

Динамика распределения лития в различных тканях после перорального приёма цитрата лития у крыс

Пронин А.В.¹, Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.², Гришина Т.Р.¹

¹ – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново

² – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)», г. Москва

Резюме. Для цитрата лития в дозе 1 000 мг/кг получены фармакокинетические кривые для цельной крови и гомогенатов тканей 11 различных биосубстратов (головной мозг, лобная доля головного мозга, сердце, аорта, лёгкие, печень, почки, селезёнка, надпочечники, бедренная кость, моча). В рамках бескамерного анализа динамики концентраций в цельной крови получены следующие значения фармакокинетических параметров цитрата лития: $C_{max} = 54,1$ мкг/л, $T_{max} = 1,50$ ч, $C_{last} = 33,7$ мкг/л, $AUC_t = 1776$ мкг/л × ч, $MRT_t = 22,7$ ч, $Lz = 0,004$ л/ч, $T_{1/2} = 146$ ч, $CL = 0,014$ л/ч, $V_d = 3,0$ л. Концентрации лития в цельной крови и в лобной доли головного мозга оставались стабильными в течение, по крайней мере, 40–50 ч после прохождения пика концентрации. Многокамерный фармакокинетический анализ показал, что стабилизация уровней лития в крови и в головном мозге поддерживается за счёт специального «депо» лития, в состав которого входят головной мозг, аорта, почки и бедренная кость.

Ключевые слова: цитрат лития, бескамерная модель, многокамерное моделирование, фармакокинетика, биосубстраты

Dynamics of distribution of lithium in different tissues after oral administration of lithium citrate in rats

Pronin A.V.¹, Gromova O.A.¹, Torshin I.IU.², Grishina T.R.¹

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² – Moscow Institute of Physics and Technology (State University)

Resume. Concentration time curves for whole blood and tissue homogenates of 11 different bio-substrates (brain, frontal lobe, heart, aorta, lungs, liver, kidneys, spleen, adrenal capsules, femur, urine) were obtained for lithium citrate at a dose of 1 000 mg/kg. In the course of a non-compartmental analysis of the concentrations dynamics in the whole blood the following values of the pharmacokinetic parameters of lithium citrate were obtained: $C_{max} = 54,1$ mcg/L, $T_{max} = 1,50$ h, $C_{last} = 33,7$ mcg/L, $AUC_t = 1776$ mcg/L × h, $MRT_t = 22,7$ h, $Lz = 0,004$ l/h, $T_{1/2} = 146$ h, $CL = 0,014$ l/h, $V_d = 3,0$. Lithium concentrations in the whole blood and in the brain frontal lobe were stable for at least 40...50 hours after overcoming the peak concentration. Multi-compartmental pharmacokinetic analysis showed that the stabilization of the lithium levels in the blood and in the brain is maintained due to the special lithium "depot" that includes brain, aorta, kidneys and femur.

Keywords: lithium citrate, non-compartmental model, multi-compartmental modeling, pharmacokinetics, bio-substrates

Автор, ответственный за переписку:

Пронин Артем Викторович – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153000, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 8; тел.: +7 (915) 818-98-59; e-mail: doctormchs1978@mail.ru

Введение

Ион лития характеризуется широким спектром важных фармакологических эффектов, включая нейрорепротекторное, нейротрофическое, антидиабетическое, нормотимическое действие. Наиболее известной фармакологической формой лития является карбонат лития, использующийся в психиатрии для терапии биполярных расстройств [1], маний [2] и др. Однако клиническое использование карбоната лития существенно ограничивается необходимостью: (1) регулярных измерений концентраций лития в крови [3]; (2) поддержания узкого терапевтического коридора концентраций лития в плазме (0,6–1,2 ммоль/л, концентрации >2,5 ммоль/л ассоциированы с тяжёлым отравлением [4]); (3) использования высоких доз (1–3 г/сут, в остром периоде – до 9 г/сут) [5]. Поэтому, для повышения безопасности литиевой терапии ис-

следуются эффекты других солей лития и, в частности, цитрата лития.

Перспективность цитрата лития как нейрорепротекторного и нейротрофического средства обусловлена тем, что нейрорепротекторные и нейротрофические эффекты цитрата лития проявляются в достаточно низких дозах (сотни микрограмм – единицы миллиграмм в расчёте на элементный литий) [6]. Цитрат-анион в составе соли способствует преимущественной компартиментализации лития в нервной ткани (в частности, в лобной доле), где осуществляет мультитаргетное действие: ингибирует киназу-3 гликоген синтетазы (GSK-3), NMDA рецепторы, проявляет анти-апоптотическое действие, стимулирует увеличение секреции BDNF и др. [7]. На моделях хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий нами было установлено, что глюконат лития и цитрат лития являются эффективными средствами профилактики неврологического

дефицита при ишемических или нейродегенеративных повреждениях головного мозга [8]. В клинических исследованиях установлены нарушения литиевого гомеостаза у пациентов с ишемическим инсультом [9], в т. ч. на фоне артериальной гипертензии [10]; установлена коморбидность дисциркуляторной энцефалопатии с диабетической полинейропатией, лобной атаксией и сниженными уровнями лития в крови [11].

В настоящей работе представлены результаты комплексного экспериментального исследования фармакокинетики цитрата лития в дозе 1000 мкг/кг. Выбор данной дозировки обусловлен тем, что фармакологические эффекты органических форм лития достоверны уже при дозах в 30–100 мкг/кг (при приёме в течение 1–3 мес) [6, 8]. Для исследования фармакокинетики и распределения лития в тканях было решено использовать однократное введение 10-кратной дозы от 100 мкг/кг, т. е. 1 000 мкг/кг, т. к. LD₅₀ цитрата лития составляет 3200 мг/кг [6], то доза в 1 000 мкг/кг элементного лития достаточно далека от остро-токсичной.

Материалы и методы

В качестве модельного объекта были использованы самцы белых крыс линии Вистар массой 200–250 г ($n = 54$, 9 групп по 6 животных в каждой). Все процедуры и опыты на крысах проводились в соответствии с международными правилами обращения с животными; исследование проводилось в соответствии с решением этического комитета ИвГМА от 24 марта 2016 г. Животные содержались в комнатах с одинаковыми условиями, в клетках по 6 крыс в каждой, при температуре 19–21 °С. Животных ежедневно кормили комбикормом из расчёта 40–50 г на особь.

Приготовление растворов. Зондирование проводилось раствором цитрата лития, 1 мл которого содержал 250 мкг элементного лития. Для получения дозы 1000 мкг/кг животному массой 250 г необходимо получить 250 мкг элементного лития, т. е. 1 мл раствора. Необходимый объём раствора рассчитывался исходя из массы животного. Для приготовления раствора использовался порошок цитрата лития. Молекулярная масса безводного цитрата лития – 218 г/моль, так что литий и цитрат-анион представлены в молярном соотношении 3:1, а в массовом соотношении 18:218, т. е. 1:12,1. Таким образом, 250 мкг элементного лития содержится в $250 \times 12,1 = 3,025$ мг цитрата лития.

Проведение эксперимента. Проводилось зондирование раствором цитрата лития в дозе 1000 мкг/кг (в расчёте на элементный литий), затем проводился отбор групп в 9 временных точках – 0 мин, 45 мин, 1 ч, 1,5 ч, 3 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч. Методом масс-спектрометрии определялись уровни лития в 11 различных биосубстратах – цельная кровь, головной мозг, лобная доля головного мозга, сердце, аорта, лёгкие, печень, почки, селезёнка, надпочечники, бедренная кость, моча.

Определение уровней лития. При определении уровней лития были получены гомогенаты тканей, исследованных биосубстратов. Образцы гомогенатов отбирались в пластиковые пробирки и разбавлялись в 5 раз бидистиллированной и деионизированной водой. При проведении масс-спектрометрии, в качестве внутреннего стандарта в растворы вводили индий в концентрации 25 мкг/л. Калибровочные растворы были приготовлены из стандартных растворов фирмы VTRC с известным содержанием в диапазоне 5–1000 мг/л (10–7 %). Полученные растворы анализировались на масс-спектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме «Plasma Quad PQ2 Turbo» (VG Elemental, Англия). Рабочая мощность СВЧ генератора была 1,3 кВт. Расход плазмообразующего газа (аргон) 14 л/мин, расход транспортирующего газа 0,89 мл/мин. Проводилось от 3 до 10 экспозиций каждого образца, время интегрирования сигнала составило 60 с.

Фармакокинетический анализ. В ходе настоящего анализа был использованы методы бескамерного и многокамерного фармакокинетического анализа. Многокамерный анализ проводился посредством пакета SimBiology в составе программного комплекса MATLAB-2016 [12], а бескамерный анализ – с использованием электронных таблиц Excel, дополненных модулями программного пакета PKSolver [13].

Результаты и их обсуждение

В результате проведения фармакокинетического эксперимента были получены фармакокинетические кривые (ФК-кривые, т. е. зависимости концентраций от времени) для гомогенатов тканей различных органов (рис. 1).

ФК-кривые, полученные для различных биосубстратов, существенно отличаются по характеру и степени изменения концентраций лития во времени. Оценка «расстояния» между данными кривыми как среднеквадратичного отклонения кривых друг от друга позволила произвести кластеризацию ФК-кривых с использованием метода анализа метрических сгущений [14]. В результате кластеризации было установлено, что все ФК-кривые, за исключением ФК-кривых для мочи, печени, сердца и бедренной кости образуют единственный кластер (рис. 2).

Очевидно, что в течение 1–2 ч после зондирования цитратом лития происходит интенсивное накопление лития во всех исследованных тканях. Максимальные пиковые концентрации лития (C_{\max}) отмечены именно в гомогенатах тканей печени и сердца, а минимальные – в моче и в гомогенатах лёгких и аорты.

Важно отметить, что концентрации лития в цельной крови и в лобной доле головного мозга оставались весьма стабильными в течение, по крайней мере, 45 ч после прохождения пика концентрации. Данное наблюдение может указывать, во-первых, на *преимущественное накопление лития в цельной крови и в лобных*

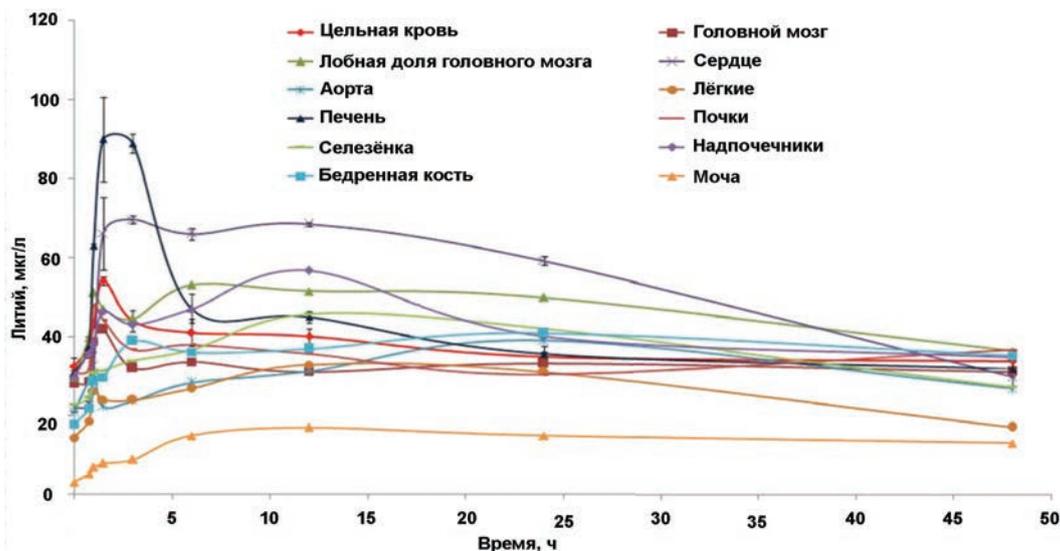


Рис. 1. Фармакокинетические кривые содержания лития в гомогенатах тканей после приёма цитрата лития в дозе 1000 мкг/кг (в расчёте на элементный литий)



Рис. 2. Результаты кластеризации ФК-кривых для различных биосубстратов

долях при использовании цитрата лития и, во-вторых, на поддержание концентраций лития в этих органах за счёт некоторого «депо» лития.

ФК-кривые цитрата лития для 6 из 11 исследованных биосубстратов имели только один пик (T_{max} в районе 1–1,5 ч) с последующим медленным снижением концентрации лития (печень, головной мозг, лобная доля, цельная кровь, сердце, почки) происходящим, вероятно, вследствие выведения лития. Для 6 из 11 биосубстратов (надпочечники, селезёнка, аорта, бедренная кость, лёгкие, почек) ФК-кривые характеризовались присутствием второго, пологого пика концентраций лития, наблюдаемого через 10–20 ч после начала эксперимента (в случае бедренной кости – через 20–30 ч, см. рис. 1). Можно предположить,

что именно надпочечники, почки, селезёнка, аорта, бедренная кость, а также головной мозг и образуют своего рода «депо» лития, которое способствует поддержанию стабильных концентраций лития в цельной крови и в головном мозге. Существование такого «депо» лития подтверждается результатами проведённого нами многокамерного фармакокинетического анализа.

Результаты многокамерного фармакокинетического анализа цитрата лития

Для многокамерного ФК-анализа была использована усреднённая ФК-кривая для содержания лития в цельной крови, характеризовавшаяся выраженным пиком концентраций лития через 1–1,5 ч после зондирования и довольно пологим участком, указывающим на медленное выведение лития из крови (рис. 3).

Для получения наиболее адекватной многокамерной модели были исследованы одно-, двух-,

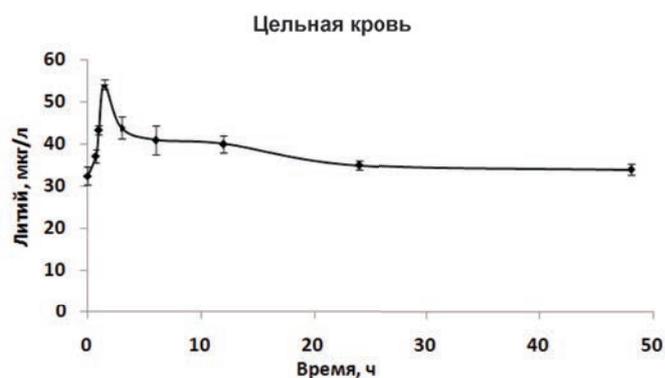


Рис. 3. Фармакокинетика уровней лития в цельной крови, усреднённая ФК-кривая

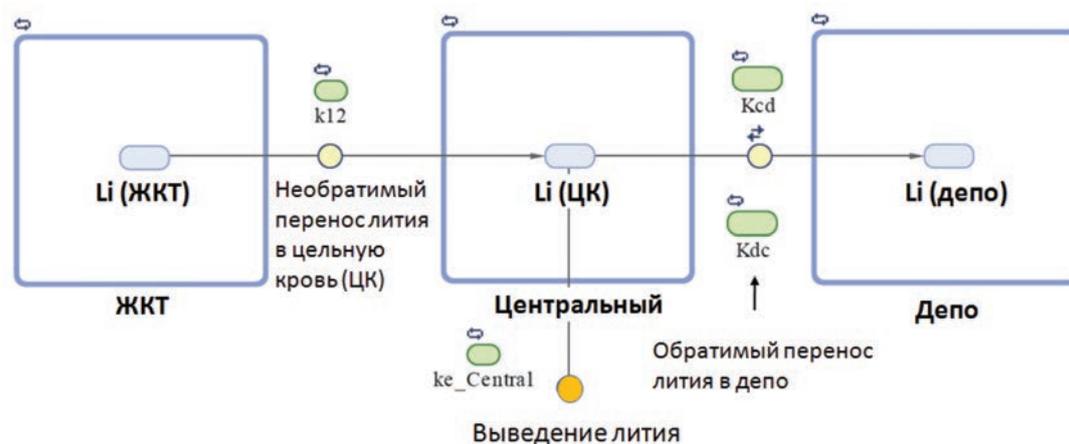


Рис. 4. Трёхкамерная модель фармакокинетики цитрата лития, полученная в результате многокамерного фармакокинетического моделирования в среде MATLAB. Приведены условные обозначения соответствующих констант (k_{12} , K_{cd} , K_{dc} , $k_{e_central}$), используемые в тексте статьи

трёх- и четырёхкамерные модели в различных конфигурациях. В результате моделирования было установлено, что самой простой моделью, наиболее точно описывающей исследуемую ФК-кривую (рис. 3) является трёхкамерная модель, включающая ЖКТ (1-й компартмент), центральную кровь (центральный, 2-й компартмент) и депо лития (3-й компартмент), причём элиминация лития осуществляется из центрального компартмента, но не из депо (рис. 4).

Качество исследованных многокамерных моделей характеризовалось значениями стандартного отклонения концентраций между теоретической и экспериментально полученной ФК-кривыми, а также коэффициентом корреляции между теоретическими и экспериментальными значениями концентраций лития в центральной крови (рис. 5). Для полученной трёхкамерной модели, представленной на рис. 4, значение среднеквадратичного отклонения концентраций составило $a = 3,9$ мкг/л (при коэффициенте корреляции $r = 0,89$), что указывает на приемлемое качество полученной модели.

Полученная модель является оптимальной по качеству и сложности. Более простые многокамерные ФК-модели характеризовались гораздо более низким качеством. Например, удаление компартмента «депо» из модели на рис. 4 приводило к существенному снижению качества модели (ср. кв. откл. $a = 10$ мкг/л), также как и удаление компартмента «ЖКТ» ($a = 15$ мкг/л). Моделирование процесса элиминации только из депо также снижало качество модели ($a = 4,6$ мкг/л).

Более сложные модели не приводили к существенному повышению качества модели. В частности, моделирование элиминации и из депо, и из центрального компартмента не улучшало качество модели ($a = 3,9$ мкг/л). Включение в модель процесса обмена между депо и ЖКТ также снижало качество модели ($a = 4,5$ мкг/л).

Таким образом, трёхкамерная модель фармакокинетики цитрата лития, в которой раствор соли пере-

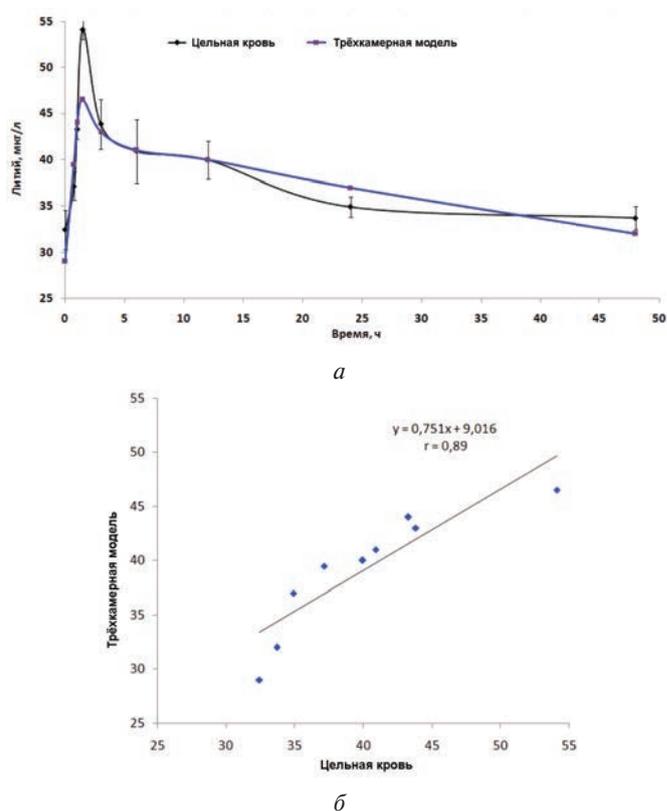


Рис. 5. Показатели качества трёхкамерной ФК-модели: *a* — Экспериментально полученные точки ФК-кривой («цельная кровь») и теоретическая ФК-кривая («трёхкамерная модель»). Среднеквадратичное отклонение концентраций составило $a = 3,9$ мкг/л; *б* — Корреляция между теоретическими и экспериментальными значениями концентраций лития. Коэффициент корреляции $r = 0,89$

ходит из ЖКТ в центральный компартмент (цельную кровь), затем — в депо, а элиминация происходит только из центрального компартмента (см. рис. 4) в «нулевой» компартмент (т. е. мочу) является наиболее адекватной из исследованных многокамерных моделей. ФК моделирование позволило получить количественные оценки соответствующих констант

Таблица 1

Параметры полученной трёхкамерной модели фармакокинетики цитрата лития

Параметр	Расшифровка	Ед.	Цитрат лития	Аскорбат лития
V(GI)	Объём компартмента «ЖКТ»	у.е.	1,00	1,00
V(C)	Объём центрального компартмента	у.е.	3,6	4,40
V(D)	Объём компартмента «депо»	у.е.	1,82	1,81
k ₁₂	Константа переноса из ЖКТ в цельную кровь	1/ч	0,73	0,67
ke_Central	Константа элиминации из цельной крови	1/ч	0,01	0,0068
K _{cd}	Константа переноса из цельной крови в депо	1/ч	1,1	0,41
K _{dc}	Константа переноса из депо в цельную кровь	1/ч	0,5	0,27

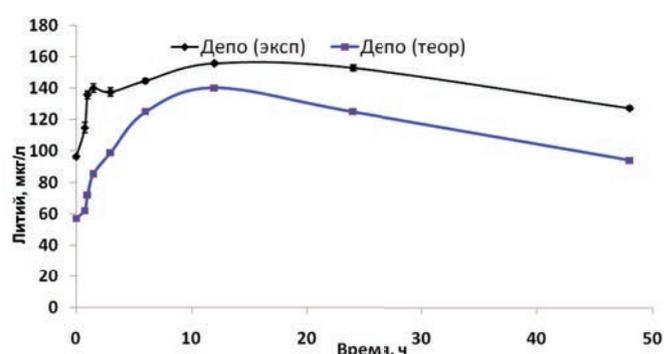
Примечание: Среднеквадратичное отклонение концентраций – $a = 3,9$ мкг/л, коэффициент корреляции – $r = 0,89$. Проводится сравнение с опубликованными ранее результатами фармакокинетического исследования аскорбата лития ($a = 3,4$ мкг/л, $r = 0,92$).

скорости и объёмов компартментов (табл. 1). Результаты приводятся в сравнении с результатами фармакокинетического исследования аскорбата лития, проведённого с использованием той же трёхкамерной модели [15].

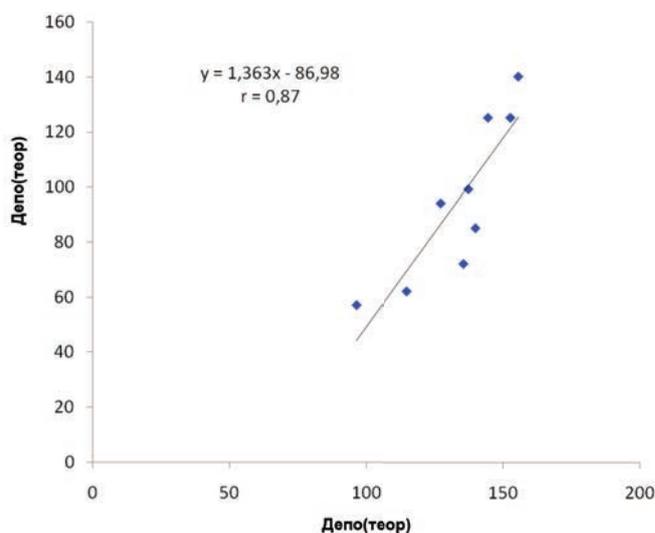
Результаты многокамерного ФК-анализа позволяют выявить ряд интересных особенностей сравнительной фармакокинетики цитрата лития и аскорбата лития. Так, при практически одинаковых относительных объёмах компартментов «ЖКТ» (V(GI)) и «депо» (V(D)), объём центрального компартмента (V(C)) был несколько ниже в случае цитрата лития (V(C) = 3,6), чем в случае аскорбата лития (V(C) = 4,4). При сравнимых значениях константы элиминации из центрального компартмента (т. е. цельной крови) для цитрата лития ($ke_{Central} = 0,010 \text{ ч}^{-1}$) и для аскорбата лития ($ke_{Central} = 0,0068 \text{ ч}^{-1}$) и константы переноса из ЖКТ в цельную кровь ($k_{12} \sim 0,7 \text{ ч}^{-1}$), константа переноса из цельной крови в депо была в 2,5 раза выше для цитрата лития ($K_{cd} = 1,1 \text{ ч}^{-1}$), чем для аскорбата лития ($K_{cd} = 0,41 \text{ ч}^{-1}$). Соотношение констант K_{cd}/K_{dc} составило 1,5 для аскорбата лития и 2,1 для цитрата лития. Все эти отличия указывают на *более интенсивное всасывание цитрата лития в депо* из центрального компартмента, что соответствует большей интенсивности накопления лития в тканях при использовании цитрата лития.

К сожалению, имеющиеся ФК-данные не позволяют сделать количественно достоверных выводов о том, какие же именно органы составляют обсуждаемое «депо» лития. Однако сравнение динамики концентраций лития в депо, полученном в результате моделирования, с динамикой концентрации лития в «депо», состоящем из головного мозга, аорты, почек и бедренной кости указывает на определённую схожесть изменения концентраций (рис. 6). Очевидно, что депо, состоящее из этих органов, по крайней мере, позволяет стабилизировать концентрации лития после первых 10–15 ч эксперимента.

Результаты ФК-моделирования в соответствии с описанной трёхкамерной моделью также соот-



а



б

Рис. 6. Динамика концентраций в «депо» лития, полученном в результате многокамерного ФК-моделирования. Экспериментальные данные для «депо» были получены суммированием содержания лития в головном мозге, аорте, почек и бедренной кости:

а — ФК-кривые, экспериментальная и вычисленная в соответствии с трёхкамерной моделью; б — Корреляция между теоретическими и экспериментальными значениями, коэффициент корреляции – $r = 0,87$

Таблица 2

Изученные фармакокинетические параметры бескамерной модели цитрата лития

Параметр	Ед.	Комментарий
C_{max}	мкг/л	Максимальная концентрация лития в биосубстрате
T_{max}	ч	Время достижения максимальной концентрации
C_{last}	мкг/л	Последняя измеренная концентрация лития
AUC_t	мкг/л ч	Площадь под кривой (характеризует биодоступность)
MRT_t	ч	Среднее время удержания – среднее общее время ионы лития препарата проводят в биосубстрате после приёма цитрата в заданной дозе
Lz	1/ч	Наклон участка финального выведения (последние 3–4 точки ФК-кривой)
$T_{1/2}$	ч	Период полувыведения – время, за которое из биосубстрата выводится половина ионов лития
CL	л/ч	Клиренс – объём биосубстрата, из которого все ионы лития удаляются за единицу времени
V_d	л	Объём распределения – отношение общего содержания вещества в организме к его концентрации в исследуемом биосубстрате, т. е. некий условный объём, в котором должно было бы распределиться данное вещество, если бы его концентрация везде была такой же, как в биосубстрате

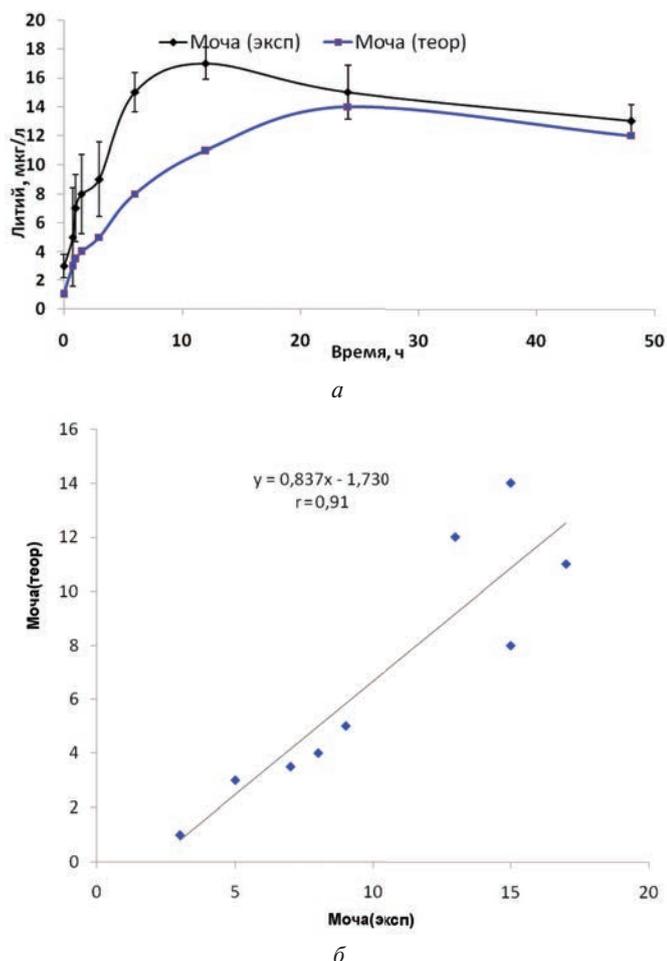


Рис. 7. Динамика концентраций в моче, соответствующей «нулевому компартменту» трёхкамерной модели: *a* — ФК-кривые; *b* — Корреляция между теоретическими и экспериментальными значениями, коэффициент корреляции $r = 0,91$

ветствуют экспериментально определённым уровням лития в моче, которая соответствует «нулевому компартменту» трёхкамерной модели (рис. 7). Коэффициент корреляции между теоретическими и экспериментальными значениями составил $r = 0,91$.

Бескамерный фармакокинетический анализ цитрата лития

Бескамерный анализ позволяет охарактеризовать такие повсеместно используемые ФК параметры препарата, как площадь под кривой, клиренс, период полувыведения, время и максимальное значение достигаемой концентрации T_{max} , C_{max} , объём распределения и др. (табл. 2). Параметры бескамерной модели были рассчитаны для всех исследованных биосубстратов на основании соответствующих ФК-кривых (табл. 3).

Полученные в рамках бескамерного анализа значения ФК параметров цитрата лития подтверждают сделанные выше выводы. Во-первых, время достижения максимума (T_{max}) составило 1–1,5 ч для большинства биосубстратов (за исключением аорты, лёгких, селезёнки, надпочечников и бедренной кости,

в которых $T_{max} = 12–24$ ч). Во-вторых, низкое значение наклона участка финального выведения (Lz) и высокое значение периода полувыведения ($T_{1/2}$) были характерны для всех биосубстратов, особенно для цельной крови ($Lz = 0,005 \times 1/ч$, $T_{1/2} = 146$ ч), головного мозга ($Lz = 0,001 \times 1/ч$, $T_{1/2} = 602$ ч), почек ($Lz = 0,0006 \times 1/ч$, $T_{1/2} = 1143$ ч) и бедренной кости ($Lz = 0,0008 \times 1/ч$, $T_{1/2} = 918$ ч). Накопление лития в головном мозге и в кости подтверждается наиболее низкими значениями клиренса именно для этих биосубстратов (головной мозг — $CL = 0,004$ л/ч; бедренная кость — $CL = 0,0026$ л/ч). Таким образом, цитрат лития способствует поддержанию стабильных концентраций иона лития в цельной крови и в головном мозге, что важно для осуществления профилактического и терапевтического потенциала лития.

Сравнение ФК-данных для цитрата лития и аскорбата лития [15], полученных для бескамерной модели при введении в дозе 1 000 мкг/л (см. табл. 3), подтверждает приводимые выше результаты многокамерного анализа. Наиболее выраженные отличия в значениях фармакокинетических параметров бескамерной модели для двух солей лития касались ФК-кривых для головного мозга, аорты, почек и бедренной кости

Таблица 3

Значения фармакокинетических параметров для бескамерной модели при введении в дозе 1000 мкг/л

(А)

Биосубстрат	C_{max} , мкг/л	T_{max} , ч	C_{last} , мкг/л	AUC_0 , мкг/л × ч	MRT_0 , ч	Lz , 1/ч	$T_{1/2}$, ч	CL , л/ч	V_d , л
Цельная кровь	54,11	1,50	33,71	1 776,35	22,70	0,0048	145,86	0,0141	2,97
Головной мозг	41,77	1,50	31,00	1 551,65	23,67	0,0012	602,62	0,0044	3,81
Лобная доля	52,98	6,00	36,23	2 230,21	22,32	0,0092	75,72	0,0202	2,21
Сердце	69,58	3,00	29,64	2 588,14	20,25	0,0202	34,25	0,0308	1,52
Аорта	38,92	24,00	26,72	1 538,49	23,76	0,0019	356,11	0,0082	4,21
Лёгкие	32,82	12,00	17,02	1 281,33	21,61	0,0131	53,03	0,0484	3,70
Печень	89,83	1,50	31,66	1 979,30	20,45	0,0097	71,25	0,0239	2,46
Почки	47,71	1,00	36,53	1 649,55	23,89	0,0006	1143,00	0,0020	3,33
Селезёнка	45,67	12,00	27,08	1 794,92	22,24	0,0095	72,96	0,0269	2,83
Надпочечники	56,66	12,00	34,56	2 041,13	22,02	0,0096	71,97	0,0222	2,31
Бедренная кость	40,79	24,00	35,00	1 793,29	24,01	0,0008	916,90	0,0026	3,44

(Б)

Биосубстрат	C_{max} , мкг/л	T_{max} , ч	C_{last} , мкг/л	AUC_0 , мкг/л × ч	MRT_0 , ч	Lz , 1/ч	$T_{1/2}$, ч	CL , л/ч	V_d , л
Цельная кровь	50,59	1,50	33,71	1 750	22,9	0,005	140,65	0,029	5,91
Головной мозг	46,51	1,50	23,99	1 406	22,2	0,007	96,71	0,053	7,34
Лобная доля	51,94	1,00	40,51	2 094	23,3	0,003	209,71	0,017	5,27
Сердце	65,40	1,50	28,98	2 123	20,6	0,017	40,87	0,065	3,85
Аорта	39,20	1,50	24,22	1 300	22,2	0,008	89,62	0,056	7,30
Лёгкие	31,82	1,50	17,47	1 144	21,3	0,010	66,59	0,089	8,51
Печень	93,39	1,50	30,41	2 031	20,3	0,018	38,91	0,067	3,75
Почки	48,85	1,00	32,02	1 625	23,1	0,004	179,31	0,025	6,53
Селезёнка	44,73	12,00	25,56	1 749	21,7	0,009	73,65	0,056	5,95
Надпочечники	52,47	12,00	33,95	1 969	22,0	0,008	84,48	0,041	4,99
Бедренная кость	42,43	24,00	31,10	1 710	23,9	0,002	451,44	0,011	7,41

Примечание: (А) — цитрат лития; (Б) — аскорбат лития.

(табл. 4), т. е. биосубстратов, составляющих предполагаемое депо лития (см. выше).

В целом, полученные оценки параметров бескамерной модели показывают, что при приёме цитрата лития тенденция накопления лития в тканях условного «депо» более выражена. Так, значения Lz (наклон участка финального выведения) были в 2–8 раз ниже для цитрата лития, чем для аскорбата лития, в то время как значения времени полувыведения лития из головного мозга, аорты, почек и бедренной кости были в 2–6 раз выше. Значения клиренса лития были в 3–10 раз ниже для цитрата лития, а значения объёма распределения, наоборот, в 1,5–2,5 раза выше (табл. 4). Все эти отличия указывают на большее «сродство» лития, поступающего в составе цитрата лития, к тканям головного мозга, аорты, почек и бедренной кости.

Таблица 4

Наиболее выраженные отличия в значениях фармакокинетических параметров

Биосубстрат	Головной мозг		Аорта		Почки		Бедренная кость	
	ЦЛ	АЛ	ЦЛ	АЛ	ЦЛ	АЛ	ЦЛ	АЛ
Соль	ЦЛ	АЛ	ЦЛ	АЛ	ЦЛ	АЛ	ЦЛ	АЛ
Lz , 1/ч	0,001	0,007	0,002	0,008	0,0006	0,004	0,0008	0,002
$T_{1/2}$, ч	602	96	356	89	1143	179	916	451
CL , л/ч	0,004	0,053	0,008	0,056	0,002	0,025	0,003	0,011
V_d , л	3,81	7,34	4,21	7,3	3,33	6,53	3,44	7,41

Примечание: цитрат лития (ЦЛ) и аскорбат лития (АЛ) для бескамерной модели при введении в дозе 1 000 мкг/л

Заметим, что модель «депо» лития, полученная при анализе ФК аскорбата лития включала надпочечники, аорту, бедренную кость и головной мозг. В случае цитрата лития, модель депо включала почки и, опять же, аорту, бедренную кость и головной мозг. Данный результат вполне отвечает физиологии аскорбат- и цитрат-аниона. Так, аскорбат-анион, действительно, преимущественно накапливается в надпочечниках, где поддерживает секрецию катехоламинов. Цитрат-анион выполняет в почках важнейшую функцию — он препятствует преципитации (выпадению) кристаллов низкорастворимых солей кальция, тем самым профилируя образование почечных камней.

Заключение

Проведено комплексное экспериментальное исследование фармакокинетики цитрата лития (в дозе 1 000 мкг/кг). Получены фармакокинетические кри-

вые для цельной крови и гомогенатов тканей 11 различных биосубстратов (головной мозг, лобная доля головного мозга, сердце, аорта, лёгкие, печень, почки, селезёнка, надпочечники, бедренная кость, моча). Результаты многокамерного и бескамерного подходов к фармакокинетическому анализу показали, что цитрат лития характеризуется большим сродством к «депо», состоящему из головного мозга, аорты, почек и бедренной кости, чем соль сравнения (аскорбат лития). Концентрации лития в цельной крови, в головном мозге, в аорте и в почках оставались весьма стабильными в течение, по крайней мере, 40–50 ч после прохождения пика концентрации. Таким образом, цитрат лития способствует поддержанию стабильных концентраций иона лития в крови и в головном мозге, что важно для осуществления профилактического и терапевтического потенциала ионов лития.

Литература

1. Chang C.M., Wu C.S., Huang Y.W., Chau Y.L., Tsai H.J. Utilization of Psychopharmacological Treatment Among Patients With Newly Diagnosed Bipolar Disorder From 2001 to 2010. *J Clin Psychopharmacol.* 2016; 36 (1): 32–44.
2. Pallanti S., Quercioli L., Sood E., Hollander E. Lithium and valproate treatment of pathological gambling: a randomized single-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63 (7): 559–564.
3. Baumgartner A., Pinna G., Hiedra L., Gaio U., Hassenius C., Campos-Barros A., Eravci M., Prengel H., Thoma R., Meinhold H. Effects of lithium and carbamazepine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *Neuropsychopharmacol* 1997; 16 (1): 25–41.
4. El-Balkhi S., Megarbane B., Poupon J., Baud F.J., Galliot-Guilley M. Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? *Clin Toxicol (Phila).* 2009; 47 (1): 8–13.
5. Kandil E., Dackiw A.P., Alabbas H., Abdullah O., Tufaro A.P., Tufano R.P. A profile of patients with hyperparathyroidism undergoing lithium therapy for affective psychiatric disorders. *Head Neck.* 2011; 33 (7): 925–7.
6. Пронин А.В., Гоголева И.В., Торшин И.Ю., Громова О.А. Нейротрофические эффекты лития при ишемических и нейродегенеративных поражениях мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, Издательство Медиа Сфера (Москва) ISSN: 1997-7298eISSN: 2309-4729 2016.-N.
7. Торшин И.Ю., Громова О.А., Майорова Л.А., Волков А.Ю. О таргетных белках, участвующих в осуществлении нейропротекторных эффектов цитрата лития. *Журнал Нерология, нейропсихиатрия, психосоматика*. Издательство: ИМА-Пресс (Москва). ISSN: 2074-2711. eISSN: 2310-1342. 2017; 9: 1: 78–83.
8. Гоголева И.В. Влияние органических солей лития, магния, селена на элементный гомеостаз головного мозга на фоне эксперимен-

тальной хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий. Дисс... к.м.н. по ВАК 14.00.25, 2009, ИвГМА, 119.

9. Зангиева З.К., Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Содержание микроэлементов в нервной ткани и ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Издательство: Издательство Медиа Сфера (Москва) ISSN: 1997-7298eISSN: 2309-4729 2013; 113: 3–2: 30–36.

10. Прокопович О., Торшин И., Громова О., Гусев Е. Коморбидность дисциркуляторной энцефалопатии с диабетической полинейропатией, лобной атаксией и уровнями микроэлементов в крови. *Врач.* 2016; 3: 6–11: 99–108.

11. Кураמיшина Д.Б., Новикова Л.Б., Никонов А.А., Торшин И.Ю., Громова О.А. Нарушение баланса микроэлементов у пациентов с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Издательство: Издательство Медиа Сфера (Москва) ISSN: 1997-7298eISSN: 2309-4729 2012; 112: 3–2: 42–46.

12. Ferreira A.J.M. (2009). MATLAB Codes for Finite Element Analysis. Springer. ISBN 978-1-4020-9199-5. <http://www.mathworks.com/products/simbiology/>.

13. Zhang Y., Huo M., Zhou J., Xie S., Solver P.K. An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed.* 2010 Sep; 99 (3): 306–14.

14. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On Metric Spaces Arising During Formalization of Problems of Recognition and Classification. Part 2: Density Properties. *Pattern Recognition and Image Analysis*, 2016; 26: 3: 483–496, ISSN 1054-6618.

15. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Жидоморов Н.Ю., Сардарян И.С., Волков А.Ю. Доклиническое изучение фармакокинетики аскорбата лития. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016; 2: 18–25.