О взаимосвязях между уровнями нейротрофического фактора мозга в крови, микроэлементов в волосах в молодом возрасте

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

- ¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Кемерово
- ² ФИЦ Информатики и Управления РАН (Институт современных информационных технологий в медицине), Россия, Москва
 - ³ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, Иваново

Аннотация. Проведено обследование здоровых молодых добровольцев 22 ± 1 ,4 лет (n=50) и определены уровни 48 микроэлементов в волосах. Показано, что уровни нейротрофического фактора мозга в плазме крови прямо пропорциональны уровням лития и меди в волосах. Рассмотрены нейротропные эффекты этих микроэлементов.

Ключевые слова: нейротрофический фактор мозга; микроэлементный состав волос; нейротропный эффект микроэлементов; молодой возраст

Для цитирования:

Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Торшин И.Ю., Громова О.А. О взаимосвязях между уровнями нейротрофического фактора мозга в крови, микроэлементов в волосах в молодом возрасте // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2020. – № 2. – С. 42–48. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-2-42-48

About interrelations between levels of a neurotrophic factor of a brain in blood, microelements in hair at young age

Pepelyaev EG1, Semenov VA1, Torshin IYu2, Gromova OA3

- ¹ FSBOU VO KemGMU Ministry of Health of Russia, Kemerovo
- ² Federal Research Center «Computer Science and Control» of the Russian Academy of Sciences, Russia, Moscow
 - ³ FSBOU VO IvGMA of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo

Abstract. Examination of healthy young volunteers of 22 ± 1.4 years (n=50) is conducted and levels of 48 microelements in hair are determined. It is shown that levels of a neurotrophic factor of a brain in a blood plasma are directly proportional to levels of lithium and copper in hair. Neurotropic effects of these microelements are considered.

Keywords: neurotrophic factor of a brain; microelement structure of hair; neurotropic effect of microelements; young age

For citations:

No 2. 2020 ■

Pepelyaev EA, Semenov VA, Torshin IYu, Gromova OA. About interrelations between levels of a neurotrophic factor of a brain in blood, microelements in hair at young age. Farmakokinetika i farmakodinamika. 2020;(2):42–48. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-2-42-48

42

Введение

Определение уровней микроэлементов в различных биосубстратах (крови, волосах, и др.) является перспективным направлением изучения нейропатологических факторов риска и маркёров эффективности терапии. Микроэлементы играют значимую роль в обменных процессах при нормальном функционировании нервной системы, являясь, таким образом, химической основой функционирования ЦНС [1]. В частности, ранее были изучены различные аспекты взаимосвязи микроэлементного состава волос и риска ишемического инсульта [2], взаимосвязь уровней микроэлементов в различных отделах мозга с тяжестью ишемического поражения мозга [3, 4], взаимосвязи между уровнями микроэлементов в крови и состоянием пациентов с хронической ишемией мозга [5, 6].

В настоящей работе представлены результаты анализа взаимосвязи между профилем содержания микроэлементов в волосах, уровнями нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие после подписания информированного согласия здоровые добровольцы (n=50), средний возраст 22 года (студенты медицинской академии), 54 % юношей. У участников были определены уровни BDNF в плазме крови и содержание в волосах 44 микроэлементов (Li, Be, B, Na, Al, Si, P, K, Ca, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Rb, Sr, Y, Zr, Nb, Mo, Rh, Pd, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, Cs, Ba, Hg, Tl, Pb, Bi, Th, U).

Забор крови осуществлялся натощак с 8:00 до 9:00 из локтевой вены в количестве 5 мл в вакуумные пробирки (вакутейнеры) без наполнителя. Пробирки маркировали, плазма крови выделялась по стандартной методике и помещалась в холодильник. Для исследования уровня BDNF в плазме крови на основе количественного иммуноферментного метода сэндвичевого типа твёрдофазным 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), содержащие 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.

Всем пациентам проводилось определение микроэлементного состава волос. Анализировалось содержание Li, B, Na, Mg, Al, Si, P, K, Ca, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Rb, Sr, Mo, Ag, Cd, Sn, Sb, Te, Cs, Ba, Hg, Tl, Pb, Bi, Th, U. Образцы волос были высушены при t = 105 °C в течение 6 ч в сушильном шкафу. После этого было проведено взвешивание на аналитических весах Perkin Elmer AD-6 Autobalance с точностью до 0,1 мг. Навески материала переносили в автоклав (тефлоновый сосуд Весселя) и добавляли 1 мл 70 % НОО3 (ОСЧ), прошедшей вторичную перегонку, затем автоклав помещался в микроволновую систему пробоподготовки MD-2000 (СЕМ, США) обеспечивающую высокое давление и температуру кипения HNO₃. После охлаждения полученных растворов в течение 60 мин от них были отобраны образцы в объёме 1 мл в пластиковые сосуды и разбавлены в 5 раз бидистиллированной и деионизированной водой. Для контроля чистоты анализа отдельно был приготовлен раствор «холостой пробы» с содержанием HNO_3 , H_2O_2 , Н₂О в пропорциях, идентичных содержанию этих реагентов в исследуемых образцах. Описанная выше методика пробоподготовки с использованием СВЧ нагрева в тефлоновых «бомбах» позволяет проводить быстрое «вскрытие» биопробы, с высокой эффективностью разложить биологическую матрицу, влияющую на результаты анализа. 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 5-1000 мкг/л (10-7%). Полученные растворы анализировались на массспектрометре с ионизацией в индуктивно-связанной плазме VG Plasma Quad PQ2 Turbo (Англия), рабочая мощность СВЧ генератора 1,3 кВт, расход плазмообразующего газа (аргон) 14 л/мин, расход транспортирующего газа 0,89 мл/мин. Проводилось 3 экспозиции каждого образца, время интегрирования сигнала 60 с. Результаты анализа «холостой пробы» автоматически вычитались в анализе. Единицы измерения – мкг/кг (ppb). Данный метод позволяет с высокой точностью проводить количественный анализ содержания 48 элементов периодической системы Д.И. Менделеева в волосах и других биосубстратах [7].

Грант РФФИ №19-07-00356.

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 анализов. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и тест Стьюдента. Использовалась прикладная программа STATISTICA 6.0 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 [8, 9]. Был проведён регрессионный анализ различных показателей, описывающих состояние обследуемых здоровых добровольцев, и уровнями нейротрофического фактора BDNF в плазме крови.

Результаты

Характеристики изучаемой группы молодых здоровых добровольцев суммированы в таблицах 1 и 2. Группа обследованных состояла, преимущественно, из европеоидов, 54 % юношей, для которых были измерены уровни BDNF в плазме крови, уровни микроэлементов в волосах и проведено простое скрининговое психоневрологическое тестирование (см. табл. 2).

Tаблица 1 Характеристики изучаемой группы молодых здоровых добровольцев (n=50)

Группа показателей	Показатель	Значение
Демография	Европеоиды	36 (72 %)
	Монголоиды (буряты)	14 (18 %)
	Возраст, лет	$21,68 \pm 1,42$
	Пол, М	27 (54%)
Уровни BDNF	BDNF, пк/мл	$35\ 549\pm5382$

Примечание: Приведены средние значения исследованных характеристик (в формате « $M\pm m$ ») или же соответствующие числа пациентов.

В таблице 2 приведены средние уровни микроэлементов в волосах, упорядоченные в соответствии с
вариабельностью уровней микроэлемента (m/M). Наименьшей вариабельностью отличались эссенциальные
элементы P, Si, Cu, Zn, Li, Fe, Ca, Na, Mg, K, Mo, Co, B, Mn, Se (m/M = 0.21..0.43) и токсический элемент
свинец (m/M = 0.20). В то же время большинство других токсических элементов (Th, Hg, Be, Tl, As, Bi, U, Te, Cd) отличались весьма высокой вариабельностью
(m/M > 1.0). Более низкая вариабельность содержания
того или иного микроэлемента соответствует большей
значимости уровней этого микроэлемента как воспроизводимого биомаркёра.

Таблица 2 Средние уровни микроэлементов в волосах (мкг/кг) в группе молодых здоровых добровольцев (n=50)

	_			
Элемент	M	<i>m</i>	<i>m</i> /M	
Pb	1,6520	0,3365	0,20	
P	172,63	35,94	0,21	
Si	20,2081	4,6476	0,23	
Cu	16,6335	4,0919	0,25	
Zn	165,18	40,65	0,25	
Li	0,0149	0,0037	0,25	
Fe	18,1815	4,7052	0,26	
Al	18,0239	5,0138	0,28	
Ca	810,23	226,56	0,28	
Na	1390,59	397,15	0,29	
Mg	36,82	10,95	0,30	
K	627,38	224,15	0,36	
Mo	0,0134	0,0049	0,36	
Со	0,0135	0,0049	0,36	
В	5,72	2,41	0,42	
Mn	0,6046	0,2576	0,43	
Se	0,6238	0,2675	0,43	
Cr	0,5376	0,2684	0,50	
Ni	0,0107	0,0056	0,53	
Ba	4,0415	2,2386	0,55	
Sr	3,5788	2,2425	0,63	
Ga	0,0036	0,0025	0,70	
Sc	0,0106	0,0079	0,75	
Sn	0,6004	0,4563	0,76	
V	0,0160	0,0140	0,87	
Nb	0,0050	0,0045	0,89	
Rh	0,0030	0,0030	1,01	
Ge	0,0024	0,0027	1,16	
Pd	0,0030	0,0035	1,20	
Cs	0,0024	0,0030	1,24	
Rb	0,1791	0,2221	1,24	
Zr	0,0221	0,0286	1,30	
Sb	0,0053	0,0069	1,30	
Th	0,0009	0,0013	1,39	
Hg	0,0082	0,0130	1,59	
Be	0,0082	0,0029	1,65	
Tl	0,0018	0,0029	1,71	
As	0,0049	0,0012	1,79	
Ag	0,0049	0,0087	2,14	
Bi	0,0052	0,0238	2,14	
U	0,0032	0,0113	2,63	
Te	0,0000	0,0172	3,25	
Cd	0,0293	0,0305	4,21	
Ti	0,0072	0,0303	5,90	
	· ·		· ·	
Y 0,0441 0,2914 6,60				
<i>Примечание</i> : Элементы упорядочены по возрастанию значений m/M ,				

Примечание: Элементы упорядочены по возрастанию значений *m*/M, т. е. величины вариабельности уровней микроэлемента в волосах.

В результате проведённого анализа собранных данных были установлены достоверные корреляции между уровнями микроэлементов в волосах, демографическими и другими показателями обследованных (табл. 3–5). В частности, результаты анализа показали, что у монголоидов (бурятов), по сравнению с европеоидами, наблюдаются достоверно более высокие уровни магния (+10 мкг/кг, p=0.014) и цинка (+21 мкг/кг, p=0.018) в волосах (табл. 3). В то же время у европеоидов отмечено более высокое содержания кальция в волосах (+156 мкг/кг, p=0.057), что, вероятно, обусловлено большим потреблением молочных продуктов.

Достоверные ассоциации между уровнями микроэлементов в волосах и расово-этнической принадлежностью обследованных здоровых добровольцев (n = 50)

Таблица 3

Показатель	P	Монголоиды (буряты)	Европеоиды (русские, белорусы)
Мд, мкг/кг	0.0143	29,74±8,02	39,2±10,89
Zn, мкг/кг	0.0177	179±41	158±38
Са, мкг/кг	0.0571	691±231	847±207

Примечания: p, статистическая достоверность ассоциации (по критерию Колмогорова—Смирнова для числовых показателей, по критерию χ^2 — для категорных показателей). Ассоциации упорядочены в соответствии со значениями p.

Анализ гендерных различий показал: у женщин были отмечены более высокие уровни кальция (+120 мкг/кг, p = 0.0174), рубидия (+0.14 мкг/кг, p = 0.0078), иттрия (+0.091 мкг/кг, p = 0.0069 и ниобия (+0.0016 мкг/кг, p = 0.0072) в волосах (табл. 4).

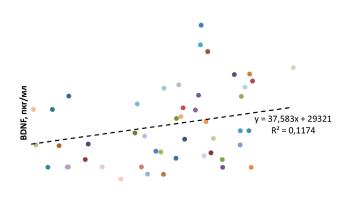
Таблица 4 Достоверные ассоциации между уровнями микроэлементов в волосах и гендерными различиями обследованных

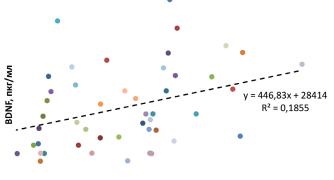
Показатель	P	Мужчины	Женщины	
В, мкг/кг	0,0013	6,2±2,067	5,01±2,55	
Na, мкг/кг	0,0431	1430±416	1312±379	
Са, мкг/кг	0,0174	748±1989	868±239	
Rb, мкг/кг	0,0078	0,11±0,15	0,25±0,24	
Ү, мкг/кг	0,0069	0,0023±0,0017	0,093±0,42	
Nb, мкг/кг	0,0072	0,0042±0,0050	$0,0058\pm0,0034$	
Pd, мкг/кг	0,0386	0,0038±0,0038	0,0019±0,0027	
Ад, мкг/кг	0,0118	0,0168±0,0301	0,0049±0,0125	
Примечания: р, статистическая достоверность ассоциации. Ассоци-				

ации упорядочены в соответствии со значениями р.

В результате были установлены достоверные прямые корреляции между уровнями BDNF в крови и содержанием фосфора, меди и лития в волосах (рис. 1—4).

Установлено существование корреляции между содержанием фосфора в волосах и концентрацией BDNF в плазме крови (рис. 1, $R^2 = 0.13$, т. е. коэффициент корреляции R = 0.36). Регрессионная формула

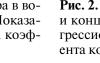


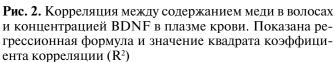


Содержание Р в волосах, мкг/кг

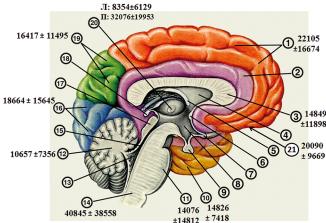
Рис. 1. Корреляция между содержанием фосфора в во-

лосах и концентрацией BDNF в плазме крови. Показана регрессионная формула и значение квадрата коэффициента корреляции (R^2)





Содержание Си в волосах, мкг/кг





98987x + 23682 nkr/m $R^2 = 0.3007$

Содержание Li в волосах, мкг/кг

личных отделах головного мозга (контрольная группа) *Примечания*: Здесь и далее: 1 — добная доля: 2 — поясная извидина: мозолистое тело; 4 — прозрачная перегородка (septum pellucidum); 5 – свод; 6 – передняя спайка; 7 – зрительный перекрест; 8 – подталамическая область; 9 – гипофиз; 10 – височная доля; 11 – мост; 12 — продолговатый мозг; 13 — четвертый желудочек; 14 — мозжечок; 15 — водопровод мозга; 16 — затылочная доля; 17 — пластинка крыши; 18 — шишковидное тело; 19 — теменная доля; 20 — таламус; 21 - ножки

показывает, что увеличению содержания фосфора в волосах на каждые 10 мкг/кг соответствует повышение уровней BDNF в крови, в среднем, на 500 пкг/мл.

Установлено существование корреляции между содержанием меди в волосах и концентрацией BDNF в плазме крови (рис. 2, $R^2 = 0.13$, т. е. коэффициент корреляции R = 0,36). Регрессионная формула показывает, что увеличению содержания меди в волосах на каждые 10 мкг/кг соответствует повышение уровней BDNF в крови, в среднем, на 4 725 пкг/мл.

Медь – эссенциальный микроэлемент, имеющий прямое отношение к процессам клеточного дыхания Рис. 4. Корреляция между содержанием лития в волосах и концентрацией BDNF в плазме крови. Показана регрессионная формула и значение квадрата коэффициента корреляции (R²)

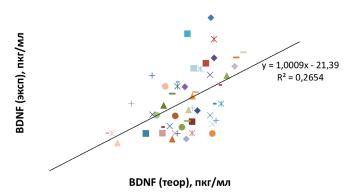


Рис. 5. Корреляция между вычисленными (теоретическими) и экспериментально определёнными уровнями BDNF в плазме крови. Показана регрессионная формула и значение квадрата коэффициента корреляции (R²)

ФОРМОКИНЕТИКО И ФОРМОКОДИНОМИКО

нейронов [10]. Медь входит в состав десятков ферментов, задействованных в окислительно-восстановительных реакциях, синтезе нейротрансмиттеров, активации пептидных гормонов. К наиболее известным медь-зависимым ферментам относятся цитохром С оксидаза (перенос электронов в дыхательной цепи митохондрий) и Cu/Zn-супероксид дисмутаза (антиоксидантный эффект). Проведённое нами ранее исследование микроэлементного состава мозга показало, что наибольшее содержание меди отмечается в мозжечке (40845±38558 мкг/кг) и в правополушарном таламусе (32076±19953 мкг/кг) [4] (рис. 3).

Установлено существование корреляции между содержанием лития в волосах и концентрацией BDNF в плазме крови (рис. 4, $R^2 = 0.30$, т. е. коэффициент корреляции R = 0.55). Регрессионная формула показывает, что увеличению содержания лития в волосах на каждые 0.01 мкг/кг соответствует повышение уровней BDNF в крови почти на 800 пкг/мл.

Экспериментальные и клинические исследования неорганических и органических солей лития указали на нейропротективный эффект ионов лития в условиях ишемии мозга и дефицита глюкозы [11], при избыточном апоптозе нейронов гиппокампа в экспериментальной модели менингита. Обработка нейронов ионами лития повышает экспрессию мозгового нейротрофического фактора BDNF и нейротрофина-3 [12] в головном мозге. Ионы лития активируют TrkB-рецептор нейротрофического фактора BDNF в качестве важного шага для нейропротекции против эксайтотоксичности [13]. Одним из основных механизмов действия лития на нейроны является модуляция гомеостаза ионозитолфосфатов. В частности, ионы лития ингибируют фермент инозитол монофосфатазу (ген IMPA1) [14]. Ионы лития подавляют активность гликоген-синтазыкиназы-3 бета (ГСК-3Б) в нейронах, что, в частности, защищает клетки от нейротоксичности посредством активации сигнальных путей РКВ/ГСК-3Б и катенин/Wnt [15]. Ионы лития активируют сигнальные пути Wnt и РІЗК/РКВ, стимулируя выживание нейронов и других типов клеток нервной системы [16].

Таким образом, уровни нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови прямо пропорциональны уровням лития и меди в волосах. На основании этого наблюдения мы разработали и протестировали регрессионную формулу, позволяющую прогнозировать уровни BDNF в плазме крови на основании уровней этих трёх элементов в волосах:

BDNF (пкг/мл) = $33 \times P(MK\Gamma/K\Gamma) + 45 \times Cu(MK\Gamma/K\Gamma) + 48178 \times Li(MK\Gamma/K\Gamma) + 23810$

Данная формула характеризуется приемлемыми показателями качества регрессии: коэффициент корреляции между вычисленными (теоретическими) и экспериментально определёнными уровнями BDNF составил R=0,52, среднеквадратичного отклонения (ср. кв. откл.) уровней BDNF — 4 566 пкг/мл. Заметим, что значения ср. кв. откл. уровней BDNF для формул на основе содержания отдельных микроэлементов были существенно хуже. Например, для формулы BDNF (пкг/мл) = 79 898 × Li (мкг/кг) + 23 682 ср. кв. откл. уровней BDNF составило 11 867 пкг/мл, а для соответствующих формул для P (мкг/кг) и Cu (мкг/кг) — более 15 000 пкг/мл.

Обсуждение

Проведённое нами исследование здоровых молодых добровольцев показало, что более высокий балл в тесте на заучивание слов был ассоциирован с более высокими уровнями меди (+3.4 мкг/кг, p = 0.01), хрома (+0.05 мкг/кг, тренд, p = 0.08) и никеля (+0.006 мкг/кг,p = 0.013) и более низкими уровнями токсичного урана (-0.005 мг/кг, тренд, p = 0.092) в волосах. Установлено, что уровни нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови прямо пропорциональны уровням лития, фосфора и меди в волосах. Активность нейротрофического фактора мозга BDNF важна для поддержки когнитивных функций и памяти. Синтез BDNF зависит от степени физической активности, тренировки памяти, логического мышления и микронутриентной обеспеченности организма. Наиболее выражена была корреляция между содержанием лития в волосах и концентрацией BDNF в плазме крови (коэффициент корреляции R = 0.55), согласно которой увеличению содержания лития в волосах на каждые 0,01 мкг/кг соответствует повышение уровней BDNF в крови, в среднем, на 800 пкг/мл. Разработана и протестирована регрессионная формула, позволяющая оценить уровни BDNF в плазме крови на основании уровней этих трёх элементов в волосах.

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

Пепеляев Евгений Геннадьевич Автор, ответственный за переписку

e-mail: nevropep@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-9574-2474 аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Россия, Кемерово

Семенов Владимир Александрович

ORCID ID: 0000-0002-8958-6495

SPIN-код: 9741-3771

д. м. н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Россия, Кемерово

Торшин Иван Юрьевич

ORCID ID 0000-0002-2659-7998 SPIN-код: 1375-1114 к. х. н., с. н. с., ФИЦ ИУ РАН, Россия, Москва

Громова Ольга Алексеевна

ORCID ID: 0000-0002-7663-710X SPIN-код: 6317-9833 д. м. н, профессор кафедры фармакологии с клинической фармакологией, ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Россия, Иваново

Pepelyaev Evgeniy Corresponding author

e-mail: nevropep@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-9574-2474 graduate student of department of neurology, neurosurgery and medical genetics FSBOU VO KemGMU Ministry of Health of Russia, Russia, Kemerovo

Semenov Vladimir

ORCID ID: 0000-0002-8958-6495

SPIN code: 9741-3771

DM, professor, manager of department of neurology, neurosurgery and medical genetics FSBOU VO KemGMU Ministry of Health of Russia,

Russia, Kemerovo

Torshin Ivan

ORCID ID 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, Russia, Moscow

Gromova Olga

ORCID ID: 0000-0002-7663-710X

SPIN code: 6317-9833

DM, professor of department of pharmacology with clinical pharmacology, FSBOU VO IvGMA of the Ministry of Health of Russia, Russia,

Ivanovo

Литература / References

- 1. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. — М.: МЦНМО; 2012. 747 с. [Torshin IYu, Gromova OA. Ekspertnyj analiz dannyh v molekulyarnoj farmakologii. Moscow: MCNMO; 2012. (In Russ).]
- 2. Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Никонов А.А., и др. Нарушение баланса микроэлементов у пациентов с ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертонии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. – 2012. – Т. 112. – № 3. – С.42–46. [Kuramshina DB, Novikova LB, Nikonov AA, et al. Analysis of a disturbance of trace element balance in patients with ischemic stroke with arterial hypertension. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. Specvypusk. 2012;112(3):42-46. (In Russ).]
- 3. 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. 21. – № 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. Zemskij Vrach. 2013;21(4):21-30. (In Russ).]
- 4. Зангиева З.К., Торшин И.Ю., Громова О.А., Никонов А.А. Содержание микроэлементов в нервной ткани и ишемический инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. T. 113. - № 3. - C. 30–36. [Zangieva ZK, Torshin IYu, Gromova OA, Nikono AA. Trace elements in the nervous tissue and ischemic stroke. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2013;113(3):30-36. (In Russ).]
- 5. Прокопович О., Торшин И., Громова О., Гусев Е. Коморбидность дисциркуляторной энцефалопатии с диабетической полинейропатией, лобной атаксией и уровнями микроэлементов в крови // Врач. -2016. – № 3. – C. 6–11. [Prokopovich O, Torshin I, Gromova O, Gusev E, Nikonov A. Comorbidity of dyscircula tory encephalopathy with diabetic polyneuropathy, frontal ataxia, and blood levels of trace elements. Vrach. 2016;(3):6-11. (In Russ).]
- 6. Прокопович О.А., Волков А.Ю., Торшин И.Ю., и др. Микроэлементный состав крови пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1. – № 3. – С. 42–48. [Prokopovich OA, Volkov AYu, Torshin IYu. Icroelement composition of the blood of patients with dyscirculatory encephalopathy. Medicinskij alfavit. 2016;1(3):42-48. (In Russ).]
- 7. Волков А.Ю., Тогузов Р.Т. Микроэлементы в медицине. М.: 2002. 230 C. [Volkov AYu, Toguzov RT. Mikroelementy v medicine. Moscow: 2002. (In Russ).]

- 8. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., и др. Недостаточность магния достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. 2013. Т. 259. № 6. —С. 115—129. [Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Nedostatochnost' magniya dosvovernyj faktor riska komorbidnyh sostoyanij: rezul'taty krupnomasshtabnogo skrininga magnievogo statusa v regionah Rossii. Farmateka. 2013;259(6):112—129. (In Russ).]
- 9. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Торшин И.Ю., и др. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 5. С. 11—21. [Kerimkulova NV, Nikiforova NV, Torshin IYu. Pregnancy and labour in women with connective tissue dysplasia and iron-deficiency anaemia. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2014;13(5):11—21. (In Russ).]
- 10. Reeves PG, DeMars LCS. Copper deficiency reduces iron absorption and biological half-life in male rats. J Nutr. 2004 Aug;134(8):1953—1957. DOI: 10.1093/jn/134.8.1953
- 11. 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 Nov 23;315(1–2):33–36. DOI:10.1016/S0304-3940(01)02310-2

- 12. Walz JC, Frey BN, Andreazza AC, et al. Effects of lithium and valproate on serum and hippocampal neurotrophin-3 levels in an animal model of mania. J Psychiatr Res. 2008 Apr;42(5):416–421. DOI: 10.1016/j. jpsychires.2007.03.005
- 13. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, et al. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. Neuropharmacology. 2002 Dec;43(7):1173–1179. DOI: 10.1016/s0028-3908(02)00217-4
- 14. Sarkar S, Floto RA, Berger Z, et al. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. J Cell Biol. 2005 Sep 26;170(7):1101–1111. DOI: 10.1083/jcb.200504035
- 15. Wu J, Zhu D, Zhang J, et al. Lithium protects against methamphetamine-induced neurotoxicity in PC12 cells via Akt/GSK3β/mTOR pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2015 Sep 25;465(3):368–373. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.005
- 16. 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 Apr;288(4):F703-13. DOI: 10.1152/ajprenal.00189.2004

Статья поступила в декабре 2019 г.