

Сравнительное изучение нейропротекторной активности соединений лития и их влияния на течение экспериментального аллоксанового сахарного диабета у крыс

Назаренко О. А.¹, Демидов В. И.¹, Громова О. А.^{2,3}, Алексахина Е. Л.¹, Торшин И. Ю.^{2,3}

¹ – ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

² – ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва, Россия

³ – Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация. Проведено сравнительное исследование эффектов неорганической соли лития (карбоната лития) и органической соли лития (аскорбата лития) на модели аллоксанового сахарного диабета. Применение аскорбата лития в течение месяца при экспериментальном аллоксановом сахарном диабете облегчает его течение – повышается выживаемость животных, снижается уровень гликемии (особенно при введении в дозе 10 мг/кг). Морфометрический анализ показал, что аскорбат лития при аллоксановом диабете оказывает нейропротекторное действие, что проявляется в уменьшении токсического повреждения нейроцитов с увеличением количества клеток с обратимыми изменениями и неповреждённых нейронов. Карбонат лития в дозах 5 и 10 мг/кг не был эффективен.

Ключевые слова: карбонат лития; аскорбат лития; аллоксановый сахарный диабет; крысы

Для цитирования:

Назаренко О.А., Демидов В.И., Громова О.А., Алексахина Е.Л., Торшин И.Ю. Сравнительное изучение нейропротекторной активности соединений лития и их влияния на течение экспериментального аллоксанового сахарного диабета у крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 3. – С. 40–47. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-3-40-47

Comparative study of the neuroprotective activity of lithium compounds and their effect on the course of experimental alloxan diabetes mellitus in rats

Nazarenko OA¹, Demidov VI¹, Gromova OA^{2,3}, Aleksakhina EL¹, Torshin IYu^{2,3}

¹ – FSBEI HE IVSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

² – Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ – Big Data Storage and Analysis Center FSEI HPE Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract. A comparative study of the effects of an inorganic lithium salt (lithium carbonate) and an organic lithium salt (lithium ascorbate) on a model of alloxan diabetes mellitus was conducted. The use of lithium ascorbate for a month in experimental alloxan diabetes mellitus facilitates its course – the survival rate of animals increases, the level of glycemia decreases (especially when administered at a dose of 10 mg/kg). Morphometric analysis showed that lithium ascorbate in alloxan diabetes has a neuroprotective effect, which is manifested in a decrease in toxic damage to neurocytes with an increase in the number of cells with reversible changes and intact neurons. Lithium carbonate at doses of 5 and 10 mg / kg was not effective.

Keywords: lithium carbonate; lithium ascorbate; alloxan diabetes mellitus; rats

For citations:

Nazarenko OA, Demidov VI, Gromova OA, Aleksakhina EL, Torshin IYu. Comparative study of the neuroprotective activity of lithium compounds and their effect on the course of experimental alloxan diabetes mellitus in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(3):40–47. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-3-40-47

Введение

По данным Международной Федерации Диабета, в настоящее время во всём мире зарегистрировано 450 млн больных сахарным диабетом. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 году сахарный диабет выйдет на седьмое место среди причин смерти [1]. Сахарный диабет развивается при недостаточности инсулина и характеризуется тяжёлыми метаболическими нарушениями и развитием осложнений со стороны многих органов и систем – сердечно-сосудистой, нервной систем, почек.

В регуляции углеводного обмена, развитии и течении сахарного диабета большую роль играет микро- и

макроэлементный статус организма. Установлено, что при дефиците магния, кальция, цинка, хрома, лития в организме происходят нарушения метаболизма углеводов и стимулируется развитие инсулинорезистентности и глюкозотолерантности [2].

В частности, установлено участие ионов лития в метаболизме простых сахаров (в т. ч. регуляции секреции инсулина [3]), в обмене липидов [4]. Известно, что литий тормозит избыточный глюконеогенез в печени [5]. Скорость натриево-литиевого противотранспорта в эритроцитах (Na/Li ПТ) зависит от степени выраженности инсулинорезистентности [6] и отражает состояние пациентов с инсулинозависимым

сахарным диабетом (у пациентов с диабетом Na/Li ПТ > 0,40 ммоль/ч/л при применении лития это соотношение уменьшается). Ионы лития, совместно с инозитолфосфатами, участвуют в регуляции секреции инсулина клетками [7] и также повышают чувствительность различных типов клеток к инсулину [8]. В инсулинорезистентных клетках ионы лития способствуют активации транспорта глюкозы внутрь клетки за счёт потенцирования внутриклеточных сигнальных путей инсулина (в частности, сигнального белка p38-MAPK) [8].

Одним из наиболее распространённых осложнений диабета является диабетическая полинейропатия, приводящая к повреждениям периферических нервных путей. Ионы лития играют существенную роль в регуляции нейромедиаторного баланса, поддержании баланса нейротрофических факторов и во многих других физиологических процессах, важных для центральной и периферической нервной системы. В частности, экспериментальные и клинические исследования неорганических и органических солей лития указали на нейропротективный эффект ионов лития в условиях ишемии мозга и дефицита глюкозы [9, 10], при избыточном апоптозе нейронов гиппокампа в экспериментальной модели менингита.

Установлены также нейропротективные (в частности, при ишемии мозга) и нейротрофические эффекты ионов лития, связанные с ростом и развитием нейронов. Так, каскад Wnt — один из сигнальных путей, регулирующих рост и деление всех типов клеток. Ионы лития активируют сигнальные пути Wnt и PI3K/PKB, стимулируя выживание нейронов и других типов клеток нервной системы [11].

Для усиления биологических эффектов лития (в частности, за счёт улучшения транспорта ионов лития внутрь нейронов) могут использоваться органические анионы, например, аскорбат-анион. Аскорбат лития проявляет более высокое сродство к различным типам рецепторов по сравнению с другими соединениями лития. Аскорбат-анион также может оказывать анксиолитический, умеренный антикоагуляционный, антигиперлипидемический, антигипергликемический и антиоксидантный эффекты [12].

Таким образом, исследование эффектов солей лития на течение диабета и его осложнений, приводящих к повреждениям нервной системы, представляет собой перспективное направление исследований. В настоящей работе проведено сравнительное изучение влияния органических и неорганических солей лития на течение аллоксанового сахарного диабета у крыс и на поражение центральной нервной системы.

Материалы и методы

Эксперимент проведён на 40 белых крысах массой 180–250 г. Животные были разделены на 5 групп по 8 особей, в которых на день «0» воспроизводилась

модель сахарного диабета, вызванного введением аллоксана (аллоксангидрата). Аллоксангидрат вводили однократно подкожно в виде 10 % раствора в дозе 100 мг/кг после 18-часового голодания.

После воспроизведения модели диабета 1-я группа являлась контрольной, а животные 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп получали в течение 30 дней водные растворы солей лития, внутривенно, в различных дозах (в расчёте на элементный литий): 2-я группа — карбонат Li в дозе 5 мг/кг; 3 группа — карбонат Li в дозе 10 мг/кг; 4-я группа — аскорбат Li в дозе 5 мг/кг; 5-я группа — аскорбат Li в дозе 10 мг/кг.

На день 30 производили декапитацию животных; в полученной крови определяли уровень малонового диальдегида (методом Jagi), глюкозы (глюкозооксидазным методом) с помощью стандартных наборов. Проводилась оценка интенсивности перекисного окисления липидов методом индуцированной хемилюминесценции посредством измерения содержания свободных радикалов и антиоксидантного потенциала крови. Определяли следующие показатели: индекс I_{max} — максимальная интенсивность свечения, показывающая потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальному окислению; индекс S — величина, соответствующая обрыву цепи свободнорадикального окисления и поэтому обратно пропорциональная антиоксидантной активности пробы крови; $\text{tg}(-2\alpha)$ — показатель антиоксидантной системы защиты, характеризующий скорость её восстановления.

Патогистологическое исследование секционного материала головного мозга. После краниотомии головного мозг извлекался целиком и фиксировался в 10 % растворе нейтрального формалина, через 1 сутки с помощью фронтальных разрезов выделялась зона прецентральной извилины переднего мозга, мозжечок, ствол головного мозга. Проводка нервной ткани осуществлялась по стандартной схеме (обезживление в этиловом спирте, ксилоле) с последующим изготовлением парафиновых блоков. Изготовленные на санном микротоме «Microm» гистологические срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Дубликаты срезов с помощью набора реактивов компании «Бiovитрум» были окрашены по методу Ниссля и импрегнированы серебром.

Морфометрическое исследование гистологических срезов проводилось на анализаторе изображения «BioVision» (Австрия) и заключалось в подсчёте повреждённых нейроцитов пирамидного слоя коры полушарий переднего мозга в 10 различных полях зрения с последующей статистической обработкой результатов. Микрофотографии получены с помощью исследовательского микроскопа «Micros» и цифровой окулярной камеры DCM 900. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.

Результаты и обсуждение

Уже на второй день после введения аллоксана во всех группах крыс наблюдались изменения их общего состояния: вялость, снижение двигательной активности, замедленность реакций, у некоторых крыс — судорожные подергивания мышц. В течение первой недели отмечались летальные случаи. В первой группе летальность составила 50 %, во 2-й и 3-й — 75 %, в 4-й — 0 %, в 5-й — 12,5 %. Таким образом, применение карбоната лития достоверно повышало летальность животных ($p < 0,05$ по тесту χ^2), а аскорбата лития, наоборот, достоверно повышало выживаемость животных ($p = 0,033$ по тесту χ^2) по сравнению с контролем (рис. 1).

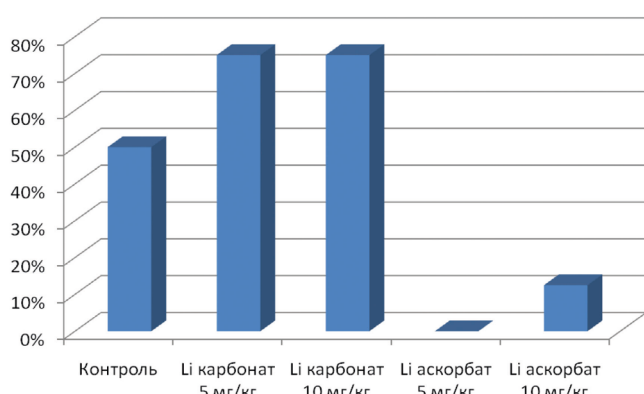


Рис. 1. Смертность крыс при приёме различных солей лития. Карбонат повышает смертность, а аскорбат лития, наоборот, снижает

При использовании обеих доз аскорбата лития достоверно снижались уровни глюкозы как по сравнению с контрольной группой ($10,60 \pm 0,75$ ммоль/л), так и по сравнению с группами крыс, получавших карбонат лития (10–40 ммоль/л, табл. 1, рис. 2). Отмечен дозозависимый эффект снижения уровней глюкозы при использовании аскорбата лития: доза в 10 мг/кг приводила к более выраженному снижению уровней глюкозы (до $5,81 \pm 0,55$ ммоль/л), чем доза в 5 мг/кг ($7,8 \pm 0,7$ ммоль/л).

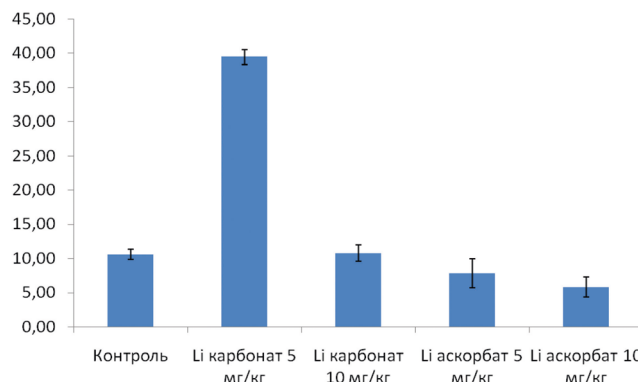


Рис. 2. Значение уравнений глюкозы при использовании различных солей лития

Показатели интенсивности свободнорадикального окисления — уровень МДА, $I_{\max}$ и индекс S также достоверно снижались при использовании аскорбата лития в дозе 5 мг/кг, а в дозе 10 мг/кг имели отчётливую тенденцию к снижению (табл. 1). При использовании карбоната лития как в дозе 5 мг/кг, так и в дозе 10 мг/кг данные показатели достоверно не отличались от показателей контрольной группы.

При гистологическом исследовании было установлено, что воспроизведение модели аллоксанового диабета приводило к нарушениям кровообращения, которые характеризовались гемостазом в капиллярах и венолах с развитием выраженного периваскулярного и перицеллюлярного отёка нервной ткани (рис. 3А).

Повреждение нейроцитов коры больших полушарий, ствола головного мозга и мозжечка носило двойственный характер. Наряду с токсическим, были выявлены признаки ишемического повреждения. Токсическое повреждение нейроцитов характеризовалось острым набуханием пирамидных клеток с округлением клеточного тела, набуханием аксона, гомогенизацией цитоплазмы с исчезновением грануляций Ниссля, нарушением контуров ядра (рис. 3Б). Гибель нейронов, подвергшихся токсическому воздействию, наблюдалась преимущественно в коре больших полушарий и сопровождалась колликативным некрозом клеток с последующей нейрофагией (рис. 3В). В условиях

Таблица 1

Значения биохимических показателей у крыс с аллоксановым сахарным диабетом на день 30 после применения различных солей лития

Показатель Группа	Глюкоза, ммоль/л	МДА, ммоль/л	$I_{\max}$, ед.	S, ед.	tg(–2α)
1-я (контроль)	$10,60 \pm 0,75$	$9,41 \pm 0,51$	$149,50 \pm 1,84$	1138 ± 36	$-44,63 \pm 2,65$
2-я (карбонат лития 5 мг/кг)	$39,45 \pm 1,10$	$11,06 \pm 1,98$	$155,0 \pm 4,0$	994 ± 5	$-48,75 \pm 5,25$
3-я (карбонат лития 10 мг/кг)	$10,73 \pm 0,20$	$10,94 \pm 2,01$	$148,50 \pm 9,50$	1076 ± 91	$-45,0 \pm 0,01$
4-я (аскорбат лития 5 мг/кг)	$7,8 \pm 0,74^{*^{\wedge}}$	$9,20 \pm 0,40$	$141,60 \pm 2,51^*$	$1005 \pm 16^*$	$-42,75 \pm 1,72$
5-я (аскорбат лития 10 мг/кг)	$5,81 \pm 0,55^{*^{\wedge}}$	$8,78 \pm 0,27$	$140,50 \pm 5,80$	1070 ± 17	$-40,92 \pm 1,99$

Примечания: Достоверные отличия: * — при сравнении с контролем (1-я группа); $\wedge$ — сравнение с 2-й группой; « — сравнение с 3-й группой.

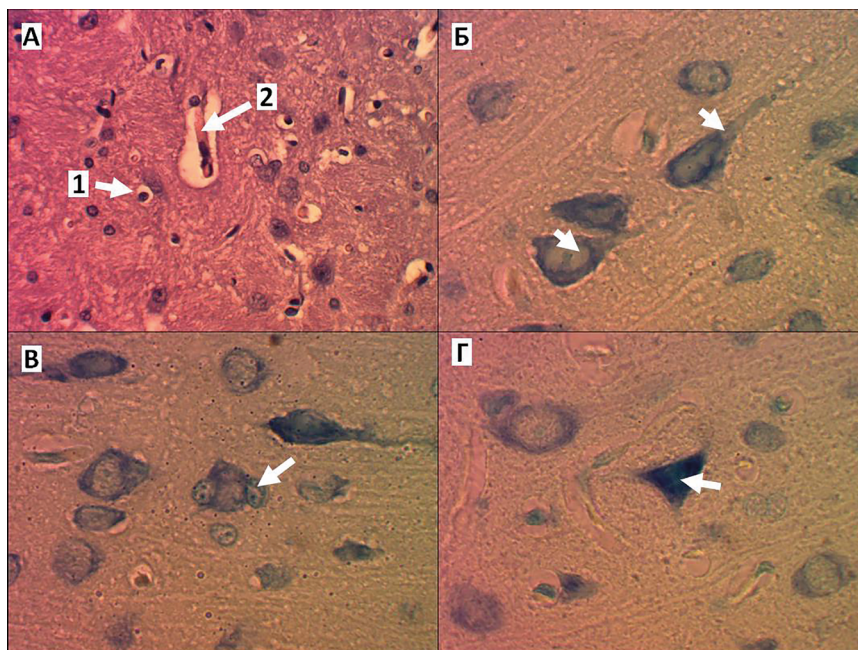


Рис. 3. Результаты гистологического анализа образцов мозга после воспроизведения модели аллоксанового диабета
Примечания: А — Выраженный перикапиллярный (1) и перичеселлюлярный (2) отёк белого вещества больших полушарий. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 480$. В одном наблюдении выявлено образование фибриново-эритроцитарных тромбов в просветах мелких артерий и артериол. Б — Острое набухание пирамидных клеток с субтотальным хроматолизом, нарушением контуров ядра. Окраска толуидиновым синим по Нислю. Увеличение $\times 1200$. В — Некроз нейроцитов коры больших полушарий с инициацией нейрофагии. Окраска толуидиновым синим по Нислю. Увеличение $\times 1200$. Г — Гиперхроматоз, пикноз нейроцитов коры больших полушарий. Окраска толуидиновым синим по Нислю. Увеличение $\times 1200$

выраженного расстройства внутримозгового кровообращения ишемическое повреждение имело форму необратимых изменений нейронов коры больших полушарий и характеризовалось гиперхроматозом, пикнозом нейроцитов с последующим глыбчатым распадом и перифокальной реакцией глиальных элементов (рис. 3Г).

В структуре общей картины обратимых и необратимых повреждений нейронов преобладали формы токсического поражения нервных клеток, что могло быть обусловлено быстро развивающимся кетоацидозом (2–3 сутки эксперимента). В частности, патогистологический анализ состояния ассоциативных и комиссуральных нервных волокон больших полушарий выявил признаки распространённой демиелинизации проводящих путей, которые характеризовались сегментарным распадом миелина с неравномерной окраской волокон (рис. 4).

На фоне использования карбоната лития (5 мг/кг) в нервной ткани больших полушарий головного мозга расстройства кровообращения носили выраженный характер с развитием периваскулярного и перичеселлюлярного отёка. В мозжечке и стволе головного мозга отёк нервной ткани оказался умеренно выраженным. При оценке степени повреждения нейронов изменилось соотношение клеток с необратимыми и обратимыми изменениями (см. табл. 2) при сохраняющемся балансе морфогенетических вариантов гибели нейронов в сравнении с контрольной группой. При изучении зон головного мозга, содержащих

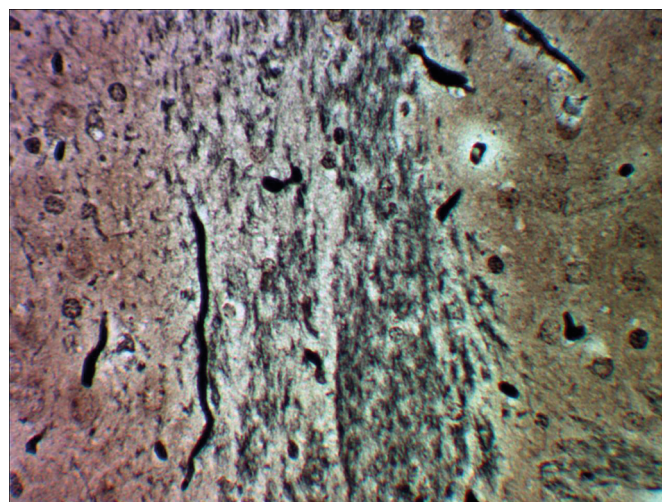


Рис. 4. Комиссуральные волокна имеют прерывистые контуры за счёт диффузно-очаговой демиелинизации
Примечания: Импрегнация серебром. Увеличение $\times 480$

проводящие пути, выявлено набухание миелиновых волокон с неравномерным распределением миелина, варикозными утолщениями по ходу волокон (рис. 5А).

При использовании карбоната лития в дозе 10 мг/кг расстройства кровообращения в микроциркуляторном русле (МЦР) характеризовались диффузно-очаговым гемостазом в капиллярах, формированием фибриново-эритроцитарных тромбов в артериолах, дилатацией и полнокровием венул, выраженным перикапиллярным и перичеселлюлярным отёком нервной ткани коры и

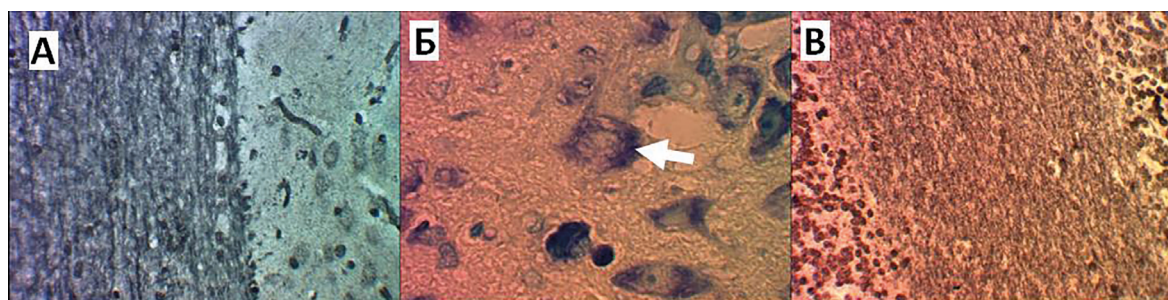


Рис. 5. Гистологические эффекты применения карбоната лития

Примечания: А – Доза 5 мг/кг. Нервные волокна больших полушарий имеют размытые контуры с фрагментами миелина. Импрегнация серебром. Увеличение $\times 480$. Б – Доза 10 мг/кг. Гомогенизация цитоплазмы нейрона с исчезновением гранул Ниссля, нарушением контуров ядра и цитоплазматической мембраны. Окраска толуидиновым синим по Нисслю. Увеличение $\times 1200$. В – Доза 10 мг/кг. Неравномерная окраска миелиновых нервных волокон мозжечка. Импрегнация серебром. Увеличение $\times 480$

белого вещества больших полушарий, мозжечка и ствола головного мозга. В одном наблюдении обнаруживались мелкоочаговые диапедезные кровоизлияния в коре больших полушарий. Наблюдался выраженный полиморфизм структурных нарушений нейроцитов. Токсическое повреждение нейроцитов преобладало над ишемическим. Каждый четвёртый нейрон коры больших полушарий оказался погибшим, что выражалось острым набуханием пирамидных клеток, гомогенизацией цитоплазмы с исчезновением гранул Ниссля, нарушением контуров ядра с последующим глыбчатым распадом (рис. 5Б). Состояние проводящей системы головного мозга характеризовалось очаговым

набуханием миелиновых волокон с неравномерным распределением миелина, что при импрегнации серебром создавало картину нечётких контуров (рис. 5В).

При использовании аскорбата лития (5 мг/кг) в условиях экспериментального сахарного диабета расстройства кровообращения нервной ткани характеризовались диффузно-очаговым гемостазом в капиллярах, полнокровием интрацеребральных и пиальных вен, умеренно выраженным перикапиллярным отёком нервной ткани коры и белого вещества больших полушарий, мозжечка и ствола головного мозга. Микроскопический анализ структурных изменений нейроцитов показал выравнивания соот-

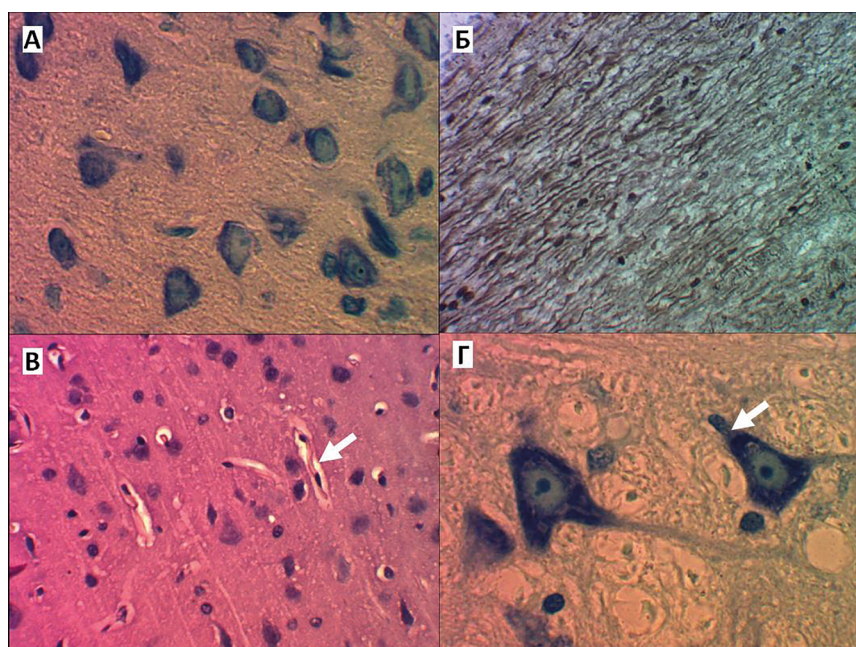


Рис. 6. Гистологические эффекты применения аскорбата лития

Примечания: А – Доза 5 мг/кг. Большинство пирамидных нейронов коры больших полушарий имеют обратимые повреждения в виде очагового хроматолиза цитоплазмы, набухания ядра сохранившимися ядрышками. Окраска толуидиновым синим по Нисслю. Увеличение $\times 1200$. Б – Контуры нервных волокон мозжечка чёткие с очаговой фрагментацией миелиновой оболочки. Импрегнация серебром. Увеличение $\times 480$. В – Доза 10 мг/кг. Стаз эритроцитов в капилляре, слабо выраженный перикапиллярный отёк белого вещества большого полушария. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 1200$. Г – Доза 10 мг/кг. Очаговое слияние глыбок Ниссля в цитоплазме пирамидных нейронов. Окраска толуидиновым синим по Нисслю. Увеличение $\times 1200$

ношения форм токсического и ишемического повреждения клеток. Значительная часть нейроцитов коры больших полушарий и ствола головного мозга имела обратимые изменения, которые выражались очаговым хроматолизом, умеренно выраженным набуханием ядра и аксонального отростка (рис. 6А). Импрегнация проводящих путей головного мозга серебром в большинстве наблюдений показала повреждение миелиновых оболочек нервных волокон, которое характеризовалось локальной фрагментацией миелина на протяжении нервного волокна (рис. 6Б).

При использовании аскорбата лития в дозе 10 мг/кг расстройства кровообращения определялись лишь на уровне микроциркуляторного русла головного мозга в форме стаза эритроцитов в капиллярах и слабо выраженного перикапиллярного отека нервной ткани (рис. 6В). При сбалансированности морфогенетических вариантов повреждения нейроцитов необратимые изменения затрагивали сравнительно меньшее число клеток. Большая часть повреждённых нейронов характеризовалась обратимыми изменениями в виде диффузно-очагового хроматолиза и набухания цитоплазмы, либо очаговым слиянием глыбок Ниссля, при сохранении целостности ядра и внутриядерных структур (рис. 6Г). Исследование импрегнированных серебром миелиновых нервных волокон показало наличие единичных участков демиелинизации при сохранении чётких окрашенных контуров.

Таким образом, гистологически со стороны ЦНС аллоксановый сахарный диабет у крыс характеризовался расстройством мозгового кровообращения, повреждением нейроцитов, демиелинизацией нервных волокон головного мозга. Карбонат лития не обеспечивал значимых позитивных изменений в интрацеребральном сосудистом русле. Морфометрический анализ показал, что применение аскорбата лития в дозе 5 мг/кг, и в особенности, в дозе 10 мг/кг минимизировало уровень токсического повреждения нейроцитов с увеличением количества клеток с обратимыми изменениями, а также неповреждённых нейронов (табл. 2).

Таблица 2

Результаты морфометрического анализа гистологии
головного мозга (%)

Группа	Неповреждённые нейроны	Обратимые изменения нейронов	Необратимые изменения нейронов
1-я группа (контроль)	24,4	44,1	31,5
2-я группа (карбонат Li 5 мг/кг)	19,6	55,1	25,3
3-я группа (карбонат Li 10 мг/кг)	16,9	56,8	26,3
4-я группа (аскорбат Li 5 мг/кг)	27,9	48,3	23,8
5-я группа (аскорбат Li 10 мг/кг)	28,3	49,6	22,1

Среди погибших нейронов преобладали клетки, повреждения которых носили ишемический характер. Структурные изменения нервных волокон головного мозга в 4-й и 5-й группах наблюдений оказались минимальными в отличие от выраженной демиелинизации проводящих путей в 1-й (контрольной) группе.

В целом, полученные данные биохимического и гистологического исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии аскорбата лития на течение экспериментального аллоксанового сахарного диабета у крыс. Это проявляется в уменьшении уровня гликемии, меньшем повреждении мембран, уменьшении выраженности поражений головного мозга и нервных волокон, а также снижении летальности животных. Данные результаты можно объяснить благоприятным влиянием сочетания ионов лития с аскорбат-ионом на обмен глюкозы, состояние бета-клеток и секрецию инсулина, уменьшением интенсивности ПОЛ (что во многом связано с антиоксидантной активностью аскорбата), нейропротекторной и нейротрофической активностью ионов лития (так, литий повышает уровень нейротрофических факторов и активирует путь Wnt, стимулирующий рост и регенерацию различных клеток, в т. ч. нейронов).

Заключение

Проведено сравнительное исследование эффектов неорганической соли лития (карбоната лития) и органической соли лития (аскорбат лития) на модели аллоксанового сахарного диабета. Используемая модель диабета имела морфологическое подтверждение во всех случаях наблюдений и гистологически характеризовалась расстройством кровообращения, повреждением нейроцитов, демиелинизацией нервных волокон головного мозга. Применение аскорбата лития в течение месяца при экспериментальном аллоксановом сахарном диабете облегчает его течение — повышается выживаемость животных, снижается уровень гликемии (особенно при введении в дозе 10 мг/кг). Аскорбат лития оказывает влияние на характер и степень расстройства кровообращения в нервной ткани и характеризуется снижением уровня проницаемости сосудов микроциркуляторного русла. Морфометрический анализ показал, что аскорбат лития при аллоксановом диабете оказывает нейропротекторное действие, что проявляется в уменьшении токсического повреждения нейроцитов с увеличением количества клеток с обратимыми изменениями и неповреждённых нейронов, а также минимизации структурных изменений нервных волокон. При использовании аскорбата лития в дозе 10 мг/кг показатель сохранности нейроцитов оказался незначительно выше в сравнении с 4-й группой, где дозировка аскорбата лития была 5 мг/кг. В то же время, карбонат лития в дозах 5 и

10 мг/кг не оказал значимого благоприятного воздействия ни на уровень гликемии, ни на выживаемость, ни на уровень повреждения нейроцитов и нервных волокон.

Таким образом, аскорбат лития перспективен с точки зрения проведения исследований с целью выявления возможностей его применения в комплексном лечении сахарного диабета, в том числе нарушений мозгового кровотока и диабетической нейропатии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Участие авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Назаренко Ольга Анатольевна

ORCID ID: 0000-0002-2446-6089

к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Россия

Nazarenko Olga A.

ORCID ID: 0000-0002-2446-6089

PhD in Medicine, associate Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

Демидов Вадим Игоревич

ORCID ID: 0000-0002-1064-8201

к. м. н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Россия

Demidov Vadim I.

ORCID ID: 0000-0002-1064-8201

PhD in Medicine, associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

Громова Ольга Алексеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833

д. м. н., профессор, в. н. с., научный руководитель Института фармакоинформатики при ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Gromova Olga A.

Corresponding author

e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-7663-710X

SPIN code: 6317-9833

Dr. Sci. (Med.), Professor FRC CSC RAS, Moscow, Russia; Big Data Storage and Analysis Center Lomonosov MSU, Moscow, Russia

Алексахина Елена Львовна

ORCID ID: 0000-0001-5265-6974

SPIN-код: 2568-6370

к. х. н., доцент кафедры химии, физики, математики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Россия

Aleksakhina Elena L.

ORCID ID: 0000-0001-5265-6974

SPIN code: 2568-6370

Candidate of Chemical Sciences, associate Professor of the Department of Chemistry, Physics, Mathematics FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia

Торшин Иван Юрьевич

ORCID ID 0000-0002-2659-7998

SPIN-код: 1375-1114

к. х. н., с. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Torshin Ivan Yu.

ORCID ID 0000-0002-2659-7998

SPIN code: 1375-1114

Candidate of Chemical Sciences, Senior researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russia; Big Data Storage and Analysis Center Lomonosov MSU, Moscow, Russia

Литература / References

1. ВОЗ. Глобальный доклад по диабету. [Электронный ресурс]. [WHO. Global report on diabetes. [Electronic resource]. (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/diabetes/global-report/ru/> Ссылка активна на 23.12.2020.
2. Siddiqui K, Bawazeer N, Joy SS. Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:461591. DOI: 10.1155/2014/461591.
3. Squassina A, Costa M, Congiu D et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) expression is up-regulated in lymphoblastoid cell lines of lithium responsive bipolar disorder patients. *Pharmacol Res*. 2013 Jul;73:1–7. DOI: 10.1016/j.phrs.2013.04.004.
4. Zawulich WS, Zawulich KC, Rasmussen H. Interactions between lithium, inositol and mono-oleoylglycerol in the regulation of insulin secretion from isolated perfused rat islets. *Biochem J*. 1989;262(2):557–561. DOI: 10.1042/bj2620557.
5. Diaz-Sastre C, Perez-Rodriguez MM, Cebollada A et al. Cholesterol and lithium levels were correlated but serum HDL and total cholesterol levels were not associated with current mood state in bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):399–400. DOI: 10.4088/jcp.v66n0318i.
6. Lijnen P, Bex M, Bouillon R et al. Erythrocyte sodium-lithium countertransport in insulin-dependent diabetics: correlation with membrane lipids, prorenin and micro-albuminuria. *J Hypertens Suppl*. 1993;11(5):S258–259.
7. Zawulich WS, Zawulich KC, Rasmussen H. Interactions between lithium, inositol and mono-oleoylglycerol in the regulation of insulin secretion from isolated perfused rat islets. *Biochem J*. 1989;262(2):557–561. DOI: 10.1042/bj2620557.
8. Macko AR, Beneze AN, Teachey MK, Henriksen EJ. Roles of insulin signalling and p38 MAPK in the activation by lithium of glucose transport in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(5):331–339. DOI: 10.1080/13813450802536067.
9. Cimarosti H, Rodnight R, Tavares A et al. An investigation of the neuroprotective effect of lithium in organotypic slice cultures of rat hippocampus exposed to oxygen and glucose deprivation. *Neurosci Lett*. 2001;315(1-2):33–36. DOI: 10.1016/S0304-3940(01)02310-2.
10. Гоголева И.В. Влияние органических солей лития, магния, селена на элементный гомеостаз головного мозга на фоне экспериментальной хронической окклюзии общих сонных артерий: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Москва; 2009. [Gogoleva IV. Vliyanie organicheskikh solej litiya, magniya, selena na elementnyj gomeostaz golovnogogo mozga na fone eksperimental'noj hronicheskoy okklyuzii obshchih sonnykh arterij. [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ).] Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/vliyanie-organicheskikh-solei-litiya-magniya-selena-na-elementnyi-gomeostaz-golovnogogo-mozga> Ссылка активна на 23.12.2020.
11. Sinha D, Wang Z, Ruchalski KL et al. Lithium activates the Wnt and phosphatidylinositol 3-kinase Akt signaling pathways to promote cell survival in the absence of soluble survival factors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;288(4):F703–13. DOI: 10.1152/ajprenal.00189.2004.
12. Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы / Ребров В.Г., Громова О.А. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 960 с. [Rebrov VG. Vitaminy, makro- i mikroelementy / Rebrov VG, Gromova OA. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).] ISBN 978-5-9704-0814-8.