



¹Пепеляев Е.Г., ²Громова О.А., ³Семенов В.А., ⁴Янко Е.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ С УРОВНЕМ ЛИТИЯ В ОРГАНИЗМЕ У ЛИЦ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

¹ Начальник отделения реабилитации клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по Кемеровской области», 650000, г. Кемерово, ул. Кузбасская, 10а., Россия;

² Д.м.н., профессор кафедры фармакологии с клинической фармакологией, заведующая курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153000, г. Иваново, Шереметьевский пр., 8., Россия;

³ Д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а., Россия;

⁴ Кандидат психологических наук, доцент кафедры социальной психологии и психосоциальных технологий Кемеровского государственного университета, 650000, г. Кемерово, ул. Красная, 6, Россия.

Резюме. Цель. Изучение количественного содержания ионов лития в волосах человека и его влияние на когнитивную функцию пациентов среднего возраста. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие пациенты ($n=100$) со средним возрастом 51 год, из них 53% составили мужчины. Общее количество пациентов было разделено на две группы: принимавшие препарат аскорбата лития в дозе 780 мкг/сутки ($n=50$) в течение 2х месяцев и контрольная ($n=50$). Группы сопоставимы по полу, возрасту, трудовому и образовательному статусу, вредным привычкам, качеству жизни. Использовались: опросник «качество жизни - неврологический модуль», шкала BDI, методика А.Р. Лурия «10 слов», методика «таблица Шульте», таблица MMSE, методика исследования зрительно-пространственного гнозиса. Всем пациентам проводилось определение микроэлементного состава волос в начале исследования и через два месяца. **Результаты.** В группе наблюдения средний возраст составил 51,8 лет. При рассмотрении шкалы BDI исходное значение медианы составило 10,3 баллов, через 2 месяца на фоне приема лития медиана составила 8,4 балла ($p<0,01$). При рассмотрении таблицы Шульте эффективности работы достоверной значимости не отметили ($p>0,05$), однако на психическую устойчивость (выносливость) отмечается достоверная значимость: исходное значение $1,06\pm 0,2$, в динамике $1,0\pm 0,2$ ($p\leq 0,01$). При рассмотрении краткой шкалы психического статуса (MMSE) исходно имело $M=26$ балла, а через 2 месяца $M=26,8$ ($p<0,05$). При исследовании зрительно-пространственного гнозиса отмечается достоверное увеличение показателей с $7,3\pm 1,2$ до $8,1\pm 0,9$ на фоне приема лития ($p<0,01$). При приеме лития соответственно достоверно отмечается увеличение содержания иона лития в волосах с $0,014041\pm 0,005093$ до $0,015932\pm 0,003119$ ($p<0,05$). **Заключение.** При употреблении микроэлемента лития уменьшается проявления когнитивного дефицита у пациентов среднего возраста.

Ключевые слова: когнитивная функция, нейропсихологическое тестирование, анализ волос, литий.

Summary. Aim: Studying quantitative the maintenance of ions of lithium in hair of the person and his influence on cognitive function of patients of middle age. **Materials and Methods:** Patients ($n=100$) with middle age participated 51 years in a research, 53% made of them the man. The total number of patients was divided into two groups: 780 mkg/days ($n=50$) taking the lithium ascorbate drug in a dose within 2 months and control ($n=50$). Groups are comparable on a sex, age, labor and education status, addictions, quality of life. Were used: the questionnaire "quality of life - the neurologic module", BDI scale, A.R. Luriya's technique of "10 words", a technique "table Shulte", the table MMSE, a technique of a research of visual and space gnosis. To all patients determination of microelement structure of hair at the beginning of the research and in two months was carried out. **Results:** In group of observation middle age was 51.8 years. By consideration of a scale of BDI the reference value of a median made 10.3 points, in 2 months against the background of intake of lithium the median made 8.4 points ($p<0.01$). By consideration of the table Shulte of overall performance of the reliable importance did not note ($p>0.05$), however on mental stability (endurance) the reliable importance is noted: a reference value 1.06 ± 0.2 , in loudspeaker 1.0 ± 0.2 ($p\leq 0.01$). By consideration of a short scale of the mental status (MMSE) initially had point $M=26$, and in 2 months of $M=26.8$ ($p<0.05$). At a research of visual and space gnosis reliable increase in indicators with 7.3 ± 1.2 to 8.1 ± 0.9 against the background of intake of lithium is noted ($p<0.01$). At intake of lithium increase in maintenance of an ion of lithium in hair with 0.014041 ± 0.005093 to 0.015932 ± 0.003119 respectively is authentically noted ($p<0.05$). **Conclusions:** At the use of a microelement of lithium decreases manifestations of cognitive deficiency at patients of middle age.

Key words: cognitive function, neuropsychological testing, analysis of hair, lities.

Введение

Контакт и взаимодействие человека с окружающим миром осуществляется посредством когнитивных функций, которые являются одними из самых сложно организованных функций головного мозга, обеспечение восприятия, мышление, внимание, речь, память и

двигательные навыки. Благодаря им человек осуществляет контакт и взаимодействие с внешним миром. В современной медицине, в настоящее время, одной из наиболее актуальных проблем является нарушение когнитивной функции. Возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушение

социальной и профессиональной деятельности человека, а в ряде случаев — к инвалидизации и развитию полной зависимости от окружающих.

Большое разнообразие психических расстройств, которые обусловлены как органическим поражением головного мозга, так и нарушением обменных процессов в головном мозге, в том числе и элементного состава, приводит к нарушению когнитивной функции [1]. Вследствие различных факторов, любые отклонения в содержании элементного состава могут приводить к широкому спектру нарушений в живом организме [2]. Вопрос влияния микроэлементов на когнитивную функцию не теряет своей актуальности и в настоящее время.

Для лечения биполярных расстройств, в психиатрической практике, уже более 60 лет применяются соли лития. Наличие у больных биполярного аффективного расстройства, является основным медицинским показанием для применения препаратов лития. Также, соли лития используются как препараты второго ряда для лечения депрессии [3, 4]. Вдобавок, препараты солей лития обладают антисуицидальными свойствами [5].

Путем активации нейтрофических и нейропротективных клеточных каскадов проявляются эффекты ионов лития. Механизмы, с помощью которых они осуществляются, включают в себя: ингибирование киназы-3-гликогенсинтетазы (GSK-3), активацию аутофагии, ингибирование NMDA-рецепторов, антиапоптотическое действие и увеличение секреции мозгового нейротрофического фактора [6, 7, 8, 9].

Целью настоящего исследования явилось изучение количественного содержания ионов лития в волосах человека и его влияние на когнитивную функцию пациентов среднего возраста.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ФКУЗ «МСЧ МВД России по Кемеровской области». В исследовании принимали участие, после подписания информированного согласия, пациенты (n=100) со средним возрастом 51 год, из них 53% составили мужчины. Общее количество пациентов было разделено на две группы: принимавшие препарат аскорбата лития в дозе 780 мкг/сутки (n=50) в течение 2х месяцев и контрольная (n=50). Группы сопоставимы по полу, возрасту, трудовому и образовательному статусу, вредным привычкам, качеству жизни.

Критериями исключения были беременность, период лактации, наличие в анамнезе ЧМТ, ОНМК, тяжелое течение сахарного диабета, печеночная, почечная, сердечно-сосудистая недостаточность, онкологические заболевания.

Использовались: опросник «качество жизни - неврологический модуль», шкала BDI, методика А.Р. Лурия «10 слов», методика «таблица Шульте», таблица MMSE, методика исследования зрительно-про-

странственного гнозиса. Тестирование проводилось в утреннее время с 8 до 10 часов на сытый желудок.

Всем пациентам проводилось определение микроэлементного состава волос в начале исследования и через два месяца. Был произведен анализ содержания Li, Te, Cs, Ba, Hg, Tl, Pb, Bi, Th, U, Zn, Ga, Ge, As, Se, Rb, Sr, Mo, Ag, Cd, Sn, Sb, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, B, Na, Mg, Al, Si, P, K, Ca. В течение 6 часов образцы волос были высушены в сушильном шкафу при $t=105^{\circ}\text{C}$. После чего было выполнено взвешивание на аналитических весах Perkin Elmer AD-6 Autobalance с точностью до 0,1 мг. Затем, навески полученного материала переносили в автоклав (тефлоновый сосуд Веселя) и добавляли 1 мл 70% HNO_3 (ОСЧ), прошедшей вторичную перегонку. После чего автоклав помещался в микроволновую систему пробоподготовки MD-2000 (СЕМ, США), которое обеспечивает высокое давление и температуру кипения HNO_3 . В течение 60 минут, после охлаждения, от полученных растворов в пластиковые сосуды были отобраны образцы в объеме 1 мл и разбавлены в 5 раз бидистиллированной и деионизированной водами. Также отдельно был приготовлен раствор «холостой пробы», для контроля чистоты анализа. с содержанием HNO_3 , H_2O_2 , H_2O в пропорциях, идентичных содержанию этих реагентов в исследуемых образцах. Пробоподготовка с использованием СВЧ-нагрева в тефлоновых «бомбах» позволяет не только проводить быстрое «вскрытие» биопробы, но и с высокой эффективностью разложить биологическую матрицу, которая влияет 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 масс-спектрометре 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 [10].

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет 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 хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона, U-критерия Манна-Уитни и теста

Стьюдента. Использовалась прикладная программа STATISTICA 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Грант РФФИ №19-07-00356.

Результаты и их обсуждение

В группе наблюдения средний возраст составил 51,8 лет (M=53,5 ИКР 46,5-57,5). При рассмотрении шкалы BDI исходное значение медианы составило 10,3 баллов (ИКР 5-12,5), через 2 месяца на фоне приема лития медиана составила 8,4 балла (ИКР 3-10,5). Снижение данного показателя было статистически значимым (p<0,01) (рис. 1).

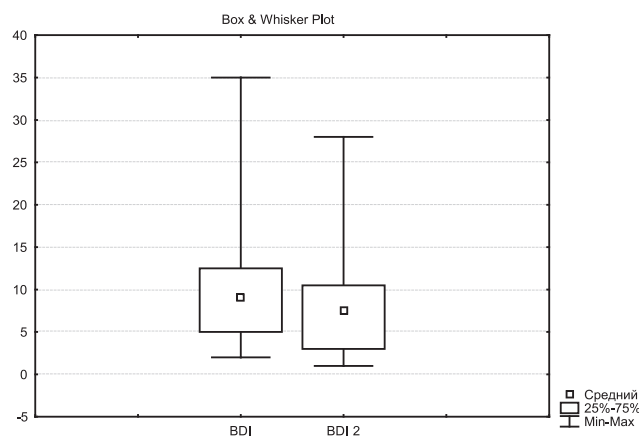


Рис. 1. Рассмотрение шкалы BDI при исходном значении и через 2 месяца на фоне приема лития.
Consideration of a scale of BDI at initial value and in 2 months against the background of intake of lithium.

При рассмотрении таблицы Шульте эффективности работы достоверной значимости не отметили (p>0,05), однако на психическую устойчивость (выносливость) отмечается достоверная значимость: исходное значение 1,06±0,2, в динамике 1,0±0,2 (p≤0,01) (рис. 2).

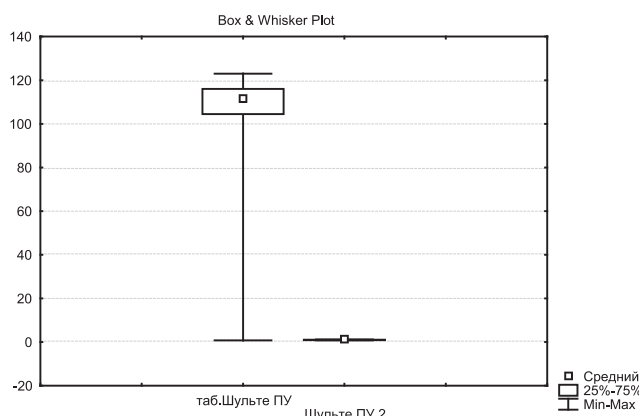


Рис. 2. Рассмотрение таблицы Шульте на психическую устойчивость.
Consideration of the table Shulte on mental stability.

При рассмотрении краткой шкалы психического статуса (MMSE) исходно имело M=26 балла (ИКР 24-28), а через 2 месяца M=26,8 (ИКР 25,5-28,5), данное

повышение критерия достоверно значимо на фоне приема лития (p<0,05) (рис. 3).

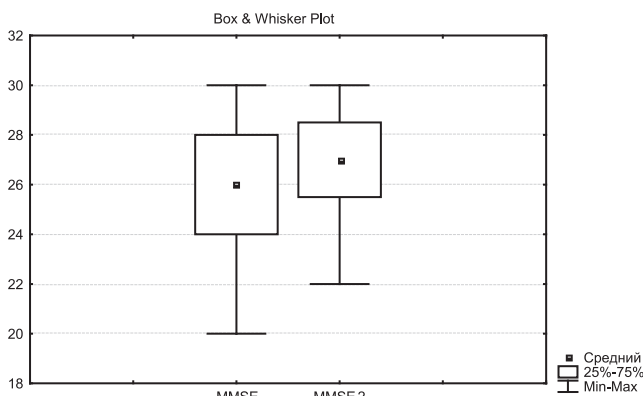


Рис. 3. Рассмотрение краткой шкалы психического статуса (MMSE).
Consideration of a short scale of the mental status (MMSE).

При исследовании зрительно-пространственного гнозиса отмечается достоверное увеличение показателей с 7,3±1,2 до 8,1±0,9 на фоне приема лития (p<0,01) (рис. 4).

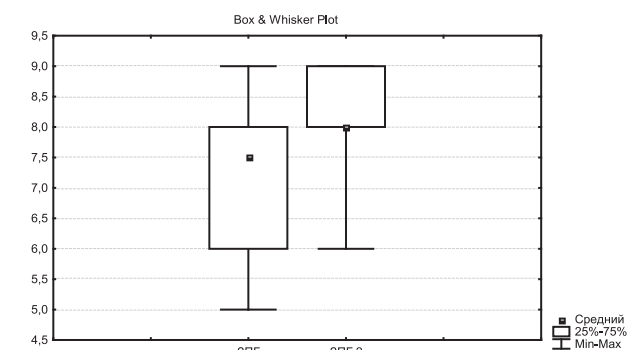


Рис. 4. Рассмотрение зрительно-пространственного гнозиса.
Consideration of visual and space gnosis.

При приеме лития соответственно достоверно отмечается увеличение содержания иона лития в волосах с 0,014041±0,005093 до 0,015932±0,003119 при p<0,05 (рис. 5).

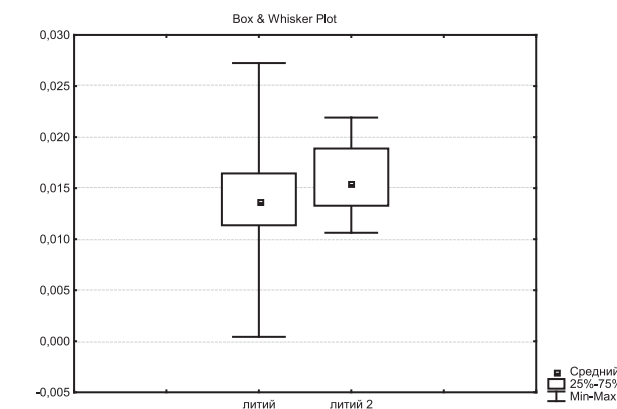


Рис. 5. Динамика уровня лития.
Dynamics of level of lithium.

Вышеизложенные показатели отражены в таблице 1.

Таблица 1. *Нейropsychологическое тестирование и уровень лития до приема и после приема лития.*
Neuropsychological testing and level of lithium before reception and after intake of lithium.

Критерий	До приема	После приема	p
BDI	10,3 (5-12,5)	8,4 (3-10,5)	<0,01
Таблица Шульце ПУ	1,06±0,2	1,0±0,2	<0,01
MMSE	26 (24-28)	26,8 (25,5-28,5)	<0,05
ЗПГ	7,3±1,2	8,1±0,9	<0,01
Уровень лития	0,014041±0,005093	0,015932±0,003119	<0,05

В контрольной группе средний возраст составил 51,3 года (M=52,5, ИКР 46-56,5).

При сравнении количественных параметров в динамике всех критериев достоверной разницы мы не отметили (p>0,05).

Выводы

Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что при употреблении микроэлемента лития уменьшается проявления когнитивного дефицита у пациентов среднего возраста. Тем самым при исследовании волос на микроэлементный состав и проведении нейропсихологического тестирования можно на ранней стадии выявить патологический процесс и внести коррекцию в профилактику заболевания.

Литература

1. Yakhno N.N., Koberskaya N.N., Damulin I.V., Zakharov V.V., Mkhitaryan E.A. The organization of the help to patients with disturbance of memory and other cognitive functions//the Neurologic magazine. 2006. Т. 11. Appendix No. 1. Page 75-79. Russian (Яхно Н.Н., Коберская Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В., Мхитарян Э.А. Организация помощи пациентам с нарушением памяти и других когнитивных функций // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. Приложение №1. С.75-79).
2. Agadzhanian N.A., Rocky A.V. Chemical elements in the habitat and an ecological portrait of the person. Edition 2. Moscow: KMK Publ. 2001. 83 p. Russian (Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. Издание 2-е. М.: Изд. КМК. 2001. 83с.)
3. 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.
4. Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. CNS Drugs. 2006; 20: 29-42. Doi: 10.2165/00023210-200620010-00003.
5. Tondo L, Baldessarini RJ. Long-term lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in bipolar disorder patients. Epidemiol Psychiatr Soc. 2009; 18: 179-183.
6. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR: Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. Cell 1989; 59: 411-419. Doi: 10.1016/0092-8674(89)90026-3.
7. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang D-M. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. J Neurochem. 2002; 80: 589-597.
8. Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H, Lithium: potential therapeutics against acute brain injuries and chronic neurodegenerative diseases. J Pharmacol Sci. 2005 Dec; 99 (4): 307-21.
9. Frey B.N., Andrezza A.C., Cereser K.M., Martins M.R., Valvassori S.S., Reus G.Z., Quevedo J., Kapczinski F. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. Life Sci. 2006 Jun 13; 79 (3): 281-6. Doi: 10.1016/j.lfs.2006.01.002.
10. Volkov A.Yu., Toguzov R.T. Microelements in medicine. Moscow, 2002, 230 p. Russian (Волков А.Ю., Тогузов Р.Т. Микроэлементы в медицине. М.: 2002, 230 с.)