

На правах рукописи

ПРОНИН Артем Викторович

**НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЛЕЙ ЛИТИЯ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор **Громова Ольга Алексеевна**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук **Ших Евгения Валерьевна**
профессор, директор Института профессионального образования, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Доктор медицинских наук **Шабанов Петр Дмитриевич**
профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С. В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В. В. Закусова».

Защита диссертации состоится «___» _____ 20__ г. в __ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.072.01 при ФГАОУ ВО РНИМУ. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор

А. С. Духанин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность научного исследования

Среди патологий нервной системы особое место занимают хронические нейродегенеративные заболевания, под которыми понимают наследственные или спорадически встречающиеся прогрессирующие нарушения функций нервной системы, связанные с дегенеративными изменениями и гибелью нервных клеток.

Десятки миллионов людей в мире и миллионы жителей России страдают хроническими нейродегенеративными заболеваниями, к которым относятся болезнь Паркинсона (Pringsheim T. et al., 2014), болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона и многие другие (Парфенов В. А., 2014). Эти заболевания быстро прогрессируют, приводят к инвалидизации и смерти. Деменцией страдает 5,4% населения мира старше 65 лет, или 35,6 млн человек, в Западной Европе она диагностирована у 7 млн, в Восточной Азии – у 5,5 млн, в Северной Америке – у 5,5 млн (Cummings J. et al., 2017), а к 2040 г. число больных в мире может превысить 100 млн (Alzheimer's Association, 2017).

Ключевое звено патогенеза этих заболеваний – гибель нейронов, что со временем приводит к нарушению функций, в регуляции которых они участвуют. Так, при болезни Паркинсона дегенерируют дофаминергические нейроны nigростриатной системы мозга, что обуславливает нарушение двигательной функции, при болезни Альцгеймера в первую очередь погибают холинергические нейроны гиппокампа и коры, и это сопровождается нарушением памяти, потерей способности к обучению и социальной дезадаптацией. При ишемическом инсульте погибают все разновидности нейронов в зоне ишемии.

В последние годы активно изучается защитная роль микроэлементов, в частности лития, в профилактике и лечении нейродегенеративных заболеваний. Ионы лития проявляют свои свойства путем активации нейропротекторных и нейротрофических клеточных каскадов. Механизмы, посредством которых осуществляются эти эффекты лития, включают ингибирование действия киназы гликогенсинтетазы-3 (glycogen synthase kinase-3), рецепторов к N-метил-D-аспартату, индукцию аутофагии, угнетение апоптоза и усиление секреции мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor) (Vo T. M., 2015).

Исследования последних лет продемонстрировали перспективы применения органических солей лития в неврологической практике. Важно подчеркнуть, что нейропротекторный эффект лития проявляется при использовании весьма умеренных доз (30–100 мкг/кг),

которые гораздо ниже, чем назначаемые для терапии психиатрических заболеваний (Гоголева И. В., 2009). Однако данные об особенностях биораспределения органических солей лития и их влиянии на выживаемость нейронов, полученные в экспериментах на животных с моделированием нейродегенеративных заболеваний, являются недостаточно полными и крайне противоречивыми, что диктует необходимость их дальнейшего изучения, в частности особенностей распределения органических солей лития у крыс, а также влияния органических солей лития на выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка в условиях глутаматного стресса *in vitro*.

Степень разработанности проблемы

На кафедре фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России с 2000 г. проводится изучение органических солей лития. В диссертационном исследовании И. В. Гоголевой (2009) установлено, что на фоне применения глюконата лития наблюдается преимущественное накопление лития в лобных долях головного мозга. Кроме того, глюконат лития предотвращает ухудшение показателей исследовательского поведения в тесте «открытое поле» и сложного двигательного поведения после воспроизведения хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий, что свидетельствует об уменьшении чувствительности головного мозга к хроническому ишемическому повреждению на фоне применения лития. Следовательно, ранее продемонстрирована высокая нейпротекторная активность органических солей лития.

Цель научного исследования – изучение биораспределения лития при введении *per os* органических солей лития (цитрата, аскорбата) и сравнение эффектов органических солей лития (цитрата, аскорбата) и неорганических солей лития (хлорида, карбоната) на выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка в условиях глутаматной токсичности *in vitro*.

Задачи исследования

1. Изучить особенности биораспределения цитрата лития ($\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) при введении *per os* в различных биосубстратах крыс: крови, головном мозге, лобной доле головного мозга, сердце, аорте, легких, печени, почках, селезенке, надпочечниках, бедренной кости, моче.
2. Изучить особенности биораспределения аскорбата лития ($\text{LiC}_6\text{H}_7\text{O}_6$) при введении *per os* в различных биосубстратах крыс:

крови, головном мозге, лобной доле головного мозга, сердце, аорте, легких, печени, почках, селезенке, надпочечниках, бедренной кости, моче.

3. Оценить выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка при действии солей лития (LiCl , Li_2CO_3 , $\text{LiC}_6\text{H}_7\text{O}_6$, $\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$).
4. Оценить выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка при действии солей натрия ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6\text{Na}$).
5. Провести нейробиологические исследования выживаемости зернистых нейронов мозжечка при действии солей лития (LiCl , Li_2CO_3 , $\text{LiC}_6\text{H}_7\text{O}_6$, $\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) в модели глутаматного стресса.
6. Провести нейробиологические исследования выживаемости зернистых нейронов мозжечка при действии солей натрия ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6\text{Na}$) в модели глутаматного стресса.

Научная новизна исследования

1. Определены особенности биораспределения цитрата лития и аскорбата лития в организме крыс.
2. Цитрат лития преимущественно накапливается в крови, головном мозге. Аскорбат лития накапливается в крови, лобной доле головного мозга.
3. Цитрат лития и аскорбат лития достоверно повышали выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка при глутаматном стрессе в сравнении с эффектами неорганических солей лития (хлорида лития, карбоната лития) и органических солей натрия (цитрата натрия и аскорбата натрия).

Практическая значимость исследования

Органические соли лития способствуют поддержанию стабильных концентраций ионов лития в цельной крови и в головном мозге, что важно для осуществления профилактического и терапевтического потенциала лития.

Результаты настоящего исследования подтвердили непосредственное нейропротекторное действие цитрата лития и аскорбата лития, оказываемое на зернистые нейроны мозжечка в культуре в условиях глутаматного стресса, что важно для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Органические соли лития (цитрат лития, аскорбат лития) способствуют поддержанию стабильных концентраций иона лития в цельной крови, в головном мозге, что важно для осуществления профилактического и терапевтического потенциала лития.

2. При обработке цитратом лития культуры зернистых нейронов мозжечка в условиях глутаматного стресса повышалась выживаемость нейронов, чего не наблюдалось при обработке неорганическими солями лития (карбонатом, хлоридом) в том же диапазоне концентраций лития (0,1–1,0 ммоль/л). Максимальный нейропротекторный эффект цитрата лития наблюдался в концентрации 0,2 ммоль/л: выживаемость культивированных зернистых нейронов повышалась в среднем на 20% ($p < 0,003$).
3. При обработке аскорбатом лития культивированных зернистых нейронов мозжечка в условиях глутаматного стресса в том же диапазоне концентраций лития (0,1–1,0 ммоль/л) достоверно повышалась выживаемость. Результаты анализа функций распределения чисел выживших нейронов при концентрациях аскорбата лития 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л показали достоверное отличие от результатов, полученных при действии глутамата без добавления аскорбата лития.
4. Результаты исследования позволяют предположить, что аскорбат- и цитрат-анионы способствуют более эффективному транспорту ионов лития внутрь нейронов.

Апробация материалов исследования

Высокая степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала с использованием современных методов, соответствующих поставленным задачам. Выводы, сформулированные в диссертации, подтверждены экспериментальным материалом, анализом литературы, точностью статистической обработки полученных результатов.

Материалы диссертации представлены на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), Юбилейном XX форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2016» Общероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (Москва, 2016), X международном научно-практическом конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2015), XI международном научно-практическом конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2016), XI Международной научно-практической конференции «Пожарная и аварийная безопасность» (Иваново, 2016), 23-й международной специализированной выставке «АПТЕКА-2016» (Москва, 2016), на 2-й Всероссийской конференции с международным участием Научного центра неврологии «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (Москва, 2016), III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным

участием (Иваново, 2017), IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2018), V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018).

Публикации

Основные положения диссертационного исследования отражены в 15 научных работах, 5 из которых опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России.

Личное участие

Автору принадлежит определяющая роль в постановке цели и задач исследования и обосновании путей их достижения. Автором проведен анализ 262 источников литературы. Основная часть экспериментов, анализ, статистическая обработка результатов и формулировка на их основе выводов о механизмах повреждения нейронов выполнены лично автором.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав собственных исследований, выводов, списка литературы, содержит 19 таблиц и 64 рисунка. Библиографический список включает 262 источника, из них 22 отечественных и 240 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение распределения лития в биосубстратах при использовании органических солей лития

Исследование проведено на 180 белых крысах массой 200–250 г. В эксперименте животные случайным образом были разделены на 18 групп по 10 особей в каждой: I–VIII группы – животные ($n = 10$), получавшие аскорбат лития внутрижелудочно (из расчета 1 мг лития на кг веса однократно); IX группа (контрольная) – крысы ($n = 10$), не получавшие никаких солей лития. В X–XVII группы включены животные ($n = 10$), получавшие цитрат лития внутрижелудочно (из расчета 1 мг лития на кг веса однократно); XVIII группа (контрольная) – животные ($n = 10$), не получавшие никаких солей лития.

Вся работа с животными выполнялась на базе НИЦ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Растворы органических солей лития вводили животным через зонд в дозе 1 мг/кг (в пересчете на элементный литий). Затем осуществляли декапитацию крыс с последующим забором органов и

биологических жидкостей: в I группе – через 45 мин после введения аскорбата лития, во II – через 1 ч, в III – через 1,5 ч, в IV – через 3 ч, в V – через 6 ч, в VI – через 12 ч, в VII – через 24 ч, в VIII – через 48 ч, в IX – сразу после начала эксперимента (группа аскорбат лития не получала), в X – через 45 мин после введения цитрата лития, в XI – через 1 ч, в XII – через 1,5 ч, в XIII – через 3 ч, в XIV – через 6 ч, в XV – через 12 ч, в XVI – через 24 ч, в XVII – через 48 ч, в XVIII – сразу после начала эксперимента (группа цитрат лития не получала).

Методом масс-спектрометрии определяли уровень лития в 11 различных биосубстратах: цельной крови, головном мозге, лобной доле головного мозга, сердце, аорте, легких, печени, почках, селезенке, надпочечниках, бедренной кости, моче.

Фармакокинетический анализ. В ходе исследования проведен фармакокинетический анализ с использованием электронных таблиц Excel, дополненный модулями программного пакета PKSolver (Ferreira A. J. M., 2009).

Моделирование нейродегенеративного повреждения нейронов головного мозга крыс

В работе изучались 7–8-суточные культуры, полученные методом ферментно-механической диссоциации клеток мозжечка семидневных крыс по ранее описанной методике (Андреева Н. А. и др., 2000). Всего было использовано более 2500 культур.

Исследование эффектов каждой соли лития проводили в два этапа: в первом эксперименте оценивали воздействие различных концентраций солей лития (LiCl , Li_2CO_3 , $\text{LiC}_6\text{H}_7\text{O}_6$, $\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$) и натрия ($\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, $\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6$) на выживаемость культивированных зернистых нейронов (КЗН) мозжечка без добавления глутамата; во втором эксперименте КЗН культивировали при различных концентрациях растворов солей лития и натрия в течение пяти суток, на шестые сутки добавляли в культуру глутамат в концентрации 100 мкМ, затем оценивали выживаемость КЗН в условиях глутаматного стресса.

В первом эксперименте сухие соли лития и натрия растворяли в деионизованной воде в концентрации 10 ммоль/л, затем стерилизовали путем ультрафильтрации и добавляли в среду культивирования на вторые сутки *in vitro* на весь срок культивирования (до семи суток). Были выбраны следующие концентрации солей лития и натрия: 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л.

Во втором эксперименте соли лития и натрия добавляли в среду культивирования на вторые сутки *in vitro* на весь срок культивирования (до семи суток). На шестые сутки добавляли в

культуру глутамат в концентрации 100 мкМ. На седьмые сутки осуществляли подсчет клеток.

В перерасчете на элементный литий раствор 0,1 ммоль/л хлорида лития содержит 0,694 мг лития, 0,2 ммоль/л хлорида лития – 1,388 мг лития, 0,5 ммоль/л хлорида лития – 3,47 мг лития, 1 ммоль/л хлорида лития – 6,94 мг лития, раствор 0,1 ммоль/л карбоната лития – 1,388 мг лития, 0,2 ммоль/л карбоната лития – 2,776 мг лития, 0,5 ммоль/л карбоната лития – 6,94 мг лития, 1 ммоль/л карбоната лития – 13,88 мг лития, раствор 0,1 ммоль/л цитрата лития – 2,082 мг лития, 0,2 ммоль/л цитрата лития – 4,164 мг лития, 0,5 ммоль/л цитрата лития – 10,41 мг лития, 1 ммоль/л цитрата лития – 20,82 мг лития, раствор 0,1 ммоль/л аскорбата лития – 0,694 мг лития, 0,2 ммоль/л аскорбата лития – 1,388 мг лития, 0,5 ммоль/л аскорбата лития – 3,47 мг лития, 1 ммоль/л аскорбата лития – 6,940 мг лития.

Моделирование повреждения культур нейронов проводили с помощью глутамата (Sigma, США, N.G-1626), который оказывал дозозависимый токсический эффект. Поскольку КЗН имеют рецепторы глутамата, а к седьмому дню *in vitro* происходит их созревание, их гиперстимуляция с помощью экзогенного глутамата вызывает гибель КЗН, что является удобной моделью нейродегенерации (Стельмашук Е. В., 2010). В исследовании подсчитывали клетки при действии предполагаемых нейропротекторов после добавления в среду глутамата в токсических концентрациях (100 мкМ).

Состояние культур контролировали ежедневно и на каждом этапе эксперимента путем визуального просмотра в инвертированном микроскопе при фазовом контрасте. Количественную оценку выживаемости клеток производили путем прямого подсчета нейронов с неизменной морфологией в пяти полях зрения. Такой подсчет обеспечивает адекватную оценку выживаемости нейронов по всему диаметру 96-луночного планшета.

С использованием каждого вещества было выполнено пять экспериментов, при этом на каждую точку брали не менее трех культур, в каждой из которых фотографировали и оценивали пять последовательных полей. Количество нейронов с неизменной морфологией в контрольных культурах принимали за 100% выживаемости.

Все среды и добавки к ним, использованные для клеточных культур, были получены от «Biochrom KG» (Германия), эфир тетраметилпродамина – от «Molecular Probes» (США), другие реагенты – от «Sigma Chemicals» (Германия).

В ходе анализа применялись электронные таблицы Excel, программа Statistica 10. Для статистического анализа использовали

тест ANOVA с поправкой Бонферрони и тест Данна. Отличия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее значение и стандартное отклонение. Результаты исследований каждой соли представлены в виде соответствующих эмпирических функций распределения (э. ф. р.) значений выживаемости нейронов при различных условиях, затем более подробно рассматривались отдельные серии экспериментов. Вычисление эмпирических функций распределения позволило обобщить результаты независимых серий экспериментов и применить один из наиболее чувствительных критериев статистической значимости – критерий Колмогорова – Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Биораспределение лития при приеме аскорбата лития

Проведена оценка биораспределения аскорбата лития после его введения *per os* экспериментальным животным в дозе 1 мг/кг (табл. 1).

Параметры бескамерной модели были рассчитаны для всех исследованных биосубстратов на основании соответствующих фармакокинетических кривых (табл. 2). Бескамерный анализ позволяет охарактеризовать такие повсеместно используемые фармакокинетические параметры соединения, как максимальная концентрация лития в биосубстрате (C_{\max}), время достижения максимальной концентрации (t_{\max}), последняя измеренная концентрация лития (C_{last}), площадь под кривой, характеризующаяся биодоступность (AUCt), среднее время удержания препарата, характеризующее среднюю длительность пребывания в организме (MRTt), наклон участка финального выведения, включающий в себя последние 3–4 точки фармакокинетической кривой (Lz), период полувыведения ($T_{1/2}$), клиренс (CL).

Анализ фармакокинетических параметров показал, что после введения лития *per os* крысам в дозе 1 мг/кг C_{\max} в цельной крови была достигнута через 1,5 ч и составила 50,59 мг/л; Lz , включающий в себя последние 3–4 точки фармакокинетической кривой, для цельной крови $-0,005$ 1/ч; $T_{1/2}$ аскорбата лития после введения *per os* – 140,65 ч.

Для цельной крови характерно низкое значение наклона участка финального выведения и высокое – периода полувыведения. Длительный $T_{1/2}$ создает условия для длительного насыщения тканей литием, что позволяет создавать его высокие концентрации в органах и тканях.

Таблица 1 – Фармакокинетические параметры для бескамерной модели при введении аскорбата лития в дозе 1 мг/л

Время после введения аскорбата лития	Концентрации лития в биосубстратах животных, определенные в эксперименте, мкг/л										
	цельная кровь	головной мозг	лобная доля	печень	сердце	аорта	легкие	почки	селезенка	надпочечники	бедренная кость
45 мин	35,59 ± 4,42	25,81 ± 4,28	38,97 ± 4,12	42,69 ± 4,78	21,18 ± 4,04	22,31 ± 5,48	20,06 ± 4,13	30,62 ± 3,59	28,28 ± 4,05	35,86 ± 4,77	18,75 ± 3,88
1 ч	50,39 ± 5,32	39,31 ± 4,53	51,94 ± 4,37	68,18 ± 5,98	32,26 ± 8,71	31,60 ± 5,65	29,84 ± 3,71	48,85 ± 4,76	34,81 ± 3,86	39,51 ± 3,42	25,99 ± 3,26
1 ч 30 мин	50,59 ± 5,74	46,51 ± 5,12	50,65 ± 3,65	93,39 ± 6,03	65,40 ± 4,54	39,19 ± 4,43	31,82 ± 3,71	45,18 ± 5,21	36,03 ± 4,44	45,58 ± 4,13	30,78 ± 3,69
3 ч	42,99 ± 5,56	32,81 ± 6,96	47,83 ± 3,95	87,19 ± 4,99	61,79 ± 5,35	32,89 ± 4,50	25,47 ± 4,37	38,26 ± 5,49	38,48 ± 4,44	46,18 ± 4,14	38,73 ± 4,64
6 ч	40,62 ± 4,37	33,67 ± 4,85	45,46 ± 5,12	50,28 ± 4,55	60,29 ± 4,89	31,77 ± 4,43	27,68 ± 4,85	37,26 ± 4,10	37,69 ± 2,49	46,45 ± 3,62	31,53 ± 2,02
12 ч	37,32 ± 3,11	30,54 ± 4,16	45,55 ± 3,84	43,81 ± 5,01	52,65 ± 3,83	32,84 ± 4,75	30,89 ± 5,42	34,82 ± 3,42	44,72 ± 5,36	52,47 ± 4,17	31,74 ± 5,81
24 ч	35,08 ± 3,86	29,69 ± 4,53	43,61 ± 3,88	38,81 ± 3,92	44,17 ± 6,04	23,57 ± 4,56	23,11 ± 5,39	32,42 ± 4,43	39,59 ± 4,07	38,18 ± 4,29	42,42 ± 6,24
48 ч	33,71 ± 3,13	23,99 ± 6,50	40,50 ± 4,81	30,41 ± 5,62	28,97 ± 4,77	24,21 ± 4,49	17,46 ± 3,68	32,02 ± 4,64	25,56 ± 5,62	33,95 ± 5,89	31,10 ± 2,04
Контроль	35,59 ± 0,79	35,59 ± 0,79	35,59 ± 0,79	35,59 ± 0,79	35,59 ± 0,79	35,59 ± 0,79	35,59 ± 0,79	35,59 ± 0,79	35,59 ± 0,79	35,59 ± 4,77	35,59 ± 0,79

Таблица 2 – Фармакокинетические параметры бескамерной модели аскорбата лития при введении в дозе 1 мг/л

Биосубстрат	C_{\max} , мкг/л	t_{\max} , ч	C_{last} , мкг/л	AUCt, мкг/л×ч	MRTt, ч	Lz, л/ч	$T_{1/2}$, ч	CL, л/ч	Vd, л
Цельная кровь	50,59	1,50	33,71	1750	22,9	0,005	140,65	0,029	5,91
Головной мозг	46,51	1,50	23,99	1406	22,2	0,007	96,71	0,053	7,34
Лобная доля	51,94	1,00	40,51	2094	23,3	0,003	209,71	0,017	5,27
Сердце	65,40	1,50	28,98	2123	20,6	0,017	40,87	0,065	3,85
Аорта	39,20	1,50	24,22	1300	22,2	0,008	89,62	0,056	7,30
Лёгкие	31,82	1,50	17,47	1144	21,3	0,010	66,59	0,089	8,51
Печень	93,39	1,50	30,41	2031	20,3	0,018	38,91	0,067	3,75
Почки	48,85	1,00	32,02	1625	23,1	0,004	179,31	0,025	6,53
Селезёнка	44,73	12,00	25,56	1749	21,7	0,009	73,65	0,056	5,95
Надпочечники	52,47	12,00	33,95	1969	22,0	0,008	84,48	0,041	4,99
Бедренная кость	42,43	24,00	31,10	1710	23,9	0,002	451,44	0,011	7,41
Моча	19,12	6,20	10,56	638	21,7	0,012	56,33	0,172	14,00

C_{\max} лития в головном мозге после его введения *per os* крысам в дозе 1 мг/кг была достигнута через 1,5 ч и составила 46,51 мкг/л; Lz, включающий в себя последние 3–4 точки фармакокинетической кривой, для цельной крови – 0,007 л/ч; $T_{1/2}$ лития – 96,71 ч.

Для распределения в головном мозге характерны низкое значение Lz и большой период $T_{1/2}$, что свидетельствует о поддержании стабильных концентраций ионов лития в головном мозге.

C_{\max} аскорбата лития в лобной доле головного мозга после его введения *per os* крысам в дозе 1 мг/кг была достигнута через 1 ч и составила 51,94 мкг/л; CL – 0,017 л/ч, MRT – 23,3 ч; AUCt – 2094 мкг/л × ч; Lz для цельной крови – 0,003 л/ч; $T_{1/2}$ аскорбата лития – 209,71 ч.

Наиболее стабильно литий накапливался именно в лобной доле: C_{last} 40,5 мкг/л – самая высокая концентрация через 48 ч среди всех исследованных биосубстратов. Также было характерно низкое значение Lz (0,007 л/ч) и большой период $T_{1/2}$ (210 ч). Накопление лития в лобной доле подтверждается наиболее низким значением клиренса именно для этого биосубстрата (0,017 л/ч).

Биораспределение лития при приеме цитрата лития

Проведена оценка биораспределения цитрата лития после его введения *per os* экспериментальным животным в дозе 1 мг/кг (табл. 3).

Бескамерный анализ позволяет охарактеризовать используемые фармакокинетические параметры органической соли лития (табл. 4). Анализ данных показал, что C_{\max} в цельной крови после его введения *per os* крысам в дозе 1 мг/кг был достигнут через 1,5 ч (t_{\max}) и составил 54,11 мкг/л; $Lz = 0,0048$ л/ч; $T_{1/2}$ органической соли – 145,86 ч.

Низкое значение Lz и большой период $T_{1/2}$ указывают на то, что происходит поддержание стабильных концентраций иона лития в цельной крови.

C_{\max} цитрата лития в головном мозге после его введения *per os* крысам в дозе 1 мг/кг была достигнута через 1,5 ч и составила 41,77 мкг/л; $CL = 0,0044$ л/ч; Lz , включающий в себя последние 3–4 точки фармакокинетической кривой, для цельной крови – 0,0012 л/ч; $T_{1/2} = 602,62$ ч.

Характерное низкое значение наклона участка финального выведения, высокое значение периода полувыведения и наиболее низкое значение клиренса именно для этого биосубстрата свидетельствуют о накоплении иона лития в головном мозге животных.

C_{\max} в лобной доле головного мозга после его введения *per os* крысам в дозе 1 мг/кг была достигнута через 6 ч (t_{\max}) и составила 52,98 мкг/л; $C_{\text{last}} = 36,23$ мкг/л; $MRT = 22,32$ ч; $AUC = 2230,21$ мкг/л ч; $C_{\text{last}} = 36,23$ мкг/л; $MRT = 22,32$ ч; $AUC_t = 2230,21$ мкг/л ч.

Наиболее стабильно литий накапливался именно в лобной доле: $C_{\text{last}} 36,23$ мкг/л – одна из самых высоких концентраций через 48 ч среди всех исследованных биосубстратов. Этот вывод подтверждает и значение площади под кривой: AUC_t для лобной доли составило 2230 мкг/л × ч.

Сравнительный анализ биораспределения лития при приеме органических солей лития

Сравнение фармакокинетических данных для цитрата лития и аскорбата лития представлено в таблице 5. Наиболее выраженные различия фармакокинетических параметров бескамерной модели при использовании двух солей лития касались фармакокинетических кривых, описывающих распределение в головном мозге, аорте, почках и бедренной кости.

Таблица 3 – Содержание лития в биосубстратах после перорального введения крысам в дозе 1 мг/кг

Время после введения цитрата лития	Концентрации лития в биосубстратах животных, определенные в эксперименте, мкг/л										
	цельная кровь	головной мозг	лобная доля	сердце	аорта	легкие	печень	почки	селезенка	надпочечники	бедренная кость
45 мин	37,15 ± 4,52	28,67 ± 4,31	39,74 ± 6,06	22,80 ± 3,78	20,68 ± 3,45	18,65 ± 3,41	37,36 ± 4,66	31,78 ± 3,64	24,62 ± 5,04	35,71 ± 3,71	17,92 ± 3,76
1 ч	43,27 ± 4,08	38,67 ± 5,02	51,01 ± 5,27	32,44 ± 6,64	30,52 ± 3,33	26,20 ± 4,36	62,87 ± 5,67	47,71 ± 6,06	30,91 ± 4,97	37,88 ± 3,78	29,68 ± 4,01
1 ч 30 мин	54,11 ± 4,09	41,76 ± 6,64	47,01 ± 5,71	66,10 ± 9,13	22,24 ± 4,23	24,01 ± 5,28	89,83 ± 10,69	44,06 ± 5,52	31,37 ± 4,14	45,51 ± 7,55	28,53 ± 6,71
3 ч	43,82 ± 5,69	26,23 ± 7,63	44,43 ± 6,99	69,58 ± 4,99	23,68 ± 3,56	23,91 ± 4,81	88,78 ± 6,39	36,59 ± 6,41	33,80 ± 6,32	42,95 ± 4,71	38,78 ± 4,45
6 ч	40,90 ± 6,46	33,52 ± 4,78	52,97 ± 5,71	65,95 ± 5,41	28,31 ± 7,87	26,88 ± 6,92	47,17 ± 7,69	37,89 ± 5,77	36,65 ± 4,96	46,78 ± 5,15	31,32 ± 5,54
12 ч	39,95 ± 5,05	27,60 ± 4,34	51,46 ± 6,82	68,42 ± 4,44	31,20 ± 4,43	32,81 ± 4,43	44,87 ± 5,36	35,68 ± 4,52	45,66 ± 3,49	56,65 ± 6,39	36,87 ± 5,94
24 ч	34,91 ± 4,11	33,14 ± 7,3	49,81 ± 4,96	29,63 ± 4,99	26,72 ± 3,78	31,02 ± 3,61	35,55 ± 6,07	30,43 ± 6,29	41,90 ± 5,16	39,99 ± 3,72	40,79 ± 3,61
48 ч	33,71 ± 3,25	35,66 ± 3,92	36,23 ± 4,32	29,67 ± 6,25	38,92 ± 7,73	17,02 ± 7,27	31,66 ± 4,93	36,53 ± 7,61	27,07 ± 3,91	34,55 ± 6,02	38,51 ± 6,56
Контроль	25,42 ± 2,12	25,42 ± 2,12	25,42 ± 2,12	25,42 ± 2,12	25,42 ± 2,12	25,42 ± 2,12	25,42 ± 2,12	25,42 ± 2,12	25,42 ± 2,12	25,42 ± 2,12	25,42 ± 2,12

Таблица 4 – Значения фармакокинетических параметров для бескамерной модели при введении цитрата лития в дозе 1 мг/л

Биосубстрат	C_{\max} , мкг/л	t_{\max} , ч	Clast, мкг/л	AUCt, мкг/л×ч	MRTt, ч	Lz, 1/ч	$T_{1/2}$, ч	CL, л/ч	Vd, л
Цельная кровь	54,11	1,50	33,71	1776,35	22,70	0,0048	145,86	0,0141	2,97
Головной мозг	41,77	1,50	31,00	1551,65	23,67	0,0012	602,62	0,0044	3,81
Лобная доля	52,98	6,00	36,23	2230,21	22,32	0,0092	75,72	0,0202	2,21
Сердце	69,58	3,00	29,64	2588,14	20,25	0,0202	34,25	0,0308	1,52
Аорта	38,92	24,00	26,72	1538,49	23,76	0,0019	356,11	0,0082	4,21
Лёгкие	32,82	12,00	17,02	1281,33	21,61	0,0131	53,03	0,0484	3,70
Печень	89,83	1,50	31,66	1979,30	20,45	0,0097	71,25	0,0239	2,46
Почки	47,71	1,00	36,53	1649,55	23,89	0,0006	1143,00	0,0020	3,33
Селезёнка	45,67	12,00	27,08	1794,92	22,24	0,0095	72,96	0,0269	2,83
Надпочечники	56,66	12,00	34,56	2041,13	22,02	0,0096	71,97	0,0222	2,31
Бедренная кость	40,79	24,00	35,00	1793,29	24,01	0,0008	916,90	0,0026	3,44

Таблица 5 — Наиболее выраженные различия фармакокинетических параметров цитрата лития и аскорбата лития для бескамерной модели при введении в дозе 1 мг/л

Биосубстрат	Головной мозг		Аорта		Почки		Бедренная кость	
	ЦЛ	АЛ	ЦЛ	АЛ	ЦЛ	АЛ	ЦЛ	АЛ
Lz, 1/ч	0,001	0,007	0,002	0,008	0,0006	0,004	0,0008	0,002
$T_{1/2}$, ч	602	96	356	89	1143	179	916	451
CL, л/ч	0,004	0,053	0,008	0,056	0,002	0,025	0,003	0,011
Vd, л	3,81	7,34	4,21	7,3	3,33	6,53	3,44	7,41

Примечание. ЦЛ — цитрат лития, АЛ — аскорбат лития.

Оценка влияния солей лития на выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка без воздействия глутамата

Добавление карбоната лития во всем диапазоне концентраций (0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л) не изменяло выживаемость КЗН мозжечка без использования глутаматной модели стресса ($p > 0,05$).

Добавление хлорида лития во всем диапазоне концентраций (0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л) не изменяло выживаемость КЗН мозжечка без использования глутаматной модели стресса ($p > 0,05$).

Добавление аскорбата лития во всем диапазоне концентраций (0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л) не изменяло выживаемость КЗН мозжечка без использования глутаматной модели стресса ($p > 0,05$).

В результате добавления цитрата лития не установлено достоверных различий между распределениями количества клеток при различных концентрациях цитрата лития (0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л) без использования глутаматной модели стресса.

При добавлении цитрата натрия в концентрациях 0,5 и 1,0 ммоль/л достоверно снижалась выживаемость КЗН мозжечка без использования глутаматной модели стресса ($p < 0,05$), а концентрации 0,1 и 0,2 ммоль/л не приводили к достоверным различиям в выживаемости (рис. 1).

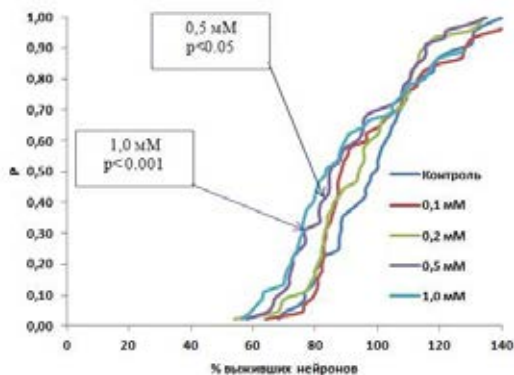


Рисунок 1 – Выживаемость культур нейронов при добавлении различных концентраций цитрата натрия

Достоверные изменения ($p < 0,05$) выявлены при добавлении цитрата натрия в концентрации 0,5 и 1,0 ммоль/л. При содержании 0,5 ммоль/л медиана выживаемости составила 85,18 ($q_{25\%} = 75,75$, $q_{75\%} = 108,3$, $p < 0,05$), при концентрации 1,0 ммоль/л – 80,95 ($q_{25\%} = 73,47$, $q_{75\%} = 101,1$, $p < 0,001$), при добавлении цитрата натрия в контроле медиана составила 100,1 ($q_{25\%} = 87,45$, $q_{75\%} = 111,2$).

При добавлении аскорбата натрия в концентрациях 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л не снижалась выживаемость КЗН мозжечка без использования глутаматной модели стресса.

Оценка влияния солей лития на выживаемость культивированных зернистых нейронов мозжечка в условиях глутаматного стресса

В условиях глутаматного стресса (при добавлении в культуру 100 мкмоль/л глутамата) карбонат лития в концентрациях 0,1; 0,2 и 0,5 ммоль/л не имел достоверного влияния на выживаемость, а в концентрации 1,0 ммоль/л приводил к достоверному снижению выживаемости нейронов (в среднем на 25%, $p < 0,001$) (рис. 2).

Медиана выживаемости при воздействии глутамата составила 68,7 ($q_{25\%} = 55,87$, $q_{75\%} = 79,32$), при добавлении карбоната лития в концентрации 1,0 ммоль/л – 45,06 ($q_{25\%} = 36,42$, $q_{75\%} = 62,09$, $p > 0,0002$).

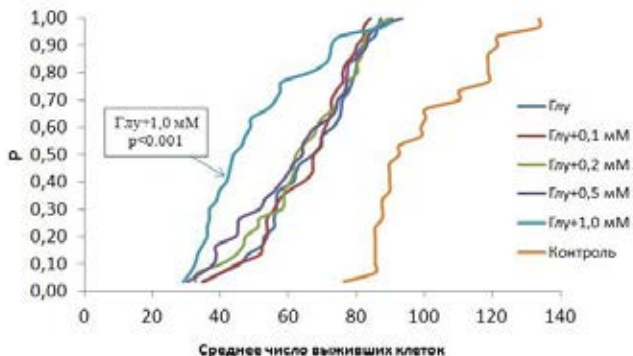


Рисунок 2 – Выживаемость нейронов при добавлении карбоната лития в условиях глутаматного стресса

В условиях глутаматного стресса при добавлении в культуру хлорида лития в концентрациях 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л не выявлено достоверного влияния на выживаемость КЗН.

Аскорбат лития в указанном диапазоне концентраций оказывал выраженный нейропротекторный эффект. Результаты анализа функций распределения средних чисел выживших нейронов при концентрациях аскорбата лития 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л показали достоверное отличие от результатов, полученных при действии глутамата без добавления соли лития (рис. 3). Таким образом, аскорбат лития во всем исследованном диапазоне концентраций (0,2–1,0 ммоль/л) достоверно повышал выживаемость нейронов при глутаматном стрессе.

При добавлении аскорбата лития и глутамата в концентрации 0,2 ммоль/л медиана выживаемости составила 68,46 ($q_{25\%} = 43,43$,

q75% = 84,52, $p < 0,001$), при добавлении аскорбата лития и глутамата в концентрации 0,5 ммоль/л – 79,85 (q25% = 34,45, q75% = 92,09, $p < 0,0001$), при добавлении аскорбата лития и глутамата в концентрации 1,0 ммоль/л – 82,84 (q25% = 40,75, q75% = 94,86, $p < 0,0001$).

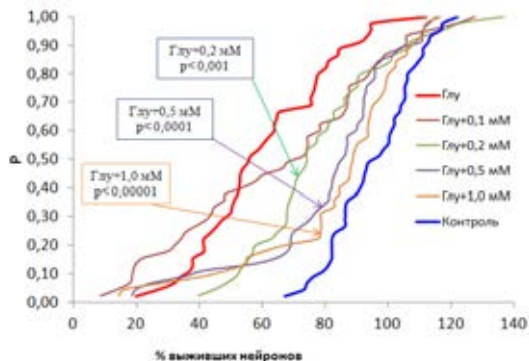


Рисунок 3 – Нейропротекторный эффект аскорбата лития при цитотоксическом действии глутамата на культивируемые зернистые нейроны мозжечка

При цитотоксическом действии глутамата цитрат лития оказывал выраженный нейропротекторный эффект. Результаты анализа функций распределения средних чисел выживших нейронов при всех концентрациях цитрата лития показал достоверное отличие от результатов, полученных при действии глутамата без добавления соли (рис. 4). Добавление в культуру клеток цитрата лития в концентрации 0,2 ммоль/л приводило к появлению достоверных отличий ($p < 0,05$). При повышении содержания соли лития выраженность отличий оставалась достоверной (при использовании концентрации 0,5 ммоль/л – $p < 0,05$). Как видим, цитрат лития в исследованном диапазоне концентраций (0,2–0,5 ммоль/л) достоверно повышал выживаемость нейронов при глутаматном стрессе.

При цитотоксическом действии глутамата цитрат лития в концентрации 0,2 и 0,5 ммоль/л оказывал выраженный нейропротективный эффект ($p < 0,05$). При добавлении цитрата лития в концентрации 0,2 ммоль/л и глутамата медиана выживаемости составила 69,95 (q25% = 39,58, q75% = 85,48, $p < 0,05$), при добавлении цитрата лития в концентрации 0,5 ммоль/л и глутамата – 61,44 (q25% = 45,87, q75% = 74,1, $p < 0,05$).

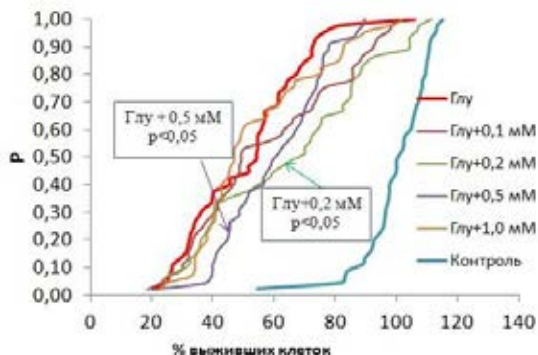


Рисунок 4 – Выживаемость культур нейронов при добавлении цитрата лития в условиях глутаматного стресса

В условиях глутаматного стресса цитрат натрия в концентрациях 0,1; 0,2 и 0,5 ммоль/л не имел достоверного влияния на выживаемость, а в концентрации 1 ммоль/л приводил к увеличению выживаемости нейронов (в среднем на 25%, $p < 0,001$) (рис. 5).

В условиях глутаматного стресса в исследуемых культурах достоверное изменение было выявлено при добавлении цитрата натрия в концентрации 1,0 ммоль/л ($p < 0,05$): медиана выживаемости составила 39,66 ($q25\% = 33,16$, $q75\% = 50,07$, $p < 0,0001$).

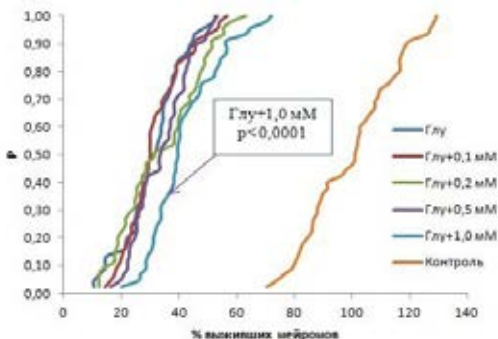


Рисунок 5 – Выживаемость культур нейронов при добавлении цитрата натрия в условиях глутаматного стресса

Важно отметить, что в условиях глутаматного стресса действующими нейропротекторными началами цитрата лития являются и ион лития, и цитрат-анион. Это подтверждают результаты нейробиологического исследования эффектов цитрата натрия.

В условиях глутаматного стресса аскорбат натрия в концентрациях 0,2 и 1,0 ммоль/л не имел достоверного влияния на выживаемость, а в концентрации 0,1 и 0,5 ммоль/л приводил к снижению выживаемости нейронов (см. рис. 6).

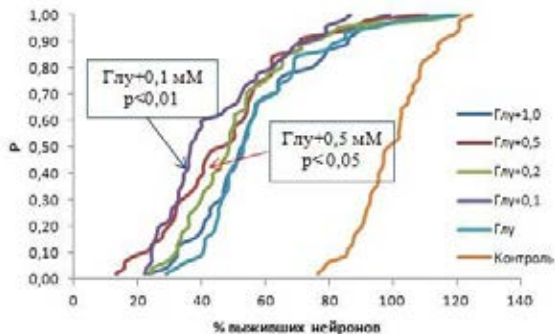


Рисунок 6 – Выживаемость культур нейронов при добавлении аскорбата натрия в условиях глутаматного стресса

В условиях глутаматного стресса в исследуемых культурах достоверное изменение нами было выявлено при добавлении аскорбата натрия в концентрации 0,1 и 0,5 ммоль/л ($p < 0,05$). Медиана выживаемости при воздействии глутамата составила 52,96 ($q25\% = 45,17$, $q75\% = 67,66$), в культуре с добавлением цитрата натрия и глутамата в концентрации 0,1 ммоль/л – 36,6 ($q25\% = 30,47$, $q75\% = 57,27$, $p < 0,001$), при добавлении аскорбата натрия и глутамата в концентрации 0,5 ммоль/л – 48,29 ($q25\% = 32,02$, $q75\% = 60,85$, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. При введении *per os* крысам однократно цитрата лития в дозе 1 мг/кг отмечается преимущественное накопление лития в крови и головном мозге.
2. Аскорбат лития, введенный *per os* однократно в дозе 1 мг/кг, вызывает увеличение содержания лития в крови, лобной доле головного мозга животных.
3. Неорганические соли лития (карбонат, хлорид), органические соли лития (цитрат, аскорбат) при добавлении в культуру зернистых нейронов мозжечка нетоксичны во всем диапазоне концентраций 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л.

4. Аскорбат натрия при добавлении в культуру зернистых нейронов мозжечка нетоксичен во всем диапазоне концентраций 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л. Органическая соль натрия (цитрат натрия) в концентрациях 0,5 и 1,0 ммоль/л достоверно снижала выживаемость культивируемых зернистых нейронов мозжечка, добавляемого к нейронам без использования глутаматной модели стресса.
5. В условиях глутаматного стресса карбонат лития в концентрации 1,0 ммоль/л приводил к достоверному снижению выживаемости нейронов, хлорид лития в концентрациях 0,1; 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л не имел достоверного влияния на выживаемость, аскорбат лития на модели глутаматной токсичности оказывал нейропротекторное действие, повышая в концентрациях 0,2; 0,5 и 1,0 ммоль/л выживаемость культивируемых зернистых нейронов мозжечка, цитрат лития на модели глутаматной токсичности оказывал нейропротекторное действие, повышая в концентрациях 0,2 и 0,5 ммоль/л выживаемость культивируемых зернистых нейронов мозжечка.
6. Цитрат натрия в модели глутаматного стресса в концентрациях 0,1; 0,2 и 0,5 ммоль/л не имел достоверного влияния на выживаемость, а в концентрации 1,0 ммоль/л приводил к увеличению выживаемости нейронов, аскорбат натрия в концентрации 0,1 и 0,5 ммоль/л приводил к снижению выживаемости нейронов в условиях глутаматного стресса.

**СПИСОК РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ
Статьи в журналах,
включенных в перечень рецензируемых изданий**

1. Громова, О. А. Фармакокинетический и фармакодинамический синергизм между нейропептидами и литием в реализации нейротрофического и нейропротективного действия церебролизина / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, **А. В. Пронин** [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3-1. – С. 65–72.
2. **Пронин, А. В.** Синергидное применение цинка и витамина С для поддержки памяти, внимания и снижения риска развития заболеваний нервной системы / **А. В. Пронин**, О. А. Громова, И. Ю. Торшин, М.А. Кильчевский // Журн. неврологии и

- психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 7. – С. 112–119.
3. **Пронин, А. В.** Адаптогенные и нейропротективные свойства аскорбата лития / **А. В. Пронин**, О. А. Громова, И. С. Сардарян [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 12. – С. 86–91.
 4. **Пронин, А. В.** The adaptogenic and neuroprotective properties of lithium ascorbate / **А. В. Пронин**, О. А. Громова, И. С. Сардарян [и др.] // Neuroscience and behavioral physiology. – 2018. – Т. 48, № 4. – С. 109-15.
 5. **Пронин, А. В.** О нейропротективных свойствах солей лития в условиях глутаматного стресса / **А. В. Пронин**, О. А. Громова, И. Ю. Торшин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, нейросоматика. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 111–119.

**Статьи в журналах,
включенных в Российский индекс научного цитирования**

6. Остренко, К. С. Влияние высоких доз добавки аскорбата лития на выживаемость и обмен веществ у лабораторных животных (крысы линии Вистар) / К. С. Остренко, В. А. Галочкин, **А. В. Пронин** [и др.] // Пробл. биологии продуктивных животных. – 2017. – № 4. – С. 65–80.
7. Остренко, К. С. Нейропротекторный и адаптогенный эффекты аскорбата лития: исследования на моделях *in vivo* и *in vitro* / К. С. Остренко, О. А. Громова, **А. В. Пронин** [и др.] // Пробл. биологии продуктивных животных. – 2017. – № 3. – С. 37–47.
8. Громова, О. А. Аскорбат лития улучшает адаптацию к стрессу на моделях *in vitro* и *in vivo* / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, **А. В. Пронин** [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 3. – С. 13–20.
9. **Пронин, А. В.** Доклиническое изучение фармакокинетики аскорбата лития / **А. В. Пронин**, О. А. Громова, И. Ю. Торшин [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 2. – С. 18–25.
10. **Пронин, А. В.** Литий – эссенциальный микронутриент / **А. В. Пронин**, К. С. Остренко, О. А. Громова, А. Г. Калачева // Тверской медицинский журн. – 2016. – № 6. – С. 143–150.
11. Остренко, К. С. Определение острой токсичности и негативного воздействия высоких доз аскорбата лития при длительном применении на крысах линии Вистар / К. С. Остренко, И. С. Сардарян, **А. В. Пронин** [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016 – № 4. – С. 43–54.

12. Громова, О. А. Динамика распределения лития в различных тканях после перорального приёма цитрата лития у крыс / О. А. Громова, **А. В. Пронин**, И. Ю. Торшин, Т.Р. Гришина // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017 – № 4. – С. 16–23.

Тезисы докладов

13. Кожевников М. В., Доклиническое изучение фармакокинетики аскорбата лития / М. В. Кожевников, А. Ч. Адениран, **А. В. Пронин** [и др.] // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : матер. III Всерос. образоват.-науч. конф. студентов и молодых ученых с международным участием в рамках XIII Областного фестиваля «Молодые ученые – развитию Ивановской области». – Иваново, 10–14 апреля, 2017. – С. 14–15.
14. **Пронин, А. В.** Исследование фармакокинетики и компартментализации аскорбата лития / **А. В. Пронин**, О. А. Громова, И. Ю. Торшин [и др.] // Молодой ученый. – 2016. – Т. 119, № 15. – С. 547–555.
15. **Пронин, А. В.** Нейропротективные свойства аскорбата лития / **А. В. Пронин**, К. С. Остренко, И. С. Сардарян [и др.] // Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация : матер. II Всерос. конф. с междунар. участием. – Москва, 15–16 декабря 2016. – С. 657–663.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUCt	площадь под кривой, характеризующаяся биодоступность
CL	клиренс
C _{last}	последняя измеренная концентрация
C _{max}	максимальная концентрация в биосубстрате
Lz	наклон участка финального выведения, включающий последние 3–4 точки фармакокинетической кривой
MRTt	среднее время удержания препарата, характеризующее среднюю длительность пребывания в организме
T _{1/2}	период полувыведения
t _{max}	время достижения максимальной концентрации

ПРОНИН Артем Викторович

**НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЛЕЙ ЛИТИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать __.10.2019. Формат 60×84¹/₁₆.
Печ. л. 1,5. Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз.