

Читать  
онлайн  
Read  
onlineГорохова Л.Г.<sup>1,2</sup>, Жукова А.Г.<sup>1,2</sup>, Михайлова Н.Н.<sup>1</sup>, Корсакова Т.Г.<sup>1</sup>

## Механизмы физиологического и токсического действия солей лития на организм (обзор литературы)

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;<sup>2</sup>Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

### РЕЗЮМЕ

Изучение влияния различных химических элементов на организм человека является актуальным направлением, поскольку позволяет определять закономерности распределения и миграции этих элементов в тканях, а также их роль в развитии специфических патологий. Среди неорганических химических соединений особое место занимают литиевые соли, которые широко применяются в промышленности, сельском хозяйстве и медицине. Поиск и отбор литературных источников для выявления физиологических эффектов и особенностей токсического действия солей лития на организм человека и экспериментальных животных осуществлён с использованием библиографических баз данных Scopus, MedLine, Web of Science, PubMed, The Cochrane Library, РИНЦ, Cyberleninka. Анализ данных показал, что соли лития относятся к умеренно опасным веществам (III класс опасности) и в высоких концентрациях оказывают повреждающее действие на функции нервной системы, почек, щитовидной и паращитовидных желёз.

**Ключевые слова:** карбонат лития; хлорид лития; острое и хроническое токсическое воздействие; нарушение физиологических функций; обзор

**Для цитирования:** Горохова Л.Г., Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Корсакова Т.Г. Механизмы физиологического и токсического действия солей лития на организм (обзор литературы). *Гигиена и санитария*. 2024; 103(4): 382–390. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-382-390> <https://elibrary.ru/ntnhrr>

**Для корреспонденции:** Горохова Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: [ponomarikova@mail.ru](mailto:ponomarikova@mail.ru)

**Участие авторов:** Горохова Л.Г. – концепция исследования, сбор материала, написание текста; Жукова А.Г. – сбор материала, написание текста; Михайлова Н.Н. – редактирование; Корсакова Т.Г. – сбор материала. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 15.12.2023 / Поступила после доработки: 11.03.2024 / Принята к печати: 09.04.2024 / Опубликовано: 08.05.2024

Larisa G. Gorokhova<sup>1,2</sup>, Anna G. Zhukova<sup>1,2</sup>, Nadezhda N. Mikhailova<sup>1</sup>, Tatyana G. Korsakova<sup>1</sup>

## Mechanisms of physiological and toxic effects of lithium salts on the body (literature review)

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;<sup>2</sup>Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the “Kemerovo State University”, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

### ABSTRACT

The study of the influence of various chemical elements on the human body is an important direction because it allows determining the patterns of the distribution and migration of these elements in tissues, as well as their role in the development of specific diseases. Among inorganic chemical compounds, a special place is occupied by lithium salts, which are widely used in industry, agriculture, and medicine. The search and selection of literature sources to identify the physiological effects and characteristics of the toxic effects of lithium salts on the human body and experimental animals was carried out using the bibliographic databases: Scopus, MedLine, Web of Science, PubMed, The Cochrane Library, RSCI, Cyberleninka. Data analysis has showed lithium salts to be classified as moderately hazardous substances (hazard class 3) and in high concentrations have a damaging effect on the functions of the nervous system, kidneys, thyroid and parathyroid glands.

**Keywords:** lithium carbonate; lithium chloride; acute and chronic toxic effects; violation of physiological functions; review

**For citation:** Gorokhova L.G., Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Korsakova T.G. Mechanisms of physiological and toxic effects of lithium salts on the body (literature review). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2024; 103(4): 382–390. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-4-382-390> <https://elibrary.ru/ntnhrr> (In Russ.)

**For correspondence:** Larisa G. Gorokhova, MD, PhD, leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: [ponomarikova@mail.ru](mailto:ponomarikova@mail.ru)

**Contribution:** Gorokhova L.G. – the concept of the study, collection of material, writing the text; Zhukova A.G. – collection of material, writing the text; Mikhailova N.N. – editing; Korsakova T.G. – collection of material. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: February 15, 2024 / Revised: March 11, 2024 / Accepted: April 9, 2024 / Published: May 8, 2024

## Введение

Изучение влияния различных химических элементов на организм человека актуально, поскольку позволяет определять закономерности распределения и миграции этих элементов в тканях, а также выявить их роль в развитии специфических патологий. Для всех живых организмов, включая человека, нет полезных или вредных химических элементов. Являясь, с одной стороны, жизненно необходимыми, они в избыточных количествах могут быть опасными для здоровья [1–3]. Среди неорганических химических соединений особое место занимают литиевые соли, которые, несмотря на токсические свойства, широко применяются в промышленности, сельском хозяйстве и медицине.

**Карбонат лития ( $Li_2CO_3$ )** представляет собой соль щелочного металла лития и угольной кислоты. Это соединение применяется в пиротехнике, производстве стёкол и пластмасс, электроизоляционного фарфора, ситаллов, а также в чёрной металлургии, сельском хозяйстве в качестве удобрения и кормовой добавки. В природных условиях литий можно обнаружить в незначительных количествах в водах мирового океана, минеральных источниках и в почве. Согласно современным данным, человек ежедневно поглощает с пищей и жидкостями около 2 мг лития, при этом соединения лития быстро всасываются в кровь. В плазме лития содержится в 3,7 раза больше, чем в эритроцитах [4]. Литий принимает участие в регулировании деятельности различных систем организма человека: сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, репродуктивной, выделительной и иммунной [5–9]. В современной фармакологии карбонат лития используют для нормализации психических состояний: при лечении острых маниакальных и гипоманиакальных эпизодов при биполярном расстройстве, в качестве альтернативы или дополнения к антидепрессантам при тяжёлой рецидивирующей депрессии, острой большой депрессии [9–11]. Такие терапевтические эффекты достигаются благодаря тому, что ионы лития, выступая антагонистами ионов натрия, способны вытеснять их из клеток, замедлять при этом проведение нервных импульсов и снижать биоэлектрическую активность нейронов мозга [12]. Кроме того, литий ускоряет распад биогенных аминов, снижая концентрацию норэпинефрина и серотонина в тканях мозга. В результате угнетается норадренергическая активность, которая и формирует развитие аффективных состояний [13]. Согласно данным Плотникова Е.Ю., другим эффектом распада биогенных аминов является повышение чувствительности нейронов гиппокампа и других областей мозга к действию дофамина [14].

Препараты лития способны к блокировке активности ферментных систем, участвующих в синтезе вторичного посредника инозитола, регулирующего чувствительность нейронов. Литий препятствует трансмембранному обмену натрия в нервных клетках, воздействуя на фермент  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазу, изменяет выпуск нейротрансмиттеров, влияет на концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и блокирует метаболизм инозита, что приводит к истощению клеточного инозита и ингибированию передачи сигнала, опосредованного фосфолипазой С [15–18]. Кроме того, литий стимулирует гранулоцитопоез и, по-видимому, увеличивает уровень плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток, усиливая высвобождение гемопоэтических цитокинов, и напрямую воздействует на гемопоэтические стволовые клетки [19].

Обзор данных, выполненный Плотниковым Е.Ю., Силачевым Д.Н., Зоровой Л.Д. и другими авторами, указывает на то, что антидепрессивные эффекты препаратов лития, вероятнее всего, вызваны усилением серотонинергической активности и снижением регуляции функции  $\beta$ -адренорецепторов [14]. Попадая в организм, литий подвергается абсорбции из желудочно-кишечного тракта в кровь. Исследования Quiroz J.A., Gould T.D., Singh N., Halliday A.C. показали, что литий не образует прочных связей с белками плазмы, свободно может про-

никать в кровь плода через плацентарный барьер и выделяться с грудным молоком. Показано, что концентрация  $Li$  в спинномозговой жидкости составляет около 40% от содержания в плазме, он легко проникает через гематоэнцефалический барьер [20, 21]. В организме литий не метаболизируется. Функцию депо выполняет скелет, содержащий 14,4–28,8 мкмоль/кг лития при рационах, богатых этим элементом, и 0,72–2,88 мкмоль/кг при его дефиците. При поступлении в организм литий вызывает увеличение щитовидной железы, так как специфически накапливается в тиреоцитах. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что под действием  $Li$  происходит ретенция коллоида в фолликулах щитовидной железы крыс, а также достоверное уменьшение числа резорбционных вакуолей, высоты тиреоцитов и сокращение диаметра их ядер [14, 16, 22]. Кроме того, согласно исследованиям McKnight R.F., при поступлении карбоната лития «резко понижается включение радиоактивного йода в щитовидную железу, снижается уровень тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови, что свидетельствует о задержке выведения этих гормонов из щитовидной железы, характерной для коллоидного зоба» [22]. Из-за воздействия лития на функцию щитовидной железы и почек соответствующие показатели этих функций следует измерять до начала лечения, а затем периодически контролировать по мере продолжения терапии [23]. Карбонат лития влияет на углеводный обмен и тканевое дыхание, а так как  $Li$  является антагонистом натрия, он особенно токсичен при недостатке  $Na$  в рационе [16, 24].

При поступлении в организм  $Li_2CO_3$  хорошо усваивается желудочно-кишечным трактом, биодоступность при приёме внутрь близка к 100% – полностью всасывается через шесть-восемь часов. Поскольку действие лития на организм начинается медленно (от пяти до десяти дней), парентеральное введение бесполезно. В экспериментах Бачинской В.М., Преображенского С.М. показано, что период полувыведения лития из плазмы составляет от 17 до 36 ч, препарат почти полностью выводится почками (95%), а также с калом (менее 1%), при потоотделении (4–5%) [25]. Клиренс лития составляет в среднем около 20% клиренса креатинина, но у пациентов существует значительная вариабельность. Ferron G. и Debrau M. показали, что карбонат лития проникает через плаценту и присутствует в организме матери и плода в одинаковой концентрации [26].

Для ионов лития характерно наличие эффекта «пороговости» воздействия, то есть они не оказывают воздействия на патологические процессы в концентрации ниже определённой пороговой. По данным Ferron G. и Eug F., минимальная терапевтическая концентрация в крови составляет 0,6 ммоль/л, а предельно допустимая – 1,6 ммоль/л [26]. Таким образом, исследования демонстрируют достаточно низкий терапевтический индекс препаратов лития; на практике же не рекомендуется превышать концентрации 1,2 ммоль/л. Профилактические концентрации могут быть ниже: 0,2–0,4 ммоль/л, однако и они могут вызывать неприятные побочные эффекты [27].

Острая интоксикация может возникнуть в начальной фазе курса терапии, а также в любой момент во время длительного лечения или после острой передозировки. При уровнях в плазме от 1,5 до 2,5 ммоль/л признаки отравления включают анорексию, сухость во рту, тошноту, рвоту, диарею, тремор рук, слабость мускулатуры, жажду, лейкоцитоз, а также нарушения концентрации внимания и памяти (особенно у пожилых людей) [22, 28]. Развитие острой интоксикации связано с концентрацией  $Li^+$  в сыворотке и скоростью её повышения после введения. Симптомы более лёгкого отравления чаще всего возникают на пике абсорбции  $Li^+$ , при этом наблюдается незначительный седативный эффект, тремор, которые сопровождаются тошнотой, рвотой, болями ощущениями в эпигастральной области и диареей. Более высокие уровни ионов лития в плазме (выше 2,5 ммоль/л) вызывают значительно более серьёзные симптомы вовлече-

ния в токсический процесс нервной системы: спутанность сознания, гиперрефлексию, сильный тремор, дизартрию, судороги, черепно-нервные и очаговые неврологические симптомы, прогрессирующие до комы и смерти; иногда неврологические повреждения могут быть необратимыми. Другие наблюдаемые токсические эффекты – сердечная аритмия, гипотензия и альбуминурия. Независимо от уровня в плазме, изменения могут происходить на ЭКГ: длительное употребление  $\text{Li}^+$  вызывает доброкачественное и обратимое снижение зубца Т, эффект, не связанный с истощением  $\text{Na}^+$  или  $\text{K}^+$  [26, 27]. Кроме того, при отравлении карбонатом лития можно столкнуться с такими симптомами, как полиурия и полидипсия. Редко возникают несахарный нефрогенный диабет, язвы на ногах, усиление угрей и псориаза, преходящая гипергликемия, зуд и привкус металла во рту. Примерно в 5% случаев развивается гипотиреоз (обычно обратимый).

Исследование биопатов почек у пациентов, получавших карбонат лития в течение одного года и более, выявило дегенеративные изменения и воспалительные реакции в почках [26]. У пациентов, длительно получающих терапию карбонатом лития, иногда наблюдается умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации. Олигурическая почечная недостаточность, о которой сообщалось у нескольких пациентов в состоянии интоксикации, вероятно, не является прямым воздействием лития на почки, а связана с нарушением кровообращения, которое может сопровождать интоксикацию литием [29].

При передозировке карбонат лития оказывает токсическое воздействие преимущественно на центральную нервную систему и почки; передозировка сравнительно часто заканчивается смертью. По совокупности клинических проявлений интоксикация карбонатом лития более всего напоминает интоксикацию барбитуратами; смерть наступает от вторичного угнетения дыхания с последующими осложнениями. Начальные проявления отравления чаще всего выражаются в повышении глубоких сухожильных рефлексов и мышечных подергиваниях. Кроме того, передозировка вызывает металлический привкус во рту, жажду, явно выраженный тремор, дизартрию, атаксию, головокружение, мышечную слабость, двигательную заторможенность, нарушение координации движений, замедленность речи, нечёткость зрения, нистагм, тошноту, рвоту, диарею, анорексию, боли в эпигастрии, нередко – спутанность сознания, беспокойство, сонливость и невнятность речи. Согласно данным Eyer F., Pfab R., Felgenhauer N., тяжёлая передозировка может проявляться фасцикулярными подергиваниями мышц, миоклонусом, судорогами, гиперактивностью конечностей, токсическими психозами, обмороками, очаговой неврологической симптоматикой, олигурией. Кроме того, выявляются нарушения сердечного ритма в виде аритмий, гипотензия, явления почечной недостаточности и недостаточности кровообращения, повышение концентрации антидиуретического гормона, явления гипотиреоза, гипокалиемии, обострение псориаза, сопор, кома. При этом наблюдается прямая корреляция между длительностью токсического уровня лития в крови и вероятностью необратимых изменений центральной нервной системы (ЦНС). Долгосрочные последствия острого отравления литием, по данным Fetton G., Debray M., Vuniaux F. и Baud F.J., включают когнитивные нарушения, такие как нарушения памяти, внимания и исполнительных функций, а также зрительно-пространственный дефицит [26, 27].

При хроническом воздействии лития на организм уровень его в плазме крови увеличивается постепенно, при этом не развиваются тошнота и рвота. Повышенный уровень лития не распознаётся до тех пор, пока не сформируется психопатологический и неврологический симптомокомплекс, к которому относятся нарастающая неповоротливость, скованность, атаксия, дизартрия, нарушение координации движений, рассеянность, апатия, плохая память, дезориентировка; эти проявления интоксикации обычно более заметны родственникам, а не самому пациенту. По данным

Таблица 1 / Table 1

**Острая токсичность карбоната лития при разных способах поступления вещества в организм****Acute toxicity of lithium carbonate in different routes of substance intake into the body**

Вид животных Animal species	Тип теста Test type	Способ введения Route of administration	Доза, мг/кг Dose, mg/kg
Белые крысы White rats	LD <sub>50</sub>	Перорально Per os	525
Белые крысы White rats	LD <sub>50</sub>	Подкожно Subcutaneously	434
Белые крысы White rats	LD <sub>50</sub>	Внутрибрюшинно Intraperitoneally	156
Белые крысы White rats	LD <sub>50</sub>	Внутривенно Intravenously	241
Белые мыши White mice	LD <sub>50</sub>	Перорально Per os	531
Белые мыши White mice	LD <sub>50</sub>	Внутрибрюшинно Intraperitoneally	236
Белые мыши White mice	LD <sub>50</sub>	Подкожно Subcutaneously	413
Белые мыши White mice	LD <sub>50</sub>	Внутривенно Intravenously	497
Собаки / Dogs	LD <sub>50</sub>	Перорально / Per os	500

Simard M., Gumbiner B. и Lee A., без отмены лития состояние пациента неуклонно ухудшается вплоть до развития комы и смертельного исхода, когда концентрация лития в плазме достигает 4–6 ммоль/л [30].

В профессиональной патологии отмечены случаи отравления аэрозолями лития, которые вызывают трахеит, бронхит, интерстициальную пневмонию и диффузный пневмосклероз. При попадании карбоната лития на кожу и слизистые оболочки возможны ожоги. Ион лития угнетает подвижность и метаболизм сперматозоидов. У женщин нарушается эндокринный статус: развиваются поликистоз яичников, аменорея, ожирение, гирсутизм и бесплодие [31–33].

В многочисленных исследованиях определялись параметры острой токсичности карбоната лития для разных видов животных (табл. 1). В экспериментальных исследованиях выявлено, что широта токсического действия лития карбоната LD<sub>84</sub>–LD<sub>16</sub> для крыс составляет 62 мг/кг, а зона острого токсического действия LD<sub>84</sub>–LD<sub>50</sub> для крыс – 1,04 мг/кг массы тела [25, 32]. По степени острого воздействия на организм карбонат лития относят к III классу опасности (вещества умеренно опасные) [25, 32–34].

Наиболее выраженными симптомами острого отравления  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  у животных являются снижение массы тела, рвота, диарея и повышенное слюноотделение. Воздействие на ЦНС проявляется в мышечной слабости, ступоре, конвульсиях; на сердечно-сосудистую систему – в фибрилляции желудочков; на мочевыделительную систему – в олигурии и повышении концентрации азотистых веществ в крови.

На модели ингаляционной токсичности  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в экспериментах на крысах выявлены язвенный или некротический ларингит (от эрозии до язвенного ринита), часто сопровождающийся областями плоской метаплазии и в некоторых случаях поражением лёгких, предположительно вторичным по отношению к поражениям верхних дыхательных путей [22]. Подострый эксперимент на крысах-самцах, получавших 35 мг/кг  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в течение 21 дня, выявил токсическое действие вещества на половые железы крыс [35].

Для изучения характера токсического действия карбоната лития проведён субхронический эксперимент на самцах и самках крыс линии Wistar (ежедневное поступление вещества с пищей в течение 90 дней в дозе 45 г/кг). Выявлено уменьшение абсолютной массы печени, почек, селезёнки и сердца.

Гистологическое исследование почки показало скопление клубочков, атрофию и расширение канальцев [36]. Субхроническое воздействие солей лития изучали на половозрелых самцах и самках крыс: животные получали карбонат лития в виде коммерческих препаратов (группа 1 – контроль, группы 2 и 3 – приём 2 и 4 г карбоната лития/кг пищи в сутки соответственно). Через 7; 14; 21 и 28 дней измеряли сывороточные уровни свободного трийодтиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ), тестостерона и эстрадиола. Также обращали внимание на скорость роста и проводили гистологическое исследование яичек или слизистой оболочки влагалища. У подопытных крыс наблюдались дозозависимая потеря аппетита и снижение скорости роста, а также симптомы полидипсии, полиурии и диареи. Концентрация лития в сыворотке крови крыс группы 2 увеличилась с 0,44 ммоль (7-й день) до 1,34 ммоль (28-й день). У крыс группы 3 концентрация увеличилась с 0,66 до 1,45 ммоль (14-й день). Поступление карбоната лития в высоких дозах (4 г) вызывало высокую смертность через 14 дней, достигнув 50–60% у самок и самцов. Исходя из этих данных,  $LD_{50}$  была рассчитана как  $\approx 0,3$  г/день на килограмм массы тела животного, что обуславливало концентрацию  $Li$  в сыворотке примерно 1,4 ммоль. У опытных крыс наблюдалось значительное снижение  $T_3$  и  $T_4$ . Этот эффект проявлялся сразу при максимальной дозе и был более выраженным для  $T_3$ , что приводило к увеличению отношения  $T_4/T_3$ . У самцов снизился уровень тестостерона и остановился сперматогенез. Напротив, у самок уровень эстрадиола увеличивался в зависимости от дозы, поскольку животные были заблокированы в фазе диэструса на 28-й день [37].

Поступление карбоната лития приводило к значительному снижению уровней норадреналина, дофамина и серотонина в головном мозге крыс. Кроме того, отмечено значительное снижение уровней норэпинефрина и дофамина при неизменном уровне концентрации серотонина. У опытных животных отмечено снижение активности фермента  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы [38]. Хроническое поступление карбоната лития в организм крыс также выявило слабое воздействие на обмен углеводов, напоминающее действие инсулина. У крыс  $Li_2CO_3$  вызывает увеличение содержания гликогена в скелетных мышцах, сопровождающееся серьёзным истощением гликогена в печени [38].

Тератогенное и эмбриотоксическое действие карбоната лития изучено на мышцах-самках линий 129 и A/J при пероральном введении соединения с 8-й по 12-й дни беременности в дозе, в шесть раз превышающей терапевтический уровень. Установлено, что введение карбоната лития вызвало 41% пороков развития потомства, а также гибель большей части помёта. Немногие выжившие были с признаками нарушения развития. Предполагается, что уровень лития в крови, в шесть раз превышающий терапевтический, не оказывающий токсического воздействия на материнский организм, вызывает тератогенный и эмбриотоксический эффекты у потомства [24]. Аналогичный эксперимент на крысах линии Wistar показал уменьшение количества живых плодов и средней массы тела плода. У детёнышей наблюдали различные аномалии скелета конечностей [39].

В экспериментах по изучению гонадотоксического действия самцов крыс подвергали воздействию карбоната лития в дозах 500; 800; 1100 мг/кг рациона в течение 90 дней. Гистологические исследования показали, что карбонат лития вызывает дегенерацию сперматогенных клеток и вакуолизацию цитоплазмы клеток Сертоли в яичках. Выработка аномальных сперматозоидов была значительно увеличена ( $p < 0,01$ ). Когда самцы, получавшие карбонат лития, были скрещены с интактными самками, индекс фертильности снизился до 50% даже после 30 дней с момента прекращения поступления карбоната лития в организм [40].

Изучение иммунотоксичности карбоната лития выявило дозозависимый сдвиг в соотношении Т- и В-клеток, однако их дифференцированная функция не изменилась. Не наблюдалось изменений в способности мышцей продуци-

ровать специфические антитела IgM или IgG к Т-зависимым антигенам эритроцитов барана. Уменьшение количества Т-клеток не было связано с изменениями ответа на митогены Т-лимфоцитов, конканавалин А и фитогемагглютинин и аллогенные клетки или с изменением способности мышцей вызывать гиперчувствительность замедленного типа на гемочианин лимфы улитки либо динитрофторбензол. Кроме того, ионы лития увеличивали уровни IL-4 и IL-10, но снижали IL-2 и интерферона- $\gamma$  [41]. Таким образом, карбонат лития в максимально переносимых дозах, поступавших в организм ежедневно в течение 14 дней, оказывал минимальное воздействие на иммунную систему.

Свойства нефротоксичности препаратов лития были изучены как в клинических условиях [42], так и в экспериментальных [43, 44]. Согласно данным Waller D.G., Edwards J.G., светооптические исследования биоптатов почек больных, леченных литием, выявили увеличение ШИК-позитивных гранул в цитоплазме эпителия дистальных канальцев почек. Электронно-микроскопически найдены патологические изменения внутриклеточных органелл – отёк цитоплазмы и митохондрий. В то же время в биоптатах почек больных, не применявших литий, а также в почках в случае смертельных исходов обнаружены только неспецифические изменения [42]. Walker R.G., Escott M., Birchall I.C. изучали хроническую прогрессирующую почечную недостаточность, индуцированную литием. Эксперименты проводились на новозеландских белых кроликах, которые получали 50–250 ммоль  $Li$  на 1 кг пищи. По прошествии одного, трёх, шести и двенадцати месяцев интоксикации подвергались гистологическим исследованиям биоптаты почек [44]. Авторы указывают, что макроскопически «литиевая почка» была бледной, с зернистой поверхностью; обнаружены микрокисты, светооптически выявлены вакуолизация цитоплазмы и накопление гликогена в эпителии извитых канальцев и собирательных трубочках [44]. Гистологические признаки очаговой нефропатии в виде интерстициального фиброза, атрофии канальцев с расширением дистальных трубочек и образованием микрокист, а также гломерулярного склероза обнаруживались уже через один месяц от начала опыта и наблюдались в течение всего срока исследования (до одного года). К концу срока наблюдения отмечено повышение содержания мочевины в крови и креатинина в сыворотке.

Имеются данные об использовании карбоната лития в качестве кормовой добавки, стимулирующей рост и продуктивность птицы [45]. Поэтому многими исследователями были проведены эксперименты по определению параметров острой токсичности карбоната лития для крыс и цыплят-бройлеров и остаточного количества лития в продуктах убоя бройлеров. Бачинской В.М. и Преображенским С.М. показано, что широта токсического действия для бройлеров составила 40 мг/кг, зона острого токсического действия – 1,06 мг/кг; для крыс – 62 и 1,04 мг/кг соответственно. Применение карбоната лития в дозе 15 мг/кг массы тела способствовало повышению сохранности и среднесуточному приросту поголовья бройлеров в первом опыте на 4,2 и 4,4%, во втором опыте – на 2,7 и 4,7% соответственно [25]. Применённый карбонат лития не влиял на дегустиационные качества мяса и бульона и способствовало повышению содержания белка на 15,1% в грудных мышцах птицы [45, 46]. Определено, что повышенную смертность куриных эмбрионов вызывали концентрации лития 0,5 и 1,5 мг/кг яичной массы. Кроме того, концентрация 1,5 мг/кг вызывала отклонения в развитии внутренних органов. Таким образом, литиевые добавки должны быть дифференцированы с учётом биологического оптимума по видовым, возрастным и целевым критериям. Согласно исследованиям, для коров и телят зависимость «доза – эффект» проходит через максимум на 30-й день при концентрации 0,8 и 0,6 мг/кг массы тела соответственно. При ежедневном применении одинаковых доз лития уровень элемента в молоке и крови коров, внутренних органах и крови петушков изменяется волнообразно [33].

Степень усвоения элемента обратно пропорциональна количеству лития, поступившего в организм с кормом [25, 33]. Имеются физиологические данные о влиянии карбоната лития на проницаемость клеточных мембран для ряда катионов, а также для аминокислот, углеводов, органических кислот и других веществ. У различных наземных животных в организме обнаружено примерно  $0,1 \cdot 10^{-4}$  лития (сухого веса), у морских —  $1 \cdot 10^{-4}$ . В организме человека также обнаружен литий. Например, содержание в печени составляет 4 мг/кг (свежая ткань) [33, 47]. Таким образом, биодоступность карбоната лития при приёме внутрь близка к 100%, он полностью всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта через шесть-восемь часов, в организме не метаболизируется, проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. Функцию депо лития выполняет скелет, кроме того, литий специфически накапливается в тиреоцитах, вызывая увеличение щитовидной железы. Период полувыведения из плазмы составляет от 17 до 36 ч, 95% лития выводится почками. Отравление вызывает анорексию, сухость во рту, тошноту, рвоту, диарею, тремор рук, слабость мускулатуры, жажду, лейкоцитоз, а также нарушения концентрации внимания и памяти. Уровень карбоната лития в плазме выше 2,5 ммоль/л приводит к возникновению более серьёзных эффектов, затрагивающих в первую очередь нервную систему и включающих спутанность сознания, гиперрефлексию, сильный тремор, дизартрию, судороги, черепно-нервные и очаговые неврологические симптомы, прогрессирующие до комы и смерти. В ряде случаев неврологические повреждения могут быть необратимыми.

**Хлорид лития (LiCl)** представляет собой химическое соединение щелочного металла лития с хлором. Это белые гигроскопические кристаллы, расплывающиеся на воздухе, хорошо растворимые в воде. LiCl широко используется в промышленности. Хлорид лития применялся в медицине до конца 1940-х годов, когда использовался в качестве заменителя поваренной соли для больных с сердечно-сосудистыми и другими хроническими болезнями. Это опротивительное использование неоднократно приводило к тяжёлым интоксикациям и смерти, что достаточно широко отражено в медицинской литературе [10, 11, 48]. Многочисленными исследованиями показано применение хлорида лития для коррекции биполярных расстройств. LiCl оказывает нейротропные и цитопротективные эффекты при состояниях, связанных с острыми и хроническими нарушениями кровообращения в головном мозге. LiCl подавляет нейровоспаление, возникающее после травмы мозга, предотвращая воспалительное нарушение гематоэнцефалического барьера и нейродегенерацию. Известно, что хлорид лития препятствует трансмембранному обмену натрия в нервных клетках, воздействуя на  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазу, изменяет выпуск нейротрансмиттеров, влияет на концентрацию цАМФ. Кроме того, хлорид лития стимулирует гранулоцитопоз, оказывая действие, подобное карбонату лития [16, 18].

Согласно исследованиям O'Brien W.T., Klein P.S., воздействие хлорида лития на организм снижало выраженность признаков системного воспаления, до некоторой степени восстанавливало метаболизм белков в мышечных клетках при экспериментальном сепсисе. Использование лития хлорида в постреанимационной терапии приводило к выраженной нейротропности в нейрональных популяциях гиппокампа. Этот эффект может быть обусловлен повышением содержания фосфорилированной формы белка — Glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3β) [49–51]. Полученные результаты свидетельствуют о высоком протективном потенциале препаратов с хлоридом лития при профилактике и лечении нейродегенеративных нарушений, причиной которых была временная остановка кровообращения.

Показано, что хлорид лития может всасываться через лёгкие. После введения LiCl ионы лития неравномерно распределяются в тканях. По накоплению ионов лития лидируют почки, далее (в порядке уменьшения содержания) — кровь, ткани печени, промежуточный мозг, средний мозг и кора

больших полушарий. Выведение ионов лития из организма происходит через почки, за сутки с мочой выделяется около 50% введённой дозы. При невысоком содержании натрия в моче ионы лития подвергаются реабсорбции в почечных канальцах, что приводит к увеличению содержания лития в крови [14, 22, 23]. Известно, что усиление экскреции ионов лития с мочой и снижению их концентрации в крови способствует введение в организм натрия [22]. При этом показаны и негативные эффекты при использовании в терапии хлорида лития: страдают функции почек, щитовидной и паращитовидной желез; отмечены тератогенность, увеличение массы тела и тремор. При отравлении хлоридом лития наблюдается помутнение сознания [52]. Побочные эффекты, связанные с нефротоксичностью, представляют наибольший интерес для врачей и пациентов [52–54]. Таким образом, использование хлорида лития даже в терапевтических дозах может вызвать различные токсические реакции.

Особому риску развития нефротоксичности при приёме препаратов с хлоридом лития подвергаются пациенты с хронической почечной недостаточностью [29]. К другим состояниям, предрасполагающим к интоксикации LiCl, относят пожилой возраст, пониженную концентрацию натрия в крови различного генеза или приём определённых лекарств, влияющих на функцию почек [55]. В экспериментах обнаружено снижение уровня активных форм кислорода и жизнеспособности эритроцитов человека, подвергнутого воздействию хлорида лития как в токсичных, так и в терапевтических концентрациях. Полученные результаты свидетельствуют об ингибировании цитозольной эстеразной активности и увеличении проницаемости клеточной мембраны при воздействии ионов лития, что указывает на потенциальную токсичность данных ионов для эритроцитов человека [56]. В эксперименте на крысах показано, что соли лития могут быть высокотоксичными для формирующегося организма даже в относительно невысоких дозах, замедляя рост и развитие [57]. Появились экспериментальные исследования, подтверждающие, что хлорид лития может влиять на элементы патогенеза новой коронавирусной инфекции COVID-19, связанные с повышенной продукцией цитокинов воспаления, проницаемостью эндотелия сосудов, апоптозом эндотелиоцитов и гиперактивацией клеток врождённого иммунитета [58].

Определение параметров острой токсичности хлорида лития для разных видов животных позволило отнести его по степени острого воздействия на организм к III классу опасности (умеренно опасные вещества) (табл. 2) [59].

Наиболее выраженные симптомы острого отравления LiCl у животных — снижение массы тела, рвота, диарея и повышенное слюноотделение. Влияние на ЦНС проявляется в мышечной слабости, ступоре, конвульсиях; на сердечно-сосудистую систему — в виде фибрилляции желудочков. Симптомами нарушений мочевого выделительной системы являются олигурия, повышение концентрации азотистых веществ в крови [59].

Исследование ингаляционной токсичности LiCl проводили в экспериментах на кроликах. Кролики подвергались воздействию аэрозолей хлорида лития, содержащих 0,6 и 1,9 мг Li/м<sup>3</sup>, в течение 4–8 нед, 5 дней в неделю, 6 ч в день. Лёгкие животных исследовали с помощью световой и электронной микроскопии, уделяя особое внимание воспалительным изменениям, структуре альвеолярных макрофагов и альвеолярных эпителиальных клеток. Макрофаги, выделенные с помощью лаважа лёгких, изучали с помощью световой и электронной микроскопии и измеряли их окислительную метаболическую активность. В лёгочной ткани анализировали содержание фосфолипидов. По результатам проведённого исследования значительных изменений в окислительной метаболической активности макрофагов или в содержании фосфолипидов в лёгочной ткани не выявлено [60].

Внесение в конъюнктивальный мешок глаза кроликов 0,1 г LiCl вызывало краткий блефароспазм, слезотечение, лёгкий отёк и гиперемию слизистой. Все выявленные

Таблица 2 / Table 2

**Острая токсичность хлорида лития при разных способах поступления вещества в организм****Acute toxicity of lithium chloride in different routes of substance intake into the body**

Вид животных Animal species	Тип теста Test type	Способ введения Route of administration	Доза, мг/кг Dose, mg/kg
Белые крысы White rats	LD <sub>50</sub>	Перорально Per os	526
Белые крысы White rats	LD <sub>50</sub>	Подкожно Subcutaneously	499
Белые крысы White rats	LD <sub>50</sub>	Внутрибрюшинно Intraperitoneally	514
Белые крысы White rats	LD <sub>50</sub>	Внутритрахеально Intratracheally	205
Белые мыши White mice	LD <sub>50</sub>	Перорально Per os	1165
Белые мыши White mice	LD <sub>50</sub>	Внутрибрюшинно Intraperitoneally	600
Белые мыши White mice	LD <sub>50</sub>	Подкожно Subcutaneously	738
Белые мыши White mice	LD <sub>50</sub>	Внутривенно Intravenously	363
Кошки Cats	LD <sub>50</sub>	Внутрибрюшинно Intraperitoneally	492
Кролики Rabbits	LD <sub>50</sub>	Перорально Per os	800
Морские свинки Guinea pigs	LD <sub>50</sub>	Внутрибрюшинно Intraperitoneally	624
Перепел Quail	LD <sub>50</sub>	Перорально Per os	422

раздражения проходили через три дня [59]. Изучение кожно-резорбтивного действия в опытах на мышах показало, что хлорид лития обладает раздражающим действием: после погружения на два часа хвостов мышей в раствор LiCl наблюдали гиперемиию кожи и мелкоточечные кровоизлияния [59].

Изучение хронического воздействия хлорида лития на крыс Wistar проводили на экспериментальной модели с LiCl-содержащей (40 ммоль/кг) диетой от рождения до возраста 55–65 нед. Показано, что смертность на 55-й неделе составила 51% у опытных крыс по сравнению с 6% у контроля. У выживших животных средний уровень Li в плазме составлял 0,6–0,7 ммоль/л через 16 нед и 1–1,1 ммоль/л через 48 нед. Средний уровень мочевины в плазме составлял 14 ммоль/л через 16 нед и 22 ммоль/л через 48 нед эксперимента по сравнению с 8 ммоль/л у контрольных крыс. Кроме того, у крыс экспериментальной группы в возрасте 55 нед клиренс инулина снизился на 62%, а клиренс лития – на 39%. Таким образом, фракционная экскреция Li была увеличена (с 20 до 34%) у крыс с хронической литиевой уремией. Систолическое и среднее артериальное кровяное давление у опытных крыс существенно не изменилось. Морфологические исследования почек показали большие корковые кисты, образованные расширенными дистальными канальцами и собирательными трубками, а также обширный интерстициальный фиброз. Масса проксимальных канальцев была уменьшена на 50%, а также значительно уменьшился объём клубочков. Эти результаты свидетельствуют о том, что у крыс, получавших хлорид лития, ухудшились функция и морфология почек, что привело к повышенной смертности экспериментальных животных [61].

Исследование репродуктивной токсичности хлорида лития проводили на мышах. Половозрелым животным давали питьевую воду, содержащую 50 экв/л LiCl, и изучали её

влияние на репродуктивную функцию и постнатальное развитие. У животных, получавших литий в возрасте 6–8 нед, литий не влиял на количество потомства, но увеличивал послеродовую смертность и продолжительность промежутков времени между помётами, а также снижал общее количество помётов у мышей. У спаривающихся пар, получавших хлорид лития в возрасте трёх недель, значительно задерживалось постнатальное развитие всех детёнышей в помёте. Вероятно, задержка роста может быть результатом воздействия лития на определённые гормоны, такие как пролактин, тироксин и гормон роста [62]. Выявлено, что соли лития легко проникают в материнское молоко. Опосредованная грудным вскармливанием токсичность хлорида лития определялась у потомства мышей в зависимости от пола потомства и продолжительности потребления хлорида лития матерью (1 экв). Самки были более чувствительны по сравнению с самцами. Потребление кормящей самкой хлорида лития с момента зачатия до окончания вскармливания индуцировало в тканях сердца у потомства обоих полов алкогольдегидрогеназу и лактатдегидрогеназу. Также была обнаружена индукция альдегиддегидрогеназы печени, но только в результате постнатального воздействия хлорида лития. Результаты указывают на токсичность воздействия солей лития на кормящих самок для развития потомства [63].

Таким образом, многочисленные исследования показывают, что после попадания в организм хлорид лития неравномерно распределяется в тканях, наибольшие концентрации выявлены в почках, крови, печени, промежуточном мозге, среднем мозге и коре больших полушарий. Выведение ионов лития из организма происходит через почки, за сутки с мочой выделяется около 50% введённой дозы. От высоких концентраций хлорида лития страдают функции почек, щитовидной и паращитовидных желёз, наблюдаются признаки воздействия на нервную систему: анорексия, тошнота, мышечные судороги, апатия, помутнение и спутанность сознания, тремор, нечёткость зрения, возможны кома и смерть.

В настоящем обзоре рассмотрены в основном токсические эффекты препаратов солей лития, для которых характерен узкий диапазон действия, то есть эффективные концентрации находятся близко к дозе, вызывающей повреждение [14]. Поэтому при работе с данными химическими веществами следует учитывать их потенциальную опасность. Однако в последнее время появились работы, свидетельствующие о протективных свойствах солей лития. На различных моделях повреждения головного мозга показано, что ионы лития оказывали нейропротекторное действие за счёт активации синтеза факторов выживания клеток – антиапоптозных белков Bcl-2, белка теплового шока HSP70 и нейтрофического фактора мозга BDNF [14, 64, 65]. Кроме того, литий защищал от гибели кардиомиоциты, гепатоциты и почечные клетки при гипоксии (реоксигенации) и ишемии (реперфузии) – сохранял целостность митохондрий, активировал антиоксидантную систему клеток и снижал уровень свободнорадикальных процессов [66–68].

## Заключение

Экспериментальными данными подтверждены следующие свойства солей лития.

1. Карбонат лития относится к умеренно опасным веществам (III класс опасности). Его биодоступность при приёме внутрь близка к 100%. Карбонат лития полностью всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта через 6–8 ч после приёма, в организме не метаболизируется, может проникать через плацентарный и гематоэнцефалический барьеры. Симптомы отравления карбонатом лития включают анорексию, сухость во рту, тошноту, рвоту, диарею, тремор рук, слабость мускулатуры, жажду, лейкоцитоз, а также нарушения концентрации внимания и памяти. При острой интоксикации препаратами карбоната лития возможны необратимые неврологические изменения, прогрессирующие

до комы и летального исхода. Учитывая представленные многими авторами данные, не рекомендуется использовать соли лития в качестве кормовых добавок для сельскохозяйственных животных, в том числе бройлеров и крупного рогатого скота.

2. Хлорид лития относится к умеренно опасным веществам (III класс опасности). После попадания в организм хлорид лития неравномерно распределяется в тканях. В наибольших концентрациях он обнаруживается в почках, крови, печени, головном мозге. Выведение ионов лития из организма происходит через почки. От действия хлорида лития

страдают функции почек, щитовидной и парашитовидных желёз, наблюдаются неврологические изменения, возможны кома и летальный исход.

3. Соли лития в терапевтических дозах оказывают физиологическое действие на проницаемость клеточных мембран для различных ионов, аминокислот и углеводов, участвуют в регуляции сигнальных путей – фосфоинозитидного и опосредованного киназой гликогенсинтазы 3 (GSK3). Ионы лития оказывают защитное действие при гипоксических и ишемических воздействиях на мозг, сердце, печень и почки.

## Литература

(п.п. 9–13, 16–24, 26–57, 59–68 см. References)

1. Зайчик В.Е., Агаджанян И.А. Некоторые методологические вопросы медицинской элементологии. *Вестник восстановительной медицины*. 2004; (3): 19–23. <https://elibrary.ru/sfqqsqsb>
2. Рихванов Л.П., Барановская Н.В., Игнатова Т.Н., Судыко А.Ф., Сандиминова Г.П., Пахомова Н.Н. Химический элементный состав органов и тканей человека и его экологическое значение. *Геохимия*. 2011; (7): 779–84. <https://elibrary.ru/nyfyvuh>
3. Рихванов Л.П., Барановская Н.В., Судыко А.Ф. Химические элементы в организме человека как основа для реализации идей медицинской геологии. *Горный журнал*. 2013; (3): 37–42. <https://elibrary.ru/qajqcl>
4. Кадырова Р.Г., Кабиров Г.Ф., Муллахметов Р.Р. Биогенные свойства солей лития. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана*. 2012; 209: 151–6. <https://elibrary.ru/oxzjkk>
5. Любимов Б.И., Яворский А.Н., Горянов О.А. О патогенезе литиевой полиурии. *Фармакология и токсикология*. 1977; 40(1): 76–9. <https://elibrary.ru/zykpfaf>
6. Любимов Б.И., Пентюк А.А., Самоилов Н.Н. Сравнительное изучение действия лития хлорида и лития оксибутирата на углеводный обмен у кроликов и крыс. *Фармакология и токсикология*. 1981; 44(5): 531–3.
7. Галенко-Ярошевский П.А., Столярчук А.А., Любимов Б.И., Шейх-Задэ Ю.Р., Тихонов А.В., Лампика Т.Г. Влияние солей лития на деятельность сердца. *Фармакология и токсикология*. 1986; 49(5): 115–7.
8. Крыжановский Г.Н., Заводская И.С., Морева Е.В. Эффекты солей лития на экспериментальные нейрогенные повреждения желудка и сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1984; 97(6): 653–5. <https://elibrary.ru/rfkcpz>
14. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д. и др. Соли лития – простые, но магические (обзор). *Биохимия*. 2014; 79(8): 932–43. <https://elibrary.ru/snebdz>
15. 橋本 亮太, 藤巻 康一郎, Jeong M.R., Senatorov V.V., Christ L., Leeds P., et al. リチウムの神経保護作用. 掲載誌 精神神経学雑誌. *Psychiatria et neurologia Japonica*. 2003; 105(1): 81–6.
25. Бачинская В.М., Преображенский С.М. Изучение острой токсичности лития карбоната для бройлеров и крыс. *Ветеринарная медицина*. 2009; (3): 32–4. <https://elibrary.ru/ncprbl>
58. Гребенчиков О.А., Кузовлев А.Н., Баева А.А. О перспективах применения лития хлорида при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера)*. 2020; (6–2): 40–4. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006240> <https://elibrary.ru/rygnk>

## References

1. Zaichik V.E., Agadzhanian I.A. Some methodological issues of medical elementology. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*. 2004; (3): 19–23. <https://elibrary.ru/sfqqsqsb> (in Russian)
2. Rikhvanov L.P., Baranovskaya N.V., Ignatova T.N., Sudyko A.F., Sandimirova G.P., Pakhomova N.N. Trace elements in human organs and tissues and their significance for environmental monitoring. *Geokhimiya*. 2011; 49(7): 738–42. <https://doi.org/10.1134/S001670291107007X> <https://elibrary.ru/ohqfcd>
3. Rikhvanov L.P., Baranovskaya N.V., Sudyko A.F. Chemical elements in the human body as a basis for the implementation of the ideas of medical geology. *Gornyi zhurnal*. 2013; (3): 37–42. <https://elibrary.ru/qajqcl> (in Russian)
4. Kadyrova R.G., Kabirov G.F., Mullakhmetov R.R. Lithium salts biogenic properties. *Uchenye zapiski Kazanskoi gosudarstvennoi akademii veterinarnoi meditsiny imeni N.E. Baumana*. 2012; 209: 151–6. <https://elibrary.ru/oxzjkk> (in Russian)
5. Lyubimov B.I., Yavorskii A.N., Goryanov O.A. On the pathogenesis of lithium induced polyuria (Russian). *Farmakologiya i toksikologiya*. 1977; 40(1): 76–9. <https://elibrary.ru/zykpfaf> (in Russian)
6. Lyubimov B.I., Pentyuk A.A., Samoilo N.N. Comparative study of the effect of lithium chloride and lithium oxybutyrate on carbohydrate metabolism in rabbits and rats. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1981; 44(5): 531–3. (in Russian)
7. Galenko-Yaroshevskii P.A., Stolyarchuk A.A., Lyubimov B.I., Sheikh-Zade Yu.R., Tikhonov A.V., Lampika T.G. The influence of lithium salts on the activity of the heart. *Farmakologiya i toksikologiya*. 1986; 49(5): 115–7. (in Russian)
8. Kryzhanovskii G.N., Zavodskaya I.S., Moreva E.V. Effects of lithium salts on experimental neurogenic lesions of the stomach and heart. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1984; 97(6): 713–5. <https://doi.org/10.1007/BF00804150> <https://elibrary.ru/xutzzm>
9. Won E., Kim Y.K. An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(12): 2679. <https://doi.org/10.3390/ijms18122679>
10. Machado-Vieira R., Manji H.K., Zarate C.A. Jr. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord.* 2009; 11(Suppl. 2): 92–109. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00714.x>
11. Machado-Vieira R. Lithium, stress, and resilience in bipolar disorder: deciphering this key homeostatic synaptic plasticity regulator. *J. Affect. Disord.* 2018; 233: 92–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.026>
12. Wood G.E., Young L.T., Reagan L.P., Chen B., McEwen B.S. Stress-induced structural remodeling in hippocampus: prevention by lithium treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(11): 3973–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400208101>
13. Gray J.D., McEwen B.S. Lithium's role in neural plasticity and its implications for mood disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 2013; 128(5): 347–61. <https://doi.org/10.1111/acps.12139>
14. Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Zorova L.D., Pevzner I.B., Yankauskas S.S., Zorov S.D., et al. Lithium salts – simple but magic. *Biokhimiya*. 2014; 79(8): 740–9. <https://doi.org/10.1134/S0006297914080021> <https://elibrary.ru/uevqnp>
15. Hashimoto R., Fujimaki K., Jeong M.R., Senatorov V.V., Christ L., Leeds P., et al. Neuroprotective actions of lithium. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2003; 105(1): 81–6. (in Japanese)
16. Zorrilla Zubilete M. Mechanism of action of lithium: intracellular signaling pathways. *Vortex*. 2003; 14(51): 45–52. (in Spanish)
17. Silverstone P.H., McGrath B.M., Kim H. Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar Disord.* 2005; 7(1): 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00174.x>
18. Haimovich A., Eliav U., Goldbourt A. Determination of the lithium binding site in inositol monophosphatase, the putative target for lithium therapy, by magic-angle-spinning solid-state NMR. *J. Am. Chem. Soc.* 2012; 134(12): 5647–51. <https://doi.org/10.1021/ja211794x>
19. Albayrak A., Halici Z., Polat B., Karakus E., Cadirci E., Bayir Y., et al. Protective effects of lithium: a new look at an old drug with potential antioxidative and anti-inflammatory effects in an animal model of sepsis. *Int. Immunopharmacol.* 2013; 16(1): 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.03.018>
20. Quiroz J.A., Gould T.D., Manji H.K. Molecular effects of lithium. *Mol. Interv.* 2004; 4(5): 259–72. <https://doi.org/10.1124/mi.4.5.6>
21. Singh N., Halliday A.C., Thomas J.M., Kuznetsova O.V., Baldwin R., Woon E.C., et al. A safe lithium mimetic for bipolar disorder. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1332. <https://doi.org/10.1038/ncomms2320>
22. McKnight R.F., Adida M., Budge K., Stockton S., Goodwin G.M., Geddes J.R. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9817): 721–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61516-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61516-X)
23. Bschor T., Bauer M. Side effects and risk profile of lithium: critical assessment of a systematic review and meta-analysis. *Nervenarzt*. 2013; 84(7): 860–3. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3766-z> (in German)
24. Nokhbatolfighahai M., Parivar K. Teratogenic effect of lithium carbonate in early development of BALB/c mouse. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2008; 291(9): 1088–96. <https://doi.org/10.1002/ar.20730>
25. Bachinskaya V.M., Preobrazhenskii S.M. Study of the acute toxicity of lithium carbonate to broilers and rats. *Veterinarnaya meditsina*. 2009; (3): 32–4. <https://elibrary.ru/ncprbl> (in Russian)
26. Ferron G., Debray M., Buneaux F., Baud F.J., Scherrmann J.M. Pharmacokinetics of lithium in plasma and red blood cells in acute and chronic intoxicated patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 33(6): 351–5.
27. Eyer F., Pfab R., Felgenhauer N., Lutz J., Heemann U., Steimer W., et al. Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26(3): 325–30. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000218405.02738.b3>

## Review article

28. Barbosa F. Jr. Toxicology of metals and metalloids: Promising issues for future studies in environmental health and toxicology. *J. Toxicol. Environ. Health A*. 2017; 80(3): 137–44. <https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1259475>
29. Tredget J., Kirov A., Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J. Affect. Disord.* 2010; 126(3): 436–40. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.018>
30. Simard M., Gumbiner B., Lee A., Lewis H., Norman D. Lithium carbonate intoxication. A case report and review of the literature. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149(1): 36–46. <https://doi.org/10.1001/archinte.149.1.36>
31. Kishore B.K., Ecelbarger C.M. Lithium: a versatile tool for understanding renal physiology. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2013; 304(9): F1139–49. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00718.2012>
32. Aral H., Vecchio-Sadus A. Toxicity of lithium to humans and the environment – a literature review. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2008; 70(3): 349–56. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2008.02.026>
33. Shakoor N., Adeel M., Ahmad M.A., Zain M., Waheed U., Javaid R.A., et al. Reimagining safe lithium applications in the living environment and its impacts on human, animal, and plant system. *Environ. Sci. Ecotechnol.* 2023; 15: 100252. <https://doi.org/10.1016/j.ese.2023.100252>
34. Hanak A.S., Chevillard L., Lebeau R., Risède P., Laplanche J.L., Benturquia N., et al. Neurobehavioral effects of lithium in the rat: Investigation of the effect/concentration relationships and the contribution of the poisoning pattern. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2017; 76: 124–33. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.005>
35. Zarnescu O., Zamfirescu G. Effects of lithium carbonate on rat seminiferous tubules: an ultrastructural study. *Int. J. Androl.* 2006; 29(6): 576–82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2006.00697.x>
36. Ida S., Yokota M., Ueoka M., Kiyoi K., Takiguchi Y. Mild to severe lithium-induced nephropathy models and urine N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in rats. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2001; 23(8): 445–8. <https://doi.org/10.1358/mf.2001.23.8.662132>
37. Allagui M.S., Hfaiedh N., Vincent C., Guermazi F., Murat J.C., Croute F., et al. Changes in growth rate and thyroid- and sex-hormones blood levels in rats under sub-chronic lithium treatment. *Hum. Exp. Toxicol.* 2006; 25(5): 243–50. <https://doi.org/10.1191/0960327106ht6200a>
38. Tandon A., Bhalla P., Nagpal J.P., Dhawan D.K. Effect of lithium on rat cerebrum under different dietary protein regimens. *Drug Chem. Toxicol.* 2006; 29(4): 333–44. <https://doi.org/10.1080/01480540600820122>
39. Marathe M.R., Thomas G.P. Embryotoxicity and teratogenicity of lithium carbonate in Wistar rat. *Toxicol. Lett.* 1986; 34(1): 115–20. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(86\)90153-0](https://doi.org/10.1016/0378-4274(86)90153-0)
40. Thakur S.C., Thakur S.S., Chaube S.K., Singh S.P. Subchronic supplementation of lithium carbonate induces reproductive system toxicity in male rat. *Reprod. Toxicol.* 2003; 17(6): 683–90. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(03\)00107-2](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(03)00107-2)
41. Rapaport M.H., Manji H.K. The effects of lithium on *ex vivo* cytokine production. *Biol. Psychiatry.* 2001; 50(3): 217–24. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01144-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01144-1)
42. Waller D.G., Edwards J.G. Investigation of renal tubular function during treatment with lithium. *Neuropharmacology.* 1984; 23(2B): 277–9. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(84\)90071-6](https://doi.org/10.1016/0028-3908(84)90071-6)
43. Sidiropoulou-Skokou S.A., Issidorides M.R. Lithium carbonate and the problem of kidney damage. Intracellular effects in rat kidney slices. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1983; 107(5): 270–3.
44. Walker R.G., Escott M., Birchall I., Dowling J.P., Kincaid-Smith P. Chronic progressive renal lesions induced by lithium. *Kidney Int.* 1986; 29(4): 875–81. <https://doi.org/10.1038/ki.1986.80>
45. Harvey B.M., Eschbach M., Glynn E.A., Kotha S., Darre M., Adams D.J., et al. Effect of daily lithium chloride administration on bone mass and strength in growing broiler chickens. *Poult. Sci.* 2015; 94(2): 296–301. <https://doi.org/10.3382/ps/peu079>
46. Fleming R.H. Nutritional factors affecting poultry bone health. *Proc. Nutr. Soc.* 2008; 67(2): 177–83. <https://doi.org/10.1017/S0029665108007015>
47. Anke M., Arnhold W., Schäfer U., Müller R. Recent progress in exploring the essentiality of the ultratrace element lithium to the nutrition of animals and man. *Biomed Res Trace Elem.* 2005; 16(3): 169–76. <https://doi.org/10.11299/btrte.16.169>
48. Ott M., Stegmayr B., Salander Renberg E., Werneke U. Lithium intoxication: Incidence, clinical course and renal function – a population-based retrospective cohort study. *J. Psychopharmacol.* 2016; 30(10): 1008–19. <https://doi.org/10.1177/0269881116652577>
49. O'Brien W.T., Klein P.S. Validating GSK3 as an *in vivo* target of lithium action. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37(Pt. 5): 1133–8. <https://doi.org/10.1042/BST0371133>
50. Li Q., Li H., Roughton K., Wang X., Kroemer G., Blomgren K., et al. Lithium reduces apoptosis and autophagy after neonatal hypoxia-ischemia. *Cell Death Dis.* 2010; 1(7): e56. <https://doi.org/10.1038/cddis.2010.33>
51. Snitow M.E., Bhansali R.S., Klein P.S. Lithium and therapeutic targeting of GSK-3. *Cells.* 2021; 10(2): 255. <https://doi.org/10.3390/cells10020255>
52. Xu J., Culman J., Blume A., Brecht S., Gohlke P. Chronic treatment with a low dose of lithium protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. *Stroke.* 2003; 34(5): 1287–92. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000066308.25088.64>
53. Wang Z.F., Fessler E.B., Chuang D.M. Beneficial effects of mood stabilizers lithium, valproate and lamotrigine in experimental stroke models. *Acta Pharmacol. Sin.* 2011; 32(12): 1433–45. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.140>
54. Malhi G.S., Tanius M., Das P., Coulston C.M., Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs.* 2013; 27(2): 135–53. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0039-0>
55. Chiu C.T., Wang Z., Hunsberger J.G., Chuang D.M. Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. *Pharmacol. Rev.* 2013; 65(1): 105–42. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005512>
56. Nicolay J.P., Gatz S., Lang F., Lang U.E. Lithium-induced suicidal erythrocyte death. *J. Psychopharmacol.* 2010; 24(10): 1533–9. <https://doi.org/10.1177/0269881109102631>
57. Menshanov 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): 459–61. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3196-6>
58. Grebenchikov O.A., Kuzovlev A.N., Baeva A.A. Lithium chloride for the novel coronavirus infection COVID-19. *Anesteziologiya i reanimatologiya (Media Sfera).* 2020; (6-2): 40–4. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202006240> <https://elibrary.ru/rygnck> (in Russian)
59. National Center for Biotechnology Information. Lithium Chloride. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lithium-Chloride>
60. Johansson A., Camner P., Curstedt T., Jarstrand C., Robertson B., Urban T. Rabbit lung after inhalation of lithium chloride. *J. Appl. Toxicol.* 1988; 8(5): 373–5. <https://doi.org/10.1002/jat.2550080507>
61. Christensson T.A. Letter: Lithium, hypercalcaemia, and hyperparathyroidism. *Lancet.* 1976; 2(7977): 144. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)92867-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)92867-1)
62. Mroczka D.L., Hoff K.M., Goodrich C.A., Baker P.C. Effect of lithium on reproduction and postnatal growth of mice. *Biol. Neonate.* 1983; 43(5-6): 287–96. <https://doi.org/10.1159/000241657>
63. Messiha F.S. Maternally-mediated developmental lithium toxicity in the mouse. *Gen. Pharmacol.* 1993; 24(1): 9–15. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(93\)90004-h](https://doi.org/10.1016/0306-3623(93)90004-h)
64. Leeds P.R., Yu F., Wang Z., Chiu C.T., Zhang Y., Leng Y., et al. A new avenue for lithium: intervention in traumatic brain injury. *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5(6): 422–33. <https://doi.org/10.1021/cn500040g>
65. Chuang D.M., Wang Z., Chiu C.T. GSK-3 as a target for lithium-induced neuroprotection against excitotoxicity in neuronal cultures and animal models of ischemic stroke. *Front. Mol. Neurosci.* 2011; 4: 15. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2011.00015>
66. Munteanu C., Rotariu M., Turnea M., Tătăranu L.G., Dogaru G., Popescu C., et al. Lithium biological action mechanisms after ischemic stroke. *Life (Basel).* 2022; 12(11): 1680. <https://doi.org/10.3390/life12111680>
67. Liu A., Fang H., Dahmen U., Dirsch O. Chronic lithium treatment protects against liver ischemia/reperfusion injury in rats. *Liver Transpl.* 2013; 19(7): 762–72. <https://doi.org/10.1002/lt.23666>
68. González Arbeláez L.F., Pérez Núñez I.A., Mosca S.M. Gsk-3β inhibitors mimic the cardioprotection mediated by ischemic pre- and postconditioning in hypertensive rats. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 317456. <https://doi.org/10.1155/2013/317456>

**Информация об авторах:**

**Горохова Лариса Геннадьевна**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия; доцент каф. естественнонаучных дисциплин Кузбасского гуманитарно-педагогического института ФГБОУ ВО «КГУ», 654041, Новокузнецк, Россия. E-mail: [ponomarikova@mail.ru](mailto:ponomarikova@mail.ru)

**Жукова Анна Геннадьевна**, доктор биол. наук, доцент, зав. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия, зав. каф. естественнонаучных дисциплин Кузбасского гуманитарно-педагогического института ФГБОУ ВО «КГУ», 654041, Новокузнецк, Россия

**Михайлова Надежда Николаевна**, доктор биол. наук, профессор, гл. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия

**Корсакова Татьяна Георгиевна**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. экологии человека и гигиены окружающей среды ФГБНУ «НИИ КПППЗ», 654041, Новокузнецк, Россия

**Information about the authors:**

**Larisa G. Gorokhova**, MD, PhD, D.Sci., Leading researcher, Lab. molecular genetic and experimental research of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; Associate Professor of the Department of natural science disciplines of the Kuzbass Humanitarian-Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, 654041, Novokuznetsk, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X> E-mail: [ponomarikova@mail.ru](mailto:ponomarikova@mail.ru)



*Anna G. Zhukova*, MD, PhD, DSci., Associate Professor, Head of the Lab. of molecular genetics and experimental research of Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, Head of the Department of natural science disciplines of the Kuzbass Humanitarian-Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, 654041, Novokuznetsk, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

*Nadezhda N. Mikhailova*, MD, PhD, DSci., Professor, Chief researcher of the Lab. of molecular genetics and experimental research of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 654041, Novokuznetsk, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

*Tatyana G. Korsakova*, MD, PhD, leading researcher of the Lab. of Human Ecology and Environmental Hygiene of the Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2512-2541> E-mail: [ecologia\\_nic@mail.ru](mailto:ecologia_nic@mail.ru)

