

Медико-биологические и потенциальные терапевтические аспекты использования препарата лития карбоната

Юлия Андреевна Сорокина¹, Анна Алексеевна Мосина¹, Юлия Михайловна Пахомова¹, Андрей Владимирович Занозин²

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

²ГБУЗ «Наркологическая больница», Нижний Новгород, Россия

Автор для корреспонденции: Юлия Андреевна Сорокина, zwx@inbox.ru

Резюме

Обоснование: соль карбоната лития используется в психиатрии при состояниях возбуждения, для предотвращения рецидивов маниакальных и депрессивных эпизодов, а также для лечения агрессивного поведения. Фармакологические характеристики карбоната лития изучены не полностью. В последнее время наблюдается повышение интереса к более широкому использованию препарата, например при терапии нейродегенеративных заболеваний и даже при вирусных инфекциях. **Цель:** представить обзор наиболее ранних современных зарубежных исследований, освещающих медико-биологические и потенциальные терапевтические аспекты использования препарата карбоната лития не по традиционным показаниям. **Материал и методы:** по ключевым словам «карбонат лития, нейропротекция, токсичность, болезнь Альцгеймера, коронавирусная инфекция» проводился поиск научных публикаций в базах данных MEDLINE, PubMed, Scopus за период с 1970 по 2021 г. **Заключение:** по данным анализированных работ, карбонат лития может оказывать значительный эффект на патогенез болезни Альцгеймера, что может стать перспективным в разработке терапии этого до сих пор неизлечимого заболевания. Важно также отметить противовирусные эффекты карбоната лития. В исследованиях показано, что он способен смягчать иммунно-воспалительную активацию, наблюдаемую во время эпизодов биполярного расстройства, включая нормализацию уровней цитокинов. Наиболее интересным является прямое воздействие лития карбоната на некоторых членов семейства коронавирусов, что особенно важно в связи с актуальными проблемами, связанными с вирусом SARS-CoV-2, принявшими масштабы всемирного кризиса общественного здравоохранения.

Ключевые слова: нормотимики, карбонат лития, нейропротекция, токсичность, болезнь Альцгеймера, коронавирусная инфекция

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Мосина А.А., Пахомова Ю.М., Занозин А.В. Медико-биологические и потенциальные терапевтические аспекты использования препарата лития карбоната. *Психиатрия*. 2022;20(2):109–116. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-109-116>

RESEARCH

UDC 615.9:615.214.2:615.017

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-109-116>

Biomedical and Potential Therapeutic Aspects of Lithium Carbonate Use

Yulia A. Sorokina¹, Anna A. Mosina¹, Yulia M. Pakhomova¹, Andrey V. Zanozin²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

²State Medical Institution "Narcological Hospital", Nizhny Novgorod, Russia

Corresponding author: Yulia A. Sorokina, zwx@inbox.ru

Summary

Background: lithium carbonate salts are used in psychiatry for agitated states reduction and, above all, to prevent recurring manic and depressive episodes, as well as for the treatment of aggressive behavior. The pharmacological characteristics of lithium carbonate have not been fully studied. Recently, there has been an increasing interest in the wider use of Lithium carbonate, in particular, in the treatment of neurodegenerative diseases, and even in viral infections. **Objective:** to present an overview of the earliest and late foreign studies covering the biomedical and potential therapeutic aspects of lithium off-label use as follows for Alzheimer's disease and viral infections. **Material and methods:** the keywords "lithium carbonate, neuroprotection, toxicity, Alzheimer's disease, coronavirus infection" were used to search for scientific publications in the databases MEDLINE, PubMed, Scopus for the period 1970–2021. **Conclusions:** lithium carbonate can have significant effects on pathogenesis of Alzheimer's disease, which may be a good prospect in the treatment of this currently incurable disorder. It is also important to note the antiviral properties of lithium carbonate. Lithium carbonate is able to mitigate the immune-inflammatory activation observed during episodes of bipolar disorder, including the normalization of cytokine levels. It is also important to note the

antiviral capabilities of lithium carbonate. The most interesting is the direct impact of lithium carbonate on some members of the coronavirus family, which is especially important in connection with the real problems a global public health crisis associated with the SARS-CoV-2 virus.

Keywords: normotimics, lithium carbonate, neuroprotection, toxicity, Alzheimer's disease, coronavirus infection

For citation: Sorokina Yu.A., Mosina A.A., Pakhomova Yu.M., Zanozin A.V. Biomedical and Potential Therapeutic Aspects of Lithium Carbonate Use. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(2):109–116. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-109-116>

ВВЕДЕНИЕ

Карбонат лития — психотропный лекарственный препарат, который относится к нормотимикам. Датой его открытия считают 1949 г. До сих пор он применяется в психиатрии для лечения и профилактики аффективных расстройств. Роль карбоната лития признана, препарат способен стабилизировать состояние пациента в маниакальные периоды быстрее и эффективнее остальных лекарственных средств [1]. В комплексной терапии карбонат лития успешно дополняет другие препараты с учетом устранения литием их побочных действий, а также благодаря усилению фармакологических эффектов [1]. Карбонат лития в качестве стабилизирующего настроения агента с самого начала используется в лечении острых маниакальных или гипоманиакальных расстройств, а с 70-х гг. XX в. применяется для профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства. Будучи солью лития и угольной кислоты, карбонат лития имеет узкое терапевтическое окно и поэтому требует особого лекарственного контроля. Несмотря на то что карбонат лития широко применяется в клинической практике уже более 60 лет, механизм его действия не совсем ясен, поскольку препарат воздействует на целый ряд нейротрансмиттерных систем. При рассмотрении влияния карбоната лития на синаптическую функцию следует отметить, что он модулирует процессы, которые опосредованы рецептором нейротрансмиттера. Карбонат лития изменяет синтез и обмен некоторых нейротрансмиттеров, особенно дофамина, глутамата и ГАМК [2]. Немаловажен тот факт, что карбонат лития снижает активность щитовидной железы, изменяет концентрацию электролитов в сыворотке (в частности, кальция, магния), что может привести к неблагоприятным последствиям [3].

Фармакокинетические свойства карбоната лития изучены довольно подробно. Биодоступность карбоната лития при приеме внутрь составляет от 80 до 100%. Он всасывается в основном через желудок и выводится с мочой. Как правило, одновременный прием пищи увеличивает всасывание препарата. Движение ионов лития через гематоэнцефалический барьер происходит медленно, и относительно небольшое количество циркулирующего лития достигает мозга. Уровень лития, проникающего через гематоэнцефалический барьер, прямо пропорционален уровню лития в плазме. Однако при длительном лечении в мозге происходит накопление лития, а измерение его уровня в плазме плохо отражает фактическую концентрацию лития

в мозге с течением времени. Объем распределения препарата составляет от 0,7 до 1,0 л/кг, а связывание с белками сыворотки считается незначительным при терапевтических концентрациях. Карбонат лития не подвергается метаболизму в печени и выводится почти исключительно почками в виде свободных ионов. Конечный период полувыведения составляет от 14 до 30 часов. У лиц с нормальной функцией почек, как правило, конечный период полувыведения увеличивается при продолжительной терапии. Общий клиренс карбоната лития составляет $25,0 \pm 9,5$ мл/мин. При проведении терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) было выяснено, что терапевтический диапазон карбоната лития составляет 0,5–1,2 мМ/л (4–8 мкг/мл), а опасный уровень — 1,5 мМ/л (10 мкг/мл) [4]. Существует целый ряд клинически значимых лекарственных взаимодействий с карбонатом лития. Наиболее важными являются те, что увеличивают задержку препарата в организме и приводят к токсичности лития (тиазидные и петлевые диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) [5]. Токсичность карбоната лития не является редкостью из-за его узкого терапевтического окна [1]. Клинические проявления токсичности препарата включают в себя почечную и неврологическую дисфункции, желудочно-кишечные расстройства, сердечные и эндокринные нарушения.

Карбонат лития может вызывать нефрогенный несахарный диабет [6–9]. Также препарат часто вызывает желудочно-кишечные расстройства (боли, дискомфорт и диарею). Перечисленные побочные эффекты лития обычно преходящие и незначительно выраженные [10]. Токсический уровень карбоната лития может вызывать сердечно-сосудистые эффекты, начиная от относительно доброкачественных изменений зубцов ST–T на ЭКГ до фатальных аритмий [11]. В качестве потенциального побочного эффекта отмечены гиперпаратиреозидизм [12] и гипотиреоз [13]. Побочные эффекты наиболее выражены у пожилых пациентов ввиду значительного изменения фармакокинетики препарата в позднем возрасте [14].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛИТИЯ КАРБОНАТА. ОСТРАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ЛИТИЕМ

Развитие побочных эффектов, а в более тяжелых случаях острой интоксикации при приеме карбоната лития до сих пор остается актуальной проблемой терапии. Чаще всего это происходит, когда пациент

нарушает режим приема препарата или же самостоятельно повышает себе дозировку, не зная или не принимая во внимание дальнейшие последствия. Именно поэтому перед назначением карбоната лития врач подробно информирует пациента о правилах приема препарата, назначает оптимальную дозировку, учитывая все данные пациента. Врач непременно предупреждает о том, что произойдет, если пациент не будет соблюдать рекомендации или же самостоятельно повысит дозировку. Это необходимо делать, чтобы предостеречь пациента от нежелательных реакций при приеме карбоната лития. Внимание пациента следует обратить на ранние побочные реакции, такие как тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, боли в животе, металлический привкус во рту, головная боль, головокружение, слабость, повышенная утомляемость, тремор, жажда и полиурия.

Отдельно следует отметить нейротоксичность как один из самых тяжелых побочных эффектов карбоната лития. Обычно она обнаруживается клинически и подтверждается при уровне лития в крови выше 1,0 ммоль/л, проявляется мышечной слабостью, сонливостью, атаксией, сильным тремором, подергиванием мышц, дезориентацией и судорогами [15–18].

Острая интоксикация карбонатом лития развивается при концентрации выше 3,0 ммоль/л. Основными причинами острой интоксикации являются передозировка [19–22] и гипонатриемия [23], что может быть спровоцировано дегидратацией (из-за острых кишечных инфекций, физических нагрузок, повышенного потоотделения), диетой (ограничение приема соли), применением диуретиков и слабительных.

НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ ЛИТИЯ

Клинические исследования подчеркивают важность наблюдения за ранними признаками токсичности, даже если концентрация карбоната лития в крови находится в терапевтическом диапазоне. Несмотря на то что карбонат лития используется в течение многих десятилетий, до сих пор нет ясности в отношении механизма его действия в головном мозге. Существуют три основные гипотезы — воздействие карбоната лития на цАМФ, истощение инозитола и ингибирование протеинкиназ, включая киназу гликогенсинтазы, с последующей активацией секретируемых гликопротеинов [24]. В общепатологическом смысле карбонат лития уменьшает нейротрансмиссию возбуждения (через дофамин и глутамат) и усиливает тормозную нейротрансмиссию (через гамма-аминомасляную кислоту). Но при рассмотрении молекулярного уровня взаимодействия лития с клеткой обнаруживаются разнообразные пути метаболизма, которые дополнительно модулируют нейротрансмиссию и могут в конечном итоге стать основой нейропротективного эффекта [25]. Обнаружено, что карбонат лития влияет на эффекты аденилциклазы

и фосфоинозитидов, увеличивает продукцию защитных белков, таких как нейротрофический фактор головного мозга. Помимо этого, препарат изменяет фосфорилирование некоторых белков цитоскелета и способствует изменению транскрипции определенных генов, в том числе при амфетаминовой и опиатной интоксикации [26–32].

БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ЛИТИЙ

Нейродегенеративные заболевания характеризуются постепенной анатомической и физиологической аберрацией нейрональных систем. Нейродегенерация связана с гибелью нейронов в центральной нервной системе. Болезнь Альцгеймера фенотипически характеризуется потерей памяти и прогрессирующим снижением когнитивных функций, в качестве патоморфологических признаков — наличием сенильных бляшек. Гистопатологические признаки болезни Альцгеймера представляют собой отложение амилоидных бляшек и образование нейрофибриллярных клубков [33–37]. В настоящее время существует шесть одобренных лекарств, использующихся в клинической практике. Предполагается, что эти препараты временно замедляют прогрессирование заболевания [38–40]. Мишенью фармакотерапии также считают микрофлору кишечника, которая может способствовать эндогенной интоксикации бактериальными токсинами из-за повышенной проницаемости гистогематических барьеров [41].

Утвержденные стандарты терапии основаны на двух стратегиях: использовании свойств симптоматических ингибиторов холинэстеразы и неконкурентного антагониста рецепторов NMDA — мемантина, показанных для лечения умеренной и тяжелой степени деменции. Признается эффективность сочетанной терапии, включающей также антиоксиданты и противовоспалительные средства. Все эти препараты можно отнести к паллиативным. При патогенетической иммунотерапии антителами против амилоида Аβ и фибриллярных клубков наблюдаются частые и нередко очень выраженные побочные эффекты [42–46].

Все вышесказанное аргументирует непреходящую актуальность поиска новых лекарственных препаратов и методов терапии при болезни Альцгеймера. В этом смысле внимание исследователей обращено на карбонат лития, препарат центрального действия, обладающий нейропротективными свойствами, что обосновывает его использование в дальнейшем для лечения болезни Альцгеймера.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛИТИЯ

Многочисленные исследования последних десятилетий показали, что нейробиологические преимущества карбоната лития не ограничиваются стабилизацией настроения. Нейрозащитные функции препарата основаны на его участии в механизмах нейронального

гомеостаза. В частности, исследования на экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* показали, что карбонат лития как нейропротекторный агент препятствует апоптозу клеток [47, 48], модулируя окислительный стресс [49]. Карбонат лития также демонстрирует общие нейропротекторные эффекты, в том числе против эксайтотоксических поражений, а также защиту от индуцированной β -амилоидом гибели клеток. По данным магнитно-резонансной спектроскопии карбонат лития повышает уровень N-ацетиласпартата (показатель жизнеспособности нейронов) в мозге человека во время лечения, что сопровождается увеличением объема серого вещества [50].

Наиболее значимым нейропротекторным свойством лития карбоната является ингибирование двух ключевых ферментов — киназы гликогенсинтазы (GSK) 3β и инозитолмонофосфатазы [51–53].

Несколько исследований подтверждают вышесказанное об особых фармакологических эффектах карбоната лития, имеющих значение для лечения болезни Альцгеймера.

В первом клиническом исследовании ученые выяснили, что у тех пожилых пациентов, которые страдали биполярным расстройством и длительно принимали препарат карбоната лития, не развивалась болезнь Альцгеймера. Этот вывод был сделан на основе анализа клинических данных этих пациентов [54].

Препарат карбоната лития уже достаточно давно существует на фармацевтическом рынке, поэтому о его побочных эффектах известно широко. В первую очередь речь идет о пожилых пациентах, когда врачи проявляют особую осторожность. Именно поэтому учеными было проведено целенаправленное исследование безопасности применения карбоната лития у пожилых пациентов. Результаты показали, что при применении препарата в адекватных терапевтических дозировках уровень побочных эффектов был минимальным. Если же побочные эффекты проявлялись, то это выражалось почти исключительно в диспепсических расстройствах [54].

Подобное исследование проводилось учеными в период с 2007 по 2011 г. [55]. Оценивались безопасность и эффективность препарата карбоната лития. Авторы сделали вывод о том, что как при малых, так и при средних терапевтических дозировках карбонат лития эффективен и безопасен для применения лицами, страдающими болезнью Альцгеймера.

Другое исследование касалось изучения биомаркеров болезни Альцгеймера. Известно, что причиной развития болезни Альцгеймера является не только образование амилоидных бляшек, но и увеличение содержания фосфорилированного тау-белка. В ходе исследования было установлено, что после применения препарата карбоната лития как ингибитора фермента киназы гликогенсинтазы уровень фосфорилированного тау-белка был снижен. Это было установлено и с помощью ликворных биомаркеров, которые в настоящее время наиболее достоверно отражают эффективность

лекарственных средств при болезни Альцгеймера. Учеными был также сделан вывод, что совместное применение карбоната лития с вальпроевой кислотой усиливает действие самого лития, а значит, может повысить и его эффективность [56].

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ЛИТИЙ

Глобальная пандемия, вызванная вирусом с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2), обычно называемым COVID-19, приняла масштабы всемирного кризиса общественного здравоохранения [57]. На сегодняшний день во всем мире зарегистрировано более 3,5 млн случаев COVID-19 и более 250 тыс. смертей, связанных с ним. Был обнаружен механизм проникновения вируса в клетку хозяина с использованием ангиотензинпревращающего фермента в качестве рецептора [58] и зависимой от фермента трансмембранной сериновой протеазы. Эти молекулярные мишени могут иметь терапевтическое значение на начальной стадии инфекции. Документально подтверждено, что карбонат лития уменьшает иммунно-воспалительную активацию, наблюдаемую во время эпизодов цитокинового шторма, включая нормализацию уровней цитокинов [59–64]. Кроме того, как показывают исследования, карбонат лития способен оказывать прямое противовирусное действие. За последнее десятилетие в ряде исследований доказывалось прямое воздействие препарата на некоторых представителей семейства коронавирусов [65–68]. Таким образом, есть вероятность того, что карбонат лития может обладать значительной активностью *in vivo* против РНК-вирусов. В недавних работах показано, что препарат обладает активностью, по крайней мере *in vitro*, против нескольких коронавирусов, включая патогены желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей [69–71].

Предполагается, что механизм противовирусного действия карбоната лития включает в себя ингибирование РНК-полимераз [63–64]. Этот эффект, по-видимому, осуществляется за счет ингибирования литием фермента гликогенсинтазы киназы 3β (GSK- 3β), который ингибирует фосфорилирование кофакторов, необходимых для работы вирусной РНК-полимеразы [68]. С точки зрения иммунной модуляции, карбонат лития оказывает ингибирующее действие на транскрипционный фактор NF- κ B — универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, который играет ключевую роль в инициации «цитокинового шторма», вызванного инфекцией SARS-CoV-2. Литий также снижает уровень фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF- α) и интерлейкина-6, которые являются важными участниками воспаления [58]. Кроме того, литий ингибирует процесс, с помощью которого интерлейкин-6 активирует фактор транскрипции STAT-3 (STAT3 — сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT, который

у человека кодируется геном STAT3), что потенциально может прервать воспалительный каскад [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор научных публикаций свидетельствует о том, что фармакологические свойства карбоната лития заслуживают дальнейшего разностороннего изучения. К настоящему времени исследователями рассмотрены нейротропные характеристики препарата, а также возможное противовирусное действие карбоната лития в отношении вируса SARS-CoV-2. Следует отметить, что нейротрофические и нейротропные эффекты карбоната лития наиболее значимы при модуляции гомеостатических механизмов, таких как воспаление, митохондриальная функция, окислительный стресс, аутофагия и апоптоз. Наибольшую озабоченность по-прежнему вызывают узкая терапевтическая зона препарата и трудоемкий процесс контроля эффективного уровня лития в крови. Также особое внимание уделяется большой вероятности развития побочных эффектов у пожилых пациентов, которые составляют основную группу риска развития болезни Альцгеймера.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/ REFERENCES

1. Нуллер ЮЛ, Михаленко ИН. Аффективные психозы. Л.: Медицина: Ленингр. отд-ние. 1988:264 с. Nuller JuL, Mihalenko IN. Affektivnye psihozy. L.: Medicina: Leningr. otd-nie. 1988:264 p. (In Russ.).
2. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs*. 2013;27(2):135–153. doi: [10.1007/s40263-013-0039-0](https://doi.org/10.1007/s40263-013-0039-0) PMID: 23371914
3. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. *CNS Drugs*. 2009;23(4):331–349. doi: [10.2165/00023210-200923050-00004](https://doi.org/10.2165/00023210-200923050-00004) PMID: 19374461
3. Yamaguchi D, Tsuji Y, Sonoda M, Shin K, Kito H, Ogami C, Kasai H, To H, Kamimura H. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response of Lithium Carbonate in Patients Based on Tubular Reabsorption Mechanisms. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2019;44(3):329–338. doi: [10.1007/s13318-018-0536-0](https://doi.org/10.1007/s13318-018-0536-0) PMID: 30536114
4. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1–02):e1. doi: [10.1055/s-0037-1600991](https://doi.org/10.1055/s-0037-1600991) Epub 2018 Feb 1. Erratum for: *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1–02):9–62. PMID: 29390205
5. Martinez-Maldonado M, Terrell J. Lithium carbonate-induced nephrogenic diabetes insipidus and glucose intolerance. *Arch Intern Med*. 1973;132(6):881–4. PMID: 4757260
6. Albert U, De Cori D, Blengino G, Bogetto F, Maina G. Trattamento con litio e potenziali effetti collaterali a lungo termine: una revisione sistematica della letteratura [Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature]. *Riv Psichiatr*. 2014;49(1):12–21. doi: [10.1708/1407.15620](https://doi.org/10.1708/1407.15620)
7. Crocamo A, Demola P, Visioli F, Corradi D, Vignali L, Pelà G. Hypertrophic cardiomyopathy and nephrogenic diabetes insipidus associated with chronic lithium carbonate use. *Psychiatry Res*. 2020;291:113153. doi: [10.1016/j.psychres.2020.113153](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113153)
8. Guirguis AF, Taylor HC. Nephrogenic diabetes insipidus persisting 57 months after cessation of lithium carbonate therapy: report of a case and review of the literature. *Endocr Pract*. 2000;6(4):324–328. doi: [10.4158/EP.6.4.324](https://doi.org/10.4158/EP.6.4.324)
9. Chan BS, Cheng S, Isoardi KZ, et al. Effect of age on the severity of chronic lithium poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(11):1023–1027. doi: [10.1080/15563650.2020.1726376](https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1726376)
10. Maddala RNM, Ashwal AJ, Rao MS, Padmakumar R. Chronic lithium intoxication: Varying electrocardiogram manifestations. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(1):127–129. doi: [10.4103/ijp.IJP_204_16](https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_204_16)
11. Mifsud S, Cilia K, Mifsud EL, Gruppette M. Lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2020;81(11):1–9. doi: [10.12968/hmed.2020.0457](https://doi.org/10.12968/hmed.2020.0457)
12. Phelps JR, Pipitone OR, Squires K, Bale JD. Lamotrigine and lithium in primary care psychiatric consultation: adoption and adverse effects. *Fam Pract*. 2021;38(4):381–386. doi: [10.1093/fampra/cmaa131](https://doi.org/10.1093/fampra/cmaa131)
13. Chan BS, Cheng S, Isoardi KZ, Chiew A, Siu W, Shulruf B, Vecellio E, Buckley NA. Effect of age on the severity of chronic lithium poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(11):1023–1027. doi: [10.1080/15563650.2020.1726376](https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1726376)
14. Puiguriquer Ferrando J, Miralles Corrales S, Frontera Juan G, Campillo-Artero C, Barceló Martín B. Poisoning among the elderly [published online ahead of print, 2021 May 21]. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;S2254 — 8874(21)00071-0. doi: [10.1016/j.rceng.2020.08.004](https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.08.004)
15. Vodovar D, Lê MP, Labat L, Mégarbane B. Identifying lithium-poisoned patients who may benefit from haemodialysis remains highly challenging. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(12):2542–2543. doi: [10.1111/bcp.14366](https://doi.org/10.1111/bcp.14366)
16. Rogliano PF, Voicu S, Labat L, Deye N, Malissin I, Laplanche JL, Vodovar D, Mégarbane B. Acute Poisoning with Rhabdomyolysis in the Intensive Care Unit: Risk Factors for Acute Kidney Injury and

- Renal Replacement Therapy Requirement. *Toxics*. 2020;8(4):79. doi: [10.3390/toxics8040079](https://doi.org/10.3390/toxics8040079) PMID: 32998294; PMCID: PMC7711436
17. Kobylanskii J, Austin E, Gold WL, Wu PE. A 54-year-old woman with chronic lithium toxicity. *CMAJ*. 2021;193(34):E1345–E1348. doi: [10.1503/cmaj.210725](https://doi.org/10.1503/cmaj.210725)
 18. Hedy SA, Avula A, Swoboda HD. Lithium Toxicity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 26, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29763168/>
 19. Jha A, Pai NM, Ganjekar S, Desai G, Chaturvedi SK. Resurrecting the discussion on neurotoxicity of lithium at therapeutic levels. *Int Clin Psychopharmacol*. 2021;36(2):106–108. doi: [10.1097/YIC.0000000000000341](https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000341)
 20. Rhee SY, Kim HS. Subcortical Structure Disruption in Diffusion Tensor Tractography of the Patient With the Syndrome of Irreversible Lithium-Effected Neurotoxicity Combined With Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Report. *Clin Neuropsychopharmacol*. 2021;44(2):62–67. doi: [10.1097/WNF.0000000000000439](https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000439)
 21. DiSalvo PC, Furlano E, Su MK, Gosselin S, Hoffman RS. Comparison of the Extracorporeal Treatments In Poisoning (EXTRIP) and Paris criteria for neurotoxicity in lithium poisoned patients [published online ahead of print, 2021 Mar 12]. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;10.1111/bcp.14802. doi: [10.1111/bcp.14802](https://doi.org/10.1111/bcp.14802)
 22. Verdoux H, Debruynne AL, Queuille E, De Leon J. A reappraisal of the role of fever in the occurrence of neurological sequelae following lithium intoxication: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2021;20(7):827–838. doi: [10.1080/14740338.2021.1912011](https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1912011)
 23. Rowe MK, Chuang DM. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6(21):1–18. Published 2004 Oct 18. doi: [10.1017/S1462399404008385](https://doi.org/10.1017/S1462399404008385)
 24. Leyhe T, Eschweiler GW, Stransky E, Gasser T, Annas P, Basun H, Laske C. Increase of BDNF serum concentration in lithium treated patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16(3):649–656. doi: [10.3233/JAD-2009-1004](https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1004) PMID: 19276559.
 25. Böer U, Eglins J, Krause D, Schnell S, Schöfl C, Kneipel W. Enhancement by lithium of cAMP-induced CRE/CREB-directed gene transcription conferred by TORC on the CREB basic leucine zipper domain. *Biochem J*. 2007;408(1):69–77. doi: [10.1042/BJ20070796](https://doi.org/10.1042/BJ20070796)
 26. Quiroz JA, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr, Manji HK. Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects. *Neuropsychobiology*. 2010;62(1):50–60. doi: [10.1159/000314310](https://doi.org/10.1159/000314310)
 27. Mehrafza S, Kermanshahi S, Mostafidi S, Motaghinejad M, Motevalian M, Fatima S. Pharmacological evidence for lithium-induced neuroprotection against methamphetamine-induced neurodegeneration via Akt-1/GSK3 and CREB-BDNF signaling pathways. *Iran J Basic Med Sci*. 2019;22(8):856–865. doi: [10.22038/ijbms.2019.30855.7442](https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.30855.7442)
 28. Farah R, Khamisy-Farah R, Amit T, Youdim MB, Ar-raf Z. Lithium's gene expression profile, relevance to neuroprotection A cDNA microarray study. *Cell Mol Neurobiol*. 2013;33(3):411–420. doi: [10.1007/s10571-013-9907-x](https://doi.org/10.1007/s10571-013-9907-x)
 29. Chuang DM. 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. doi: [10.1615/critrevneurobiol.v16.i2.90](https://doi.org/10.1615/critrevneurobiol.v16.i2.90)
 30. Mann L, Heldman E, Shaltiel G, Belmaker RH, Agam G. Lithium preferentially inhibits adenylyl cyclase V and VII isoforms. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(4):533–539. doi: [10.1017/S1461145707008395](https://doi.org/10.1017/S1461145707008395)
 31. Manji HK, Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry*. 2002;7(Suppl.1):S46–S56. doi: [10.1038/sj.mp.4001018](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001018)
 32. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:231–255. doi: [10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3)
 33. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:185–204. doi: [10.1146/annurev-neuro-061010-113613](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113613)
 34. Reiss AB, Arain HA, Stecker MM, Siegart NM, Kasselmann LJ. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 2018;29(6):613–627. doi: [10.1515/revneuro-2017-0063](https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0063)
 35. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*. 2001;81(2):741–766. doi: [10.1152/physrev.2001.81.2.741](https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.741)
 36. Mullane K, Williams M. Preclinical Models of Alzheimer's Disease: Relevance and Translational Validity. *Curr Protoc Pharmacol*. 2019;84(1):e57. doi: [10.1002/cpph.57](https://doi.org/10.1002/cpph.57)
 37. Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(3):247–253. doi: [10.7861/clinmedicine.16-3-247](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247)
 38. Pinheiro L, Faustino C. Therapeutic Strategies Targeting Amyloid- β in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res*. 2019;16(5):418–452. doi: [10.2174/1567205016666190321163438](https://doi.org/10.2174/1567205016666190321163438)
 39. Wong KH, Riaz MK, Xie Y, Zhang X, Liu Q, Chen H, Bian Z, Chen X, Lu A, Yang Z. Review of Current Strategies for Delivering Alzheimer's Disease Drugs across the Blood-Brain Barrier. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):381. Published 2019 Jan 17. doi: [10.3390/ijms20020381](https://doi.org/10.3390/ijms20020381)
 40. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Watling M, Imbimbo BP. Time to test antibacterial therapy in Alzheimer's disease. *Brain*. 2019;142(10):2905–2929. doi: [10.1093/brain/awz244](https://doi.org/10.1093/brain/awz244)
 41. Wang S, Colonna M. Microglia in Alzheimer's disease: A target for immunotherapy. *J Leukoc Biol*.

- 2019;106(1):219–227. doi: [10.1002/JLB.MR0818-319R](https://doi.org/10.1002/JLB.MR0818-319R)
42. Chu LW. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Med J*. 2012;18(3):228–237.
 43. Pedersen JT, Sigurdsson EM. Tau immunotherapy for Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2015;21(6):394–402. doi: [10.1016/j.molmed.2015.03.003](https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.03.003)
 44. Loureiro JC, Pais MV, Stella F, Radanovic M, Teixeira AL, Forlenza OV, de Souza LC. Passive anti-amyloid immunotherapy for Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry*. 2020;33(3):284–291. doi: [10.1097/YCO.0000000000000587](https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000587)
 45. Sun BL, Li WW, Zhu C, Jin WS, Zeng F, Liu YH, Bu XL, Zhu J, Yao XQ, Wang YJ. Clinical Research on Alzheimer's Disease: Progress and Perspectives. *Neurosci Bull*. 2018;34(6):1111–1118. doi: [10.1007/s12264-018-0249-z](https://doi.org/10.1007/s12264-018-0249-z) Epub 2018 Jun 28. PMID: 29956105; PMCID: PMC6246849
 46. Won E, Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2679. Published 2017 Dec 11. doi: [10.3390/ijms18122679](https://doi.org/10.3390/ijms18122679)
 47. Snitow ME, Bhansali RS, Klein PS. Lithium and Therapeutic Targeting of GSK-3. *Cells*. 2021;10(2):255. Published 2021 Jan 28. doi: [10.3390/cells10020255](https://doi.org/10.3390/cells10020255)
 48. Jope RS. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(9):441–443. doi: [10.1016/S0165-6147\(03\)00206-2](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(03)00206-2)
 49. Баймеева НВ, Мирошниченко ИИ. N-ацетиласпартат — биомаркер психических и неврологических нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;115(8):94–98. doi: [10.17116/jnevro20151158194-98](https://doi.org/10.17116/jnevro20151158194-98)
Baymeeva NV, Miroshnichenko II. N-acetylaspartate is a biomarker of psychiatric and neurological disorders. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(8):94–98. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20151158194-98](https://doi.org/10.17116/jnevro20151158194-98)
 50. Costemale-Lacoste JF, Guilloux JP, Gaillard R. The role of GSK-3 in treatment-resistant depression and links with the pharmacological effects of lithium and ketamine: A review of the literature. *Encephale*. 2016;42(2):156–164. doi: [10.1016/j.encep.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.02.003)
 51. Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant*. 2009;18(9):951–975. doi: [10.3727/096368909X471251](https://doi.org/10.3727/096368909X471251)
 52. Avila J, Hernández F. GSK-3 inhibitors for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(11):1527–1533. doi: [10.1586/14737175.7.11.1527](https://doi.org/10.1586/14737175.7.11.1527)
 53. Macdonald A, Briggs K, Poppe M, Higgins A, Velayudhan L, Lovestone S. A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(7):704–711. doi: [10.1002/gps.1964](https://doi.org/10.1002/gps.1964) PMID: 18181229
 54. Aprahamian I, Santos FS, dos Santos B, Talib L, Diniz BS, Radanovic M, Gattaz WF, Forlenza OV. Long-term, low-dose lithium treatment does not impair renal function in the elderly: a 2-year randomized, placebo-controlled trial followed by single-blind extension. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(7):e672–678. doi: [10.4088/JCP.13m08741](https://doi.org/10.4088/JCP.13m08741) PMID: 25093483
 55. Hampel H., Lista S. Use Of Biomarkers And Imaging To Assess Pathophysiology, Mechanisms Of Action And Target Engagement. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2013;1:54–63.
 56. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, Sun C, Sylvia S, Rozelle S, Raat H, Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29. doi: [10.1186/s40249-020-00646-x](https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x) PMID: 32183901; PMCID: PMC7079521
 57. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280.e8. doi: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052) Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627
 58. Nassar A, Azab AN. Effects of lithium on inflammation. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(6):451–458. doi: [10.1021/cn500038f](https://doi.org/10.1021/cn500038f)
 59. Gillis A. Lithium in herpes simplex. *Lancet*. 1983;2(8348):516. PMID: 6136673.
 60. Rybakowski JK. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(5):159–164. PMID: 11071016.
 61. Amsterdam JD, Maislin G, Potter L, Giuntoli R. Reduced rate of recurrent genital herpes infections with lithium carbonate. *Psychopharmacol Bull*. 1990;26(3):343–347. PMID: 2125737.
 62. Gómez-Bernal G. Lithium for the 2019 novel coronavirus. *Med Hypotheses*. 2020;142:109822. doi: [10.1016/j.mehy.2020.109822](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109822)
 63. Nowak JK, Walkowiak J. Lithium and coronavirus infections. A scoping review. *F1000Res*. 2020;9:93. Published 2020 Feb 7. doi: [10.12688/f1000research.22299.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.22299.2)
 64. Murru A, Manchia M, Hajek T, Nielsen RE, Rybakowski JK, Sani G, Schulze TG, Tondo L, Bauer M. Lithium's antiviral effects: a potential drug for CoViD-19 disease? *Int J Bipolar Disord*. 2020;8(1):21. Published 2020 May 20. doi: [10.1186/s40345-020-00191-4](https://doi.org/10.1186/s40345-020-00191-4)
 65. Rajkumar RP. Lithium as a candidate treatment for COVID-19: Promises and pitfalls. *Drug Dev Res*. 2020;81(7):782–785. doi: [10.1002/ddr.21701](https://doi.org/10.1002/ddr.21701)
 66. Harrison SM, Tarpey I, Rothwell L, Kaiser P, Hiscox JA. Lithium chloride inhibits the coronavirus infectious bronchitis virus in cell

- culture. *Avian Pathol.* 2007;36(2):109–114. doi: [10.1080/03079450601156083](https://doi.org/10.1080/03079450601156083)
67. Ren X, Meng F, Yin J, Li G, Li X, Wang Ch, Herrler G. Action mechanisms of lithium chloride on cell infection by transmissible gastroenteritis coronavirus. *PLoS One.* 2011;6(5):e18669. Published 2011 May 6. doi: [10.1371/journal.pone.0018669](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018669)
68. Eddy S, Tillman M, Maddukuri L, Ketkar A, Zafar MK, Eoff RL. Human Translesion Polymerase κ Exhibits Enhanced Activity and Reduced Fidelity Two Nucleotides from G-Quadruplex DNA. *Biochemistry.* 2016;55(37):5218–5229. doi: [10.1021/acs.biochem.6b00374](https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00374)
69. Grard G, Moureau G, Charrel RN, Lemasson J-J, Gonzalez J-P, Gallian P, Gritsun TS, Holmes EC, Gould EA, de Lamballerie X. Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *Virology.* 2007;361(1):80–92. doi: [10.1016/j.virol.2006.09.015](https://doi.org/10.1016/j.virol.2006.09.015)
70. Vandevorde V, Haegeman G, Fiers W. TNF-mediated IL6 gene expression and cytotoxicity are co-inducible in TNF-resistant L929 cells. *FEBS Lett.* 1992;302(3):235–238. doi: [10.1016/0014-5793\(92\)80449-q](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80449-q)
71. Park H-J, Kim H-J, Bae G-S, Seo S-W, Kim D-Y, Jung W-S, Kim M-S, Song M-Y, Kim E-K, Kwond K-B, Hwang S-Y, Song H-J, Park C-S, Park R-K, Chong M-S, Park S-J. Selective GSK-3 β inhibitors attenuate the cisplatin-induced cytotoxicity of auditory cells. *Hear Res.* 2009;257(1–2):53–62. doi: [10.1016/j.heares.2009.08.001](https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.08.001)

Сведения об авторах

Юлия Андреевна Сорокина, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>

zwx@inbox.ru

Анна Алексеевна Мосина, студент, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3659-3576>

anna.mosina.99@bk.ru

Юлия Михайловна Пахомова, магистр нейробиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9607-077X>

iuliiapahomova@gmail.com

Андрей Владимирович Занозин, кандидат медицинских наук, доцент, врач-психиатр, ГБУЗ «Наркологическая больница», Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2779-5141>

xyz52@bk.ru

Information about the authors

Yulia A. Sorokina, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8430-237X>

zwx@inbox.ru

Anna A. Mosina, Student, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3659-3576>

anna.mosina.99@bk.ru

Yulia M. Pakhomova, Master's Degree in Neuroscience, Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9607-077X>

iuliiapahomova@gmail.com

Andrey V. Zanozin, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Psychiatrist, State Medical Institution Narcological Hospital, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2779-5141>

xyz52@bk.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 21.09.2021
Received 21.09.2021

Дата рецензии 18.02.2022
Revised 18.02.2022

Дата принятия 01.03.2022
Accepted for publication 01.03.2022