СТРЕСС-ПРОТЕКТИВНАЯ РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОЛЕЙ ЛИТИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Лиманова О.А., Федотова Л.Э.

Ивановская государственная медицинская академия

**Ключевые слова:** соли лития, модели стресса, стрессоустойчивость, окислительный стресс, нейропротективные эффекты лития, киназа гликогенсинтазы- 3 β.

**Резюме**: Систематический обзор научных исследований отражает современные данные о антистрессорных и нейропротективных свойствах неорганических и органических солей лития, исследуемых на различных моделях стресса у животных и при проведении клинических исследований с использования препаратов лития для повышения стрессоустойчивости и лечения отдаленных последствий стресса.

**Введение**

Стресс сопровождает человека на протяжении всей его жизни и изначально предназначен для адаптации к факторам внешней среды [1]. При утрате приспособительной функции из-за силы и длительности повреждающих факторов (различных стрессоров), стресс оказывает многочисленные негативные изменения в гомеостазе нашего организма. По мнению Ганса Селье, *«нас убивает не сам стресс, а наша реакция на него».* Автор выделил группу заболеваний (гипертоническую болезнь, язвенную болезнь желудка, шизофрению), названную им «заболеваниями адаптации» [2].

Хронический стресс способен приводить к отсроченным дезадаптивным последствиям, которые прежде всего влияют на центральную нервную систему, являясь пусковым механизмом нейродегенеративных и психических заболеваний [3]. Кроме того, дистресс неблагоприятно воздействуют на гормональную, иммунную, репродуктивную, кроветворную, антиоксидантную системы организма [3-5].

В связи с этим в нейрофармакологии открыта проблема лекарственных препаратов, направленных на стрессоустойчивость живых организмов. Наиболее перспективными являются препараты нового поколения на основе органических солей лития. В отличие от многочисленных синтетических транквилизаторов и седативных веществ, воздействующих на нейрорецепторы,  органические соли лития восстанавливают нейро-психическую деятельность за счет мультимодального протекторного действия [6]. Считается, что это наиболее физиологичный путь противодействия стрессу.

Обзор основан на обобщении опубликованных научных данных о нейропротекторных эффектах солей лития при патологических состояниях, связанных с хроническим стрессом на различных моделях его развития, включая доклинические и клинические исследования.

**Методология**

Статьи MEDLINE/PubMed (2007-2020), опубликованные на русском и английском языках, были идентифицированы с использованием следующих комбинаций ключевых слов: литий, модели стресса, нейропротекция, нейрогенез, нейродегенеративные расстройства, киназа гликогенсинтазы-3 (GSK-3), окислительный стресс.

В настоящее время стрессорный ответ рассматривается как аллостерический процесс (в основе которого лежит регуляция по принципу обратной связи [3]), модулирующий активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) и вегетативной нервной системы для защиты и адаптации организма к стрессу с помощью разнообразных приспособительных реакций как на системном, так и на клеточном уровне [7].

Известно, что головной мозг, играя ключевую роль в нервной регуляции, запускает ответную реакцию организма на стресс, процессы преодоления, адаптации и восстановления. Мозг определяет, что угрожает и, следовательно, что вызывает стресс у человека. Субъективное восприятие стресса в сочетании с индивидуальными (генетическими, биологическими, психологическими) различиями в поведении может приводить к развитию негативных психологических, соматических и поведенческих последствий стресса. Структуры мозга — гиппокамп, миндалина и области префронтальной коры обеспечивают системный нейроэндокринный ответ, который проявляется в изменении активности симпатической и эндокринной систем, тем самым регулируя физиологические и поведенческие стрессовые процессы. [7]. Эти изменения влияют на гомеостаз всего организма, в т. ч. гомеостаз нейронов. Медиаторы нейроэндокринного стрессового ответа (адренокортикотропный гормон, кортизол, норадреналин и др.), если они повышены многократно или хронически, оказывают прямое пагубное воздействие на мозг, нарушая метаболизм, пластичность и выживаемость нейронов. Хронический стресс негативно влияет также на клетки микроглии, особенно астроциты (клетки микроглии, обеспечивающие питание и физическую поддержку нейронам, выделяют нейромедиаторы аденозинтрифосфат (АТФ), гамма-аминомасляную кислоту, серин и др., т. е. напрямую участвуют в процессе передачи и обработки информации в нервной ткани). [4-7].
   В свою очередь, изменения нейропластичности могут повлиять на восприятие, адаптацию и устойчивость к стрессу [7, 8]. Изменения при стрессе оказывают влияние на мозг, делают его уязвимым. И уже сами структуры мозга, которые определяют ответные реакции, становятся мишенями для стресса, подвергаются дезадаптивному влиянию на кору, гиппокамп, гипоталамус, миндалину, а также на реакцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с последующим нарушением работы вегетативной и нейроэндокринной систем [3,4,7]. В итоге истощается адаптивный резерв и снижается стрессоустойчивость.

Дефицит лития способствует развитию хронического стресса. Сам литий является эссенциальным микроэлементом, необходимым для нормального функционирования нервной системы [9] . Последние научные данные о протекторной роли солей лития в условиях стресса различного генеза (ишемического, травматического, нейродегенеративного) следующие:

1. В настоящее время считается, что при активации стресс-реализирующих адрено- и кортизол-зависимых систем, механизм регуляции литием основных клеточных процессов зависит от ингибирования таких ключевых мишеней, как киназы гликогенсинтазы- 3 β (GSK-3β), а также связанных с ней цАМФ-, IP3, и Са2—зависимых сигнальных путейклеточного выживания и инозитолмонофосфатазы (IMPA) с инозил-фосфат-1-фосфатазой (IPP), участвующих в синтезе фосфатидилинозитол -1,4,5-трифосфата (IP3) - также важной сигнальной молекулы [28]. GSK-3 представляет собой серин/треонинкиназу, которая регулирует несколько клеточных процессов, таких как синтез гликогена, транскрипция генов, синаптическая пластичность, клеточный апоптоз, клеточная структура и ее устойчивость, а также циркадный цикл. [27].

Активация этого фермента функционально ингибирует CREB, β-катенин и другие факторы транскрипции, способствующие выживанию. Наоборот, предполагается, что его инактивация способствует выживанию нейронов и улучшает структурную стабильность клеток, непосредственно влияя на транскрипцию генов. [10,11].



Рис. 1 . Направленность действия киназы гликогенсинтазы-3β.

2. При ингибировании литием GSK-3 происходит регуляция/стабилизация несколько нейротрансмиттерных систем, относящихся к стресс-лимитирующим, включая серотонинергическую, холинергическую, ГАМК-ергическую и стресс-реализирующих систем (дофаминергической, глутаматергической) [12] .

Доказано, что ионы лития воздействуют на гомеостаз дофамина. Литий способен блокировать проведение сигнала от D2-дофаминовых рецепторов через ингибирование формирования белкового комплекса Akt/β-appectin-2/PP2A, необходимого для активации GSK-3 [13].

Ионы лития модулируют активность рецепторов серотонина [14]. Они также влияют на метаболизм и повышают активность рецепторов ацетилхолина [15]. Ионы лития ингибируют связывание энкефалинов опиатными рецепторами головного мозга и регулируют уровни энкефалинов в гипофизе [16]. Соли лития модулирует экспрессию гена кортикотропин-рилизинг фактора, что, в свою очередь, может оказывать воздействие на метаболизм катехоламиновых гормонов [17].

3. Литий защищает нейроны от глутаматной эксайтотоксичности в первичных культурах нейронов мозжечка, коры больших полушарий мозга и гиппокампа крыс [18, 19].

**4.** Подавление процессов окислительного стресса литием и снижение чувствительности клетки к действию активных форм кислорода было обнаружено in vivo в ряде экспериментальных моделях. Литий увеличивает экспрессию антиоксидантных ферментов таких, как каталаза, гемо-оксигеназа-14. Восстанавливает уровни глутатиона и глутатион-s-трансферазы [20, 21]. Одним из ключевых **м**еханизмов антиоксидантного эффекта лития также является стимуляция экспрессии транскрипционного фактора Nrf2, запускающий транскрипцию ряда генов, содержащих так называемые ARE (Antioxydant Response Element, фрагмент антиоксидантного ответа) для предотвращения гиперактивации окислительных процессов [20, 21]. Перспективным направлением является использование органических солей лития (например, препарат Нормотим), в котором содержит аскорбат, потенциирует данный эффект иона лития.

5. Хроническое ингибирование GSK-3 может опосредовать нейропротекторные эффекты лития путем стимуляции экспрессии генов и белков антиапоптотических факторов (например, CREB, энхансера ядерного фактора каппа-легкой цепи активированных В-клеток [NF-κB], Bcl-2, BDNF, β-катенин)) [23].  В частности, доклинические исследования мозга крыс и нейронов человека показали, что хроническое введение лития индуцирует нейропротекторные и нейротрофические белки, такие как Bcl-2 и BDNF. [23, 24, 25]. Bcl-2 не только является основным антиапоптотическим белком, но также стимулирует регенерацию аксонов после повреждения [25]. Предполагается, что активация Bcl-2 литием объясняет расширение нейропиля, проявляющееся в увеличении объема серого вещества в головном мозге человека[26]. BDNF является нейротрофином, играющим критическую роль в развитии коры, синаптической пластичности, дифференцировке нейронов и выживании [26]. Было показано, что он участвует в патофизиологии психических расстройств, при этом сообщалось о снижении периферических уровней у пациентов с хроническим посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [20, 21].  В доклинических исследованиях in vivo и in vitro было также показано, что литий увеличивает экспрессию других нейротрофинов, участвующих в выживании и пластичности нейронов, таких как фактор роста нервов, нейротрофический фактор, полученный из линии глиальных клеток, и эндотелиальный фактор сосудов, фактор роста VEGF. [30].

7. Некоторые данные показывают, что литий вызывает нейротрофические эффекты, влияющие на передачу сигнала, опосредованную циклическим аденозинмонофосфатом. Это действие в основном проявляется повышением базальной активности аденилатциклазы, а также снижением рецептор-стимулированных ответов, как показано как в доклинических, так и в клинических исследованиях.  Физиологические эффекты циклического аденозинмонофосфата в первую очередь опосредованы активацией протеинкиназы А, одной из основных мишеней которой в центральной нервной системе является CREB, фактор транскрипции, играющий главную роль в обеспечении адаптивных ответов при глутаматергических рецепторах, а также в нейропротекторных эффектах нейротрофинов и в долговременной нейропластичности. [26, 27].

8. Терапевтические концентрации лития за счет ингибирования GSK-3 значительно снижают уровни нерастворимого тау-белка. [29].  Кроме того, было продемонстрировано, что они блокируют продукцию бета-амилоидных пептидов про болезни Альцгеймера [29]. Блокирование данного белка приводит к повышенной экспрессии шаперонов (важные нейропротективные факторы) и ингибированию проапоптотического фермента каспазы-3 [29].

9. GSK-3 может регулировать когнитивные функции, влияя на компоненты синаптической пластичности, такие как долговременная депрессия (LTD) и долговременная потенциация (LTP), участвующие в регуляции обучения и памяти [30].

В проведенном клиническом исследовании Ивановской государственной медицинской академии (2017) препарата аскорбата лития (Нормотим) на 60 добровольцах исследовалось состояние различных видов памяти с помощью нейропсихологической методики с использованием программы ДИАКОР. Оказалось, что курсовой прием аскорбата лития на 30 день приема в основном улучшал параметры зрительной и двигательной памяти, в меньшей степени слуховой. Улучшение параметров памяти соотносилось с оптимизацией работы задних и передних структур левого полушария, а также межполушарного взаимодействия.

10. GSK-3 является ключевым регулятором баланса между про- и противовоспалительной продукцией цитокинов как в периферической, так и в центральной нервной системе и влияет на пролиферацию, дифференцировку и выживание Т-клеток, так что ее ингибирование определяет противовоспалительные эффекты [30].

11. Недавние данные свидетельствуют о том, что лечение литием увеличивает частоту дыхания митохондрий, снижает окислительный стресс, защищает ДНК от повреждения в результате окислительного стресса и модулирует приток кальция в митохондрии.  Кроме того, было показано, что литий влияет на окислительный стресс у здоровых людей, повышая антиоксидантные и снижая прооксидантные маркеры. Оксид азота (NO) является одним из наиболее важных внутриклеточных вторичных мессенджеров, активируемых состоянием окислительного стресса. Активация NMDAR может увеличить активацию NO-синтазы, фермента, ответственного за продукцию NO, и недавно было предложено, чтобы лечение литием регулировало этот молекулярный механизм.

12. Цитопротекторный эффект солей лития был обнаружен не только для нервной ткани, но и для клеток сердца, почек и печени в экспериментах по искусственной ишемии/реперфузии данных органов. Считается, что в основе этого явления лежат стабилизация митохондрий и предотвращение открытия митохондриальных пор повышенной проницаемости (mРТР) [30].

**13.** Соли лития способны усиливать аутофагию при многих нейродегенаративны заболеваниях путем удаления токсичных белковых агрегатов и улучшении состояния митохондрий с помощью митофагии[31]. Помимо содействия выживанию нейронов после повреждения, литий способствует нейрогенезу гиппокампа.  По сравнению с ранее существовавшими зрелыми зубчатыми гранулярными клетками новорождённые нейроны демонстрируют специфические электрофизиологические особенности (т.е. повышенную внутреннюю возбудимость, повышенную синаптическую пластичность, пониженную чувствительность к ГАМКергическому торможению и более низкий порог индукции LTP), которые, как было показано, необходимы для функции гиппокампа в DG, область, в первую очередь связанная с когнитивными процессами.  Несколько доклинических исследований показали, что литий стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников нейронов, а также их созревание и функционирование [30].

14. Перспективны исследования по изучению хронотропных свойств лития за счет прямого вмешательства в функцию генных часов основного ритмообразуюшего механизма головного мозга – ядер супрахиазматических ядер гипоталамуса, ингибированием киназы гликогенсинтазы -3, вызывающей дизритмию и возможного влияния лития на выработку эпифизарного гормона мелатонина в силу наличия у последнего ритмстабилизирующих, психотропных и антиоксидантных свойств [31, 32].

**Заключение**

 Таким образом, в настоящее время имеются доказательства экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о том, что адаптогенные и нейропротекторные свойства лития проявляются через несколько взаимодополняющих механизмов, ведущих к повышению жизнеспособности/функции нейронов, усилению нейрогенеза, поддержанию нарушенному при стрессе гомеостазу. Результаты, представленные в настоящем обзоре, обеспечивают перспективную поддержку нейропротекторных эффектов солей лития, предполагая их применение для повышения стрессоустойчивости и лечения стресс-индуцированных патологических заболеваний.

**Литература:**

1. Селье Г. Стресс без дистресса, Москва, Прогресс, 1979, 123 С.
2. *Selye H. What is stress? // Metabolism. 1956; 5: 525–530.*
3. McEwen B.S., Gianaros P.J. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. Ann N Y Acad Sci. 2010;1186:190–222.
4. Lucini D., Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist’s point of view. Eur J Intern Med. 2012;23(4):295–301.
5. Duckworth A.L., Kim B., Tsukayama E. Life stress impairs selfcontrol in early adolescence. Front. Psychol. 2012;3:608.
6. Инструкция по препарату Нормотим.
7. McEwen B. S. Protection and damage from acute and chronic stress: Allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders // Ann N Y Acad Sci. 2007; 1032: 1–7.
8. Mravec B., Horvathova L., Padova A. Brain Under Stress and Alzheimer’s Disease. Cell Mol Neurobiol. 2018;38(1):73–849.
9. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. М: ГЭОТАР-медиа 2006;304.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 10. | 10. | Чуанг Д.М., Ван З., Чиу КТ. GSK-3 как мишень для индуцированной литием нейропротекции против эксайтотоксичности в культурах нейронов и животных моделях ишемического инсульта. *Фронт Мол Невроски* . 2011;4:15. |
|  | 11. |  Граймс, Калифорния, Джоуп, Р.С. Многогранная роль киназы гликогенсинтазы 3β в клеточной передаче сигналов. *Прог Нейробиол* . 2001;65(4):391–426. |

12. Лосенков И.С., Плотников Е.В., Епимахова Е.В., Бохан Н.А. Литий в психофармакологии аффективных расстройств и механизмы его эффектов на клеточную физиологию. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Том 120. №11. 2020. С.108-111.

13. Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration to unanesthetized rats attenuates brain dopamine D2-like receptor-initiated signaling via arachidonic acid. Neuropsychopharmacol 2005;30(6):1064-1075.

14. Castro L, Athanazio R, Barbetta M, Ramos AC, Angelo AL, Campos I, Varjao B, Ferreira H, Fregoneze J, de Castro e Silva E. Central 5-HT2B/2C and 5-HT3 receptor stimulation decreases salt intake in sodium-depleted rats. Brain Res. 2003;981(1-2):151-159

1. Hillert MH, Imran I, Zimmermann M, Lau H, Weinfurter S, Klein J. Dynamics of hippocampal acetylcholine release during lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats. J Neurochem. 2014;131(1):42-52 doi.
2. Stengaard-Pedersen K, Schou M. In vitro and in vivo inhibition by lithium of enkephalin binding to opiate receptors in rat brain. Neuropharmacology. 1982;21(8):817-823.
3. Gilmor ML, Skelton KH, Nemeroff CB, Owens MJ. The effects of chronic treatment with the mood stabilizers valproic acid and lithium on corticotropin-releasing factor neuronal systems. J Pharmacol Exp Ther. 2003;305(2):434-9 Epub 2003 Jan.
4. (Hashimoto R, et al., 2002; Nonaka S, et al., 1998; Chuang DM, et al., 2006).
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Остренко К.С., Пронин А.В., Стельмащук Е.В., Хаспеков Л.Г. Аскорбат лития улучшает адаптацию к стрессу на моделях in vitro и in vivo. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(3):13-20.
6. Khan A., Jamwal S., Bijjem K. R. V., Prakash A., Kumar P. (2015). Neuroprotective effect of hemeoxygenase-1/glycogen synthase kinase-3β modulators in 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats. Neuroscience 287, 66–77. 10.1016/j.neuroscience.2014.12.018)
7. Baxter P. S., Hardingham G. E. (2016). Adaptive regulation of the brain’s antioxidant defences by neurons and astrocytes. Free Radic. Biol. Med. 100, 147–152. 10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.027)

|  |
| --- |
| 1. Шазо Г., Гоголева И.В., Громова О.А., Уллибиев Н.М.Нейробиология лития. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.Выпуск 22. 2008. С.49-55.
2. Хашимото Р., Такей Н., Симадзу К., Крист Л., Лу Б., Чуанг Д.М. Литий индуцирует нейротрофический фактор головного мозга и активирует TrkB в нейронах коры головного мозга грызунов: важный шаг для нейропротекции против эксайтотоксичности глутамата. *Нейрофармакология* . 2002;43(7):1173–1179.
 |
| 1. Хашимото Р., Хаф С., Наказава Т., Ямамото Т., Чуанг Д.М. Защита литием от эксайтотоксичности глутамата в нейронах коры головного мозга крыс: участие в ингибировании рецептора NMDA, возможно, за счет снижения фосфорилирования тирозина NR2B. *Дж Нейрохим* . 2002;80(4):589–597.
 |
| 1. Джоуп РС. Литий и GSK-3: один ингибитор, два ингибирующих действия, множественные результаты. *Тенденции биохимических наук* . 2003;24(9):441–443.
 |
| 1. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Литий активирует цитопротекторный белок Bcl-2 в ЦНС in vivo: роль нейротрофических и нейропротекторных эффектов при маниакально-депрессивном расстройстве. *Дж. Клин Психиатрия* . 2000; 61 (Приложение 9): S82–S96.
 |
| 1. Патель С., Йенуш Л., Родригес П.Л., Серрано Р., Бланделл Т.Л. Кристаллическая структура фермента, проявляющего активность как инозитол-полифосфат-1-фосфатазы, так и 3'-фосфоаденозин-5'-фосфатфосфатазы: новая цель терапии литием. *Джей Мол Био* . 2002;315(4):677–685.
 |
| 1. Лян М.Х., Чуанг Д.М. Регуляция и функция изоформ киназы-3 гликогенсинтазы в выживании нейронов. *Дж. Биол. Хим* . 2007;282(6):3904–3917.
2. Мюйллаерт Д., Кремер А., Яворски Т. и соавт. Киназа гликогенсинтазы-3b, или связь между амилоидной и тау-патологией? *Гены Мозг Поведение* . 2008; 7 (Приложение 1): S7–S66.
3. [Делл'Оссо Л](https://www.dovepress.com/author_profile.php?id=233314) , [Дель Гранде С](https://www.dovepress.com/author_profile.php?id=633219) , [Гези С](https://www.dovepress.com/author_profile.php?id=525555) , [Кармасси С](https://www.dovepress.com/author_profile.php?id=236234) , [Мусетти Л.](https://www.dovepress.com/author_profile.php?id=633220) Новый взгляд на старый препарат: нейропротекторные эффекты и терапевтические возможности солей лития. (31.Motoi Y., Shimada K., 31.Ishiguro K., Hattori N. (2014). Lithium and autophagy. ACS Chem. Neurosci.5, 434–442. 10.1021/cn500056)
4. Арушунян Э.Б.Уникальный мелатонин./ Арушунян Э.Б. – Ставрополь. 2007.- 360 c.
5. Хронофармакология препаратов лития. Арушунян Э.Б Медицинский вестник северного кавказа. -2017. Т.12, №2., С.240-243.
 |