4): 399-403. doi: 10.1016/j.leukres.2003.08.011

23. Misiuta IE, Saporta S, Sanberg PR, Zigova T, Willing AE. Influence of retinoic acid and lithium on proliferation and dopaminergic potential of human NT2 cells. *J Neurosci Res.* 2006; 83(4): 668-679. doi: 10.1002/jnr.20718

24. Rico-Sergado L, Pérez-Canales JL, Pérez-Santonja JJ, Cigüenza-Sancho S. Severe keratomalacia after 12 months of continuous hydrogel contact lens wear in a psychiatric patient. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015; 38(2): 138-141. doi: 10.1016/j.clae.2014.10.005

25. Nikoui V, Javadi-Paydar M, Salehi M, Behestani S, Dehpour AR. Protective Effects of Lithium on Sumatriptan-Induced Memory Impairment in Mice. *Acta Med Iran.* 2016; 54(4): 226-232.

26. Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, Januel D, Plantefol M, Fillion G. 5-HT1B receptors: a novel target for lithium: possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 21(4): 530-541. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00042-1

27. Scheuch K, Höltje M, Budde H, Lautenschlager M, Heinz A, Ahnert-Hilger G, Priller J. Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons. *Brain Res.* 2010; 1307: 14-21. doi: 10.1016/j.brainres.2009.10.027

28. Rahimi HR, Dehpour AR, Mehr SE, Sharifzadeh M, Ghahremani MH, Razmi A, Ostad SN. Lithium attenuates cannabinoid-induced dependence in the animal model: involvement of phosphorylated ERK1/2 and GSK-3 $\beta$  signaling pathways. *Acta Med Iran.* 2014; 52(9): 656-663.

29. Rahimi HR, Ghahremani MH, Dehpour AR, Sharifzadeh M, Ejtemaei-Mehr S, Razmi A, Ostad SN. The Neuroprotective effect of lithium in cannabinoid dependence is mediated through modulation of cyclic AMP, ERK1/2 and GSK-3 $\beta$  phosphorylation in cerebellar granular neurons of rat. *Iran J Pharm Res.* 2015; 14(4): 1123-1135.

30. Cui SS, Bowen RC, Gu GB, Hannesson DK, Yu PH, Zhang X. Prevention of cannabinoid withdrawal syndrome by lithium: involvement of oxytocinergic neuronal activation. *J Neurosci.* 2001; 21(24): 9867-9876. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-24-09867.2001

31. Johnston J, Lintzeris N, Allsop DJ, Suraev A, Booth J, Carson DS, Helliwell D, Winstock A, McGregor IS. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal: a randomized placebo-controlled trial in an inpatient setting. *J Psychopharm.* 2014; 231(24): 4623-4636. doi: 10.1007/s00213-014-3611-5

32. Banafshe HR, Mesdaghinia A, Arani MN, Ramezani MH, Heydari A, Hamidi GA. Lithium attenuates pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Pharm Biochem Behav.* 2012; 100(3): 425-430. doi: 10.1016/j.pbb.2011.10.004

33. De Gandarias JM, Acebes I, Echevarria E, Vegas L, Abecia LC, Casis L. Lithium alters mu-opioid receptor expression in the rat brain. *Neurosci Lett.* 2000; 279(1): 9-12.

34. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. *Терапевтически резистентные депрессии.* Санкт-Петербург: Изд-во «Береста»; 2012.

35. Fakhri H, Pathare G, Fajol A, Zhang B, Bock T, Kandolf R, Schleicher E, Biber J, Föller M, Lang UE, Lang F. Regulation of mineral metabolism by lithium. *Pflugers Arch.* 2014; 466(3): 467-475. doi: 10.1007/s00424-013-1340-y

36. Mellerup ET, Plenge P, Vendsborg P, Rafaelsen OJ, Kjeldsen H, Agerbaek H. Antidiabetic effects of lithium. *Lancet.* 1972; 300(7791): 1367-1368. doi: 10.1016/S0140-6736(72)92811-5

37. Li L, Li X, Zhou W, Messina JL. Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. *J Endocrinol.* 2013; 217(2): 175-184. doi: 10.1530/JOE-12-0559

38. Li L, Shelton RC, Chassan RA, Hammond JC, Gower BA, Garvey TW. Impact of Major Depressive Disorder on Prediabetes by Impairing Insulin Sensitivity. *J Diabetes Metab.* 2016; 7(4): pii:664. doi: 10.4172/2155-6156.1000664

39. Misiuta IE, Saporta S, Sanberg PR, Zigova T, Willing AE. Influence of retinoic acid and lithium on proliferation and dopaminergic potential of human NT2 cells. *J Neurosci Res.* 2006; 83(4): 668-679. doi: 10.1002/jnr.20718

40. Geoffroy PA, Samalin L, Llorca PM, Curis E, Bellivier F. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2016; 204: 32-39. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.015

41. Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiol Int.* 2016; 33(4): 351-373. doi: 10.3109/07420528.2016.1151026

42. Lerer B. Studies on the role of brain cholinergic systems in the therapeutic mechanisms and adverse effects of ECT and lithium. *Biol Psychiatry.* 1985; 20(1): 20-40. doi: 10.1016/0006-3223(85)90132-5

43. Wu YY, Wang X, Tan L, Liu D, Liu XH, Wang Q, Wang JZ, Zhu LQ. Lithium attenuates scopolamine-induced memory deficits with inhibition of GSK-3 $\beta$  and preservation of postsynaptic components. *J Alzheimers Dis.* 2013; 37(3): 515-527. doi: 10.3233/JAD-130521

44. Ghasemi M, Sadeghipour H, Mosleh A, Sadeghipour HR, Mani AR, Dehpour AR. Nitric oxide involvement in the antidepressant-like effects of acute lithium administration in the mouse forced swimming test. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008; 18(5): 323-332. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.07.011

45. Ghasemi M, Sadeghipour H, Poorheidari G, Dehpour AR. A role for nitric oxide system in the antidepressant-like effects of chronic lithium treatment in the mouse forced swimming test. *Behav Brain Res.* 2009; 200(1): 76-82. doi: 10.1016/j.bbr.2008.12.032

46. Ghasemi M, Raza M, Dehpour AR. NMDA receptor antagonists augment antidepressant-like effects of lithium in the mouse forced swimming test. *J Psychopharmacol.* 2010; 24(4): 585-594. doi: 10.1177/0269881109104845

47. Montezinho LB, Duarte C, Fonseca CP, Glinka Y, Layden B, Mota de Freitas D, Geraldine CF, Castro MM. Intracellular lithium and cyclic AMP levels are mutually regulated in neuronal cells. *J Neurochem.* 2004; 90(4): 920-930. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02551.x

48. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 92-109. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00714.x

49. Einat H, Kofman O, Itkin O, Lewitan RJ, Belmaker RH. Augmentation of lithium's behavioral effect by inositol uptake inhibitors. *J Neural Transm.* 1998; 105(1): 31-38. doi: 10.1007/s007020050035

50. Patel S, Yenush L, Rodriguez PL, Serrano R, Blundell TL. Crystal structure of an enzyme displaying both inositol-polyphosphate-1-phosphatase and 3'-phosphoadenosine-5'-phosphate phosphatase activities: a novel target of lithium therapy. *J Mol Biol.* 2002; 315(4): 677-685. doi: 10.1006/jmbi.2001.5271

51. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry.* 1999; 4(2): 117-128. doi: 10.1038/sj.mp.4000494

52. Cechinel-Recco K, Valvassori SS, Varela RB, Resende WR, Arent CO, Vitto MF, Luz G, de Souza CT, Quevedo J. Lithium and tamoxifen modulate cellular plasticity cascades in animal model of mania. *J Psychopharmacol*. 2012; 26(12): 1594-1604. doi: 10.1177/0269881112463124
53. Herlin T, Fogh K, Christiansen NO, Kragballe K. Effect of auranofin on eicosanoids and protein kinase C in human neutrophils. *Agents Actions*. 1989; 28(1-2): 121-129.
54. Hu B, Wu Y, Liu J, Shen X, Tong F, Xu G, Shen R. GSK-3beta inhibitor induces expression of Nrf2/TrxR2 signaling pathway to protect against renal ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *Kidney Blood Press Res*. 2016; 41(6): 937-946. doi: 10.1159/000452598
55. Shaltiel G, Deutsch J, Rapoport SI, Basselin M, Belmaker RH, Agam G. Is phosphoadenosine phosphate phosphatase a target of lithium's therapeutic effect? *J Neural Transm*. 2009; 116(11): 1543. doi: 10.1007/s00702-009-0298-6
56. Yenush L, Bellés JM, López-Coronado JM, Gil-Mascarell R, Serrano R, Rodríguez PL. A novel target of lithium therapy. *FEBS Lett*. 2000; 467(2-3): 321-325. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01183-2
57. York JD, Ponder JW, Majerus PW. Definition of a metal-dependent/Li (+)-inhibited phosphomonoesterase protein family based upon a conserved three-dimensional core structure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92(11): 5149-5153. doi: 10.1073/pnas.92.11.5149
58. López-Coronado JM, Bellés JM, Lesage F, Serrano R, Rodríguez PL. A novel mammalian lithium-sensitive enzyme with a dual enzymatic activity, 3'-phosphoadenosine 5'-phosphate phosphatase and inositol-polyphosphate 1-phosphatase. *J Biol Chem*. 1999; 274(23): 16034-16039.
59. Toledano E, Ogrzyzko V, Danchin A, Ladant D, Mechold U. 3'-5' phosphoadenosine phosphate is an inhibitor of PARP-1 and a potential mediator of the lithium-dependent inhibition of PARP-1 in vivo. *Biochem J*. 2012; 443(2): 485-490. doi: 10.1042/BJ20111057
60. Boggs DR, Joyce RA. The hematopoietic effects of lithium. *Semin Hematol*. 1983; 20(2): 129-138.
61. Brewerton TD. Lithium counteracts carbamazepine-induced leukopenia while increasing its therapeutic effect. *Biol Psychiatry*. 1986; 21(7): 677-685. doi: 10.1016/0006-3223(86)90130-7
62. Lyman GH, Williams CC, Preston D. The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy. *N Engl J Med*. 1980; 302(5): 257-260. doi: 10.1056/NEJM198001313020503
63. Li HJ, Gao DS, Li YT, Wang YS, Liu HY, Zhao J. Antiviral effect of lithium chloride on porcine epidemic diarrhea virus in vitro. *Res Vet Sci*. 2018; 118: 288-294. doi: 10.1016/j.rvsc.2018.03.002
64. Zhao FR, Xie YL, Liu ZZ, Shao JJ, Li SF, Zhang YG, Chang HY. Lithium chloride inhibits early stages of foot-and-mouth disease virus (FMDV) replication in vitro. *J Med Virol*. 2017; 89(11): 2041-2046
65. Harrison SM, Tarpey I, Rothwell L, Kaiser P, Hiscox JA. Lithium chloride inhibits the coronavirus infectious bronchitis virus in cell culture. *Avian Pathol*. 2007; 36(2): 109-114. doi: 10.1080/03079450601156083
66. Li J, Yin J, Sui X, Li G, Ren X. Comparative analysis of the effect of glycyrrhizin diammonium and lithium chloride on infectious bronchitis virus infection in vitro. *Avian Pathol*. 2009; 38(3): 215-221. doi: 10.1080/03079450902912184
67. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry*. 2000; 33(5): 159-164.
68. Canli T. Reconceptualizing major depressive disorder as an infectious disease. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2014; 4: 10. doi: 10.1186/2045-5380-4-10
69. Cussotto S, Strain CR, Fouhy F, Strain RG, Peterson VL, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan GF. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *J Psychopharm*. 2018. doi: 10.1007/s00213-018-5006-5
70. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015; 48: 186-194. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016
71. Kunugi H. Depressive Disorder and Gut-brain Interaction. *Brain Nerve*. 2016; 68(6): 641-646. doi: 10.11477/mf.1416200455
72. Lv F, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J, Yao Y, Zhuo C. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget*. 2017; 8(59): 100899-100907. doi: 10.18632/oncotarget.21284
73. Soares JC, Gershon S. The psychopharmacologic specificity of the lithium ion: origins and trajectory. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (Suppl 9): 16-22.
74. Auzmendi J, Buchholz B, Salguero J, Cañellas C, Kelly J, Men P, Zubillaga M, Rossi A, Merelli A, Gelpi RJ, Ramos AJ, Lazarowski A. Pilocarpine-induced status epilepticus is associated with P-glycoprotein induction in cardiomyocytes, electrocardiographic changes, and sudden death. *Pharmaceuticals*. 2018; 11(1): 21. doi: 10.3390/ph11010021
75. Hao Y, Wu X, Xu L, Guan Y, Hong Z. MK-801 prevents overexpression of multidrug resistance protein 2 after status epilepticus. *NeuroRes*. 2012; 34(5): 430-438. doi: 10.1179/1743132811Y.0000000055
76. Ikarashi N, Kagami M, Kobayashi Y, Ishii M, Toda T, Ochiai W, Sugiyama K. Changes in the pharmacokinetics of digoxin in polyuria in streptozotocin-induced diabetic mice and lithium carbonate-treated mice. *Xenobiotica*. 2011; 41(6): 486-493. doi: 10.3109/00498254.2011.551848
77. Bargou RC, Jürchott K, Wagener C, Bergmann S, Metzner S, Bommert K, Mapara MY, Winzer KJ, Dietel M, Dörken B, Royer HD. Nuclear localization and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDR1 gene expression. *Nat Med*. 1997; 3(4): 447-450.
78. Zhou G, Kuo MT. NF-kappaB-mediated induction of mdr1b expression by insulin in rat hepatoma cells. *J Biol Chem*. 1997; 272(24): 15174-15183. doi: 10.1074/jbc.272.24.15174
79. Lim JC, Kania KD, Wijesuriya H, Chawla S, Sethi JK, Pulasaki L, Romero IA, Couraud PO, Weksler BB, Hladky SB, Barrand MA. Activation of beta-catenin signalling by GSK-3 inhibition increases p-glycoprotein expression in brain endothelial cells. *J Neurochem*. 2008; 106(4): 1855-1865. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05537.x
80. Yang JM, Vassil AD, Hait WN. Activation of phospholipase C induces the expression of the multidrug resistance (MDR1) gene through the Raf-MAPK pathway. *Mol Pharmacol*. 2001; 60(4): 674-680.
81. Lu F, Hou YQ, Song Y, Yuan ZJ. TFPI-2 Downregulates Multidrug Resistance Protein in 5-FU-Resistant Human Hepatocellular Carcinoma BEL-7402/5-FU Cells. *Anat Rec*. 2013; 296(1): 56-63. doi: 10.1002/ar.22611
82. Bark H, Choi CH. PSC833, cyclosporine analogue, downregulates MDR1 expression by activating JNK/c-Jun/AP-1 and suppressing NF-kappaB. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010; 65(6): 1131-1136. doi: 10.1007/s00280-009-1121-7
83. Sui H, Cai GX, Pan SF, Deng WL, Wang YW, Chen ZS, Cai SJ, Zhu HR, Li Q. miR-200c attenuates P-gp mediated MDR and metastasis by targeting JNK2/c-Jun signaling pathway in colorectal cancer. *Mol Cancer Ther*. 2014; 13(12): 3137-3151. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0167
84. Newman SA, Pan Y, Short JL, Nicolazzo JA. Assessing the Impact of Lithium Chloride on the Expression of P-Glycoprotein at the Blood-Brain Barrier. *J Pharm Sci*. 2017; 106(9): 2625-2631. doi: 10.1016/j.xphs.2017.01.013

## REFERENCES

- Birch NJ. (Ed.). *Lithium and the cell: pharmacology and biochemistry*. New York: Academic Press; 2012.
- Williams RB, Harwood AJ. Lithium metalotherapeutics. In: Gielen M, Tiekink ERT. (eds.) *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*. New York: John Wiley and Sons; 2005. 1-18.
- Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013.
- Goodman LS. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. New York: McGraw-Hill; 1996.
- Ruiz P. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Cambridge: Cambridge University Press; 2017.

6. Kline NS. *The history of lithium usage in psychiatry*. [Lecture] Boston; 1968.
7. Barr RD, Clarke WB, Clarke RM, Venturilli J, Norman GR, Downing RG. Regulation of lithium and boron levels in normal human blood: environmental and genetic considerations. *J Lab Clin Med*. 1993; 121(4): 614-619.
8. Clarke WB, Clarke RM, Olson EK, Barr RD, Downing RG. Binding of lithium and boron to human plasma proteins. *Biol Trace Elem Res*. 1998; 65(3): 237-249. doi: 10.1007/BF02789099
9. Clarke WB, Guscott R, Downing RG, Lindstrom RM. Endogenous lithium and boron red cell-plasma ratios. *Biol Trace Elem Res*. 2004; 97(2): 105-115. doi: 10.1385/BTER:97:2:105
10. Huang X, Lei Z, El-Mallakh RS. Lithium normalizes elevated intracellular sodium. *Bipolar Disord*. 2007; 9(3): 298-300. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00429.x
11. Walz W, Hertz E, Hertz L. Lithium-potassium interaction in acutely treated cortical neurons and astrocytes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1983; 7(4-6): 697-702.
12. Carr SJ, Thomas TH, Wilkinson R. Erythrocyte sodium-lithium countertransport in primary and renal hypertension: relation to family history. *Eur J Clin Invest*. 1989; 19(1): 101-106. doi: 10.1111/j.1365-2362.1989.tb00203.x
13. El-Mallakh RS, Barrett JL, Jed Wyatt R. The Na, K-ATPase Hypothesis for Bipolar Disorder: Implications of Normal Development. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1993; 3(1): 37-52. doi: 10.1089/cap.1993.3.37
14. Zheng X, Morrison AC, Turner ST, Ferrell RE. Association between SLC20A1 and sodium-lithium countertransport. *Am J Hypertens*. 2011; 24(10): 1069-1072. doi: 10.1038/ajh.2011.130
15. Wissocq JC, Attias J, Thellier M. Exotic effects of lithium. In: Birch N. (ed.) *Lithium and the Cell*. New York: Academic Press; 1991. 7-34.
16. Anke MK, Angelov L. Rubidium. In: Merian E, Anke M, Ichnat M, Stoeppeler M (Eds.). *Elements and their compounds in the environment: Occurrence, analysis and biological relevance*. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH; 2004. 547-563.
17. Nielsen FH. Knowledge and speculation. *Biol Trace Elem Res*. 1998; 11: 251-274.
18. Jakobsson E, Argüello-Miranda O, Chiu SW, Fazal Z, Kruczek J, Nunez-Corrales S, Pandit S, Pritchett L. Towards a Unified Understanding of Lithium Action in Basic Biology and its Significance for Applied Biology. *J Membr Biol*. 2017; 250(6): 587-604. doi: 10.1007/s00232-017-9998-2
19. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS drugs*. 2013; 27(2): 135-153. doi: 10.1007/s40263-013-0039-0
20. Dubovsky SL, Daurignac E, Leonard KE. Increased platelet intracellular calcium ion concentration is specific to bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014; 164: 38-42. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.025
21. Uemura T, Green M, Warsh JJ. CACNA1C SNP rs1006737 associates with bipolar I disorder independent of the Bcl-2 SNP rs956572 variant and its associated effect on intracellular calcium homeostasis. *World J Biol Psychiatry*. 2016; 17(7): 525-534. doi: 10.3109/15622975.2015.1019360
22. Rice AM, Li J, Sartorelli AC. Combination of all-trans retinoic acid and lithium chloride surmounts a retinoid differentiation block induced by expression of Scl and Rbnt2 transcription factors in myeloid leukemia cells. *Leuk Res*. 2004; 28(4): 399-403. doi: 10.1016/j.leukres.2003.08.011
23. Misiuta IE, Saporta S, Sanberg PR, Zigova T, Willing AE. Influence of retinoic acid and lithium on proliferation and dopaminergic potential of human NT2 cells. *J Neurosci Res*. 2006; 83(4): 668-679. doi: 10.1002/jnr.20718
24. Rico-Sergado L, Pérez-Canales JL, Pérez-Santonja JJ, Cigüenza-Sancho S. Severe keratomalacia after 12 months of continuous hydrogel contact lens wear in a psychiatric patient. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015; 38(2): 138-141. doi: 10.1016/j.clae.2014.10.005
25. Nikoui V, Javadi-Paydar M, Salehi M, Behestani S, Dehpour AR. Protective Effects of Lithium on Sumatriptan-Induced Memory Impairment in Mice. *Acta Med Iran*. 2016; 54(4): 226-232.
26. Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, Januel D, Plantefol M, Fillion G. 5-HT1B receptors: a novel target for lithium: possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 21(4): 530-541. doi: 10.1016/S0893-133X(99)00042-1
27. Scheuch K, Höltje M, Budde H, Lautenschlager M, Heinz A, Ahnert-Hilger G, Priller J. Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons. *Brain Res*. 2010; 1307: 14-21. doi: 10.1016/j.brainres.2009.10.027
28. Rahimi HR, Dehpour AR, Mehr SE, Sharifzadeh M, Ghahremani MH, Razmi A, Ostad SN. Lithium attenuates cannabinoid-induced dependence in the animal model: involvement of phosphorylated ERK1/2 and GSK-3 $\beta$  signaling pathways. *Acta Med Iran*. 2014; 52(9): 656-663.
29. Rahimi HR, Ghahremani MH, Dehpour AR, Sharifzadeh M, Ejtemaei-Mehr S, Razmi A, Ostad SN. The Neuroprotective effect of lithium in cannabinoid dependence is mediated through modulation of cyclic AMP, ERK1/2 and GSK-3 $\beta$  phosphorylation in cerebellar granular neurons of rat. *Iran J Pharm Res*. 2015; 14(4): 1123-1135.
30. Cui SS, Bowen RC, Gu GB, Hannesson DK, Yu PH, Zhang X. Prevention of cannabinoid withdrawal syndrome by lithium: involvement of oxytocinergic neuronal activation. *J Neurosci*. 2001; 21(24): 9867-9876. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-24-09867.2001
31. Johnston J, Lintzeris N, Allsop DJ, Suraev A, Booth J, Carson DS, Helliwell D, Winstock A, McGregor IS. Lithium carbonate in the management of cannabis withdrawal: a randomized placebo-controlled trial in an inpatient setting. *J Psychopharm*. 2014; 231(24): 4623-4636. doi: 10.1007/s00213-014-3611-5
32. Banafshe HR, Mesdaghinia A, Arani MN, Ramezani MH, Heydari A, Hamidi GA. Lithium attenuates pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Pharm Biochem Behav*. 2012; 100(3): 425-430. doi: 10.1016/j.pbb.2011.10.004
33. De Gandarias JM, Acebes I, Echevarria E, Vegas L, Abecia LC, Casis L. Lithium alters mu-opioid receptor expression in the rat brain. *Neurosci Lett*. 2000; 279(1): 9-12.
34. Mazo GE, Neznanov NG. *Treatment-resistant depressions*. Saint-Petersburg: Beresta; 2012. (In Russ.)
35. Fakhri H, Pathare G, Fajol A, Zhang B, Bock T, Kandolf R, Schleicher E, Biber J, Föller M, Lang UE, Lang F. Regulation of mineral metabolism by lithium. *Pflugers Arch*. 2014; 466(3): 467-475. doi: 10.1007/s00424-013-1340-y
36. Møllerup ET, Plenge P, Vendsborg P, Rafaelsen OJ, Kjeldsen H, Agerbaek H. Antidiabetic effects of lithium. *Lancet*. 1972; 300(7791): 1367-1368. doi: 10.1016/S0140-6736(72)92811-5
37. Li L, Li X, Zhou W, Messina JL. Acute psychological stress results in the rapid development of insulin resistance. *J Endocrinol*. 2013; 217(2): 175-184. doi: 10.1530/JOE-12-0559
38. Li L, Shelton RC, Chassan RA, Hammond JC, Gower BA, Garvey TW. Impact of Major Depressive Disorder on Prediabetes by Impairing Insulin Sensitivity. *J Diabetes Metab*. 2016; 7(4): pii:664. doi: 10.4172/2155-6156.1000664
39. Misiuta IE, Saporta S, Sanberg PR, Zigova T, Willing AE. Influence of retinoic acid and lithium on proliferation and dopaminergic potential of human NT2 cells. *J Neurosci Res*. 2006; 83(4): 668-679. doi: 10.1002/jnr.20718
40. Geoffroy PA, Samalin L, Llorca PM, Curis E, Bellivier F. Influence of lithium on sleep and chronotypes in remitted patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016; 204: 32-39. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.015
41. Moreira J, Geoffroy PA. Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms. *Chronobiol Int*. 2016; 33(4): 351-373. doi: 10.3109/07420528.2016.1151026
42. Lerer B. Studies on the role of brain cholinergic systems in the therapeutic mechanisms and adverse effects of ECT and lithium. *Biol Psychiatry*. 1985; 20(1): 20-40. doi: 10.1016/0006-3223(85)90132-5
43. Wu YY, Wang X, Tan L, Liu D, Liu XH, Wang Q, Wang JZ, Zhu LQ. Lithium attenuates scopolamine-induced memory deficits with inhibition of GSK-3 $\beta$  and preservation of postsynaptic

components. *J Alzheimers Dis.* 2013; 37(3): 515-527. doi: 10.3233/JAD-130521

44. Ghasemi M, Sadeghipour H, Mosleh A, Sadeghipour HR, Mani AR, Dehpour AR. Nitric oxide involvement in the antidepressant-like effects of acute lithium administration in the mouse forced swimming test. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008; 18(5), 323-332. doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.07.011

45. Ghasemi M, Sadeghipour H, Poorheidari G, Dehpour AR. A role for nitrenergic system in the antidepressant-like effects of chronic lithium treatment in the mouse forced swimming test. *Behav Brain Res.* 2009; 200(1): 76-82. doi: 10.1016/j.bbr.2008.12.032

46. Ghasemi M, Raza M, Dehpour AR. NMDA receptor antagonists augment antidepressant-like effects of lithium in the mouse forced swimming test. *J Psychopharmacol.* 2010; 24(4): 585-594. doi: 10.1177/0269881109104845

47. Montezinho LB, Duarte C, Fonseca CP, Glinka Y, Layden B, Mota de Freitas D, Galdes CF, Castro MM. Intracellular lithium and cyclic AMP levels are mutually regulated in neuronal cells. *J Neurochem.* 2004; 90(4): 920-930. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02551.x

48. Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord.* 2009; 11: 92-109. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00714.x

49. Einat H, Kofman O, Itkin O, Lewitan RJ, Belmaker RH. Augmentation of lithium's behavioral effect by inositol uptake inhibitors. *J Neural Transm.* 1998; 105(1): 31-38. doi: 10.1007/s007020050035

50. Patel S, Yenush L, Rodriguez PL, Serrano R, Blundell TL. Crystal structure of an enzyme displaying both inositol polyphosphate-1-phosphatase and 3'-phosphoadenosine-5'-phosphate phosphatase activities: a novel target of lithium therapy. *J Mol Biol.* 2002; 315(4): 677-685. doi: 10.1006/jmbi.2001.5271

51. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry.* 1999; 4(2): 117-128. doi: 10.1038/sj.mp.4000494

52. Cechinel-Recco K, Valvassori SS, Varela RB, Resende WR, Arent CO, Vitto MF, Luz G, de Souza CT, Quevedo J. Lithium and tamoxifen modulate cellular plasticity cascades in animal model of mania. *J Psychopharmacol.* 2012; 26(12): 1594-1604. doi: 10.1177/0269881112463124

53. Herlin T, Fogh K, Christiansen NO, Kragballe K. Effect of auranofin on eicosanoids and protein kinase C in human neutrophils. *Agents Actions.* 1989; 28(1-2): 121-129.

54. Hu B, Wu Y, Liu J, Shen X, Tong F, Xu G, Shen R. GSK-3beta inhibitor induces expression of Nrf2/TrxR2 signaling pathway to protect against renal ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41(6): 937-946. doi: 10.1159/000452598

55. Shaltiel G, Deutsch J, Rapoport SI, Basselin M, Belmaker RH, Agam G. Is phosphoadenosine phosphate phosphatase a target of lithium's therapeutic effect? *J Neural Transm.* 2009; 116(11): 1543. doi: 10.1007/s00702-009-0298-6

56. Yenush L, Bellés JM, López-Coronado JM, Gil-Mascarell R, Serrano R, Rodríguez PL. A novel target of lithium therapy. *FEBS Lett.* 2000; 467(2-3): 321-325. doi: 10.1016/S0014-5793(00)01183-2

57. York JD, Ponder JW, Majerus PW. Definition of a metal-dependent/Li (+)-inhibited phosphomonoesterase protein family based upon a conserved three-dimensional core structure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92(11): 5149-5153. doi: 10.1073/pnas.92.11.5149

58. López-Coronado JM, Bellés JM, Lesage F, Serrano R, Rodríguez PL. A novel mammalian lithium-sensitive enzyme with a dual enzymatic activity, 3'-phosphoadenosine 5'-phosphate phosphatase and inositol-polyphosphate 1-phosphatase. *J Biol Chem.* 1999; 274(23): 16034-16039.

59. Toledano E, Ogryzko V, Danchin A, Ladant D, Mechold U. 3'-5' phosphoadenosine phosphate is an inhibitor of PARP-1 and a potential mediator of the lithium-dependent inhibition of PARP-1 in vivo. *Biochem J.* 2012; 443(2): 485-490. doi: 10.1042/BJ20111057

60. Boggs DR, Joyce RA. The hematopoietic effects of lithium. *Semin Hematol.* 1983; 20(2): 129-138.

61. Brewerton TD. Lithium counteracts carbamazepine-induced leukopenia while increasing its therapeutic effect. *Biol Psychiatry.* 1986; 21(7): 677-685. doi: 10.1016/0006-3223(86)90130-7

62. Lyman GH, Williams CC, Preston D. The use of lithium carbonate to reduce infection and leukopenia during systemic chemotherapy. *N Engl J Med.* 1980; 302(5): 257-260. doi: 10.1056/NEJM198001313020503

63. Li HJ, Gao DS, Li YT, Wang YS, Liu HY, Zhao J. Antiviral effect of lithium chloride on porcine epidemic diarrhea virus in vitro. *Res Vet Sci.* 2018; 118: 288-294. doi: 10.1016/j.rvsc.2018.03.002

64. Zhao FR, Xie YL, Liu ZZ, Shao JJ, Li SF, Zhang YG, Chang HY. Lithium chloride inhibits early stages of foot-and-mouth disease virus (FMDV) replication in vitro. *J Med Virol.* 2017; 89(11): 2041-2046

65. Harrison SM, Tarpey I, Rothwell L, Kaiser P, Hiscox JA. Lithium chloride inhibits the coronavirus infectious bronchitis virus in cell culture. *Avian Pathol.* 2007; 36(2): 109-114. doi: 10.1080/03079450601156083

66. Li J, Yin J, Sui X, Li G, Ren X. Comparative analysis of the effect of glycyrrhizin diammonium and lithium chloride on infectious bronchitis virus infection in vitro. *Avian Pathol.* 2009; 38(3): 215-221. doi: 10.1080/03079450902912184

67. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry.* 2000; 33(5): 159-164.

68. Canli T. Reconceptualizing major depressive disorder as an infectious disease. *Biol Mood Anxiety Disord.* 2014; 4: 10. doi: 10.1186/2045-5380-4-10

69. Cusotto S, Strain CR, Fouhy F, Strain RG, Peterson VL, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan GF. Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *J Psychopharm.* 2018. doi: 10.1007/s00213-018-5006-5

70. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015; 48: 186-194. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016

71. Kunugi H. Depressive Disorder and Gut-brain Interaction. *Brain Nerve.* 2016; 68(6): 641-646. doi: 10.11477/mf.1416200455

72. Lv F, Chen S, Wang L, Jiang R, Tian H, Li J, Yao Y, Zhuo C. The role of microbiota in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder and the possibility of targeting microbiota as a treatment option. *Oncotarget.* 2017; 8(59): 100899-100907. doi: 10.18632/oncotarget.21284

73. Soares JC, Gershon S. The psychopharmacologic specificity of the lithium ion: origins and trajectory. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 (Suppl 9): 16-22.

74. Auzmendi J, Buchholz B, Salguero J, Cañellas C, Kelly J, Men P, Zubillaga M, Rossi A, Merelli A, Gelpi RJ, Ramos AJ, Lazarowski A. Pilocarpine-induced status epilepticus is associated with P-glycoprotein induction in cardiomyocytes, electrocardiographic changes, and sudden death. *Pharmaceuticals.* 2018; 11(1): 21. doi: 10.3390/ph11010021

75. Hao Y, Wu X, Xu L, Guan Y, Hong Z. MK-801 prevents overexpression of multidrug resistance protein 2 after status epilepticus. *Neurol Res.* 2012; 34(5): 430-438. doi: 10.1179/1743132811Y.0000000055

76. Ikarashi N, Kagami M, Kobayashi Y, Ishii M, Toda T, Ochiai W, Sugiyama K. Changes in the pharmacokinetics of digoxin in polyuria in streptozotocin-induced diabetic mice and lithium carbonate-treated mice. *Xenobiotica.* 2011; 41(6): 486-493. doi: 10.3109/00498254.2011.551848

77. Bargou RC, Jürchott K, Wagener C, Bergmann S, Metzner S, Bommert K, Mapara MY, Winzer KJ, Dietel M, Dörken B, Royer HD. Nuclear localization and increased levels of transcription factor YB-1 in primary human breast cancers are associated with intrinsic MDR1 gene expression. *Nat Med.* 1997; 3(4): 447-450.

78. Zhou G, Kuo MT. NF-kappaB-mediated induction of mdr1b expression by insulin in rat hepatoma cells. *J Biol Chem.* 1997; 272(24): 15174-15183. doi: 10.1074/jbc.272.24.15174

79. Lim JC, Kania KD, Wijesuriya H, Chawla S, Sethi JK, Pulaski L, Romero IA, Couraud PO, Weksler BB, Hladky SB,

Barrand MA. Activation of beta-catenin signalling by GSK-3 inhibition increases p-glycoprotein expression in brain endothelial cells. *J Neurochem.* 2008; 106(4): 1855-1865. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05537.x

80. Yang JM, Vassil AD, Hait WN. Activation of phospholipase C induces the expression of the multidrug resistance (MDR1) gene through the Raf-MAPK pathway. *Mol Pharmacol.* 2001; 60(4): 674-680.

81. Lu F, Hou YQ, Song Y, Yuan ZJ. TFPI-2 Downregulates Multidrug Resistance Protein in 5-FU-Resistant Human Hepatocellular Carcinoma BEL-7402/5-FU Cells. *Anat Rec.* 2013; 296(1): 56-63. doi: 10.1002/ar.22611

82. Bark H, Choi CH. PSC833, cyclosporine analogue, downregulates MDR1 expression by activating JNK/c-Jun/AP-1 and suppressing NF-kappaB. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 65(6): 1131-1136. doi: 10.1007/s00280-009-1121-7

83. Sui H, Cai GX, Pan SF, Deng WL, Wang YW, Chen ZS, Cai SJ, Zhu HR, Li Q. miR-200c attenuates P-gp mediated MDR and metastasis by targeting JNK2/c-Jun signaling pathway in colorectal cancer. *Mol Cancer Ther.* 2014; 13(12): 3137-3151. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0167

84. Newman SA, Pan Y, Short JL, Nicolazzo JA. Assessing the Impact of Lithium Chloride on the Expression of P-Glycoprotein at the Blood-Brain Barrier. *J Pharm Sci.* 2017; 106(9): 2625-2631. doi: 10.1016/j.xphs.2017.01.013

#### Сведения об авторах

**Беккер Роман Александрович** – программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, e-mail: rbekker1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

**Быков Юрий Витальевич** – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

#### Information about the authors

**Roman A. Bekker** – Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering, Ben-Gurion University of the Negev, e-mail: rbekker1@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

**Yury V. Bykov** – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist, Psychiatrist, Narcologist, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Emergency Medicine of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University, e-mail: yubykov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Статья получена: 24.09.2018. Статья принята: 09.10.2018. Статья опубликована: 26.04.2019.  
Received: 24.09.2018. Accepted: 09.10.2018. Published: 26.04.2019.