Эффекты аскорбата лития у пациентов среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий

Пепеляев Е.Г.[1], Семенов В.А.[2], Торшин И.Ю.[3], Громова О.А.[3]

[1] – ФКУЗ «МСЧ МВД России по Кемеровской области»
[2] – ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
[3] – Федеральное государственное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук», Москва

Резюме. Аскорбат лития представляет собой высокоусвояемую и низкотоксичную органическую соль лития. Под наблюдением находились пациенты со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий ($n = 70$, средний возраст 52 года, 50 % мужчин). В группе А ($n = 30$) участники получали стандартную терапию и аскорбат лития (0,78 мг/сут элементного лития, 8 нед.), в группе Б ($n = 40$, контроль) – только стандартную терапию. Установлены эффекты курсового применения аскорбата лития на результаты нейропсихологического тестирования (методика А.Р. Лурия, таблица Шульте, шкалы MMSE, BDI, зрительно-пространственный гнозис), уровни BDNF и на уровни микроэлементов в волосах. Аскорбат лития способствовал достоверному улучшению работоспособности, настроения, снижению доли пациентов с 20 % общемозговым стенозом, повышению уровней BDNF и снижению уровней токсических микроэлементов в волосах.

Ключевые слова: церебральный атеросклероз; BDNF; микроэлементы; аскорбат лития

Для цитирования:
Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Торшин И.Ю., Громова О.А. Эффекты аскорбата лития у пациентов среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2018. – № 4. – С. 42–49. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10029.

Effects of lithium ascorbate in middle-aged patients with stenosing atherosclerosis of brachiocephalic arteries

Pepelyaev E.A.[1], Semenov V.A.[2], Torshin I.Yu.[3], Gromova O.A.[3]

[1] – Medical-sanitary part of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Kemerovo region, Kemerovo
[2] – FSBI HPE «KemSMU» MOH Russia
[3] – Federal Research Center «Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences, Moscow

Resume. Lithium ascorbate is a highly digestible and low-toxic lithium salt. In stis study patients with stenosing arteriosclerosis of brachiocephalic arteries were under observation ($n = 70$, mean age 52 years, 50 % men). In group A ($n = 30$), participants received standard therapy and lithium ascorbate (0.78 mg/day of elemental lithium, 8 weeks), in group B ($n = 40$, control) – only the standard therapy. Effects of the lithium ascorbate on the results of neuropsychological testing (Luria's technique, Schulte tables, MMSE and BDI scales, visual-spatial gnosis), levels of BDNF and the levels of trace elements in hair have been established. Lithium ascorbate contributed to a significant improvement in work capacity, mood, a decrease in the proportion of patients with 20 % cerebral stenosis, increased levels of BDNF and a decrease in the levels of toxic trace elements in the hair.

Keywords: cerebral atherosclerosis; BDNF; microelements; lithium ascorbate

For citations:
Pepelyaev EA, Semenov VA, Torshin IYu, Gromova OA. Effects of lithium ascorbate in middle-aged patients with stenosing atherosclerosis of brachiocephalic arteries. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2018;4:42–49. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10029.

Введение

Сосудистые когнитивные нарушения, возникающие на фоне хронической ишемии мозга (ХИМ), формируются в несколько этапов: (1) сердечно-сосудистые заболевания без поражения головного мозга, (2) клинически бессимптомные сосудистые поражения головного мозга, (3) лёгкие когнитивные нарушения, (4) умеренные когнитивные нарушения, (5) сосудистая деменция [1].

Важной задачей современного здравоохранения является замедление прогрессии когнитивных нарушений: в частности, перехода от лёгких когнитивных нарушений к умеренным. Тревожным фактором является то, что до 24 % лиц старше 60 лет уже имеют изменения, которые соответствуют критериям умеренных когнитивных нарушений [2]. Более того, у 10–15 % пациентов с умеренными нарушениями всего лишь за один год развивается деменция, которая приводит к частичной или полной утрате самостоятельности пациента в социально-бытовой и профессиональной сферах [3]. Возникает вопрос – когда же лёгкие когнитивные нарушения трансформировались в умеренные?

В настоящее время понятие «лёгких» когнитивных нарушений отсутствует в международных классификациях, и учитываются только «умеренные» когнитивные нарушения и деменция. Лёгкие когнитивные нарушения трудно объективизировать, т. к. они не оказывают влияния на социальную, бытовую и профессиональную деятельность пациента. Тем не менее, крайне важно своевременно уловить трансформацию «лёгких» когнитивных нарушений в умеренные как можно раньше — ведь недиагностированные «лёгкие» нарушения плавно перетекают в «умеренные» и затем в деменцию [4].

Лёгкие когнитивные нарушения не всегда очевидны при использовании стандартных нейропсихологических методов диагностики: зачастую не отмечается достоверных отклонений от среднестатистических нормативов. У пациентов могут наблюдаться отдельные симптомы в виде быстрой утомляемости при обычной умственной деятельности, трудности в сосредоточении на чем-либо, повышенной забывчивости. В то же время пациент, критично воспринимающий снижение своих интеллектуальных способностей по сравнению с исходным уровнем, может предъявлять субъективные жалобы. В таком случае, после оценки эмоционального статуса пациента (прежде всего с целью исключения депрессии) необходимо провести терапию, способствующую улучшению когнитивных функций [5, 6].

Формированию лёгких, а затем и умеренных когнитивных нарушений безусловно способствует атеросклеротическое поражение магистральных артерий головного мозга, в результате которого происходит формирование ХИМ, развиваются стенозирующие и окклюзионные поражения артерий головного мозга [7]. Среди факторов, способных контролировать метаболизм клеток головного мозга при гипоксии, выделяют нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), действие которого осуществляется через LNGFR и TrkB-рецепторы [8]. BDNF способствует выживанию клеток, т.е. нейропластичности и обладает широким рядом функциональных свойств. В период развития BDNF принимает участие в дифференцировке нейронов, синаптогенезе и нейропротекции [9].

Уровни и активность BDNF зависят не только от уровней пептидных факторов и аминокислот [10], но и от обеспеченности пациента такими микронутриентами, как магний [11, 12], омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты [13] и литий [14, 15]. Уровни BDNF поднимаются под воздействием препаратов лития, что ассоциировано с ингибированием гликоген-синтетазы-киназы-3 и инозитолмонофосфатазы-1 [14]. Исследования *in vitro* [16] и *in vivo* [16, 17] показали, что аскорбат лития может проявлять нейропротекторный и адаптогенный эффект. Целью настоящего исследования стало изучение воздействия аскорбата лития в составе витаминно-минерального комплекса (ВМК) «Нормотим» на уровни BDNF и на различные показатели когнитивных функций пациентов среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий.

Материалы и методы

Выборка пациентов

Подбор пациентов для проведения исследования в рамках данной работы проводился на базе клинического госпиталя ФКУЗ МСЧ МВД России по Кемеровской области. В исследование были включены 70 пациентов (34 женщины, 36 мужчин) в возрасте от 40 до 60 лет с выявленными стенозами брахиоцефальных артерий, которые наблюдались у специалистов клинического госпиталя.

Критерии включения:

- Возраст пациентов: 40-60 лет;
- Информированное согласие;
- Выполнение пациентом плана лечения, запланированных визитов, лабораторных анализов и других процедур;
- Диагностировано стенозирование брахиоцефальных артерий.

Критерии исключения:

- Одновременное участие в других клинических научных исследованиях;
- Другие тяжёлые, острые или хронические заболевания, психические состояния, отклонения от нормы результатов лабораторных исследований, которые могут повысить риск, связанный с участием в исследовании или с введением исследуемого препарата, или могут оказать влияние на интерпретацию результатов исследования и, по мнению исследователя, сделают пациента непригодным для участия в данном исследовании.
- Беременные женщины; женщины, кормящие грудью;
- Диализ;
- Хроническая почечная недостаточность;
- Наличие в анамнезе инсульта мозга или ИБС;
- Наркотическая или алкогольная зависимость;
- Злокачественные новообразования.

Дизайн исследования

При наличии диагностированного стеноза брахиоцефальных артерий пациент давал информированное согласие на проведение исследования. После этого проводилось исходное клинико-лабораторное обследование (общий осмотр, неврологический статус, ОАК, ОАМ, б/х крови, кровь на BDNF, анализ волос на микроэлементный состав, ЭКГ, набор нейропсихологических тестирований). Все пациенты принимали базисную терапию для коррекции стеноза. Выборка пациентов была рандомизирована на 2 группы:

- группа А ($n = 30$) — пациенты со стандартной терапией (сосудистая, ноотропная) + литий-содержащий ВМК «Нормотим» в дозе 1 таблетка 3 раза в сутки в течение 8 недель (в одной таблетке содержится 0,26 мг элементного лития);
- группа Б ($n = 40$) — пациенты со стандартной терапией (сосудистая, ноотропная).

Пациенты обследовались до начала курса терапии. Повторный осмотр пациентов проводился через 2 месяца с момента начала терапии. Клинико-лабораторное обследование пациентов включало следующие процедуры:

- общий осмотр (антропометрия, анамнез жизни, анамнез болезни, принимаемые препараты);
- оценка неврологического статуса (головная боль, память, сон, вестибулопатия, мозжечковая атаксия, лобная атаксия, пирамидный синдром, астения, депрессия, тревожность);
- нейропсихологические тесты (методика Лурия А.Р. «10 слов», методика «таблица Шульте», MMSE, методика зрительно-пространственного гнозиса, шкала депрессии Бека (BDI), опросник качества жизни);
- общий анализ крови и мочи;
- биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевина, липидограмма, сахар, коагулограмма, ионограмма);
- анализ крови на BDNF;
- анализ волос на микроэлементный состав;
- ЭКГ;
- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий;
- ЭЭГ;
- МРТ головного мозга.

Для исследования уровней BDNF в плазме крови на основе количественного иммуноферментного метода сэндвичевого типа твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) использованы наборы для количественного определения мозгового нейротрофического фактора (BDNF) человека в плазме; использовался иммуноферментный фотомер ImmunoGlum-2100 (США). Использованы стандарты – 3 флакона (8 нг/флакон), содержащих рекомбинантный человеческий BDNF в белковом буфере с консервантами, лиофилизированный на 96 проб. Предварительное одностадийное разбавление образцов в соотношении 1:20. Общее время инкубации – 210 мин при 20–25 °С. Минимальное среднее детектируемое количество BDNF – менее 20 пг/мл.

Определение уровней микроэлементов в волосах

Образцы растворялись в высокоочищенной азотной кислоте, после чего 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 мгк/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 экспозиции каждого образца, время интегрирования сигнала составило 60 сек. Данный метод признан наиболее точным и производительным и позволяет с высокой точностью проводить количественный анализ содержания 68 элементов периодической системы Д.И. Менделеева в различных биосубстратах.

Грант РФФИ №19-07-00356.

Методы анализа собранных данных

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчёт числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ^2, Т-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и тест Стьюдента. Использовалась прикладная программа STATISTICA 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel. Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных параметров, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [18–20].

Результаты

Несмотря на проведение рандомизации пациентов на группы А и Б, на момент начала исследования между группами были отмечены несколько статистически достоверных отличий в значениях ряда параметров (табл. 1). В группе А отмечена достоверно более высокая встречаемость снижения памяти ($P = 0{,}007951$), работоспособности ($P = 0{,}000858$), настроения ($P = 0{,}000324$), общемозговых нарушений ($P = 0{,}000913$), более высокий балл по шкале депрессии BDI ($P = 0{,}019032$) и несколько более низкий балл по методике запоминания 10 слов ($P = 0{,}010354$). Микроэлементный профиль пациентов в группе А характеризовался сниженными уровнями лития и редкоземельных элементов, имеющих важное значение для функционирования мозга [21]. Таким образом, пациенты в группе А на начало исследования отличались несколько более тяжёлым состоянием. Существование перечисленных в таблице 1 различий обусловило применение (1) раздельного анализа динамики для опытной и контрольных групп и (2) разностного подхода к анализу данных рандомизированных исследований (см. далее).

Анализ состояния пациентов в контроле (группа «Б») в динамике лечения позволил установить эффекты стандартной терапии (табл. 2). Установлено достоверное повышение балла зрительно-пространственного гнозиса ($P = 0{,}00517$) и снижение встречаемости общемозговых нарушений ($P = 0{,}017549$). Однако сокращение доли пациентов с стенозом 20 % ($P = 9 \cdot 10^{-8}$) происходило за счёт увеличения пропорции пациентов с более выраженным стенозом

Таблица 1

Анализ различий между группами на начало исследования (день 0)

Показатель	Ед. изм.	Группа А		Группа Б		*P*
		М	*m*	М	*m*	
Шкала депрессии (BDI)	балл	10,20588	7,482421	7	5,273894	0,019032
Методика «10 слов»	балл	3,411765	0,499554	3,704545	0,593748	0,010354
Снижение памяти	%	45 %	–	19 %	–	0,007951
Снижение работоспособности	%	48 %	–	14 %	–	0,000858
Снижение настроения	%	41 %	–	7 %	–	0,000324
Общемозговые нарушения	%	65 %	–	29 %	–	0,000913
Li	мкг/кг	0,013695	0,005525	0,016303	0,006142	0,026354
Ga	мкг/кг	0,00189	0,002512	0,003633	0,003837	0,009089
Y	мкг/кг	0,001693	0,002426	0,004327	0,009356	0,039643
Nb	мкг/кг	0,00243	0,003779	0,008102	0,018877	0,029046
Ru	мкг/кг	0,000603	0,001832	0,001823	0,003558	0,026906
Pd	мкг/кг	0,001554	0,002475	0,003034	0,004359	0,031323
Tm	мкг/кг	4,85E-05	0,000275	0,000774	0,002819	0,048343
Hf	мкг/кг	0,000432	0,001749	0,007352	0,02261	0,024643

Примечания: Ед. изм., единицы измерения соответствующего показателя; М, среднее значение показателя; *m* — стандартное отклонение.

Таблица 2

Динамика состояния пациентов в группе контроля (группа «Б»)

Показатель	Ед. изм.	День 60		День 0		*P*
		М	*m*	М	*m*	
Зрительно-пространственный гнозис	балл	8,022727	0,762146	7,272727	1,716725	0,00517
Общемозговые нарушения	%	22 %	–	30 %	–	0,017549
Стеноз 20 %	%	25 %	–	78 %	–	$9{\cdot}10^{-8}$
Стеноз 30–50 %	%	69 %	–	23 %	–	$4{\cdot}10^{-6}$
P	мкг/кг	186,4421	39,43312	169,7297	47,98169	0,044725
Ga	мкг/кг	0,001692	0,002277	0,003717	0,003841	0,002326
As	мкг/кг	0,00217	0,003355	0,004042	0,003418	0,007579
Br	мкг/кг	1,228929	2,282414	3,002821	3,162055	0,002316
Ru	мкг/кг	0,000681	0,001816	0,001866	0,003589	0,03061
Rh	мкг/кг	0,000537	0,001472	0,001677	0,002929	0,013913
Pd	мкг/кг	0,001254	0,002542	0,003105	0,004385	0,010661
Sb	мкг/кг	0,231121	0,329658	0,037361	0,15881	0,000876
Bi	мкг/кг	0,001522	0,002732	0,004715	0,011866	0,046587
Th	мкг/кг	0,000551	0,001377	0,001659	0,002586	0,008571

(30–50 %, $P = 4{\cdot}10^{-6}$). В микроэлементном профиле отмечено повышение уровней фосфора ($P = 0{,}044725$) и сурьмы ($P = 0{,}000876$) на фоне снижения уровней токсичных элементов – висмута ($P = 0{,}046587$) и тория ($P = 0{,}008571$).

Анализ состояния пациентов в группе «А» в динамике лечения показал, что дополнение стандартной терапии аскорбатом лития в составе ВМК «Нормотим» приводило к существенным отличиям в динамике лечения по сравнению с динамикой в контроле (табл. 3). Помимо улучшения зрительно-пространственного гнозиса и снижения встречаемости общемозговых нарушений, приём аскорбата лития был ассоциирован с достоверным повышением работоспособности ($P = 0{,}000598$), улучшением настроения ($P = 0{,}007436$), снижением числа пациентов со стенозом 20 % ($P = 0{,}017883$) без достоверного увеличения числа пациентов с более выраженным стенозом (30–50 %).

Таблица 3

Динамика состояния пациентов в группе принимавших аскорбат лития в составе ВМК «Нормотим» (группа «А»)

Показатель	Ед. изм.	День 60		День 0		*P*
		M	*m*	M	*m*	
Зрительно-пространственный гнозис	Балл	8,029412	1,029424	7,264706	1,162777	0,002757
BDNF	пк/мл	32087,29	5759,559	29335,58	7014,79	0,0484
Снижение работоспособности	%	12 %	–	48 %	–	0,000598
Снижение настроения	%	15 %	–	41 %	–	0,007436
Общемозговые нарушения	%	15 %	–	65 %	–	$4{,}8 \cdot 10^{-6}$
Стеноз 20%	%	54 %	–	78 %	–	0,017883
Li	мкг/кг	0,017602	0,003557	0,01411	0,005044	0,001066
Mg	мкг/кг	46,99812	10,58348	40,88383	13,78797	0,025195
Ca	мкг/кг	844,2128	241,8128	669,2372	241,6388	0,002625
Sc	мкг/кг	0,003777	0,004908	0,008403	0,00727	0,00201
Ga	мкг/кг	0,000932	0,001646	0,001948	0,002528	0,030217
As	мкг/кг	0,000459	0,001145	0,002093	0,002631	0,001091
Zr	мкг/кг	0,009264	0,026755	0,061229	0,146999	0,026974
Pd	мкг/кг	0,000129	0,000269	0,001601	0,002498	0,000981
Ag	мкг/кг	0,000698	0,003056	0,004813	0,009576	0,012115
Cd	мкг/кг	0,000186	0,000539	0,002061	0,002879	0,000404
Sb	мкг/кг	0,001148	0,002653	0,003145	0,00356	0,006623
Ba	мкг/кг	1,759093	0,962631	2,860206	2,436917	0,010346
Hg	мкг/кг	0,000735	0,001789	0,004654	0,005855	0,000372
Bi	мкг/кг	0,000435	0,001393	0,002422	0,003584	0,002544
Th	мкг/кг	0,000139	0,000453	0,000418	0,000624	0,0232
U	мкг/кг	0,000348	0,00158	0,001756	0,002958	0,010236

Одним из важных результатов исследования эффектов аскорбата лития являлось повышение уровней лития в волосах ($P = 0{,}001066$), сопровождающееся повышением уровней нейротрофического фактора BDNF в крови ($P = 0{,}0484$) и рядом изменений микроэлементного профиля. Во-первых, на фоне приёма аскорбата лития происходило повышение уровней магния ($P = 0{,}025195$) и кальция ($P = 0{,}002625$). Во-вторых, отмечено снижение уровней токсичных мышьяка ($P = 0{,}001091$), кадмия ($P = 0{,}000404$), бария ($P = 0{,}010346$), ртути ($P = 0{,}000372$), висмута ($P = 0{,}002544$), тория ($P = 0{,}0232$) и урана ($P = 0{,}010236$).

Разностный анализ данных рандомизированных исследований заключается в сравнении не абсолютных значений исследуемых показателей состояния пациентов, а разностей соответствующих значений в динамике наблюдения. В случае, когда существуют отличия между группами на день «0», разностный анализ позволяет «улавливать» дополнительные эффекты от применения той или иной терапии.

Применение разностного анализа подтвердило описанные выше эффекты приёма аскорбата лития в составе ВМК Нормотим на состояние пациентов в группе А (табл. 4). В частности, подтверждена достоверность повышения уровней BDNF (на +2180 пк/мл, контроль: +334 пк/мл, $P = 0{,}02092$) и параллельно уровней лития (+0,002354 мкг/кг, контроль: –0,00091 мкг/кг, $P = 0{,}041315$). Разностный анализ указал на повышение работоспособности (35 %, контроль: 6,8 %, $P = 0{,}002461$), настроения (27 %, контроль: 4,5 %, $P = 0{,}003893$) и позволил подтвердить достоверное снижение числа пациентов с общемозговыми нарушениями (51 %, контроль: 18 %, $P = 0{,}001804$) при приёме аскорбата лития.

Кроме того, разностный анализ указал, что приём аскорбата лития повышает уровни иммуномодулирующих микроэлементов рубидия (+0,325531 мкг/кг, контроль — –0,18634 мкг/кг, $P = 0{,}054222$) и ниобия (0,003113 мкг/кг, контроль — –0,00467 мкг/кг, $P = 0{,}052262$), а также препятствует снижению уровней редкоземельных элементов в волосах пациентов. Так, в группе «А» уровни лантана ($P = 0{,}058946$), церия ($P = 0{,}063196$), европия ($P = 0{,}062772$), тамария ($P = 0{,}048343$), иттербия ($P = 0{,}057781$) и гафния

Таблица 4

Достоверные различия между группами, полученные в результате разностного анализа данных рандомизированного исследования

Показатель	Ед. изм.	Группа А		Группа Б		P
		M	M	M	M	
BDNF	пк/мл	2180,147	2980,825	334,4091	4840,077	0,02092
Снижение работоспособности	%	–35 %	32 %	–6,8 %	33 %	0,002461
Снижение настроения	%	–27 %	26 %	–4,5 %	27 %	0,003893
Общемозговые нарушения	%	–51 %	50 %	–18 %	39 %	0,001804
Стеноз 20 %	%	–17,6 %	–52 %	–52 %	59 %	0,003765
Стеноз 30–50 %	%	+17,6 %	52 %	+45,5 %	62 %	0,017847
Li	мкг/кг	0,002354	0,006908	–0,00091	0,009467	0,041315
Ca	мкг/кг	120,1697	480,343	–20,9185	355,2097	0,078159
Mn	мкг/кг	0,054808	0,464322	–0,10464	0,304179	0,04421
Rb	мкг/кг	0,325531	1,41217	–0,18634	0,735404	0,054222
Nb	мкг/кг	0,003113	0,024416	–0,00467	0,01426	0,052262
Sb	мкг/кг	–0,00201	0,002927	0,163092	0,370705	0,002534
La	мкг/кг	–0,00067	0,001506	–0,00261	0,007924	0,058946
Ce	мкг/кг	–0,001	0,002204	–0,00281	0,007276	0,063196
Eu	мкг/кг	$-5,4\cdot10^{-5}$	0,000252	–0,00331	0,013807	0,062772
Tm	мкг/кг	$-4,8\cdot10^{-5}$	0,000275	–0,00077	0,002819	0,048343
Yb	мкг/кг	$-6,4\cdot10^{-6}$	$1,6\cdot10^{-5}$	–0,00283	0,01168	0,057781
Hf	мкг/кг	–0,00043	0,001749	–0,00735	0,02261	0,024643

Примечания: Группа А – стандартное лечение + приём Нормотима, Группа Б – только стандартное лечение.

($P = 0,024643$) оставались практически без изменений, в то время как в контрольной группе (группа «Б») – падали. Снижение уровней редкоземельных элементов в мозге является одним из перспективных маркёров прогрессии ишемии головного мозга [21].

Заключение

Исследованы эффекты приёма аскорбата лития (0,78 мг/сут элементного лития, 8 нед.) у лиц среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий (40–60 лет, 50 % мужчин). Важно подчеркнуть, что психиатрические применения лития (прежде всего, в форме карбоната лития) для лечения биполярного расстройства или депрессии [22, 23] осуществляются в дозах, исчисляемых сотнями миллиграмм в расчёте на элементный литий (чему соответствует 2...10 г карбоната лития). Такие дозы могут приводить к проявлению тяжёлых нежелательных эффектов во время терапии (патология почек, тератогенез). В то же время, литий – эссенциальный микронутриент, т. е. вещество, которое обязательно должно поступать в организм с пищей/водой для поддержки физиологических функций организма. Литий воздействует на активность почти 50 белков протеома человека [14]. Физиологическая потребность организма взрослого человека в литии составляет 300...600 мкг/сут [24–26], в то время как в пищевых продуктах литий встречается в крайне малых количествах.

Таким образом, по сравнению с терапией карбонатом лития, в настоящем исследовании изучены эффекты ультрамалых доз лития в форме аскорбата лития. Дополнение стандартной терапии ультрамалыми дозами аскорбата лития (менее 1 мг/сут в расчёте на элементный литий) показало достоверное улучшение результатов нейропсихологического тестирования, повышение уровней BDNF и улучшение показателей микроэлементого профиля (в частности, снижения уровней токсических микроэлементов). В целом, аскорбат лития способствовал достоверному улучшению работоспоспособности, настроения, снижению доли пациентов с 20 % общемозговым стенозом.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пепеляев Евгений Геннадьевич
Автор, ответственный за переписку
e-mail: nevropep@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-9574-2474
врач-невролог, ФКУЗ «МСЧ МВД России по Кемеровской области», Кемерово

Pepelyaev Evgenii
Corresponding author
e-mail: nevropep@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-9574-2474
neurologist, Medical-sanitary part of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the Kemerovo region, Kemerovo

Семенов Владимир Александрович
ORCID: 0000-0002-2902-6816
SPIN-код: 9741-3771
д. м. н, профессор, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

Semenov Vladimir
ORCID: 0000-0002-2902-6816
SPIN-code: 9741-3771
DM, professor, FSBI HPE «KemSMU» MOH Russia

Торшин Иван Юрьевич
ORCID: 0000-0002-2659-7998
SPIN-код: 1375-1114
к. х. н., с. н. с., ФИЦ ИУ РАН, Москва; с. н. с., МГУ, Москва

Torshin Ivan
ORCID: 0000-0002-2659-7998
SPIN-code: 1375-1114
Candidate of Chemical Sciences, Senior researcher in of Institute of Pharmacoinformatics at the Department of Intellectual Systems FRC CSC RAS, Moscow; Senior Research Officer MSU, Moscow

Громова Ольга Алексеевна
ORCID: 0000-0002-7663-710X
SPIN-код: 6317-9833
д. м. н, профессор, в. н. с., Институт фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, Москва

Gromova Olga
ORCID: 0000-0002-7663-710X
SPIN-code: 6317-9833
DM, professor, Institute of pharmacoinformatics FRC CSC RAS, Moscow

Литература / References

1. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Лошкина А.Б. и др. *Деменции: руководство для врачей.* – М.: МЕД-пресс-информ, 2010. 272с. [Yakhno NN, Zakharov VV, Loshkina AB, et al. *Dementias: the management for doctors.* Moscow: HONEY - a press inform, 2010. (In Russ).]

2. Старчина Ю.А., Парфенов В.А. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях: диагноз и лечение // *РМЖ. Неврология.* – 2008. – Т.16. – №12. – С.1–3. [Starchina YuA, Parfyonov WA. Cognitive frustration at tserebrovaskulyarny diseases: diagnosis and treatment. *RMJ. Neurology.* 2008;16(12):1–3. (In Russ).]

3. Petersen RS, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 1999;56:303–308.

4. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. *Когнитивные расстройства.* – М.: Группа Ремедиум, 2014. 192с. [Parfyonov WA, Zakharov VV, Preobrazhenskiy IS. *Cognitive frustration.* Moscow: Group Remedium, 2014. 192 pages. (In Russ).]

5. Захаров В.В. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных расстройств в пожилом возрасте («Прометей») // *Неврологический журнал* –2006. – Т.11. – №1. – С.27–32. [Zakharov VV. The All-Russian program of researches of epidemiology and therapy of cognitive frustration at advanced age ("Prometheus"). *Neurologic magazine.* 2006;11(1): 27–32. (In Russ).]

6. Субботин А.В., Семенов В.А., Гетманенко И.М., и др. Диагностика когнитивных нарушений на ранних стадиях сосудистых заболеваний головного мозга // *Клиническая неврология.* – 2009. – №4. – С.25–227. [Subbotin AV, Semenov WA, Getmanenko YM, et al. Diagnostics of cognitive violations at early stages of vascular diseases of a brain. *Clinical neurology.* 2009; 4: 25–227. (In Russ).]

7. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. *Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях.* – М.: МЕДпресс-информ, 2013. 160 с. [Gusev EI, Bogolepova AN. *Cognitive violations at tserebrovaskulyarny diseases.* Moscow. Medical press-inform, 2013. (In Russ).]

8. Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature.* 1989;34(1):149–152.

9. Castren E, V ikar V, Rantam ki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2007;7(1):18–21. DOI: https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.009

10. Серкина Е.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., и др. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальными поражениями ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2008. – Т.108. – №11. – С.62–66. [Serkina EV, Gromova OA, Torshin Yu, et al. Cerebrolysin alleviates perinatal CNS disorders through the autoimmune modulation and antioxidant protection. *Journal of neurology and psychiatry S.S. Korsakov.* 2008;108(11):62–66. (In Russ).]

11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Курамшина Д.Б. Молекулярно-биологические основы нейропротекторных эффектов магния // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* –2011. – Т.111. – №12. – С.90–101. [Gromova OA, Torshin Yu, Kalacheva AG, Kuramshina DB. Molecular-biological basics of neuroprotection effects of magnesium. *Journal of neurology and psychiatry S.S. Korsakov.* 2011;111(12):90–101. (In Russ).]

12. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., и др. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии // *Кардиология.* – 2014. – №10. – С.63–71. [Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Diagnosis of magnesium deficiency. The concentration of magnesium in biological substrates took place in norm and at various pathologies. *Cardiology.* 2014;10:63–71. (In Russ).] DOI: https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.63-71

13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и когнитивное развитие детей // *Вопросы современной педиатрии.* – 2011. – Т.10. – №1. – С.66–72. [Gromova OA, Torshin IYu, Yegorova YeYu. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development of children. *Current pediatrics.* 2011;10(1):66–72. (In Russ).]

14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Майорова Л.А., Волков А.Ю. О таргетных белках, участвующих в осуществлении нейропротекторных эффектов цитрата лития // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2017. – №9. – №1. – С.78–83. [Torshin IYu, Gromova OA, Mayorova LA, Volkov AY. Targeted proteins involved in the neuroprotective effects

of lithium citrate. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9(1):78–83. (In Russ).] DOI: http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-78-83

15. Торшин И.Ю., Громова О.А., Ковражкина Е.А., и др. Интеллектуальный анализ данных о взаимосвязях между микроэлементным составом крови и состоянием пациентов с боковым амиотрофическим склерозом указал на сниженные уровни лития и селена // *Consilium Medicum*. – 2017, – Т.19. – №9 – С.88–96. [Torshin IYu, Gromova OA, Kovrazhkina EA, et al. Data mining of the interactions between the trace element composition of the blood and the state of the patients with the lateral amyotrophic sclerosis shown lowered levels of lithium and selenium. *Consilium Medicum*. 2017;19(9):88–96. (In Russ).] DOI: 10.26442/2075-1753_19.9.88-96

16. Остренко К.С., Громова О.А., Пронин А.В., и др. Нейропротекторный и адаптогенный эффекты аскорбата лития: исследования на *in vivo* моделях и *in vitro* // *Проблемы биологии продуктивных животных*. – 2017. – №3. – С.37–47. [Ostrenko KS, Gromova OA, Pronin VA, et al. Neuroprotective and adaptogenic effects of lithium ascorbate: studies on in vivo models and *in vitro*. *Problems of biology of productive animals*. 2017;3: 37–47. (In Russ).]

17. Остренко К.В., Громова О.А., Сардарян И.С., и др. Эффективность аскорбата лития на модели хронической алкогольной интоксикации // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2017. – №1. – С.11–21. [Ostrenko KV, Gromova OA, Sardaryan IS, et al. The effectiveness of lithium ascorbate on chronic alcohol intoxication model. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017;1:11–21. (In Russ).]

18. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., и др Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2014. – Т.13. – №2. – С.5–15. [Limanowa OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Micronutrient security and women's health: intellectual analysis of clinical and epidemiological data. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2014;13(2):5–15. (In Russ).]

19. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С., и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7-14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2015. – Т.94. – №2. – С.175–184. [Torshin IYu, Limanova OA, Sardaryan IS, et al. Provision of vitamin D in children and adolescents aged 7 to 14 years and the relationship of deficiency of vitamin D with violations of children's health: the analysis of a large-scale sample of patients by means of data mining. *Pediatrics. Magazine them. G.N. Speransky*. 2015;94(2):175–184. (In Russ).]

20. Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В., и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18-45 лет методами интеллектуального анализа данных // *Эффективная фармакотерапия*. – 2014. – №2. – С.10–23. [Gromova OA, Limanova IV, Gogoleva TR, et al. Yudina1Interrelation between magnesium status and risk of somatic diseases in women aged 18–45 years old in Russia: the method of database mining. *Effective pharmacotherapy*. 2014;2:10–23. (In Russ).]

21. Зангиева З.К., Гусев Е.И., Громова О.А., и др. Сравнительный анализ микроэлементных профилей 10 отделов головного мозга при ишемическом инсульте и без ишемических повреждений // *Земский врач*. – 2013. – Т.4. – С.21–30. [Zangieva ZK, Gusev EI, Gromova OA, et al. Comparative analysis of the trace element profiles of the 10 brain regions in ischemic stroke and without the ischemic injury. *Country doctor*. 2013;4: 21–30. (In Russ).]

22. Goodwin FK. Rationale for using lithium in combination with other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2003;64(Suppl 5):18–24.

23. Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. *CNS. Drugs*. 2006;20:29–42.

24. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека, – М.: Медицина: 1991. [Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. The microelementoses person. Moscow: Medicine: 1991. (In Russ).]

25. Зангиева З.К., Торшин И.Ю., Громова О.А. Содержание микроэлементов в нервной ткани и ишемический инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. –2013. – Т.3. – С.30–36. [Zangieva ZK, Torshin IIu, Gromova OA, Nikonov AA. Trace elements in the nervous tissue and ischemic stroke. *Journal of neurology and psychiatry. S.S. Korsakov*. 2013;3:30–36. (In Russ).]

26. Гоголева И.В. Влияние органических солей лития, магния, селена на элементный гомеостаз головного мозга на фоне экспериментальной хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий. Автореф. Дис... канд. мед. наук. – Москва; 2009, [Gogoleva IV. Influence of organic salts of lithium, magnesium, selenium on the elemental homeostasis of the brain against the background of experimental chronic bilateral occlusion of common carotid arteries. Abstract of diss... candidate of medical sciences. [dissertation] Moscow; 2009. (In Russ).] URL: http://www.dissercat.com/content/vliyanie-organicheskikh-solei-litiya-magniya-selena-na-elementnyi-gomeostaz-golovnogo-mozga- (дата обращения 28.11.2018)