

# Доклиническое изучение фармакокинетики аскорбата лития

Пронин А.В.<sup>1</sup>, Громова О.А.<sup>1</sup>, Торшин И.Ю.<sup>2</sup>, Гоголева И. В.<sup>1</sup>,  
Жидоморов Н.Ю.<sup>1</sup>, Сардарян И.С.<sup>4</sup>, Волков А.Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

<sup>2</sup> – ГБОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», г. Москва

<sup>3</sup> – ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup> – ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет –  
Сельскохозяйственная академия им К.А. Тимирязева», г. Москва

**Резюме.** Исследовано воздействие аскорбата лития в дозе 1 000 мг/кг на самцах белых крыс линии Вистар. Получены фармакокинетические кривые для цельной крови и гомогенатов тканей 10 различных биосубстратов (головной мозг, лобная доля головного мозга, сердце, аорта, лёгкие, печень, почки, селезёнка, надпочечники, бедренная кость). В рамках бескамерного анализа динамики концентраций в цельной крови получены следующие значения фармакокинетических параметров аскорбата лития:  $C_{\max}=50,59$  мкг/л,  $T_{\max}=1,50$  ч,  $Cl_{\text{ast}}=33,7$  мкг/л,  $AUC_t=1\ 750$  мкг/л $\times$ ч,  $MRT_t=22,9$  ч,  $L_z=0,005$  1/ч,  $T_{1/2}=141$  ч,  $CL=0,029$  л/ч,  $VD=5,9$  л. Концентрации лития в цельной крови и в лобной доле головного мозга оставались стабильными в течение, по крайней мере, 40–45 ч после прохождения пика концентрации. Многокамерный фармакокинетический анализ показал, что стабилизация уровней лития в крови и в головном мозге поддерживается за счёт специального «депо» лития, состоящего, вероятно, из надпочечников, аорты, бедренной кости и головного мозга.

**Ключевые слова:** аскорбат лития, бескамерная модель, многокамерное моделирование, фармакокинетика, биосубстрат

## Preclinical study the pharmacokinetics of lithium ascorbate

Pronin A.V.<sup>1</sup>, Gromova O.A.<sup>1</sup>, Torshin I.J.<sup>2</sup>, Gogoleva I.V.<sup>1</sup>,  
Zhidomorov N.J.<sup>1</sup>, Sardaryan I.S.<sup>3</sup>, Volkov A.Ju.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> – FSBI HPE «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ivanovo

<sup>2</sup> – Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Moscow

<sup>3</sup> – FSBI HPE «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>4</sup> – FSBI HE «Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy», Moscow

**Abstract.** We have studied the effects of lithium ascorbate on the Wistar male albino rats using a dose of 1 000 mg/kg. The concentration time curves for whole blood and tissue homogenates of 10 different biological substrates were derived (the brain, the frontal lobe of the brain, heart, aorta, lungs, liver, kidneys, spleen, adrenals, femoral bone). In the framework of the tubeless analysis of the concentrations in whole blood dynamics the following values of pharmacokinetic parameters of lithium ascorbate were obtained:  $C_{\max}=50,59$   $\mu\text{g}/\text{l}$ ,  $T_{\max}=1,50$  h,  $Cl_{\text{ast}}=33,7$   $\mu\text{g}/\text{l}\cdot\text{h}$ ,  $AUC_t=1\ 750$   $\mu\text{g}/\text{l}\cdot\text{h}$ ,  $MRT_t=22,9$  h,  $L_z=0,005$  1/h,  $T_{1/2}=141$  h,  $CL=0,029$  l/h,  $VD=5,9$  l. The concentration of lithium in whole blood and in the frontal lobe of the brain remained stable for at least 40..45 hours after the concentration peak. Multi-compartment pharmacokinetic analysis showed that the stabilization of the levels of lithium in the blood and in the brain is supported by a special lithium pool, reportedly consisting of adrenal glands, aorta, femur and brain.

**Keywords:** lithium ascorbate, tubeless model, multi-compartment model, pharmacokinetics, biosubstrate

Автор, ответственный за переписку:

Пронин Артем Викторович – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА МЗ России, преподаватель ФГБОУ ВО Ивановской пожарно-спасательной академии ГПС МЧС России, 153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; тел. +7 (4932) 41-65-25; e-mail: doctormchs1978@mail.ru

## Введение

Ион лития характеризуется нормотимическим действием. Наиболее известной фармакологической формой лития является карбонат лития, использующийся в психиатрии для терапии биполярных расстройств [1], маниакального синдрома, игромании [2] и др. Однако препараты на основе карбоната лития имеют существенные недостатки.

Во-первых, для результативного и безопасного применения этих препаратов требуется регулярно измерять концентрацию лития в крови, что влечёт за собой дополнительные инвазивные процедуры [3]. Во-вторых, для карбоната лития характерен узкий терапевтический коридор концентраций лития в плазме — 0,6–1,2 ммоль/л. Концентрации  $\text{Li}^+$  в 1,5–2,5 ммоль/л ассоциированы со слабой токсичностью, 2,5–3,5 ммоль/л — с тяжёлым отравлением,

а превышение порога в 3,5 ммоль/л может быть опасным для жизни [4]. В-третьих, для достижения искомого терапевтического эффекта в психиатрии необходимо использование значительных дозировок карбоната лития (1–3 г/сут, в остром периоде — до 9 г/сут), что ввиду высокой токсичности карбоната лития снижает привлекательность этой соли лития для назначения врачами [5].

Исходя из вышеизложенного, для повышения безопасности литиевой терапии исследуются эффекты других солей лития. В частности, аскорбат лития характеризуется низкой токсичностью (5-й класс,  $LD_{50}$ —6334 мг/кг, токсичность в 8,4 раза меньше, чем у карбоната лития) [6]. В то же время психоневрологическая эффективность аскорбата лития достигается при более низких дозировках (в 10–20 раз меньше суточной дозы карбоната лития) [7]. Установлены анксиолитический, антидепрессивный [8], нейропротекторный [9] и мнестический эффекты аскорбата лития [10].

В настоящей работе было проведено комплексное экспериментальное исследование фармакокинетики аскорбата лития в дозе 1000 мкг/кг. Полученные результаты позволяют утверждать, что препарат, созданный на основе аскорбата лития, будет достигать искомого терапевтического эффекта на существенно более низких дозировках, чем карбонат лития.

### Материалы и методы

Эксперимент был проведён в соответствии с действующим Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [11].

В качестве модельного объекта были использованы самцы белых крыс линии Вистар массой 200–250 г ( $n = 54$ , 9 групп по 6 животных в каждой). Животных содержали в соответствии с правилами лабораторной практики (GLP) и приказом МЗ и СР РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» при естественном освещении и температуре воздуха около 20–22 °С в пластиковых клетках группами по 6 крыс в каждой, при свободном доступе к пище (стандартный брикетированный корм) и воде, при нормальном 12-часовом световом режиме. Во избежание влияния суточных ритмов на поведенческие параметры животных все эксперименты проводились в период между 9 и 14 часами; исследование проводилось в рамках диссертационного исследования в соответствии с решением этического комитета ИвГМА от 24 марта 2016 г.

### Приготовление растворов

Зондирование проводилось раствором аскорбата лития, 1 мл которого содержал 250 мкг элементного лития. Для получения дозы 1000 мкг/кг животному массой 250 г необходимо получить 250 мкг элемент-

ного лития, т. е. 1 мл раствора. Необходимый объём раствора рассчитывался исходя из массы животного. Для приготовления раствора использовался порошок дигидрата аскорбата лития. Молекулярная масса безводного аскорбата лития — 178 г/моль, дигидрата аскорбата лития — 214 г/моль. В дигидрате аскорбата лития, литий и аскорбат-анион представлены в молярном соотношении 1:1, а в массовом соотношении 1:71,33. Таким образом, 250 мкг элементного лития содержится в  $250 \times 71,33 = 17,84$  мг дигидрата аскорбата лития.

### Проведение эксперимента

Проводилось зондирование раствором аскорбата лития в дозе 1000 мкг/кг (в расчёте на элементный литий). Выбор данной дозировки обусловлен тем, что эффекты органических форм лития достоверны уже при дозах в 30–100 мкг/кг (при приёме в течение 1–3 мес) [12]. Для исследования фармакокинетики и распределения лития в тканях было решено использовать однократное введение 10-кратной дозы от 100 мкг/кг, т. е. 1000 мкг/кг. Так как  $LD_{50}$  аскорбата лития составляет 6334 мг/кг [6], то доза в 1000 мкг/кг элементного лития достаточно далека от остро-токсичной. Пробы крови и органы отбирали после эвтаназии животных с помощью цервикальной дислокации в 9 временных точках: 0 мин, 45 мин, 1 ч, 1,5 ч, 3 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч. Методом масс-спектрометрии определялись уровни лития в 11 различных биосубстратах: цельная кровь, головной мозг, лобная доля головного мозга, сердце, аорта, лёгкие, печень, почки, селезёнка, надпочечники, бедренная кость.

### Определение уровней аскорбата лития

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

68 элементов периодической системы Д.И. Менделеева (в т. ч. лития) в различных биосубстратах.

### Фармакокинетический анализ

В ходе настоящего анализа были использованы методы многокамерного и бескамерного фармакокинетического анализа. Многокамерный анализ проводился посредством пакета SimBiology в составе программного комплекса MATLAB-2016 [13], а бескамерный анализ — с использованием электронных таблиц Excel, дополненных модулями программного пакета PKSolver [14].

### Результаты и обсуждение

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

ФК-кривые, полученные для различных биосубстратов, существенно отличаются по характеру и степени изменения концентраций лития во времени. Оценка «расстояния» между данными кривыми как среднеквадратичного отклонения кривых друг от друга позволило произвести кластеризацию ФК-кривых с использованием метода анализа метрических сгущений [15].

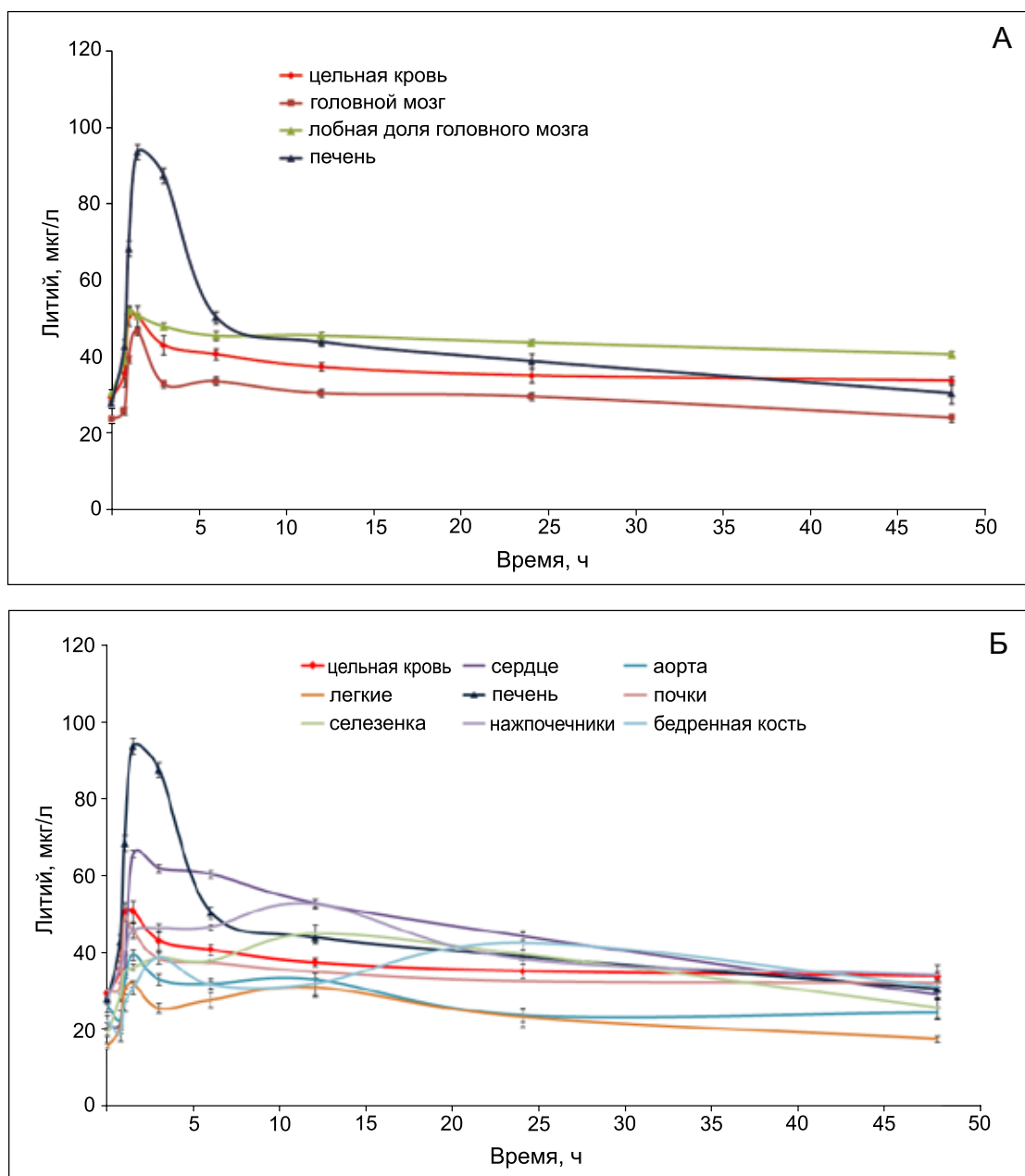


Рис. 1. Фармакокинетические кривые содержания аскорбата лития.

Примечание: А — гомогенаты тканей цельной крови, головного мозга, лобной доли головного мозга и печени; Б — гомогенаты тканей цельной крови, лёгких, селезёнки, сердца, печени, надпочечников, аорты, почек, бедренной кости

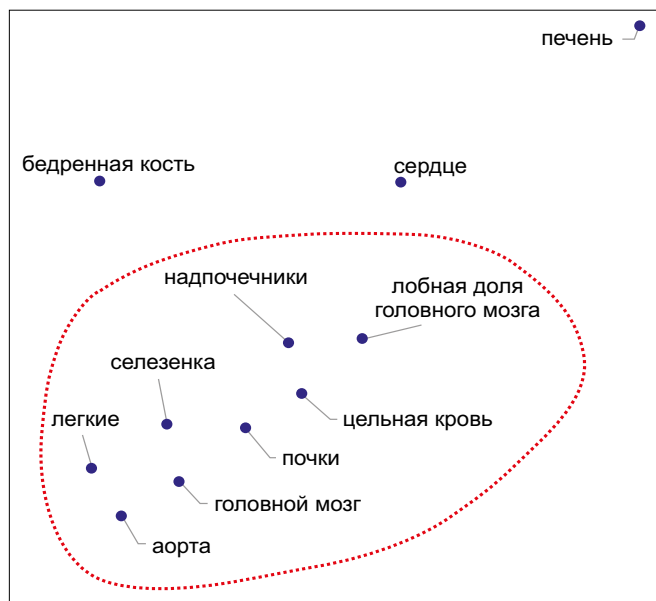


Рис. 2. Результаты кластеризации ФК-кривых для различных биосубстратов

В результате кластеризации было установлено, что все ФК-кривые, за исключением ФК-кривых для печени, сердца и бедренной кости образуют единственный кластер. Данные приведены на рис. 2.

Визуальный анализ ФК-кривых показывает, что в течение 1–2 ч после зондирования аскорбатом лития происходит интенсивное накопление лития во всех исследованных тканях. Максимальные пиковые концентрации лития ( $C_{\max}$ ) отмечены именно в гомогенатах тканей печени и сердца, а минимальные — в гомогенатах лёгких и аорты.

Важно отметить, что концентрации лития в цельной крови и в лобной доле головного мозга оставались весьма стабильными в течение, по крайней мере,

40–45 ч после прохождения пика концентрации. Данное наблюдение может указывать, во-первых, на преимущественное накопление лития в цельной крови и в лобных долях при использовании аскорбата лития и, во-вторых, на поддержание концентраций лития в этих органах за счёт некоторого «депо» лития.

ФК-кривые аскорбата лития для 6 из 11 исследованных биосубстратов имели только один пик ( $T_{\max}$  в районе 1–1,5 ч) с последующим медленным снижением концентрации лития (печень, головной мозг, лобная доля, цельная кровь, сердце, почки), происходящим, вероятно, вследствие выведения лития. Для 5 из 11 биосубстратов (надпочечники, селезёнка, аорта, бедренная кость, лёгкие) ФК-кривые характеризовались присутствием второго, пологого пика концентраций лития, наблюдаемого через 10–20 ч после начала эксперимента (в случае бедренной кости — через 20–30 ч, см. рис. 1). Можно предположить, что именно эти органы (надпочечники, селезёнка, аорта, бедренная кость) и также головной мозг и образуют своего рода «депо» лития, которое способствует поддержанию стабильных концентраций лития в цельной крови и в головном мозге. Существование такого «депо» лития подтверждается результатами проведённого нами многокамерного фармакокинетического анализа.

### Многокамерный фармакокинетический анализ аскорбата лития

Для многокамерного ФК-анализа была использована ФК-кривая для содержания лития в цельной крови, указанная на рис. 3, т. к. анализ содержания препаратов в крови — основа фармакокинетического анализа. Данная кривая характеризуется выраженным пиком концентраций лития через 1–1,5 ч после зонди-

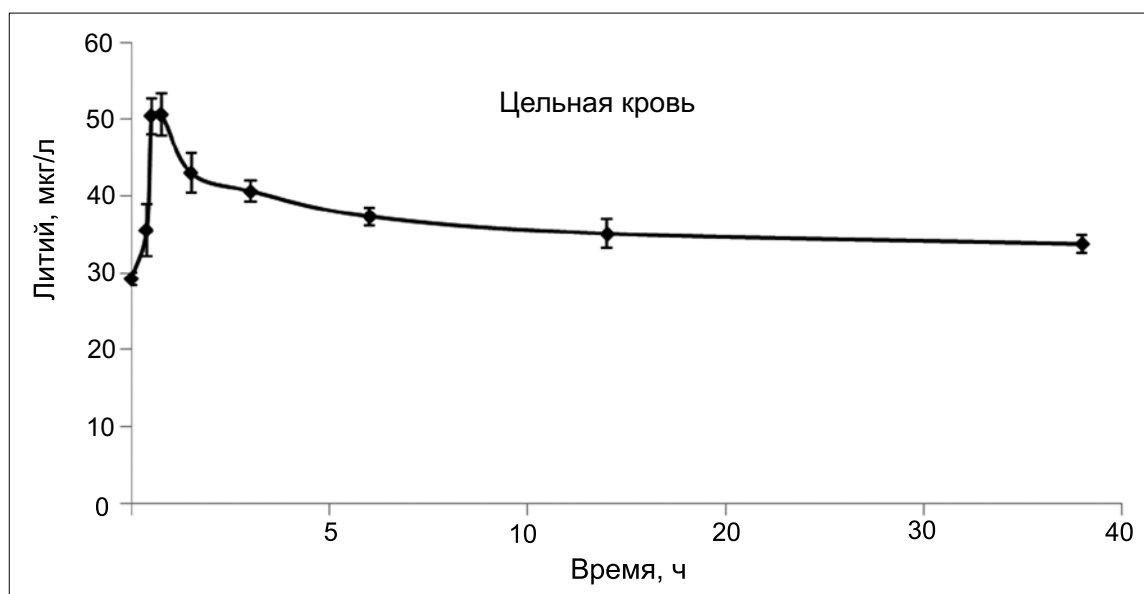


Рис. 3. Фармакокинетика уровня аскорбата лития в цельной крови. Усреднённая ФК-кривая

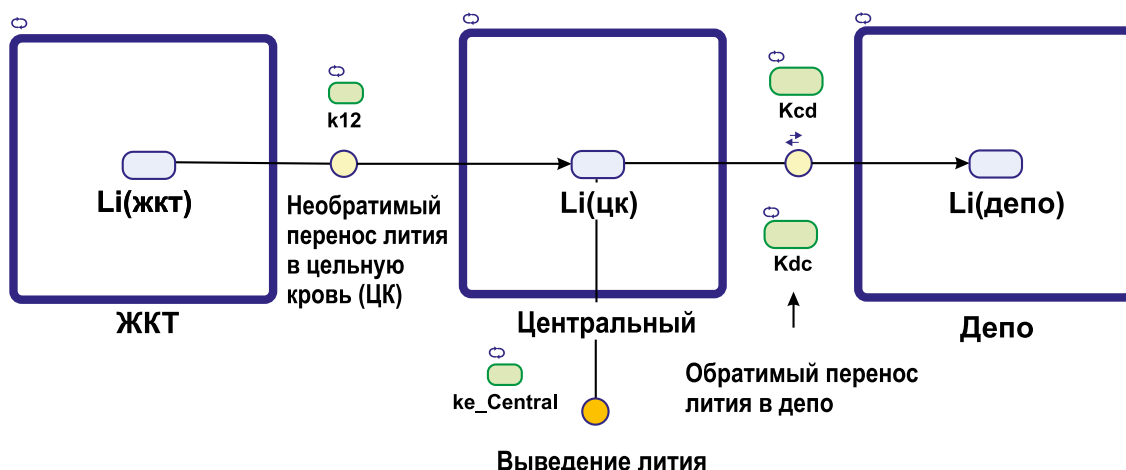


Рис. 4. Трёхкамерная модель фармакокинетики аскорбата лития, полученная в результате многокамерного фармакокинетического моделирования в среде MATLAB

рования и довольно пологим участком, указывающим на медленное выведение лития из крови.

Для получения наиболее адекватной многокамерной модели были исследованы одно-, двух-, трёх- и четырёх-камерные модели в различных конфигурациях. В результате моделирования было установлено, что самой простой моделью, наиболее точно описывающей исследуемую ФК-кривую (рис. 3) является трёхкамерная модель, включающая ЖКТ (1-й компартмент), цельную кровь (центральный, 2-й компартмент) и депо лития (3-й компартмент), причём элиминация лития осуществляется из центрального компартмента, а не из депо (рис. 4).

Качество исследованных многокамерных моделей характеризовалось значениями стандартного отклонения концентраций между теоретической и экспериментально полученной ФК-кривыми, а также коэффициентом корреляции между теоретическими и экспериментальными значениями концентраций лития в цельной крови (рис. 5). Для полученной трёхкамерной модели, представленной на рис. 4, значение среднееквдратичного отклонения концентраций составило  $a = 3,4$  мкг/л (при коэффициенте корреляции, равном 0,92), что указывает на приемлемое качество полученной модели.

Полученная модель является оптимальной по качеству и сложности. Более простые многокамерные ФК-модели характеризовались гораздо более низким качеством. Более сложные модели не приводили к существенному повышению качества модели.

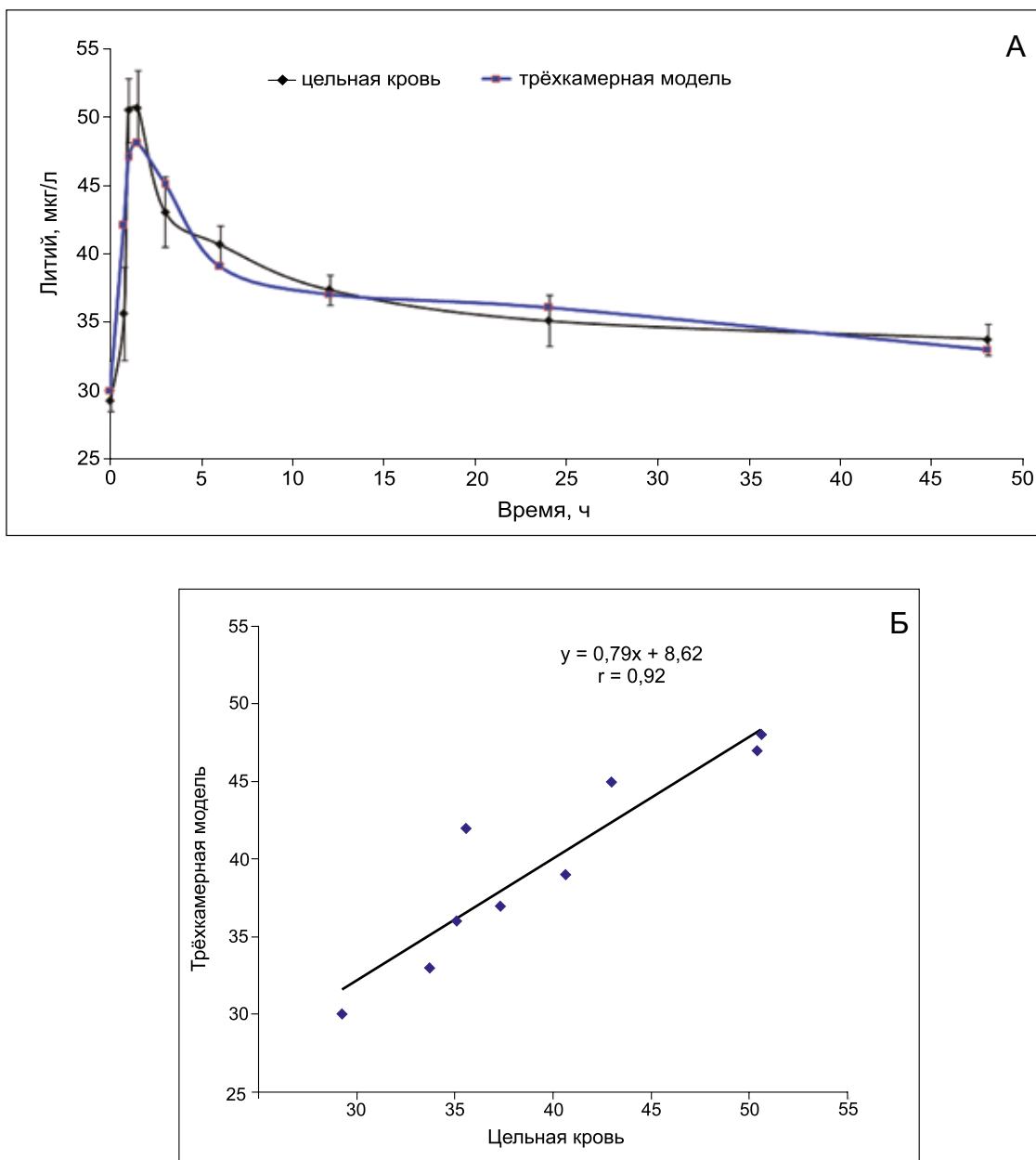
Например, удаление компартмента «депо» из модели на рис. 4 приводило к существенному повышению среднееквдратичного отклонения концентраций ( $a = 10$  мкг/л), также как и удаление компартмента «ЖКТ» ( $a = 15$  мкг/л). Моделирование процесса элиминации только из депо также резко снижало качество модели ( $a = 5,6$  мкг/л), в то время как моделирование элиминации и из депо, и из центрального компартмента не улучшало качество модели ( $a = 3,5$  мкг/л). Включение в модель процесса обмена между депо и ЖКТ также снижало качество модели ( $a = 4,5$  мкг/л).

Таким образом, трёхкамерная модель фармакокинетики аскорбата лития, в которой раствор соли переходит из ЖКТ в центральный компартмент (цельную кровь), затем — в депо, а элиминация происходит только из центрального компартмента (рис. 4) является наиболее адекватной из исследованных многокамерных моделей. ФК моделирование позволило получить количественные оценки соответствующих констант скорости и объёмов компартментов (табл. 1).

Таблица 1

Параметры полученной трёхкамерной модели фармакокинетики аскорбата лития. Среднееквдратичное отклонение концентраций — 3,4 мкг/л, коэффициент корреляции — 0,92

| Параметр   | Ед.  | Значение | Расшифровка                                |
|------------|------|----------|--|
| V(GI)      | у.е. | 1,00     | Объём компартмента «ЖКТ»                   |
| V(C)       | у.е. | 4,40     | Объём центрального компартмента            |
| V(D)       | у.е. | 1,81     | Объём компартмента «депо»                  |
| k12        | 1/ч  | 0,67     | Константа переноса из ЖКТ в цельную кровь  |
| ke_Central | 1/ч  | 0,0068   | Константа элиминации из цельной крови      |
| Kcd        | 1/ч  | 0,41     | Константа переноса из цельной крови в депо |
| Kdc        | 1/ч  | 0,27     | Константа переноса из депо в цельную кровь |



**Рис. 5.** Показатели качества трёхкамерной ФК-модели.

**Примечание:** А — Экспериментально полученные точки ФК-кривой («цельная кровь») и теоретическая ФК-кривая («трёхкамерная модель»); Б — Корреляция между теоретическими и экспериментальными значениями концентраций лития. Среднеквадратичное отклонение концентраций составило,  $a = 3,4$  мкг/л. Коэффициент корреляции  $r = 0,92$

Таким образом, моделирование показало, что объём депо составляет примерно половину от объёма центрального компартамента (т. е. цельной крови, см. табл. 1). Аскорбат лития достаточно быстро переносится из ЖКТ в кровь ( $k_{12} = 0,67$  1/ч) и весьма медленно удаляется из цельной крови (что соответствует малому значению константы  $k_{e\_Central} = 0,0068$  1/ч). Скорость обмена лития между кровью и депо сравнима со скоростью переноса из ЖКТ в кровь, причём перенос лития из цельной крови в депо ( $K_{cd} = 0,41$  1/ч) осуществляется несколько быстрее, чем обратный процесс переноса лития из депо в цельную кровь ( $K_{dc} = 0,27$  1/ч).

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

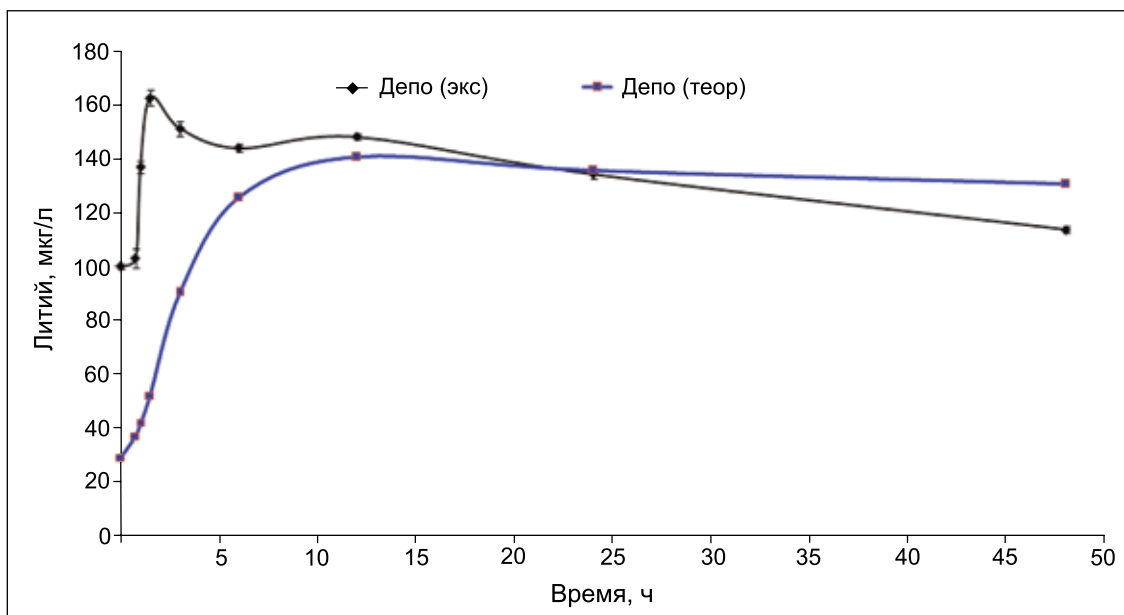


Рис. 6. Динамика концентраций в «депо» лития, полученном в результате многокамерного ФК-моделирования. Экспериментальные данные для «депо» были получены суммированием содержания лития в головном мозге, аорте, надпочечниках и бедренной кости

### Бескамерный фармакокинетический анализ аскорбата лития

Бескамерный анализ позволяет охарактеризовать такие повсеместно используемые ФК параметры препарата как максимальная концентрация лития в биосубстрате —  $C_{max}$ , время достижения максимальной концентрации —  $T_{max}$ , последняя измеренная концентрация лития —  $C_{last}$ , площадь под кривой —  $AUC_t$ , среднее время удержания —  $MRT_t$ , наклон участка финального выведения —  $L_z$ , период полувыведения —  $T_{1/2}$ , клиренс —  $CL$ , объём распределения —  $VD$ . Параметры бескамерной модели были

рассчитаны для всех исследованных биосубстратов на основании соответствующих ФК-кривых (табл. 2).

Полученные в рамках бескамерного анализа значения ФК параметров аскорбата лития подтверждают сделанные выше выводы. Во-первых, время достижения максимума ( $T_{max}$ ) составило 1–1,5 ч для большинства биосубстратов (за исключением селезёнки, надпочечников и бедренной кости, в которых  $T_{max} = 12–24$  ч).

Во-вторых, наиболее стабильно литий накапливается именно в лобной доле ( $C_{last} = 40,5$  мкг/л — самое высокое значение концентрации через 48 ч среди исследованных биосубстратов). Этот вывод подтверждает и значение площади под кривой: значение  $AUC_t$  для

Таблица 2

Значения фармакокинетические параметры бескамерной модели аскорбата лития при введении в дозе 1 000 мкг/л

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

лобной доли составило 2094 мкг/л×ч, в то время как, например, для печени (в который были отмечены наиболее высокие пиковые концентрации лития) — 2031 мкг/л×ч. Литий эффективно накапливался также в сердце (AUCt = 2 123 мкг/л×ч) и в надпочечниках (AUCt = 1 969 мкг/л×ч).

В-третьих, низкое значение наклона участка финального выведения (Lz) и высокое значение периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) были характерны для всех биосубстратов, особенно для цельной крови (Lz = 0,005 1/ч,  $T_{1/2}$  = 141 ч), головного мозга, в т. ч. лобной доли (Lz = 0,007 1/ч,  $T_{1/2}$  = 210 ч), почек (Lz = 0,004 1/ч,  $T_{1/2}$  = 179 ч) и бедренной кости (Lz = 0,0021/ч,  $T_{1/2}$  = 451 ч). Накопление лития в лобной доле и в кости подтверждается наиболее низкими значениями клиренса именно для этих биосубстратов (лобная доля — CL = 0,017 л/ч; бедренная кость — CL = 0,011 л/ч). Таким образом, аскорбат лития способствует поддержанию стабильных концентраций иона лития в цельной крови и в головном мозге, что важно для осуществления профилактического и терапевтического потенциала лития.

## Литература

1. Chang C.M., Wu C.S., Huang Y.W., Chau Y.L., Tsai H.J. Utilization of Psychopharmacological Treatment Among Patients With Newly Diagnosed Bipolar Disorder From 2001 to 2010. *J Clin Psychopharmacol.* 2016; 36 (1): 32–44.
2. Pallanti S., Quercioli L., Sood E., Hollander E. Lithium and valproate treatment of pathological gambling: a randomized single-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63 (7): 559–564.
3. Baumgartner A., Pinna G., Hiedra L., Gaio U., Hassenius C., Campos-Barros A. et al. Effects of lithium and carbamazepine on thyroid hormone metabolism in rat brain. *Neuropsychopharmacol.* 1997; 16 (1): 25–41.
4. El-Balkhi S., Megarbane B., Poupon J., Baud F.J., Galliot-Guilley M. Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? *Clin Toxicol (Phila).* 2009; 47 (1): 8–13.
5. Kandil E., Dackiw A.P., Alabbas H., Abdullah O., Tufaro A.P., Tufano R.P. A profile of patients with hyperparathyroidism undergoing lithium therapy for affective psychiatric disorders. *Head Neck.* 2011; 33 (7): 925–7.
6. Остренко К.С., Сардарян И.С. Определение острой токсичности аскорбата лития при пероральном введении у крыс линии Вистар. Международная заочная научно-практическая конференция «Вопросы образования и науки», Россия, Тамбов, 31 декабря 2015 г. ISSN2411–7609.
7. Остренко К.С., Расташанский В.В. Влияние различных доз композиции аскорбата лития, пиридоксина гидрохлорида и тиамин мононитрата на нервно-психическое возбуждение и адаптивную активность у крыс. *Scienceandworld.* 2016; 1 (29): II: 104–105, ISSN2308–4804.

## Основные выводы

Многокамерный фармакокинетический анализ показал, что стабилизация уровней лития в крови и в головном мозге поддерживается за счёт специального «депо» лития, состоящего, вероятно, из надпочечников, селезёнка, аорты, лёгких и бедренной кости. Концентрации лития в цельной крови и в лобной доле головного мозга оставались весьма стабильными в течение, по крайней мере, 40–45 ч после прохождения пика концентрации. Полученные в рамках бескамерного анализа значения ФК параметров аскорбата лития подтверждают сделанные выше выводы и показывают, что аскорбат лития способствует поддержанию стабильных концентраций иона лития в крови и в головном мозге, что важно для осуществления профилактического и терапевтического потенциала лития.

## Источник финансирования

Работа выполнена в рамках диссертационного исследования.

8. Остренко К.С., Колоскова Е.М. Антидепрессивный эффект аскорбата лития в экспериментальной модели стресса у крыс. *Вестник науки и образования.* 2016; 1 (13): 19–21, ISSN2312–8089.
9. Демидов В.И., Остренко К.В., Жидоморов Н.Ю., Громова О.А., Торшин И.Ю., Кривоногов В.А. и соавт. Эффективность аскорбата лития для профилактики и лечения хронической алкогольной интоксикации и алкогольной демиелинизации. *Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Готовится к выходу, 2016.
10. «Способ улучшения памяти аскорбатом лития» заявка 2016114064 на патент РФ.
11. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / Под редакцией А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012; 988.
12. Гоголева И.В. Влияние органических солей лития, магния, селена на элементный гомеостаз головного мозга на фоне экспериментальной хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий. Дисс... к. м. н. по ВАК 14.00.25, 2009, ИвГМА, 119.
13. Ferreira, A.J.M. (2009). MATLAB Codes for Finite Element Analysis. Springer. ISBN978–1–4020–9199–5. <http://www.mathworks.com/products/simbiology/>
14. Zhang Y., Huo M., Zhou J., Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed.* 2010 Sep; 99 (3): 306–14.
15. Torshin I.Y., Rudakov K.V. On Metric Spaces Arising During Formalization of Problems of Recognition and Classification. Part 2: Density Properties. *Pattern Recognition and Image Analysis,* 2016; 26: 3: 483–496, ISSN1054–6618.