

О роли киназ гликогенсинтазы в молекулярных механизмах стрессовых состояний и перспективах применения аскорбата лития

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Лиманова О.А.²

¹Институт фармакоинформатики Федерального исследовательского центра
«Информатика и управление» Российской академии наук, Москва; ²ФГБОУ ВО
«Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново

¹Россия, 119333, Москва, ул. Вавилова, 44, корп. 2; ²Россия, 153012, Иваново, Шереметевский просп., 8

Общезвестно, что комплекс нервных и гормональных сигналов при стрессе стимулирует секрецию адреналина, норадреналина и кортизола надпочечниками. Гораздо меньше внимания уделяется ролям промежуточных сигнальных белков, опосредующих эффекты «гормонов стресса», нейротрансмиттеров и других сигнальных молекул. В настоящей работе представлены результаты систематизации исследований киназ гликогенсинтазы GSK-3 α и GSK-3 β , избыточная активность которых усугубляет течение хронического стресса, оказывает негативное влияние на выживание нейронов и на процессы адаптации. Ионы лития являются естественным, природным ингибитором избыточной активности обеих GSK-3, что отчасти обуславливает нормотимический и антидепрессантный эффекты литиевых препаратов. Прием солей лития на основе органических анионов являются наиболее безопасным и эффективным способом восполнения дефицита лития в организме. Рассмотрены перспективы применения аскорбата лития для повышения адаптационных резервов организма.

Ключевые слова: стрессовые состояния; молекулярная фармакология; адаптация; киназы гликогенсинтазы; аскорбат лития.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиманова ОА. О роли киназ гликогенсинтазы в молекулярных механизмах стрессовых состояний и перспективах применения аскорбата лития. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-60-68

On the role of glycogen synthase kinases in the molecular mechanisms of stress conditions and prospects for the use of lithium ascorbate

Torshin I. Yu.¹, Gromova O. A.¹, Limanova O. A.²

¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Management”,
Russian Academy of Sciences, Moscow; ²Ivanovo State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Ivanovo

¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²8, Sheremetevskiy Prosp., Ivanovo 153012, Russia

It is well known that a complex of nervous and hormonal signals during stress stimulates adrenal glands to secrete adrenaline, norepinephrine and cortisol. Much less attention has been paid to the roles of intermediate signaling proteins mediating the effects of “stress hormones”, neurotransmitters, and other signaling molecules. This paper presents the results of a systematization of studies of glycogen synthase kinases GSK-3 α and GSK-3 β , whose excessive activity aggravates the course of chronic stress, has a negative effect on neuronal survival and adaptation processes. Lithium ions are a natural inhibitor of the excessive activity of both GSK-3, which partly determines the normothymic and antidepressant effects of lithium drugs. Taking lithium salts based on organic anions is the safest and most effective way to replenish lithium deficiency in the body. The prospects for the use of lithium ascorbate to increase the body's adaptive reserves are considered.

Keywords: stress conditions; molecular pharmacology; adaptation; glycogen synthase kinase; lithium ascorbate.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Limanova OA. On the role of glycogen synthase kinases in the molecular mechanisms of stress conditions and prospects for the use of lithium ascorbate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):60–68. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-60-68

Стресс сопровождает человека на протяжении всей его жизни и является своего рода «тестом» на адаптацию организма к факторам внешней среды. Когда сопротивляемость организма стрессу снижается, наступает так называемая стадия истощения, хронизация которой способствует развитию различных заболеваний. По утверждению Ганса Селье, основателя учения о физиологии стресса, «нас уби-

вает не сам стресс, а наша реакция на него» [1, 2]. Поэтому различают «эустресс» (термин подразумевает правильную реакцию организма на стресс) и «дистресс» (патологическая реакция на стресс, приводящая к истощению организма, депрессии, избыточной агрессии, а также к повреждениям различных систем организма). В обиходе под словом «стресс» подразумевается именно дистресс.

Хроническое повышение уровней медиаторов нейроэндокринного ответа на стресс (адренкортикотропный гормон, кортизол, норадреналин, дофамин и др.) оказывает пагубное воздействие на мозг, нарушая метаболизм, пластичность и выживаемость нейронов [3]. В свою очередь, утрата нейропластичности негативно влияет на восприятие событий и на адаптацию к стрессу. Структуры мозга, вовлеченные в ответ на хронический дистресс (кора, гиппокамп, гипоталамус, миндалина), подвергаются его дезадаптивному влиянию с последующим нарушением функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, неблагоприятно воздействуя на гормональную, иммунную, репродуктивную, кроветворную, антиоксидантную системы организма [4]. Даже умеренный хронический стресс приводит к появлению таких признаков нейродегенерации, как нарушение синаптической передачи, накопление β -амилоида и гиперфосфорилирование τ -белка. Эти эффекты реализуются на фоне избыточной активации глутаматных NMDA-рецепторов, что приводит к эксайтотоксической гибели нейронов [5]. В связи с этим в нейрофармакологии открыта проблема лекарственных препаратов, направленных на поддержание стрессоустойчивости организмов.

Одним из факторов, способствующих развитию дистресса, является недостаточность микронутриентов, и в частности лития. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об адаптогенных, нормотимических, нейротрофических и нейропротективных эффектах лития. В очень малых дозах (доли миллиграмма) литий способствует ускорению роста нейронов и повышению их устойчивости к окислительному стрессу и долговременной потенциации в гиппокампе. Показано, что применение лития у пациентов с биполярным расстройством стимулирует увеличение объема серого вещества головного мозга [6].

В отличие от синтетических транквилизаторов и седативных средств, непосредственно воздействующих на те или иные нейрорецепторы, соли лития восстанавливают нейropsychическую деятельность за счет мультимодального действия, что является более физиологичным путем противодействия стрессу. Избыточная активация адреналовых и кортизол-зависимых систем регулируется литием через ингибирование киназы гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β), а также через инозитолфосфат- и кальций-зависимые сигнальные пути клеточного выживания [7]. Ионы лития модулируют активность рецепторов серотонина [8], повышают активность рецепторов ацетилхолина [9], регулируют экспрессию гена кортикотропин-релизинг фактора (что влияет на метаболизм катехоламинов) [10]. Литий защищает нейроны мозжечка, коры больших полушарий мозга и гиппокампа от глутаматной эксайтотоксичности, что также важно для предотвращения дистресса [11].

Киназы гликогенсинтазы – наиболее важные таргетные белки лития в организме человека [12]. GSK-3 β регулирует синтез гликогена, синаптическую пластичность, апоптоз нейронов и циркадианный цикл организма. При активации адреналовых и кортизоловых сигналов при стрессе избыточная активность GSK-3 β ингибирует CREB, β -катенин и другие факторы транскрипции, способствующие выживанию нейронов. Наоборот, ингибирование GSK-3 β (в частности, посредством ионов лития) способствует выживанию нейронов [13].

В настоящей работе представлены результаты систематизации данных о взаимосвязи активности киназ GSK-3, лития, механизмов формирования хронического стресса и реакции на стресс. По запросам «lithium AND (Psychological stress OR distress)» и «GSK-3 AND (Psychological stress OR distress) NOT lithium» в базе данных PUBMED было найдено 335 публикаций. Далее, рассмотрены участие GSK-3 в молекулярных механизмах стресса, роль ионов лития в торможении эффектов стресса и перспективы адаптогенных применений аскорбата лития – низко-токсичной органической соли лития.

GSK-3 β и молекулярные механизмы стресса

GSK-3 киназы (т. е. белки, фосфорилирующие другие белки) фосфорилируют более 40 белков, среди которых β -катенин, аксины (модулируют взаимодействия β -катенина в каскаде Wnt), сигнальные белки MAP1B, MAP2, CREB, фактор ответа на гипоксию HIF1, τ -белок, субстрат рецептора инсулина (IRS1), основной белок миелина, фактор роста нервов (NGF), рецептор провоспалительного фактора транскрипции NF- κ B (p65 и p105), сигнальный белок Notch. Воздействуя на пролиферацию, дифференцировку и выживание T-клеток, α - и β -киназы GSK-3 также являются ключевыми регуляторами баланса биосинтеза про- и противовоспалительных цитокинов в центральной и периферической нервной системе [14].

В частности, передача сигналов через T-клеточный каскад GSK-3 β –NF- κ B – неотъемлемая составляющая отклика организма на хронический стресс. На модели острого стресса, вызванного электрическим током у мышей, введение селективного ингибитора GSK-3 β (AR-A01) или селективного ингибитора NF- κ B (DDTC) уменьшало поведенческие изменения, вызванные острым стрессом [15]. Специфический ингибитор GSK-3 β AR-A014418 проявлял антистрессовые эффекты при иммобилизационном стрессе у мышей, вызванном кратковременной (30 мин) или длительной (120 мин) иммобилизацией [16].

NF- κ B является медиатором сигнального каскада GSK-3 β , так что снижение уровня фосфорилированной (т. е. инактивированной) формы GSK-3 β и повышение уровня фосфорилированного (т. е. активированного) фактора NF- κ B связаны с формированием острой поведенческой реакции на стресс [15]. Сама киназа GSK-3 β , в свою очередь, является важным сигнальным белком, который фосфорилирует киназа Akt (протеинкиназа B) так, что активность GSK-3 β значительно снижается под воздействием Akt [16]. Участие GSK-3 β в острой реакции на стресс связано, в частности, с изменением состояния фосфорилирования этого фермента. Соответственно, воздействие острого стресса может подавлять активность Akt, что, в свою очередь, может снижать фосфорилирование GSK-3 β , тем самым повышая ее активность (рис. 1). В эксперименте было показано, что, например, иммобилизационный стресс подавляет активность Akt, активирует GSK-3 β и нарушает индукцию долговременной потенциации в гиппокампе [17].

GSK-3 β участвует в реализации стрессорных эффектов глюкокортикоидных гормонов стресса. Например, при экспериментальном пренатальном стрессе в лобной коре значительно повышается концентрация неактивной

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

формы GSK-3 (фосфо-Ser9-GSK-3 β), так что GSK-3 β – важная внутриклеточная мишень стрессорного действия глюкокортикоидов на нейроны лобной коры [18].

Гиперактивность GSK-3 β – важный фактор патогенеза депрессивных расстройств. Сверхэкспрессия GSK-3 β

в зубчатой извилине гиппокампа у мышей вызывала эффекты, подобные веществам-депрессантам, и обостряла хронический стресс. Введение селективного ингибитора обратного захвата серотонина (флуоксетин) тормозило эти эффекты и апоптоз нейронов гиппокампа [19].

GSK-3 β влияет на ионные каналы, реализующие потенциал действия нейронов. Легкий, но непредсказуемый хронический стресс изменяет синаптическую пластичность посредством GSK-3 β -зависимой модуляции калиевых каналов Kv4.2. Записи активности каналов на поверхности средних шипиковых нейронов показали, что инактивация гена *GSK-3 β* в прилежащем ядре полосатого тела снижала депрессивно-подобное поведение и выраженность нарушений долговременной потенциации в гиппокампе [20].

Интересно отметить, что уровень экспрессии гена *GSK-3 β* в нейронах непосредственно коррелирует с поведенческими отклонениями при стрессе. Например, индивидуальные различия в поведении в тесте плавания у мышей позволяют прогнозировать уровень экспрессии GSK-3 β в нейронах. Результаты указали на активацию экспрессии GSK-3 β в головном мозге при усилении контекстуальной обусловленности неблагоприятных воспоминаний, что связано с предрасположенностью к депрессии [21].

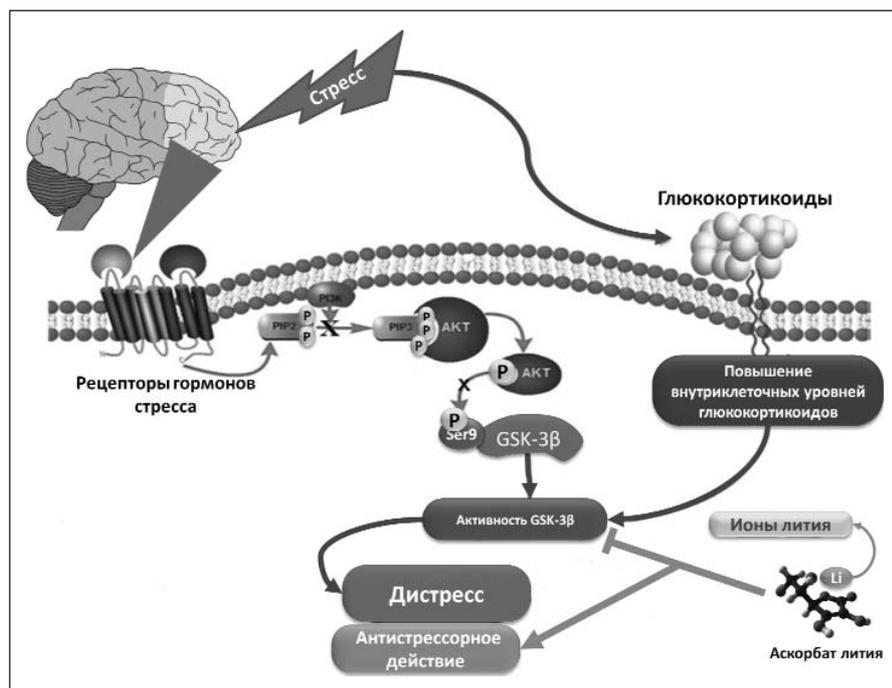


Рис. 1. Сигнальный каскад с участием GSK-3 β , активируемый при остром стрессе¹

Fig. 1. Signaling cascade involving GSK-3 β activated during acute stress

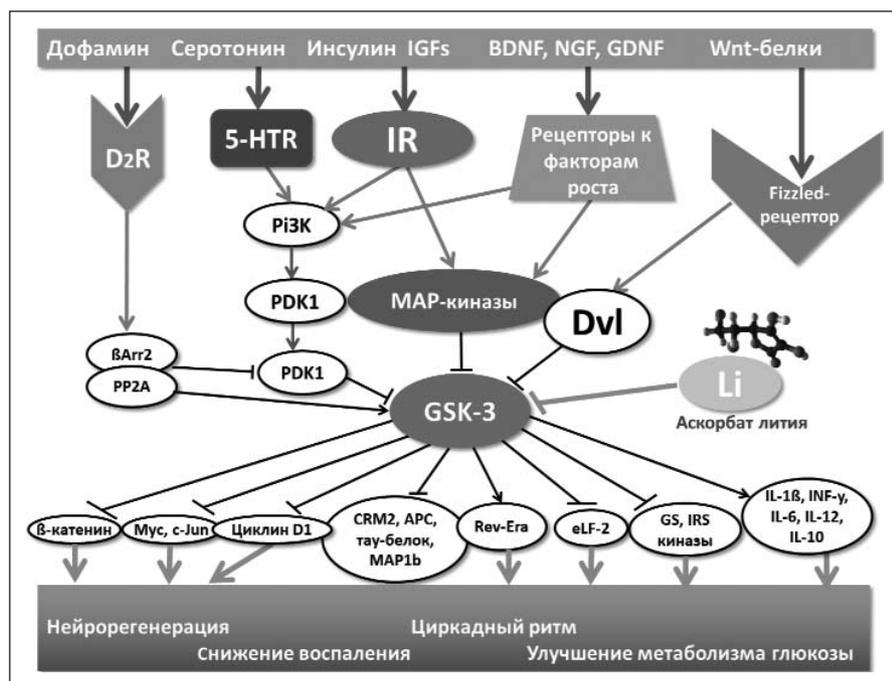


Рис. 2. Многонаправленность действия киназы гликогенсинтазы-3 β

Fig. 2. Multidirectional action of glycogen synthase-3 β kinase

Киназа GSK-3 β , нейротрофин BDNF, литий и противодействие стрессу

GSK-3 β участвует в реализации эффектов многих сигнальных молекул, вовлеченных в патогенез дистресса: дофамин, серотонин, нейротрофические факторы BDNF, NGF, GDNF и др. (рис. 2). В частности, доклинические исследования мозга крыс показали, что ингибирование GSK-3 β ионами лития индуцирует экспрессию нейротрофического мозгового фактора BDNF [22–24]. Заметим, что одним из эффектов клинического применения лития является повышение уровня BDNF в крови [25].

BDNF способствует росту нейронов человека посредством взаимодействий с сигнальным путем Wnt/ β -катенин, который необходим для роста аксонов. GSK-3 β , наоборот, является ингибитором каскада Wnt. При повышении экспрессии BDNF сигнальные факторы Wnt, Frizzled, Dsh и β -катенин активируются, а активность GSK-3 β снижается. Напротив, когда

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nmp.ima-press.net

передача BDNF-зависимых сигналов подавлялась с помощью микроРНК (против мРНК гена *BDNF*), рост нейронов снижался, компоненты пути Wnt/ β -катенин подавлялись, а GSK-3 β активировалась [26]. Ингибирование GSK-3 β литием способствует активации нейротрофического каскада Wnt, ускоряет дифференциацию нейрональных клеток-предшественников, стимулирует дифференциацию астроцитов и синтез миелина, поддерживает выживание нейронов, экспрессию нейротрофических факторов и др. [12].

Нейротрофический фактор BDNF играет важную роль в синаптической пластичности, нейрогенезе, выживании нейронов, повышая уровни белков, регулирующих биогенез митохондрий, контроль качества белков, устойчивость нейронов к окислительному, метаболическому, протеотоксическому и алкогольному стрессу. BDNF является нейротрофином, играющим значительную роль в развитии коры головного мозга, синаптической пластичности, выживании и дифференцировке нейронов и, соответственно, в обучении и в памяти [27]. Нейротрофин BDNF участвует в патофизиологии хронического посттравматического стрессового расстройства [28].

Внутриклеточная передача сигнала BDNF подавляется в условиях гиперпродукции стрессорных гормонов глюкокортикоидов, избыток которых нарушает синаптическую пластичность, снижая плотность шипиков, нейрогенез и длительную потенциацию — эффекты, связанные с регуляцией BDNF глюкокортикоидами. Избыточная активность GSK-3 β участвует в воздействии хронического стресса на развитие нервной системы у крыс. Пренатальный стресс оказывает широкое влияние на исходы плода, приводя к усилению экспрессии GSK-3 β , что ингибирует экспрессию белка «сверхзвуковой ёж» SHH, участвующего в раннем эмбриогенезе, Wnt/ β -катенина и нейротрофического фактора головного мозга BDNF [29].

Эмоциональный дистресс у мышей, вызванный воздействием ультразвука с изменяющейся частотой, связан с развитием нейровоспаления и нарушениями пластичности гиппокампа. Воздействие ультразвука изменяло экспрессию генов, связанных с метаболизмом серотонина, и усиливало поведенческую депрессию и/или агрессию. У мышей, подвергшихся стрессу, наблюдалось снижение плотности делящихся Ki67-позитивных и DCX-позитивных клеток в субгранулярной зоне гиппокампа и изменение экспрессии мозгового нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB. Также под воздействием стрессорного фактора у мышей наблюдались повышение уровней ИЛ1 β , ИЛ6 в гиппокампе и плазме крови, повышенная активность GSK-3 β [30] и функционально связанных с GSK-3 β белков FOXO3a

и PTEN на фоне снижения фосфорилированной (т. е. активированной) формы протеинкиназы Akt-фосфо-Ser473 (рис. 3).

Ингибируя передачу сигналов в каскадах Erk—Creb—BDNF, активность киназы GSK-3 β усугубляет симптомы депрессии у мышей с хроническим стрессом. Ингибирование GSK-3 β приводит к уменьшению депрессивных симптомов, проявляющихся в тесте открытого поля, тесте подвешивания за хвост и тесте принудительного плавания, улучшая передачу сигналов от рецептора BDNF [31]. В доклинических исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что литий, ингибируя GSK-3 β , увеличивает экспрессию BDNF и других нейротрофинов, участвующих в выживании и пластичности нейронов, в том числе фактора роста нервов [14].

Литий в торможении эффектов стресса

Фермент GSK-3 β (ген *GSK-3 β*) непосредственно ингибируется ионами лития, что является одним из основных механизмов осуществления фармакологических эффектов солей лития. Ионы лития ингибируют GSK-3 β посредством конкурентного вытеснения иона Mg²⁺ [32], причем данный эффект характерен только для ионов Li⁺ и не наблюдается для ионов других щелочных металлов (Na⁺, K⁺, Cs⁺, Rb⁺). Многие физико-химические свойства иона Li⁺ гораздо ближе к свойствам иона Mg²⁺ (группа IIA периодической системы элементов Д.И. Менделеева), чем к свойствам ионов

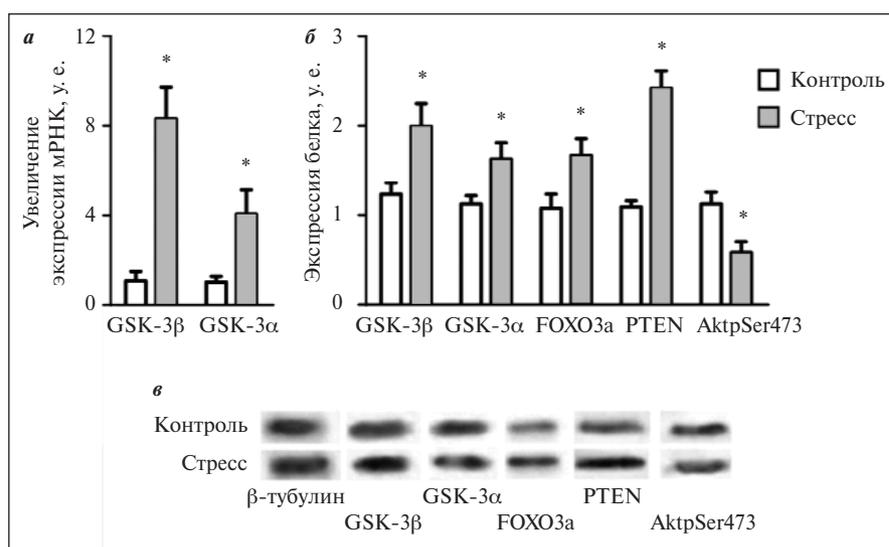


Рис. 3. Ультразвуковой стресс увеличивает активность связанных с GSK-3 β механизмов в гиппокампе. а — стрессированные животные, по сравнению с контрольной группой, характеризовались более высокими концентрациями изоформ GSK-3 в гиппокампе (* $p < 0,05$ по сравнению с контролем, критерий Манна—Уитни); б, в — у подвергнутых стрессу мышей значительно повышена экспрессия белков GSK-3 β , GSK-3 α , FOXO3a и PTEN, а экспрессия Akt-фосфо-Ser473 значительно снижена (* $p < 0,05$ по сравнению с контролем) [30]

Fig. 3. Ultrasound stress increases the activity of GSK-3 β -related mechanisms in the hippocampus. a — stressed animals, compared with the control group, were characterized by higher concentrations of GSK-3 isoforms in the hippocampus (* $p < 0.05$ compared with the control, Mann-Whitney test); b, c — in stressed mice, the expression of GSK-3 β , GSK-3 α , FOXO3a, and PTEN proteins is significantly increased, while the expression of Akt-phospho-Ser473 is significantly reduced (* $p < 0.05$ compared with control) [30]

щелочных металлов (группа IA). В частности, ионы Li^+ и Mg^{2+} являются неполяризуемыми «твердыми» катионами с высокой плотностью заряда и с сильным сродством к кислород-содержащим лигандам. Оба иона характеризуются

близкими ионными радиусами: $r_i(\text{Li}^+) = 0,59 \text{ \AA}$, и $r_i(\text{Mg}^{2+}) = 0,57 \text{ \AA}$ для координационного числа 4, $r_i(\text{Li}^+) = 0,76 \text{ \AA}$ и $r_i(\text{Mg}^{2+}) = 0,72 \text{ \AA}$ для координационного числа 6 [32].

В работе Т. Dudev и С. Lim [33] был проведен систематический анализ координационной химии ионов Li^+ и Mg^{2+} в активном центре GSK-3 β с помощью вычисления энергии вытеснения иона Mg^{2+} ионом Li^+ . Результаты анализа показали, что конкуренция между ионами Mg^{2+} и Li^+ зависит от суммарного заряда комплекса «белок – катион», числа катионов металлов и наличия определенной конфигурации отрицательно заряженных групп в активном центре. Уникальные конфигурации активных центров GSK-3 β и IMPA1 гарантируют, что ион Li^+ будет ингибировать именно эти ферменты, но не многие другие Mg^{2+} -зависимые ферменты (рис. 4).

Результаты моделирования энергетики активного центра GSK-3 β показали, что в случае, когда активный центр GSK-3 β связывает два иона Mg^{2+} , замена одного из ионов Mg^{2+} ионом Li^+ становится энергетически выгодной (т. е. $\Delta G < 0$, $\Delta G = -20,6 \dots -4,8$ ккал/моль) [33]. Помимо прямого «структурного» ингибирования GSK-3 β , ионы лития могут ингибировать GSK-3 β косвенно, за счет увеличения фосфорилирования аминокислоты Ser9 в GSK-3 β посредством протеинкиназы В (PKB), которая, тем самым, инактивирует GSK-3 β [34].

Принимая во внимание описанные выше патофизиологические роли GSK-3 β в формировании дистресса, можно сказать, что литий напрямую воздействует на патофизиологию стресса. В частности, литий-индуцированная модуляция префронтального норадренергического обмена стабилизировала поведение крыс в условиях хронического стресса [35]. Литий влияет на норадренергические сигналы в префронтальной коре у крыс, подвергающихся хроническому стрессу. Применение лития у крыс с хроническим стрессом снижало повышенные уровни белков NET (мембранный транспортер норадреналина) и VMAT2 (критическая роль в поддержании уровней катехоламинов в центральной нервной системе), а также активность фермента монооксидазы MOA до уровней, обнаруженных у крыс, не подвергавшихся стрессу. Кроме того, литий снижал концентрацию норадреналина (на 24%) и сокращал период неподвижности у животных, подвергшихся иммобилизационному стрессу [35].

Ионы лития воздействуют на гомеостаз дофамина, активность рецепторов серотонина, повышают уровни рецепторов ГАМК, ослабляют активность сигнальных каскадов, активируемых посредством NMDA-рецепторов, тормозят формирование зависимости от каннабиноидов посредством модуляции сигнальных путей цАМФ, ERK1/2 и GSK-3 β [36]. Литий способен блокировать проведение сигнала от D2-дофаминовых рецепторов через ингибирование формирования белкового комплекса Akt/ β -arrestin-2/PP2A, необходимого для активации GSK-3 β [37].

В эксперименте показана эффективность применения солей лития на различных моделях стресса. Литий ослаблял дистресс у мышей, вызванный блокадой опиоидных рецепторов (налтрексон) и оцениваемый посредством тестов на принудительное плавание, подвешивания за хвост и на открытом поле [38]. Показана эффективность лития при хроническом легком стрессе у крыс, усугубленном невровоспалением (инъекция бактериальных липополисахаридов): литий препят-

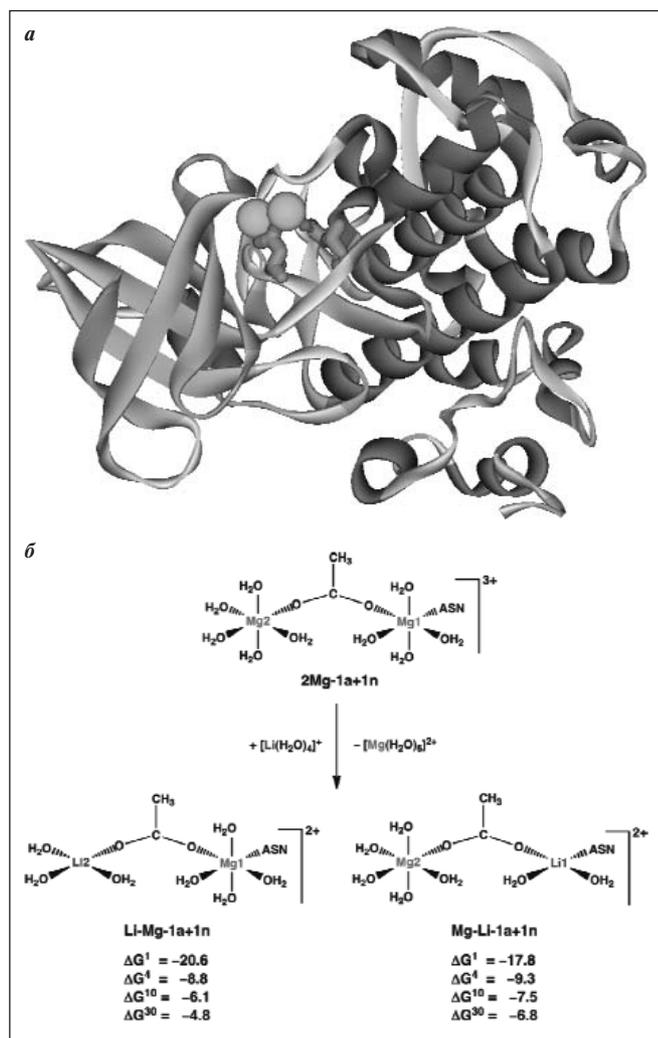


Рис. 4. Структура GSK-3 β и литий. а – два иона Mg^{2+} в активном центре, связанные аминокислотными остатками ASP200 и ASN186. Ион Li^+ замещает один из ионов Mg^{2+} . Активный центр фермента GSK-3 β включает Mg^{2+} -связывающий сайт, образованный аспаратом D200 и аспарагином ASN186 (PDB 1j1c); аспарат ASP200 может дополнительно связывать второй ион Mg^{2+} (PDB 1pyx); б – свободные энергии ΔG_x (ккал/моль) для замены Mg^{2+} в активном центре GSK-3 β при различных значениях диэлектрической проницаемости ($x=1, 4, 10, 30$), модель с двумя ионами Mg^{2+} в активном центре GSK-3 β [33]

Fig. 4. Structure of GSK-3 β and lithium. а – two Mg^{2+} ions in the active site linked by amino acid residues ASP200 and ASN186. The Li^+ ion replaces one of the Mg^{2+} ions. The active site of the GSK-3 β enzyme includes a Mg^{2+} -binding site formed by aspartate D200 and asparagine ASN186 (PDB 1j1c); aspartate ASP200 can additionally bind a second Mg^{2+} (PDB 1pyx); б – free energies ΔG_x (kcal/mol) for replacing Mg^{2+} in the GSK-3 β active center at different values of dielectric permittivity ($x=1, 4, 10, 30$), model with two Mg^{2+} ions in the GSK-3 β active center [33]

ствовал развитию нейровоспаления и таупатии (нейродегенеративное заболевание, связанное с патологическим слипанием τ -белка в нейрофибрилярные клубки в тканях мозга) и поддерживал выживание нейронов и сохранение когнитивных функций [39].

У мышей линии C57Bl/6N с *хроническим психосоциальным стрессом* литий нормализовал экспрессию белков протеасомы, окислительного фосфорилирования и антиоксидантной защиты [40]. Литий (10 мг/кг) ослаблял проконвульсивный и провоспалительный эффект 4-недельного *стресса социальной изоляции* у мышей за счет вовлечения нитрергической системы [41]. Совместное введение лития (3 мг/кг) с ингибиторами синтазы оксида азота тормозило влияние стресса на усиление судорог [42].

Литий блокировал депрессивное поведение, вызванное стрессом (принудительное плавание), у крыс, регулируя выживаемость нейронов гиппокампа через снижение активности GSK-3 β . Стресс приводил к увеличению секреции кортикостерона и индуцировал депрессивно-подобные симптомы. Острая реакция на стресс сопровождалась снижением деления и дифференцировки клеток гиппокампа и увеличением скорости их апоптоза. Применение соли лития или специфического ингибитора GSK-3 β (AR-A014418) предотвращало вызванные стрессом повышение экспрессии GSK-3 β и снижение экспрессии синапсина-1 и белка BAG-1 в гиппокампе [43]. Литий также ослаблял вызванное стрессом нарушение долговременной потенциации гиппокамп-зависимой памяти [44].

Важным компонентом антистрессового действия лития являются его *антиоксидантный и цитопротекторный эффекты*. Литий поддерживает систему антиоксидантной защиты гиппокампа у крыс в условиях хронического стресса. Применение солей лития у животных в условиях стресса повышало активность ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, каталазы, гемооксигеназы [20], снижало концентрацию малонового диальдегида, увеличивало экспрессию тирозингидроксилазы. Литий также способствовал снижению активности фермента моноаминоксидазы В и увеличению гиппокампальной концентрации дофамина до уровня нестрессированных животных [45]. Одним из ключевых механизмов антиоксидантного эффекта лития является стимуляция экспрессии транскрипционного фактора Nrf2, запускающий транскрипцию ряда генов, содержащих ДНК последовательности «ARE» (англ. Antioxydant Response Element, элемент антиоксидантного ответа) для предотвращения гиперактивации окислительных процессов [28].

Цитопротекторный эффект солей лития был обнаружен не только для нервной ткани, но и для клеток сердца, почек и печени [14]. Соли лития способны усиливать аутофагию при многих нейродегенеративных заболеваниях путем удаления токсичных белковых агрегатов и улучшения состояния митохондрий, также способствуя нейрогенезу гиппокампа. Терапевтические концентрации лития значительно снижают уровни нерастворимого τ -белка и блокируют продукцию β -амилоидных пептидов при болезни Альцгеймера за счет ингибирования GSK-3 β [46].

Литий влияет на циркадианные ритмы за счет прямого вмешательства в функцию «генных часов» в основном ритмообразующем центре головного мозга – супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Литий нормализовал циркадные

паттерны базовой эмоциональной реактивности у мышей в условиях стресса [47]. Эти эффекты, вероятно, связаны с ингибированием GSK-3 β (которая вызывает дизрегуляцию биоритмов), а также с возможным влиянием лития на выработку эпифизарного гормона мелатонина (который характеризуется ритмостабилизирующими свойствами) [48, 49].

Литий может усиливать действие анальгетиков. Например, добавление лития к кетамину усиливает передачу сигналов от рецептора инсулина и антидепрессантное действие кетамина в модели фармакорезистентной депрессии у крыс. Животным вводили адренокортикотропный гормон (100 мкг/сут внутривенно, 14 дней), а затем лечили в течение 2 дней кетамином (10 мг/кг), литием (37 мг/кг), кетамином + литием или плацебо (изотонический раствор натрия хлорида). Согласно результатам тестов «открытое поле» и «принудительное плавание», крысы, получавшие кетамин + литий, продемонстрировали более устойчивый антидепрессивный ответ (значимое сокращение времени неподвижности и латентного периода неподвижности; $p < 0,05$). Прием лития также соответствовал более высокой экспрессии гена *mTOR* в плазме крови ($p < 0,01$) [50].

Клинико-эпидемиологические исследования показали, что *сниженные уровни лития в водопроводной воде ассоциированы с психотическими переживаниями и дистрессом у подростков*. Информация о психотических переживаниях, дистрессе, депрессивных симптомах была собрана у подростков, обучающихся в государственных средних школах Японии ($n=3040$). Уровни лития в водопроводной воде были обратно пропорциональны частоте встречаемости психотических переживаний в подростковом возрасте ($p=0,021$) [51].

Для препаратов лития наименее характерен синдром отмены, обычно наблюдаемый после прекращения приема психотропных препаратов. Среди исследованных препаратов (бензодиазепины, небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, кетамин, антипсихотики) селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и антипсихотические препараты также постоянно ассоциировались со стойкими постабстинентными расстройствами. При прекращении приема препаратов лития дистресс практически отсутствовал [52].

О перспективах «антистрессорного» применения аскорбата лития

Аскорбат лития – фармацевтическая форма лития, весьма перспективная с точки зрения адаптогенного применения.

Во-первых, это одна из наименее токсичных солей лития: для белых крыс линии Вистар ЛД₅₀ аскорбата лития составила 6334 мг/кг, ЛД₁₀₀ – 8000 мг/кг. Таким образом, по таблице распределения лекарственных средств аскорбат лития относится к 5-му классу «практически нетоксичных» (ЛД₅₀ \geq 5000 мг/кг). В сравнении, например, с повсеместно используемым карбонатом лития (ЛД₅₀ – 531 мг/кг) аскорбат лития в 12 раз менее токсичен [53].

Во-вторых, хемореактомное моделирование эффектов аскорбата лития в сравнении с другими органическими солями лития показало, что аскорбат-аниону, по сравнению с контрольными молекулами (никотинатом, оксидутира-

том, коенатом), свойственно большее сродство к дофаминовым, серотониновым, бензодиазепиновым, адренергическим рецепторам. Более высокое сродство к рецепторам указывает на возможность модуляции активности этих рецепторов аскорбатом лития и на более интенсивный транспорт аскорбата лития внутрь нейронов [54].

В-третьих, аскорбат-анион характеризуется самостоятельным действием, дополняющим эффекты ионов лития. Аскорбат-анион может проявлять анксиолитический, умеренный антикоагуляционный, антигиперлипидемический и антигипергликемический эффекты [54]. Показано защитное действие аскорбиновой кислоты на поведение мышей, подвергшихся стрессу. Острый иммобилизационный стресс вызывал депрессивно-подобное поведение в тесте вынужденного плавания. Пероральное введение аскорбиновой кислоты (1 мг/кг) или флуоксетина (10 мг/кг) за 1 ч до воздействия стрессора предотвращало увеличение времени неподвижности в тесте принудительного плавания, вызванное стрессом. Кроме того, аскорбиновая кислота снижала перекисное окисление липидов до контрольных уровней, восстанавливая активность супероксиддисмутазы, глутатион-редуктазы и глутатионпероксидазы в коре головного мозга и в гиппокампе [55].

В-четвертых, исследование *in vitro* показало, что в диапазоне концентраций 0,1–1,0 мМ аскорбат лития проявлял нейроцитопротекторный эффект на фоне цитотоксического действия глутамата. В экспериментах *in vivo* у крыс препарат способствовал сохранению пула эозинофилов и сни-

жению уровня адреналина и норадреналина в крови, улучшал показатели адаптации животных в тесте подвешивания и в модели транспортного стресса. Аскорбат лития также был эффективен для защиты миелиновых оболочек и дифференциации олигодендроцитов нервной системы на фоне алкогольного и окислительного (глутаматного) стресса [5].

Заключение

Адаптогенные и противострессорные свойства лития проявляются через несколько взаимодополняющих механизмов, ведущих к повышению жизнеспособности/функции нейронов, усилению нейрогенеза, поддержанию нарушенного при стрессе гомеостаза. Результаты экспериментальных и клинических исследований солей лития указывают на перспективность их применения для повышения стрессоустойчивости. Ионы лития являются естественным ингибитором избыточной активности обеих изоформ GSK-3, что способствует не только нормотимическим и антидепрессантным, но и противострессорным эффектам лития. Прием аскорбата лития – безопасный и эффективный способ восполнения недостаточной обеспеченности литием, часто сопровождающей дистресс. Отметим, что антистрессорные эффекты лития могут быть важны для предотвращения алкогольной зависимости, механизмы формирования которой включают нарушения функционирования дофаминергической и других медиаторных систем головного мозга, гуморальных и нейротрофических факторов, на которые и действует литий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Селье Г. Стресс без дистресса. Москва: Прогресс; 1979. 123 с. [Selye G. *Stress bez distressa* [Stress without distress]. Moscow: Progress; 1979. 123 p. (In Russ.)]
2. Selye H. What is stress? *Metabolism*. 1956 Sep;5(5):525-30.
3. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Feb;1186:190-222. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x
4. Lucini D, Pagani M. From stress to functional syndromes: An internist's point of view. *Eur J Intern Med*. 2012 Jun;23(4):295-301. doi: 10.1016/j.ejim.2011.11.016. Epub 2011 Dec 22.
5. Пронин АВ, Громова ОА, Сардарян ИС и др. Адаптогенные и нейропротективные свойства аскорбата лития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):86-91. doi: 10.17116/jnevro201611612186-9 [Pronin AV, Gromova OA, Sardaryan IS, et al. Adaptogenic and neuroprotective effects of lithium ascorbate. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(12):86-91. doi: 10.17116/jnevro201611612186-9 (In Russ.)].
6. Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, et al. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jul;35(8):1743-50. doi: 10.1038/npp.2010.41. Epub 2010 Mar 31.
7. Liang MH, Chuang DM. Regulation and function of glycogen synthase kinase-3 isoforms in neuronal survival. *J Biol Chem*. 2007 Feb 9;282(6):3904-17. doi: 10.1074/jbc.M605178200. Epub 2006 Dec 5.
8. Castro L, Athanazio R, Barbeta M, et al. Central 5-HT_{2B/2C} and 5-HT₃ receptor stimulation decreases salt intake in sodium-depleted rats. *Brain Res*. 2003 Aug 15;981(1-2):151-9. doi: 10.1016/s0006-8993(03)03015-4
9. Hillert MH, Imran I, Zimmermann M, et al. Dynamics of hippocampal acetylcholine release during lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Neurochem*. 2014 Oct;131(1):42-52. doi: 10.1111/jnc.12787. Epub 2014 Jun 23.
10. Gilmore ML, Skelton KH, Nemeroff CB, Owens MJ. The effects of chronic treatment with the mood stabilizers valproic acid and lithium on corticotropin-releasing factor neuronal systems. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 May;305(2):434-9. doi: 10.1124/jpet.102.045419. Epub 2003 Jan 24.
11. Громова ОА, Торшин ИЮ, Сардарян ИС и др. Аскорбат лития улучшает адаптацию к стрессу на моделях *in vitro* и *in vivo*. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(3):13-20. [Gromova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Lithium ascorbate improves stress adaptation in *in vitro* and *in vivo* models. *Farmakokinetika i Farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(3):13-20 (In Russ.)].
12. Торшин ИЮ, Громова ОА, Майорова ЛА, Волков АЮ. О таргетных белках, участвующих в осуществлении нейропротекторных эффектов цитрата лития. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):78-83. [Torshin IYu, Gromova OA, Mayorova LA, Volkov AYU. Targeted proteins involved in the neuroprotective effects of lithium citrate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):78-83. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-78-83 (In Russ.)].
13. Chuang DM, Wang Z, Chiu CT. GSK-3 as a Target for Lithium-Induced Neuroprotection Against Excitotoxicity in Neuronal Cultures and Animal Models of Ischemic Stroke. *Front Mol Neurosci*. 2011 Aug 9;4:15. doi: 10.3389/fnmol.2011.00015
14. Motoi Y, Shimada K, Ishiguro K, Hattori N. Lithium and autophagy. *ACS Chem Neurosci*. 2014 Jun 18;5(6):434-42. doi: 10.1021/cn500056q

15. Bali A, Jaggi AS. Investigations on GSK-3 β /NF- κ B signaling in stress and stress adaptive behavior in electric foot shock subjected mice. *Behav Brain Res*. 2016 Apr 1;302:1-10. doi: 10.1016/j.bbr.2016.01.014. Epub 2016 Jan 8.
16. Bali A, Jaggi AS. Anti-stress effects of a GSK-3 β inhibitor, AR-A014418, in immobilization stress of variable duration in mice. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2017 Jul 26;28(4):315-25. doi: 10.1515/jbcpp-2016-0157
17. Jin Y, Kanno T, Nishizaki T. Acute restraint stress impairs induction of long-term potentiation by activating GSK-3 β . *Neurochem Res*. 2015 Jan;40(1):36-40. doi: 10.1007/s11064-014-1462-4. Epub 2014 Oct 30.
18. Szymanska M, Suska A, Budziszewska B, et al. Prenatal stress decreases glycogen synthase kinase-3 phosphorylation in the rat frontal cortex. *Pharmacol Rep*. 2009 Jul-Aug;61(4):612-20. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70113-6
19. Zhang K, Song X, Xu Y, et al. Continuous GSK-3 β overexpression in the hippocampal dentate gyrus induces prodepressant-like effects and increases sensitivity to chronic mild stress in mice. *J Affect Disord*. 2013 Mar 20;146(1):45-52. doi: 10.1016/j.jad.2012.08.033. Epub 2012 Sep 28.
20. Aceto G, Colussi C, Leone L, et al. Chronic mild stress alters synaptic plasticity in the nucleus accumbens through GSK-3 β -dependent modulation of Kv4.2 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Apr 7;117(14):8143-53. doi: 10.1073/pnas.1917423117. Epub 2020 Mar 24.
21. Strekalova T, Markova N, Shevtsova E, et al. Individual Differences in Behavioural Despair Predict Brain GSK-3 β Expression in Mice: The Power of a Modified Swim Test. *Neural Plast*. 2016;2016:5098591. doi: 10.1155/2016/5098591. Epub 2016 Jul 5.
22. Шазо Г, Гоголева ИВ, Громова ОА, Уллибиев НМ. Нейробиология лития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008;108(S22):49-55. [Shazo G, Gogoleva IV, Gromova OA, Ullibiev NM. Neurobiology of lithium. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(S22):49-55 (In Russ.)].
23. 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):1173-9. doi: 10.1016/s0028-3908(02)00217-4
24. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, et al. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem*. 2002 Feb;80(4):589-97. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00728.x
25. Пепеляев ЕГ, Семенов ВА, Торшин ИЮ, Громова ОА. Эффекты аскорбата лития у пациентов среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2018;(4):42-9. doi: 10.24411/2587-7836-2018-10029 [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 = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;(4):42-9 (In Russ.)].
26. Yang JW, Ru J, Ma W, et al. BDNF promotes the growth of human neurons through crosstalk with the Wnt/ β -catenin signaling pathway via GSK-3 β . *Neuropeptides*. 2015 Dec;54:35-46. doi: 10.1016/j.npep.2015.08.005
27. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS *in vivo*: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 9:82-96.
28. Khan A, Jamwal S, Bijem KRV, et al. Neuroprotective effect of hemeoxygenase-1/glycogen synthase kinase-3 β modulators in 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats. *Neuroscience*. 2015 Feb 26;287:66-77. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.12.018. Epub 2014 Dec 20.
29. Fatima M, Srivastav S, Ahmad MH, Mondal AC. Effects of chronic unpredictable mild stress induced prenatal stress on neurodevelopment of neonates: Role of GSK-3 β . *Sci Rep*. 2019 Feb 4;9(1):1305. doi: 10.1038/s41598-018-38085-2
30. Pavlov D, Bettendorff L, Gorlova A, et al. Neuroinflammation and aberrant hippocampal plasticity in a mouse model of emotional stress evoked by exposure to ultrasound of alternating frequencies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Mar 2;90:104-16. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.11.014. Epub 2018 Nov 22.
31. Peng H, Wang HB, Wang L, et al. GSK-3 β aggravates the depression symptoms in chronic stress mouse model. *J Integr Neurosci*. 2018;17(2):169-75. doi: 10.31083/JIN-170050
32. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jan 26;280(3):720-5. doi: 10.1006/bbrc.2000.4169
33. Dudev T, Lim C. Competition between Li⁺ and Mg²⁺ in metalloproteins. Implications for lithium therapy. *J Am Chem Soc*. 2011 Jun 22;133(24):9506-15. doi: 10.1021/ja201985s. Epub 2011 May 31.
34. Fan M, Song C, Wang T, et al. Protective effects of lithium chloride treatment on repeated cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Neurol Sci*. 2015 Feb;36(2):315-21. doi: 10.1007/s10072-014-1943-x
35. Gavrilovic L, Popovic N, Stojiljkovic V, et al. Effects of mood stabilizer lithium on noradrenergic turnover in the prefrontal cortex of chronically stressed rats. *Neuro Endocrinol Lett*. 2021 Jul;42(3):171-6.
36. Chang CM, Wu CS, Huang YW, et al. Utilization of Psychopharmacological Treatment Among Patients With Newly Diagnosed Bipolar Disorder From 2001 to 2010. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Feb;36(1):32-44. doi: 10.1097/JCP.0000000000000440
37. Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration to unanesthetized rats attenuates brain dopamine D2-like receptor-initiated signaling via arachidonic acid. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(6):1064-75.
38. Khaloo P, Sadeghi B, Ostadhadi S, et al. Lithium attenuated the behavioral despair induced by acute neurogenic stress through blockade of opioid receptors in mice. *Biomed Pharmacother*. 2016 Oct;83:1006-15. doi: 10.1016/j.biopha.2016.08.015. Epub 2016 Aug 12.
39. Ebeid MA, Habib MZ, Mohamed AM, et al. Cognitive effects of the GSK-3 inhibitor "lithium" in LPS/chronic mild stress rat model of depression: Hippocampal and cortical neuroinflammation and tauopathy. *Neurotoxicology*. 2021 Mar;83:77-88. doi: 10.1016/j.neuro.2020.12.016. Epub 2021 Jan 6.
40. Brzozka MM, Havemann-Reinecke U, Wichert SP, et al. Molecular Signatures of Psychosocial Stress and Cognition Are Modulated by Chronic Lithium Treatment. *Schizophr Bull*. 2016 Jul;42 Suppl 1(Suppl 1):S22-33. doi: 10.1093/schbul/sbv194. Epub 2015 Dec 28.
41. Haj-Mirzaian A, Amiri S, Kordjazy N, et al. Lithium attenuated the depressant and anxiogenic effect of juvenile social stress through mitigating the negative impact of interleukin-1 β and nitric oxide on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Neuroscience*. 2016 Feb 19;315:271-85. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.024. Epub 2015 Dec 18.
42. Amiri S, Haj-Mirzaian A, Amini-Khoei H, et al. Lithium attenuates the proconvulsant effect of adolescent social isolation stress via involvement of the nitroergic system. *Epilepsy Behav*. 2016 Aug;61:6-13. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.035. Epub 2016 May 24.
43. Silva R, Mesquita AR, Bessa J, et al. Lithium blocks stress-induced changes in depressive-like behavior and hippocampal cell fate: the role of glycogen-synthase-kinase-3 β . *Neuroscience*. 2008 Mar 27;152(3):656-69. doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.12.026. Epub 2007 Dec 23.
44. Lim KY, Yang JJ, Lee DS, et al. Lithium attenuates stress-induced impairment of long-term potentiation induction. *Neuroreport*. 2005 Sep 28;16(14):1605-8. doi: 10.1097/01.wnr.0000179078.54906.52
45. Popovic N, Stojiljkovic V, Pejic S, et al. Modulation of Hippocampal Antioxidant Defense System in Chronically Stressed Rats by Lithium. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Feb 17;2019:8745376. doi: 10.1155/2019/8745376. eCollection 2019.

46. Ishii N, Terao T, Hirakawa H. The Present State of Lithium for the Prevention of Dementia Related to Alzheimer's Dementia in Clinical and Epidemiological Studies: A Critical Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 22;18(15):7756. doi: 10.3390/ijerph18157756
47. Poirel C, Larouche B. Circadian patterns of basic emotional reactivity and stress related events revisited in mice treated with lithium: behavioral rhythmometric analyses. *Chronobiologia*. 1989 Jul-Sep;16(3):229-39.
48. Арушунян ЭБ. Уникальный мелатонин. Ставрополь; 2007. 360 с. [Arushunyan EB. *Unikal'nyu melatonin* [Unique melatonin]. Stavropol; 2007. 360 p. (In Russ.)].
49. Арушунян ЭБ. Хронофармакология препаратов лития. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(2):240-3. [Arushunyan EB. Chronopharmacology of lithium preparations. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017;12(2):240-3 (In Russ.)].
50. Price JB, Yates CG, Morath BA, et al. Lithium augmentation of ketamine increases insulin signaling and antidepressant-like active stress coping in a rodent model of treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 2021 Nov 25;11(1):598. doi: 10.1038/s41398-021-01716-w
51. Shimodera S, Koike S, Ando S, et al. Lithium levels in tap water and psychotic experiences in a general population of adolescents. *Schizophr Res*. 2018 Nov;201:294-8. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.019. Epub 2018 Jun 9.
52. Cosci F, Chouinard G. Acute and Persistent Withdrawal Syndromes Following Discontinuation of Psychotropic Medications. *Psychother Psychosom*. 2020;89(5):283-306. doi: 10.1159/000506868. Epub 2020 Apr 7.
53. Остренко КС. Физиологическое обоснование, разработка и апробация новых литий содержащих адаптогенов для повышения неспецифической резистентности и продуктивности животных: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Дубровицы; 2019. [Ostrenko KS. *Fiziologicheskoye obosnovaniye, razrabotka i aprobatsiya novykh litiy soderzhashchikh adaptogenov dlya povysheniya nespecificheskoy rezistentnosti i produktivnosti* животных: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Дубровицы; 2019.
- zhivotnykh: Avtoref. dis. ... dokt. biol. nauk* [Physiological substantiation, development and testing of new lithium-containing adaptogens to increase nonspecific resistance and productivity of animals. Author's abstract diss. ... doc. biol. sci.]. Dubrovitsy; 2019 (In Russ.)].
54. Торшин ИЮ, Сардарян ИС, Громова ОА и др. Хемореактное моделирование эффектов аскорбата, никотината, оксибутирата, комената и карбоната лития. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2016;(3):47-57. [Torshin IYu, Sardaryan IS, Gromova OA, et al. Chemoreactome modeling the effects of anions of lithium salts ascorbate, nicotinate, hydroxybutyrate komekata and lithium carbonate. *Farmakokinetika i Farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(3):47-57 (In Russ.)].
55. Moretti M, Budni J, Dos Santos DB, et al. Protective effects of ascorbic acid on behavior and oxidative status of restraint-stressed mice. *J Mol Neurosci*. 2013 Jan;49(1):68-79. doi: 10.1007/s12031-012-9892-4. Epub 2012 Oct 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.07.2022/15.09.2022/17.09.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья написана в рамках исследований по государственному заданию «Математические методы анализа данных и прогнозирования» № 0063-2019-0003. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of research within the government task "Mathematical methods of data analysis and forecasting" No. 0063-2019-0003. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
Лиманова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-2342-3036>