

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ ЛИТИЯ

Маргарита Владимировна РОБИНСОН, Анастасия Анатольевна КОТЛЯРОВА,
Анна Вениаминовна ШУРЛЫГИНА, Любовь Никифоровна РАЧКОВСКАЯ,
Андрей Юрьевич ЛЕТЯГИН

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

В настоящем обзоре обобщены данные литературы, посвященные роли соединений лития в современной фармакотерапии различных заболеваний центральной нервной системы. Уделяется внимание и другим лечебным свойствам лития при атеросклерозе, сердечно-сосудистых заболеваниях, диабете, нарушениях кроветворения, воспалении, болезнях мочевыделительной системы. Охарактеризованы возможные пути доставки лития в организм, в частности, при соединении соли лития с сорбентом (твердым пористым носителем). Такие соединения обладают дополнительными терапевтическими свойствами. Анализируются данные о значении соединений лития в исследованиях на моделях заболеваний нервной системы у животных, в том числе неонатальной ишемии/гипоксии головного мозга *in vivo*, нейродегенеративных заболеваний, психопатологических состояний (агрессивность, депрессия), черепно-мозговой травмы. Приводятся работы, в которых исследуются результаты применения препаратов лития в клинической практике. При этом подчеркивается влияние генетических факторов на эффекты применения лития. Особое внимание уделено возможности предотвращения токсичности соединений лития для организма. Обсуждаются известные на сегодня молекулярные механизмы действия лития – ингибирование киназы гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β) и инозитолмонофосфатазы-1 (IMPA-1), которые являются ключевыми для аутофагии, окислительного стресса, воспаления, функции митохондрий, индукции нейротрофических факторов, апоптоза. Сделано заключение о том, что изучение молекулярных путей функционирования соединений лития дает возможность понимания как причин его эффективности при заболеваниях нервной системы, так механизмов действия на другие системы организма.

Ключевые слова: препараты лития, заболевания нервной системы, механизмы действия, токсические эффекты лития, GSK-3 β , IMPA1, твердый пористый носитель.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Шурлыгина А.В., e-mail: anna_v_s@mail.ru

Для цитирования: Робинсон М.В., Котлярова А.А., Шурлыгина А.В., Рачковская Л.Н., Летягин А.Ю. Механизмы действия соединений лития. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (5): 19–28. doi: 10.15372/SSMJ20190503.

MECHANISMS OF ACTION OF LITHIUM COMPOUNDS

Margarita Vladimirovna ROBINSON, Anastasiya Anatolyevna KOTLYAROVA,
Anna Veniaminovna SHURLYGINA, Lyubov Nikiforovna RACHKOVSKAYA,
Andrey Yuryevich LETYAGIN

*Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakov str., 2*

This review summarizes the literature data on the role of lithium compounds in modern pharmacotherapy of various diseases of the central nervous system. Attention is also paid to other therapeutic properties of lithium in atherosclerosis, cardiovascular diseases, diabetes, hematopoietic disorders, inflammation, and diseases of the urinary system. Possible ways of delivering lithium into the body have been charted, in particular, when lithium salt is combined with a sorbent (solid porous carrier). Such compounds have additional therapeutic properties. Data on the significance of lithium compounds in studies on models of diseases of the nervous system in animals are analyzed. Among these models, models of neonatal ischemia/hypoxia of the brain *in vivo*, neurodegenerative diseases, psychopathological states (aggressiveness, depression) and craniocerebral injury are discussed. There are researches in which the results of the lithium preparations

use in clinical practice are investigated. It emphasizes the influence of genetic factors on the lithium effects. Particular attention is paid to the possibility of preventing the toxicity of lithium compounds for the body. The currently known molecular mechanisms of lithium action are discussed: inhibition of glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) and inositol monophosphatase 1 (IMPA1), which have key value for autophagy, oxidative stress, inflammation, mitochondrial function, induction of neurotrophic factors, apoptosis. It was concluded that the study of the molecular pathways of the functioning of lithium compounds empowers understanding both the reasons for its effectiveness in the nervous system diseases and the mechanisms of action on other body systems.

Key words: lithium preparations, diseases of the nervous system, mechanisms of action, toxic effects of lithium, GSK-3 β , IMPA1, solid porous carrier.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Shurlygina A.V., e-mail: anna_v_s@mail.ru

Citation: Robinson M.V., Kotlyarova A.A., Shurlygina A.V., Rachkovskaya L.N., Letyagin A.Yu. Mechanisms of action of lithium compounds. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 19–28. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190503.

Литий (Li, лат. lithium) – химический элемент I группы периодической системы Менделеева с атомным номером 3, атомной массой 6,941, относится к щелочным металлам, в природе представлен двумя стабильными изотопами – ${}^6\text{Li}$ (7,42 %) и ${}^7\text{Li}$ (92,58 %). Литий был открыт в 1817 г. шведским химиком А. Арфведсоном в минерале петалите; название происходит от греческого «λίθος» – «камень». Металлический литий впервые получен в 1818 г. английским химиком Г. Дэви. Распространение лития в природе, его физико-химические свойства, получение и применение в технике хорошо изучены в настоящее время. Казалось бы, простой химически ион, он находит свое важное применение в биологии и медицине [12, 21].

Препараты лития – психотропные лекарственные средства из группы нормотимиков. Эти исторически первые препараты данной группы, открытые в 1949 г., сохраняют важнейшее значение в лечении аффективных расстройств, прежде всего маниакальных и гипоманиакальных фаз биполярного расстройства, а также в профилактике его обострений, в терапии тяжелых и резистентных депрессий, обладая свойствами предотвращать самоубийства, оказывают нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях [6].

В организме литий принимает участие во многих важных процессах: участвует в жировом и углеводном обмене [39], предупреждает возникновение аллергии [1], поддерживает работу иммунной системы [11], нейтрализует действие алкоголя, солей тяжелых металлов и радиации [5]. Это обуславливает его лечебные свойства, помимо нейропротекторных: литий может предупреждать развитие атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [46], уменьшает вероятность развития гипертонии и диабета [45], но для

этого ему необходимо взаимодействие с другими минералами и витаминами – любые вещества усваиваются только при их сбалансированном поступлении в организм. Литий также влияет на систему кроветворения, его можно использовать при лечении лейкозов [34]. В экспериментальных исследованиях выявлены нейро-, кардио- и нефропротекторные свойства металла, он участвует в регуляции воспаления, а также в функции стволовых клеток [12]. Литий – щелочной металл, поэтому в медицине он применяется в виде солей, в основном в виде карбоната [7], а также цитрата, сукцината, оротата, хлорида и сульфата.

Есть различные пути доставки лития в организм. Один из них – соединение соли лития с сорбентом (твердым пористым носителем). В настоящее время разработаны следующие типы сорбентов – угольные, кремнийорганические, углеродминеральные, модифицированные [4]. Они отличаются по форме, химической природе матрицы, по виду взаимодействия с сорбатом. В настоящее время обращают на себя внимание не только лечебные свойства сорбентов, но и протекторные, клеточно-сберегающие, эффекты для восстановительной медицины [15]. Известно, что сорбенты могут выступать в роли носителей для биологически активных веществ, а также в роли «доставщиков» различных соединений в организме человека [16]. Разработаны и внедряются в практическую медицину не только различные лечебные программы с применением сорбентов, но и программы эндоэкологической реабилитации с включением сорбентов как протекторов нарушений функций органов и систем организма. Использование фоновой сорбционной терапии позволяет осуществлять и профилактику заболеваний [3].

Сорбенты широко используют в медицинской практике для детоксикации при профилактике и

лечении различных заболеваний. Их саногенное действие можно усилить, если нанести на поверхность биологически активные объекты (ферменты, клетки и др.). При этом сорбент выступает одновременно как в роли носителя для доставки активных веществ, например, в нужные отделы желудочно-кишечного тракта, так и в качестве детоксиканта. Такой подход позволил создать модифицированные сорбенты для пролонгированной доставки таких компонентов, как литий и серебро [13, 16]. Этот прием особенно важен, когда лекарственными препаратами являются быстро всасывающиеся вещества, например, соли лития [7]. Среди длинного перечня заболеваний, при которых показаны сорбционные технологии, обозначены также психоневрологические и психические заболевания. Известно, что литий важен для коррекции психоэмоционального состояния [17].

Применение препаратов лития при моделировании различных патологий *in vivo*. Эффекты лития удобно оценивать в экспериментах на интактных животных или при моделировании патологии. Обнаружено, что литий оказывает антидепрессивное действие у самцов мышей линии C57BL/6J, в отличие от животных линии BALB/cJ. Авторы заключают, что за такой дифференцированный ответ ответственные генетические факторы, и что дальнейшие работы по исследованию их влияния будут полезны в выявлении нейробиологических механизмов терапевтического действия лития [22].

Показано, что хроническое пероральное введение лития по-разному влияет на поведенческие и нейрохимические реакции у мышей линии ICR (CD-1), полученных из разных племенных колоний компании Harlan (из Израиля и США). Исследовали сывороточный уровень лития, поведение в тесте вынужденного плавания, накопление ^3H -фосфоинозитола во фронтальной коре после введения ^3H -инозитола. Выявлено, что содержание лития в сыворотке крови мышей из Израиля было значительно ниже по сравнению с мышами из США. Литий не оказывал влияния на поведение в тесте вынужденного плавания (время дрейфа) и на накопление фосфоинозитола во фронтальной коре мышей из Израиля, но значительно уменьшал первый и увеличивал второй показатель мышей, полученных из США. Авторы заключают, что колония мышей ICR из Израиля значительно отличается от мышей той же линии, поддерживаемой в США, а различия могут быть связаны с абсорбцией или секрецией лития [40].

Модели на животных являются удобным инструментом для лучшего понимания биологической основы заболеваний и поиска новых лекарственных веществ. Изучено цитопротективное

действие хлорида лития и вальпроата натрия на модели неонатальной ишемии/гипоксии головного мозга *in vivo* и их влияние на гибель основных компонентов нейроваскулярной единицы. Нейроваскулярная единица – это совокупность клеток головного мозга и церебральных сосудов (нейроны, астроциты, перициты, эндотелиоциты), необходимая и достаточная для контроля их функциональной активности и ответа на действие регуляторных сигналов и повреждающих факторов [10]. При моделировании ишемии *in vitro* показано, что и хлорид лития, и вальпроат натрия эффективно предотвращали гибель нейронов, астроцитов и клеток эндотелия при кислородно-глюкозной депривации. Лечение этими препаратами новорожденных крысят защищало их от повреждения головного мозга при ишемии/гипоксии. Полученные результаты указывают на возможность применения препаратов лития и вальпроата натрия для терапии нейродегенеративных заболеваний, связанных с гипоксией и ишемией, у новорожденных [18].

Исследовано влияние соли лития на вызванное повторным опытом агрессии в ежедневных агонистических взаимодействиях психоэмоциональное состояние самцов мышей, сопровождающееся формированием комплекса изменений в поведении и свидетельствующее о развитии психопатологии агрессивного поведения, которая трудно поддается коррекции препаратами, используемыми в клинике для снижения агрессивности у пациентов. Оценивали тревожность, коммуникативность и исследовательскую активность (тесты «приподнятый крестообразный лабиринт», «перегородка», «социальные взаимодействия»), а также агрессивность (тест «агонистические взаимодействия»). Хлорид лития («Sigma-Aldrich», США; 100 мг/кг в день, внутривентриально) вводили самцам превентивно в процессе формирования агрессивного типа поведения начиная с 7-го дня агонистических взаимодействий, а также самцам со сформированным типом поведения в течение 21 дня в период прекращения агонистических взаимодействий. Исследовалось также влияние хронического введения хлорида лития на поведение самцов без агонистического опыта (интактные). Длительность введения препарата и физиологического раствора (контроль) – 14 дней во всех случаях.

Установлено, что при превентивном введении литий оказывает выраженный анксиогенный эффект, а при лечебном введении – анксиолитический. Сходный анксиолитический эффект наблюдался и у интактных самцов. На агрессивность хлорид лития не влиял. Выявлены различия действия соединения при разных способах воздей-

ствия, а также индивидуальная чувствительность к препарату у самцов мышей в одной группе. Авторы считают важным указать на разную чувствительность к хлориду лития животных одной и той же группы, в том числе интактных в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт»; соотношение количества животных, чувствительных и нечувствительных к эффекту препарата, во всех экспериментах составляло приблизительно 2 : 3. При рассмотрении вопроса, чем обусловлено разделение инбредных животных на группы при, казалось бы, одинаковых условиях эксперимента и содержания, авторы полагают, что одна из причин – это вариации в пренатальном и постнатальном развитии, не учитываемые при стандартизации эксперимента. Однако более вероятным и объясняющим этот феномен авторы считают предположение о том, что животные, взятые в эксперимент, исходно отличаются по психоэмоциональному состоянию, которое было сформировано у них в процессе взросления и группового содержания в клетке. Накладывают отпечаток на поведение и нейрохимические показатели мозга, которые могут повлиять и на эффекты экспериментального воздействия [19].

На модели болезни Альцгеймера (нейродегенеративного заболевания с многофакторным патогенезом, но без эффективной терапии) у мышей исследовали влияние нового метода лечения литием, который, хотя и оказывает влияние на течение заболевания, но имеет много побочных эффектов. Была предпринята попытка использования микродоз лития, для чего разработано и синтезировано химическое вещество трилитий пирролохинолинхинон (Li_3PQQ) с синергетическими свойствами низких доз лития и пирролохинолинхинона, антиоксиданта и стимулятора биогенеза митохондрий. В дозах 6 и 12 мг/кг Li_3PQQ более эффективно восстанавливал обучение и память, уменьшал β -амилоидные отложения и содержание фосфорилированных тау-белков у трансгенных мышей APP/PS1 (модель болезни Альцгеймера), чем хлорид лития в дозах 5 и 100 мг/кг. Кроме того, Li_3PQQ ингибировал активность киназы гликогенсинтазы 3β (GSK- 3β) и увеличивал активность связывающей β -амилоид алкогольдегидрогеназы, с последним эффектом авторы связывают позитивный эффект соединения. Работа показывает эффективность новой терапевтической стратегии применения микродоз лития и PQQ при болезни Альцгеймера [48].

Показано, что литий оказывает нейропротективное и нейротрофическое действие при ишемии мозга, травме, нейродегенеративных и психических заболеваниях [24]. Использование анимальных моделей актуально для выявления

морфофункциональных особенностей нервной системы после воздействия соединений лития. Так, на модели убаин-индуцированной мании у крыс стабилизаторы настроения литий и вальпроат натрия снижали повысившуюся под действием убаина интенсивность процессов перекисного окисления липидов в тканях мозга и генерации супероксид-аниона в митохондриях, предотвращали активацию апоптоза (увеличивали содержание антиапоптотического белка Bcl2, уменьшали уровень проапоптотических Bax и фосфорилированного p53), однако эффект зависел от изучаемых белков и исследованного района мозга [44].

Исследованы острое (1 день) и хроническое (7 дней) действие лития на нейротрофический фактор мозга (BDNF) и глиальный нейротрофический фактор (GDNF) в первичных культурах нейронов и астроцитов, приготовленных из коры мозга 18-дневных эмбрионов крысы, а также в смешанных нейроно-астроцитарных культурах. Хроническое, но не острое действие лития увеличивало внутриклеточное содержание белка BDNF и GDNF в нейрональных и астроцитарных культурах соответственно, но не влияло на внутриклеточный уровень BDNF в астроцитах, а также BDNF и GDNF в смешанных культурах. Кроме того, ни острое, ни хроническое воздействие не влияло на экспрессию мРНК и внеклеточное содержание белков во всех трех изученных культурах [30].

Таким образом, рассмотрено применение моделей на животных в изучении механизмов действия лития, позволяющих исследовать физиологию и патологию нервных поражений и подходы к коррекции заболеваний с помощью соединений лития. Стоит отметить, что с помощью применения исследований на животных можно охарактеризовать морфофункциональные, биохимические и молекулярные процессы, происходящие при воздействии лития в отдельных областях, органах и клетках нервной системы.

Препараты лития в клинической практике. Фармакологические препараты на основе солей лития многие десятилетия используются в психиатрии для лечения биполярных расстройств и остаются золотым стандартом лекарственной терапии пациентов с этим и другими заболеваниями нервной системы [6, 12]. Литий назначают во время острых приступов мании и профилактически для текущих эпизодов мании и депрессии. В клинике литий применяется совместно с другими стабилизаторами настроения, антидепрессантами и антипсихотическими лекарствами для установления, усиления, пролонгирования ответа на лечение и ремиссии [23]. Соли лития широко используются в психиатрической прак-

тике в качестве стабилизаторов настроения, в поддерживающей терапии психоэмоциональных расстройств, обеспечивая уменьшение числа суицидальных поступков у больных с маниакально-депрессивным психозом [8].

Литий применяют в начальной стадии депрессивной фазы биполярных расстройств и для стабилизации настроения, а также в целях предотвращения рецидивов у больных с проявлениями агрессивного поведения при шизофрении, суицидальных попытках, конвульсиях и многих других болезнях [25, 27, 37]. В настоящее время основными показаниями к применению препаратов лития являются маниакальные и гипоманиакальные состояния различного генеза, его используют для профилактики и лечения аффективных психозов (маниакально-депрессивного и шизоаффективного), которые часто сопровождаются повторной агрессией [2, 8]. Литий также эффективен при лечении и профилактике острой мании [42], при терапии депрессии [35], подавляет агрессивность [19] и применяется при лечении хронических нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, Хантингтона [29].

Как и всякое лекарственное средство, соединения лития обладают побочными эффектами и токсичностью [41]. Соли лития могут быть высокотоксичными для формирующегося организма даже в относительно невысоких дозах. Так, хлорид лития (85, 255 и 255 + 127 мкг/кг) и дексаметазон (0,2 и 2 мг/кг) при введении трехдневным крысам, у которых выделительная система еще не достигла функциональной зрелости, замедляли рост животных и проявление ими реакции негативного геотаксиса. Полулетальная доза хлорида лития составила 255 мкг/кг, терапевтический индекс ≤ 3 [9].

В обзоре [38], посвященном оценке фармакокинетики, фармакодинамики, клинического применения и токсичности препаратов лития, авторы, учитывая, что литий является препаратом выбора при лечении биполярных расстройств и других патологий нервной системы, имеет широкий спектр побочных эффектов. Хорошо известно, что высокие дозы некоторых неорганических элементов, в том числе лития, могут не только иметь лечебное воздействие, но также быть токсичными. Известно, что металл взаимодействует со многими другими лекарствами, нежелательно усиливая или уменьшая их действие, приводя к вторичным побочным эффектам. Для выбора подходящей терапии предлагается подобрать оптимальный состав лекарств, минимизируя при этом дозу лития [38]. В то же время даже крайне низкие дозировки некоторых неорганических со-

единений, в частности лития, могут иметь неожиданные токсические последствия [28], в особенности при длительном применении [2].

Механизм действия препаратов лития. Механизмами действия лития считаются два различных сигнальных пути с лежащими в основе их функционирования двумя различными ферментами – GSK-3 и инозитолмонофосфатазой-1 (IMPA-1) [5]. Исторически первым путем реализации эффектов ионов лития предположено ингибирование IMPA-1 и, соответственно, фосфатидилинозитольный сигнальный путь. Действие лития на снижение продукции инозитола и индукцию аутофагии описано в работе [23]. Показано, что связывание внеклеточных индукторов аутофагии с рецепторами клеточной поверхности (GPCR или RTK) активирует фосфолипазу C, которая гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP₂) с образованием вторичных мессенджеров диацилглицерола и инозитолтрифосфата (IP₃), последний с участием инозитолполифосфат-1-фосфатазы и инозитолмонофосфатазы превращается в инозитол, необходимый для ресинтеза PIP₂. Литий ингибирует инозитолполифосфат-1-фосфатазу, инозитолмонофосфатазу и транспортер инозитола, переносящий внеклеточный инозитол в цитоплазму, что приводит к уменьшению внутриклеточного уровня инозитола с последующим снижением содержания PIP₂, диацилглицерола и IP₃, блокированию трансмембранных сигналов и индукции аутофагии.

С момента открытия терапевтических эффектов действия лития именно этот путь рассматривается как ключевой в его фармакодинамике. В терапевтических дозах литий является мощным ингибитором различных фосфоинозитолфосфатаз, участвующих в метаболизме IP₃, в том числе внутриклеточных IMPA1 и инозитолполифосфат-1-фосфатазы, что приводит к истощению инозитола и уменьшению ресинтеза IP₃ и влияет на опосредованные ими сигналы [12].

Для дальнейшей разработки гипотезы истощения инозитола в эксперименте L. Toker et al. были использованы мыши, нокаутные по генам связанных с его метаболизмом ферментов – IMPA1 и Na⁺/мио-инозитолтранспортер-1 (SMIT-1); такие животные имеют ряд поведенческих и нейрохимических характеристик, сходных с таковыми при введении препаратов лития, что доказывает участие инозитола в механизме действия лития [20, 43].

Синтез инозитола обеспечивают его предшественники, инозитольные фосфолипиды, которые имеют решающее значение для клеточной сигнализации. Несмотря на важность инозитола, потребность в синтезе его в нейрональных клет-

ках не совсем понятна. У. Cunqi et al. рассмотрели влияние инозитола на пролиферацию клеток нейробластомы SK-N-SH и обнаружили, что ингибирование синтеза инозитола блокированием экспрессии мРНК гена инозитол-3-фосфатсинтазы (INO1, скорость-лимитирующий фермент синтеза инозитола) привело к инактивации GSK-3 α . Эти данные важны для понимания терапевтических механизмов лекарств, стабилизирующих настроение. Авторы предполагают, что синтез инозитола и активность GSK-3 α неразрывно связаны [47].

Способность лития ингибировать GSK-3 лежит в основе гипотезы об угнетении активности фермента как одного из факторов в лечении биполярных расстройств. Показано существование двух путей ингибирования GSK-3 – прямого и непрямого, первый реализуется через фосфорилирование сериновых остатков в N-концевом участке GSK-3 благодаря активности протеинкиназы С и протеинкиназы В [23]; GSK-3 может запускать собственную активацию путем повышения активности дефосфорилирующей остатка серина протеинфосфатазы-1, а также путем стабилизации комплекса. Прямое ингибирование фермента литием будет блокировать оба механизма аутоактивации, обеспечивая два дополнительных способа, посредством которых терапевтический эффект лития может быть усилен [32]. В настоящее время подавление активности GSK-3 представляется одним из основополагающих механизмов реализации действия ионов лития на организм, доказательства терапевтической значимости которого вытекают как из исследований на животных, так и из наблюдений о нарушении регуляции GSK-3 у людей с биполярными расстройствами [26].

Литий регулирует деятельность GSK-3 через несколько механизмов [23]. Во-первых, он является конкурентным антагонистом ионов магния, благодаря чему угнетает Mg²⁺-АТФ-зависимую каталитическую активность фермента, во-вторых, косвенно увеличивает ингибирующее фосфорилирование остатков серина GSK-3 через опосредованное фосфоинозитид-3-киназой (PI3K) фосфорилирование/активацию Akt, в-третьих, литий может вызывать диссоциацию комплекса β Arr2/PP2A/Akt, который дефосфорилирует/инактивирует Akt, тем самым увеличивая фосфорилирование серина GSK-3. Кроме того, литий может негативно регулировать активность GSK-3 с помощью других протеинкиназ, включая цАМФ-зависимую активацию протеинкиназы А и PI3K-опосредованную активацию протеинкиназы С, и с помощью других механизмов, включая подавление GSK-3. Кроме того, литий прерывает саморегуляцию GSK-3, нарушая угнетение ферментом

ингибитора-2 (I-2), который подавляет протеинфосфатазу-1, что также уменьшает активность GSK-3.

Предполагаемые эффекты нейропротекторного действия лития основаны на фактах модулирования им некоторых гомеостатических механизмов нейротропных реакций – аутофагии, окислительного стресса, воспаления, функции митохондрий. Такой широкий спектр внутриклеточных событий может являться вторичным по отношению к ключевым механизмам действия лития (ингибирование GSK-3 и IMPA1) [31]. Считается, что его нейропротекторный эффект при глутаматной эксайтотоксичности обусловлен влиянием на выживаемость и апоптоз клеток, а также рецептор-опосредованный вход кальция [23]. Во-первых, литий может прямо или косвенно снижать активность GSK-3 по описанным выше механизмам, что приводит к активации ряда факторов транскрипции, включая CREB, HSF-1 (фактор 1 белков теплового шока), β -катенин, и к последующей индукции цитопротекторных белков, таких как BDNF, VEGF, HSP70, Bcl-2. GSK-3 негативно регулируется Wnt-индуцированной активацией рецептора Frizzled, что сопровождается дополнительным снижением активности проапоптотического белка p53 и его влияния на Bcl-2.

Во-вторых, индуцированные литием нейроτροφические факторы, такие как BDNF, активируют рецепторы клеточной поверхности и далее пути PI3K/Akt и MEK/ERK, тесно связанные с нейропротективными эффектами, стимулируя CREB и ингибируя GSK-3. Индукция BDNF является ранним и важным шагом для нейропротекции против глутаматной эксайтотоксичности и может способствовать индуцированному литием нейрогенезу. В-третьих, литий ингибирует опосредованный NMDA-рецепторами приток кальция, который в свою очередь уменьшает последующую активацию JNK, киназы p38 и транскрипционного фактора AP-1. Этот NMDA-сигнал играет критическую роль в вызванной глутаматом активации каспаз и апоптоза. Активность JNK также ингибируется сверхэкспрессией HSP70. Кроме того, посредством истощения инозитола литий уменьшает IP₃-опосредованное высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулума. Ингибирование внутриклеточного кальция снижает активность кальпаина, тем самым угнетая кальпаин-опосредованную активацию проапоптотического пути Cdk5/p25.

Экспериментальные исследования последних 20 лет показывают, что нейропротективные и нейротрофические эффекты лития в небольших

дозировках (менее 1 мг) имеют существенный потенциал в неврологии – для профилактики и лечения ишемических повреждений и дегенеративных заболеваний ЦНС. Ингибирование GSK-3 и индукция BDNF являются основными механизмами нейропротекторного действия лития. Также посредством ингибирования NMDA-рецепторов литий регулирует кальциевый гомеостаз и подавляет кальций-зависимую активацию апоптоза. Нейропротекторный эффект лития реализуется также через другие сигнальные пути, включая Wnt/ β -катенин, CREB/BDNF, Nrf2/Keap1, TLR4/NF- κ B. С помощью этих и других молекулярных механизмов препараты лития защищают нервные клетки в экспериментальных моделях инсульта и нейродегенеративных заболеваний, что способствует достоверному снижению неврологического дефицита [14].

Определено несколько целей для разработки лекарств на основе лития: нейрогенное, цитопротективное, антиоксидантное, противовоспалительное действие, улучшение синаптической передачи. Однако для сравнительного анализа будет важно определить, какие из этих защитных механизмов наиболее необходимы для замедления когнитивного дефицита при деменции, и может ли комбинированная терапия объединить их для использования лития как нейропротекторного средства, избегая токсичности [33].

Существуют и другие пути реализации действия лития. Так, известно, что литий стабилизирует аденилатциклазу, одновременно усиливая ее базальную активность и ингибируя стимулированную: увеличивает базальный уровень цАМФ, в частности за счет ингибирования G_1 -белка, а при стимуляции клеток минимизирует подъем содержания цАМФ, снижая активность G_1 -белка, сглаживая тем самым флуктуации уровня цАМФ [36]. На эффекты лития могут влиять ионы магния и кальция [12].

Ионы лития оказывают многообразное действие на нервную систему, в частности, выступая антагонистом ионов натрия в нервных и мышечных клетках и тем самым ослабляя проведение нервного импульса. Литий также влияет на метаболизм и транспорт моноаминов (норадреналина, серотонина), повышает чувствительность некоторых областей мозга к дофамину. Кроме того, при маниях происходит нерегулярное усиление активности протеинкиназы С, и недавнее исследование показало, что литий, как и другой известный нормотимик вальпроат натрия, ингибирует ее активность, а с другой стороны, новые ингибиторы протеинкиназы С проявляют антиманиакальные свойства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными мишенями лития считаются два различных сигнальных пути с лежащими в основе их функционирования двумя различными ферментами. Исторически первым путем реализации эффектов ионов лития является действие на IMPA1 и, соответственно, фосфатидилинозитольный сигнальный путь. Второй путь – ингибирование GSK-3 – представляется одним из основополагающих механизмов при реализации действия ионов лития на организм; существуют и другие пути. Изучение молекулярных механизмов функционирования соединений лития дает возможность понимания как причин его эффективности при заболеваниях нервной системы, так механизмов действия на другие системы организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиева Т.А., Аллахвердиева Л.И. Изменение концентрации микроэлемента лития в крови и лимфе в зависимости от уровня гистамина и серотонина при анафилактическом шоке и феномене Артюса. *Иммунология*. 2015; 36 (1): 19–22.

Alieva T.A., Allahverdieva L.I. The change in the concentration of trace element lithium in the blood and lymph, depending on the level of histamine and serotonin in anaphylactic shock and the phenomenon of Arthus. *Immunologiya = Immunology*. 2015; 36 (1): 19–22. [In Russian].

2. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии (к 70-летию открытия Джона Кейда). Часть I. Историческая. *Acta Biomed. Sci.* 2019; 4 (1): 72–80. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.11.

Bekker R.A., Bykov Yu.V. Lithium preparations in psychiatry, addiction medicine and neurology (to the 70th anniversary of John Cade's discovery). Part I. History. *Acta Biomed. Sci.* 2019; 4 (1): 72–80. [In Russian]. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.11.

3. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н., Любарский М.С., Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Летягин А.Ю. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения. *Успехи современной биологии*. 2014; 134 (3): 236–248.

Borodin Yu.I., Konenkov V.I., Parmon V.N., Lyubarkii M.S., Rachkovskaya L.N., Bgatova N.P., Letyagin A.Yu. Biological properties of sorbents and the prospects for their use. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biol. Bull. Rev.* 2014; 134 (3): 236–248. [In Russian].

4. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Дарнева И.С., Новоселова Т.И., Энтеросорбент Ноолит: для физической и психологической реабилитации организма. Новосибирск: Сова, 2006. 220 с.

Borodin Yu.I., Rachkovskaya L.N., Darneva I.S., Novoselova T.I. Noolit enterosorbent: for physical and psychological rehabilitation of the body. Novosibirsk: Sova, 2006. 220 p. [In Russian].

5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Никонов А.А., Гоголева И.В. Литийсодержащее средство для профилактики и лечения цереброваскулярных заболеваний и способ применения данного средства. Пат. РФ № 2367427; Опубл. 20.09.2009.

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Nikonov A.A., Gogoleva I.V. Lithium-containing agent for the prevention and treatment of cerebrovascular diseases and method of using this tool. Patent RF № 2367427; Published 20.09.2009. [In Russian].

6. Замошина Т.А. 35 лет изучения солей лития. *Бюл. сиб. мед.* 2006; 5 (Прил. 2): 26–29.

Zamoshchina T.A. 35 years of studying lithium salts. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine.* 2006; 5 (Suppl. 2): 26–29. [In Russian].

7. Котлярова А.А., Лetyагин А.Ю., Толстикова Т.Г., Рачковская Л.Н., Робинсон М.В. Коррекция препаратами лития нейродегенеративных изменений при алкоголизме: клеточно-молекулярные механизмы. *Вестн. НГУ. Сер. Биол., клин. мед.* 2015; 13 (2): 56–66.

Kotlyarova A.A., Letyagin A.Yu., Tolstikova T.G., Rachkovskaya L.N., Robinson M.V. Correction of lithium with neurodegenerative changes in alcoholism: cell – molecular mechanisms. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine.* 2015; 13 (2): 56–66. [In Russian].

8. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 16-е изд. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.

Mashkovsky M.D. Medicines, 16th ed. Moscow: Novaya volna, 2012. 1216 p. [In Russian].

9. Меньшанов П.Н., Баннова А.В., Дыгало Н.Н. Токсические эффекты хлорида лития в раннем неонатальном периоде развития крыс. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2016; 160 (10): 460–463.

Men'shanov P.N., Bannova A.V., Dygalo N.N. Toxic effects of lithium chloride during early neonatal period of rat development. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 160 (4): 459–461. doi: 10.1007/s10517-016-3196-6.

10. Моргун А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. Изучение метаболического сопряжения и межклеточных взаимодействий на модели нейроваскулярной единицы *in vitro*. *Сиб. мед. обозрение.* 2015; 91 (1): 28–31.

Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Khilazheva E.D., Pozhilenkova E.A., Salmina A.B. The study of metabolic conjugation and cell-cell interactions in a model of a neurovascular unit *in vitro*. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review.* 2015; 91 (1): 28–31. [In Russian].

11. Остренко К.С., Галочкин В.А., Громова О.А., Расташанский В.В., Торшин И.Ю., Аскорбат анион – эффективный противострессовый лиганд нового поколения для лития. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2017; 2: 45–52.

Ostrenko K.S., Galochkin V.A., Gromova O.A., Rastashanskiy V.V., Torshin I.Yu. Ascorbate anion is an effective anti-stress ligand of a new generation for lithium. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2017; 2: 45–52. [In Russian].

12. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Скулачев М.В., Зоров Д.Б. Соли лития – простые, но магические (обзор). *Биохимия.* 2014; 79 (8): 932–943.

Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Zorova L.D., Pevzner I.B., Yankauskas S.S., Zorov S.D., Babenko V.A., Skulachev M.V., Zorov D.B. Lithium salts – simple, but magical (review). *Biokhimiya = Biochemistry (Moscow).* 2014; 79 (8): 740–749. [In Russian].

13. Попова Т.В., Рачковская Л.Н., Шкиль Н.Н., Лetyагин А.Ю., Толстикова Т.Г. Изучение антибактериальной активности нового серебросодержащего пористого комплекса. *Мед. и образ. в Сибири.* 2016. (Спецвыпуск). URL <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=2055> (accessed 1.30.18).

Popova T.V., Rachkovskaya L.N., Shkil' N.N., Letyagin A.Yu., Tolstikova T.G. Study of the antibacterial activity of a new silver-containing porous complex. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and Education in Siberia.* 2016. URL <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=2055> (accessed 1.30.18). [In Russian].

14. Пронин А.В., Громова О.А., Сардарян И.С., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В., Остренко К.С., Александрова О.П., Генрихс Е.Е., Хаспеков Л.Г. Адаптогенные и нейропротективные свойства аскорбата лития. *Журн. неврологии и психиатрии.* 2016; 116(12): 86–91. doi: 10.17116/jnevro201611612186-91.

Pronin A.V., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Torshin I.Yu., Stel'mashuk E.V., Ostrenko K.S., Aleksandrova O.P., Genrikhs E.E., Khaspekov L.G. Adaptogenic and neuroprotective effects of lithium ascorbate. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni Sergeya Sergeevicha Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016; 116 (12): 86–91. [In Russian]. doi: 10.17116/jnevro201611612186-91.

15. Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Протекторные свойства сорбентов, возможности применения в лимфологии. *В кн. Лимфология.* Новосибирск: Манускрипт, 2012: 1063–1094.

Rachkovskaya L.N., Bgatova N.P., Borodin Yu.I., Konenkov V.I. Protective properties of sorbents, the possibility of using in lymphology. *In: Lymphology.*

- Novosibirsk: Manuskript, 2012: 1063–1094. [In Russian].
16. Рачковская Л.Н., Лetyagin A.Ю., Бурми-
стров В.А., Королев М.А., Гельфонд Н.Е. Медицин-
ские сорбенты для практического здравоохранения.
Сиб. науч. мед. журн. 2015; 35 (2): 47–54.
 - Rachkovskaya L.N., Letyagin A.Yu., Burmist-
rov V.A., Korolev M.A., Gel'fond N.E. Medical
sorbents for practical health care. *Sibirskiy nauchnyy
meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical
Journal.* 2015; 35 (2): 47–54. [In Russian].
 17. Рачковская Л.Н., Штерцер Н.Н., Рачков-
ский Э.Э., Котлярова А.А., Хасин А.В. Термографи-
ческое исследование литийсодержащих сорбентов.
Завод. лаборатория. Диагност. материалов. 2015;
81 (10): 37–39.
 - Rachkovskaya L.N., Shtertser N.N., Rachkov-
skiy E.E., Kotlyarova A.A., Khasin A.V. Thermogra-
phic study of lithium-containing sorbents. *Zavodskaya
laboratoriya. Diagnostika materialov = Industrial
laboratory. Diagnostics of Materials.* 2015; 81 (10):
37–39. [In Russian].
 18. Силачев Д.Н., Плотников Е.Ю., Бабен-
ко В.А., Савченко Е.С., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б.,
Гуляев М.В., Пирогов Ю.А., Сухих Г.Т., Зоров Д.Б.
Защита клеток нейроваскулярной единицы хлори-
дом лития и вальпроатом натрия предотвращает
повреждение головного мозга при неонатальной
ишемии/гипоксии. *Бюл. эксперим. биологии и меди-
цины.* 2015; 160 (9): 295–301.
 - Silachev D.N., Plotnikov E.Yu., Babenko V.A.,
Savchenko E.S., Zorova L.D., Pevzner I.B., Gulya-
ev M.V., Pirogov Yu.A., Sukhikh G.T., Zorov D.B.
Protection of neurovascular unit cells with lithium
chloride and sodium valproate prevents brain damage in
neonatal ischemia/hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015;
160 (3): 313–318. doi: 10.1007/s10517-016-3159-y.
 19. Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н. Анксиогенный
и анксиолитический эффекты хлорида лития при
превентивном и лечебном способах введения самцам
мышей с повторным опытом агрессии. *Журн. высш.
нерв. деятельности.* 2014; 64 (6): 646–659.
 - Smagin D.A., Kudryavtseva N.N. Anxiogenic and
anxiolytic effects of lithium chloride with preventive
and therapeutic methods of administering to male
mice with repeated experience of aggression. *Zhurnal
vysshey nervnoy deyatel'nosti imeni akademika Ivana
Petrovicha Pavlova = I.P. Pavlov Journal of Higher
Nervous Activity.* 2014; 64 (6): 646–659. [In Russian].
 20. Agam G., Bersudsky Y., Berry G.T., Moe-
chars D., Lavi-Avnon Y., Belmaker R.H. Knockout
mice in understanding the mechanism of action of
lithium. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; (Pt. 5): 1121–1125.
doi: 10.1042/BST0371121.
 21. Brown K.M., Tracy D.K. Lithium: the phar-
macodynamic actions of the amazing ion. *Ther. Adv.
Psychopharmacol.* 2013; 3(3): 163–176. doi: 10.1177/
2045125312471963.
 22. Can A., Piantadosi S.C., Gould T.D. Differential
antidepressant-like response to lithium treatment be-
tween mouse strains: Effects of sex, maternal care,
and mixed genetic background. *Psychopharmacology
(Berl.).* 2013; 228 (3):411–418. doi: 10.1007/s00213-
013-3045-5.
 23. Chiu C.-T., Chuang D.-M. Molecular actions
and therapeutic potential of lithium in preclinical and
clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol. Ther.*
2010; 128 (2): 281–304. doi: 10.1016/j.pharmthera.
2010.07.006.
 24. Chuang D.-M. Neuroprotective and neurotrophic
actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to
treat neurodegenerative diseases? *Crit. Rev. Neurobiol.*
2004; 16 (1-2): 83–90.
 25. Cipriani A., Hawton K., Stockton S., Geddes J.R.
Lithium in the prevention of suicide in mood disorders:
updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.*
2013; 346: f3646. doi: 10.1136/bmj.f3646.
 26. Cole A.R. Glycogen synthase kinase 3 substrates
in mood disorders and schizophrenia. *FEBS J.* 2013;
280 (21): 5213–5227. doi: 10.1111/febs.12407.
 27. Comai S., Tau M., Gobbi G. The psychopharma-
cology of aggressive behavior: a translational approach:
part 1: neurobiology. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012;
32 (1): 83–94. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f8770.
 28. Dolara P. Occurrence, exposure, effects, recom-
mended intake and possible dietary use of selected trace
compounds (aluminium, bismuth, cobalt, gold, lithium,
nickel, silver). *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014; 65 (8): 911–
924. doi: 10.3109/09637486.2014.937801.
 29. Dudev T., Lim C. Competition between Li⁺
and Mg²⁺ in metalloproteins. Implications for lithium
therapy. *J. Am. Chem. Soc.* 2011; 133 (24): 9506–9515.
doi: 10.1021/ja201985s.
 30. Emanghoreishi M., Keshavarz M., Nekooei-
an A.A. Acute and chronic effects of lithium on BDNF
and GDNF mRNA and protein levels in rat primary
neuronal, astroglial and neuroastroglia cultures. *Iran J.
Basic Med. Sci.* 2015; 18 (3): 240–246.
 31. Forlenza O.V., De-Paula V.J.R., Diniz B.S.O.
Neuroprotective effects of lithium: implications for
the treatment of Alzheimer's disease and related
neurodegenerative disorders. *ACS Chem. Neurosci.*
2014; 5 (6): 443–450. doi: 10.1021/cn5000309.
 32. Freland L., Beaulieu J.-M. Inhibition of
GSK3 by lithium, from single molecules to signaling
networks. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 5: 14. doi:
10.3389/fnmol.2012.00014.
 33. Kerr F., Bjedov I., Sofola-Adesakin O. Mole-
cular mechanisms of lithium action: Switching the light
on multiple targets for dementia using animal models.
Front. Mol. Neurosci. 2018; 11: 297. doi: 10.3389/
fnmol.2018.00297.
 34. Korycka A., Robak T. The effect of lithium
on haematopoiesis of patients with acute myeloid
leukaemia. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.).* 1991;
39 (5-6): 501–509.

35. Lloyd L.C., Giaroli G., Taylor D., Tracy D.K. Bipolar depression: clinically missed, pharmacologically mismanaged. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2011; 1 (5): 153–162. doi: 10.1177/2045125311420752.
36. Malhi G.S., Bargh D.M., Kuiper S., Coulston C.M., Das P. Modeling bipolar disorder suicidality. *Bipolar Disord.* 2013; 15 (5): 559–574. doi: 10.1111/bdi.12093.
37. Müller-Oerlinghausen B., Lewitzk U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology.* 2010; 62 (1): 43–49. doi: 10.1159/000314309.
38. Oruch R., Elderbi M.A., Khattab H.A., Pryme I.F., Lund A. Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 740: 464–473. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.06.042.
39. Praharaj S.K. Metformin for lithium-induced weight gain: A case report. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2016; 14 (1): 101–103. doi: 10.9758/cpn.2016.14.1.101.
40. Sade Y., Kara N.Z., Toker L., Bersudsky Y., Einat H., Agam G. Beware of your mouse strain; differential effects of lithium on behavioral and neurochemical phenotypes in Harlan ICR mice bred in Israel or the USA. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014; 124: 36–39. doi: 10.1016/j.pbb.2014.05.007.
41. Saeidnia S., Abdollahi M. Concerns on the growing use of lithium: the pros and cons. *Iran. Red Crescent Med. J.* 2013; 15 (8): 629–632. doi: 10.5812/ircmj.13756.
42. Shafti S.S. Olanzapine vs. lithium in management of acute mania. *J. Affect. Disord.* 2010; 122 (3): 273–276. doi: 10.1016/j.jad.2009.08.013.
43. Toker L., Bersudsky Y., Plaschkes I., Chalifa-Caspi V., Berry G.T., Buccafusca R., Moechars D., Belmaker R.H., Agam G. Inositol-related gene knockouts mimic lithium's effect on mitochondrial function. *Neuropsychopharmacology.* 2014; 39 (2): 319–328. doi: 10.1038/npp.2013.194.
44. Valvassori S.S., Resende W.R., Lopes-Borges J., Mariot E., Dal-Pont G.C., Vitto M.F., Luz G., de Souza C.T., Quevedo J. Effects of mood stabilizers on oxidative stress-induced cell death signaling pathways in the brains of rats subjected to the ouabain-induced animal model of mania: Mood stabilizers exert protective effects against ouabain-induced activation of the cell death pathway. *J. Psychiatr. Res.* 2015; 65: 63–70. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.04.009.
45. Vestergaard P., Schou M. Does long-term lithium treatment induce diabetes mellitus? *Neuropsychobiology.* 1987; 17(3): 130–132. doi: 10.1159/000118351.
46. Voors A.W. Lithium in the drinking water and atherosclerotic heart death: Epidemiologic argument for protective effect. *Am. J. Epidemiol.* 1970; 92 (3): 164–171. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a121194.
47. Ye C., Greenberg M.L. Inositol synthesis regulates the activation of GSK-3 α in neuronal cells. *J. Neurochem.* 2015; 133 (2): 273–283. doi: 10.1111/jnc.12978.
48. Zhao L., Gong N., Liu M., Pan X., Sang S., Sun X., Yu Z., Fang Q., Zhao N., Fei G., Jin L., Zhong C., Xu T. Beneficial synergistic effects of microdose lithium with pyrroloquinoline quinone in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol. Aging.* 2014; 35 (12): 2736–2745. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.003.

Сведения об авторах:

Робинсон М.В., д.б.н., e-mail: mil777@ngs.ru

Котлярова А.А., к.б.н., ORCID: 0000-0003-1071-9724, e-mail: kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

Шурлыгина А.В., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3576-9456, e-mail: anna_v_s@mail.ru

Рачковская Л.Н., к.х.н., e-mail: noolit@niikel.ru

Летягин А.Ю., д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex

Information about authors:

Robinson M.V., doctor of biological sciences, e-mail: mil777@ngs.ru

Kotlyarova A.A., candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-1071-9724,
e-mail: kotlyarova.anastasiya@yandex.ru

Shurlygina A.V., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3576-9456,
e-mail: anna_v_s@mail.ru

Rachkovskaya L.N., candidate of chemical sciences, e-mail: noolit@niikel.ru

Letyagin A.Yu., doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083,
e-mail: letyagin-andrey@yandex