

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/301315732>

Neurotrophic effects of lithium stimulate the reduction of ischemic and neurodegenerative brain damage

Article in Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S S Korsakova · January 2016

DOI: 10.17116/jnevro20161162199-108

CITATIONS

3

READS

252

4 authors, including:



Ivan Torshin

FIC IU RAS

389 PUBLICATIONS 2,526 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

doi: 10.17116/jnevro20161162199-108

Нейротрофические эффекты лития при ишемических и нейродегенеративных поражениях мозга

А.В. ПРОНИН*, И.В. ГОГОЛЕВА, И.Ю. ТОРШИН, О.А. ГРОМОВА

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Иваново; РЦЛ «Нейробиология» Института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

Neurotrophic effects of lithium stimulate the reduction of ischemic and neurodegenerative brain damage

A.V. PRONIN, I.V. GOGOLEVA, I.YU. TORSHIN, O.A. GROMOVA

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; Russian Satellite Center, Trace Elements Institute for UNESCO, Moscow

Уже более 60 лет высокие дозы лития (сотни мг в расчете на элементный литий) используются для лечения биполярного аффективного расстройства. Проведенные за последние 20 лет экспериментальные исследования показывают, что нейропротективные и нейротрофические эффекты лития в гораздо меньших дозировках (сотни мкг) имеют существенный потенциал в неврологии — для профилактики и лечения ишемических повреждений и дегенеративных заболеваний ЦНС. Ингибирование гликоген-синтетазы-киназы-3 и индукция мозгового нейротрофического фактора являются основными механизмами действия лития. Также посредством ингибирования NMDA-рецепторов литий регулирует кальциевый гомеостаз и подавляет кальций-зависимую активацию апоптоза. С помощью этих и других молекулярных механизмов препараты лития защищают нервные клетки в экспериментальных моделях инсульта и нейродегенеративных заболеваний, что способствует достоверному снижению неврологического дефицита.

Ключевые слова: мозговой нейротрофический фактор (BDNF), гликоген-синтетаза-киназа-3 (GSK-3), литий- α , нейродегенеративные заболевания, ишемия головного мозга.

For over 60 years, high doses of lithium (hundreds of milligrams of elemental lithium) have been used to treat bipolar disorder. However, only during the past 20 years the relevant basic and clinical studies have shown that neuroprotective and neurotrophic effects of lithium are possible in much smaller doses (hundreds of micrograms of elemental lithium). These data indicate a significant potential for the clinical applications of lithium-based drugs in modern neurology for the purposes of prevention and treatment of neurodegenerative and ischemic pathologies. Pharmacological and molecular biology studies indicate that the inhibition of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) and induction of brain-derived neurotrophic factors are the main mechanisms of neurotropic actions of lithium. Also, by inhibiting the NMDA receptors, lithium regulates the calcium homeostasis and inhibits the activation of calcium-dependent apoptosis. These and other molecular mechanisms of lithium action protect neurons from ischemia and neurodegeneration thus contributing to a significant reduction of neurological deficit in various models of stroke and neurodegenerative diseases.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor (BDNF), glycogen synthase kinase-3 (GSK-3), lithium-alpha, neurodegenerative disease, cerebral ischemia.

Соли лития уже более 60 лет используются в психиатрической практике для лечения биполярных расстройств. В настоящее время основным медицинским показанием для применения лития является лечение биполярного аффективного расстройства, также соли лития применяются в качестве препарата второго ряда для лечения депрессии [1, 2]. Кроме того, препараты лития имеют антисуицидальные свойства [3]. В психиатрии литий (прежде всего в форме карбоната лития) применяется в дозах, исчисляемых сотнями мг в расчете на элементный литий (чему соответствует 2–10 г карбоната лития). Такие дозы приводят к проявлению тяжелых нежелательных эффектов во время терапии (патология почек, тератогенез).

В то же время напомним, что литий — эссенциальный микронутриент, т.е. вещество, которое обязательно должно поступать в организм с пищей/водой для поддержания определенных физиологических функций, в том числе репродуктивного здоровья. Физиологическая потребность организма взрослого человека в литии составляет не менее 300–600 мкг/сут [4]. Принимая во внимание крайне низкое содержание лития в питьевой воде и современной диете, недостаточная обеспеченность россиян литием чрезвычайно широко распространена [5].

Исследования последних лет показали, что применение лития оправдано не только в психиатрической практике. Например, у пациентов с биполярным расстрой-

ством, проходивших литиевую терапию, отмечено улучшение состояния белого вещества головного мозга — эффект, весьма важный для терапии ряда неврологических заболеваний [6]. Существенный потенциал применения препаратов лития в неврологии обусловлен установленными нейропротективными и нейротрофическими эффектами лития и преимущественным накоплением лития в нервной ткани (в частности, в лобной коре) [7, 8]. Важно подчеркнуть, что, по имеющимся данным, профилактические и терапевтические эффекты препаратов лития проявляются при достаточно низких его дозах (от сотен мкг до единиц мг в расчете на элементный литий).

Далее рассматриваются молекулярные маршруты нейропротективных эффектов лития, экспериментальные и клинические подтверждения нейропротективных эффектов лития при ишемии мозга и нейродегенеративных заболеваниях, а также другие перспективные направления использования лития в клинической неврологии.

Молекулярные маршруты нейропротективных эффектов лития

Ион лития проявляет свои эффекты путем активации нейропротективных и нейротрофических клеточных каскадов. Механизмы, посредством которых осуществляются эти эффекты лития, включают ингибирование киназы-3 гликоген синтазы (GSK-3), индукцию аутофагии, ингибирование NMDA-рецепторов, антиапоптотическое действие и увеличение секреции мозгового нейротрофического фактора (BDNF).

Ингибирование GSK-3. Нейропротективные и антиапоптотические эффекты лития связаны, отчасти, с его способностью ингибировать активность GSK-3 за счет конкурентного антагонизма с ионами магния. Одновалентный литий (Li^+) конкурирует с двухвалентным магнием (Mg^{2+}), так как их катионы имеют аналогичные ионные радиусы (0,60 и 0,65 Å соответственно), поэтому литий способен конкурировать с Mg^{2+} за рецепторы, в том числе за сайты связывания ионов Mg^{2+} в структурах белков. В частности, GSK-3 β , инозитолмонофосфатаза (IMP) и протеинкиназа B (Akt1) являются важными целевыми белками для ионов лития [9].

Фермент GSK-3 β фосфорилирует и модулирует активность нескольких регуляторных белков, включая гликогенсинтазу (фермент, лимитирующий скорость синтеза гликогена), связанный с микротрубочками белок тау, фактор транскрипции β -катенин, фактор инициации трансляции eIF2B, АТФ-цитрат лиазу, фактор теплового шока-1, CREB и др. Разнообразие целевых белков вовлекает GSK-3 во многие аспекты клеточного метаболизма, роста, дифференциации и развития [10]. Важно подчеркнуть, что GSK-3 β выполняет главную роль в регуляции внутриклеточного сигнального пути Wnt/ β -катенин, осуществляющего процессы регуляции синаптической пластичности и поддерживающего выживание нейронов [11]. Нарушения активности каскада Wnt/ β -катенин являются основными молекулярными событиями в патогенезе болезни Альцгеймера (БА) [12] и хронических воспалительных заболеваний ЦНС [13]. Одним из важных эффектов активации каскада является усиление захвата глюкозы нейронами и опосредование эффектов инсулина [14] (рис. 1).

При отсутствии сигналов активации синаптической пластичности белки казеин киназа-1 (CKI), диверсин

(Div) и сигнальный белок Dvl за счет активности киназы GSK-3 стимулируют фосфорилирование β -катенина, что приводит к протеолизу этого белка. Литий, попадающий в нейроны в составе литий- α , ингибирует активность GSK-3 и тем самым активирует процессы синаптической пластичности и выживания нейронов.

Являясь конкурентным антагонистом ионов Mg^{2+} , литий оказывает прямое ингибирующее воздействие на Mg-АТФ-зависимую каталитическую активность GSK-3 β *in vitro* и *in vivo* [15]. Кроме того, показано существование множества механизмов косвенного ингибирования литием активности GSK-3 β . Так, в терапевтических концентрациях литий увеличивает фосфорилирование GSK-3 α в Ser21 и GSK-3 β в Ser9. Выявлены многочисленные механизмы ингибирования GSK-3 β , включая цАМФ-зависимую активацию протеинкиназы A (PKA), PI3K-зависимую активацию протеинкиназы C (PKC), а также активацию [16]. Факт, что активация GSK-3 также связана с апоптозом [17], делает очень вероятным, что нейропротективный эффект лития может также осуществляться и за счет регуляции апоптоза нейронов.

Литий и индукция аутофагии. Аутофагия — процесс утилизации отработавших или дефектных компонентов клетки внутри лизосом. Аутофагия является неотъемлемым процессом в поддержании жизнедеятельности любой клетки, в том числе нейронов, способствуя удалению поврежденных органелл клетки, частично денатурированных белков и их агрегантов и повреждений, вызываемых окислительным или токсическим стрессом [18].

Инозитол-фосфолипиды играют ключевую роль в ряде сигнальных путей в регуляции аутофагии. Такие инозитол-фосфолипиды, как фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP₂), инозитол-1,4,5-трифосфат (IP₃) и сигнальная молекула диацилглицерол (DAG), модулируют активность многих внутриклеточных событий. В частности, IP₃ связывается с IP₃-рецепторами и содействует высвобождению кальция из внутриклеточных запасов в эндоплазматической сети. Литий ингибирует ферменты IMP [19] и инозитол полифосфат-1-фосфатазу [20]. Взаимодействие иона лития с этими ферментами снижает их активность, что приводит к формированию необходимого уровня активности аутофагии в нейронах [21] (рис. 2).

Ингибирование литием рецепторов NMDA. Литий блокирует избыточный апоптоз, защищая нейроны от глутаматной эксайтотоксичности. На культурах клеток нейронов гиппокампа, мозжечка и коры головного мозга крыс показано, что литий тормозит избыточное поступление ионов Ca^{2+} в клетку и тем самым не допускает избыточной активации апоптоза. Литий ингибирует NMDA-рецепторы за счет значительного ослабления фосфорилирования NR2B- и NR2A-субъединиц NMDA-рецепторов, которое наблюдается в условиях глобальной ишемии [22, 23].

Антиапоптотическое действие. Общим механизмом, реализующим влияние лития на GSK-3, инозитол-фосфат и глутаматную эксайтотоксичность, является изменение уровня продукции молекул выживания — белков семейства Bcl-2, BDNF, VEGF, HSP70, GRP78, tPA, а также проапоптотических факторов p53 и Bax.

В отличие от проапоптотических белков, таких как Bax или Bak, Bcl-2 является антиапоптотическим белком, ингибирующим высвобождение цитохрома C из митохондрий путем регулирования проницаемости наружной ми-

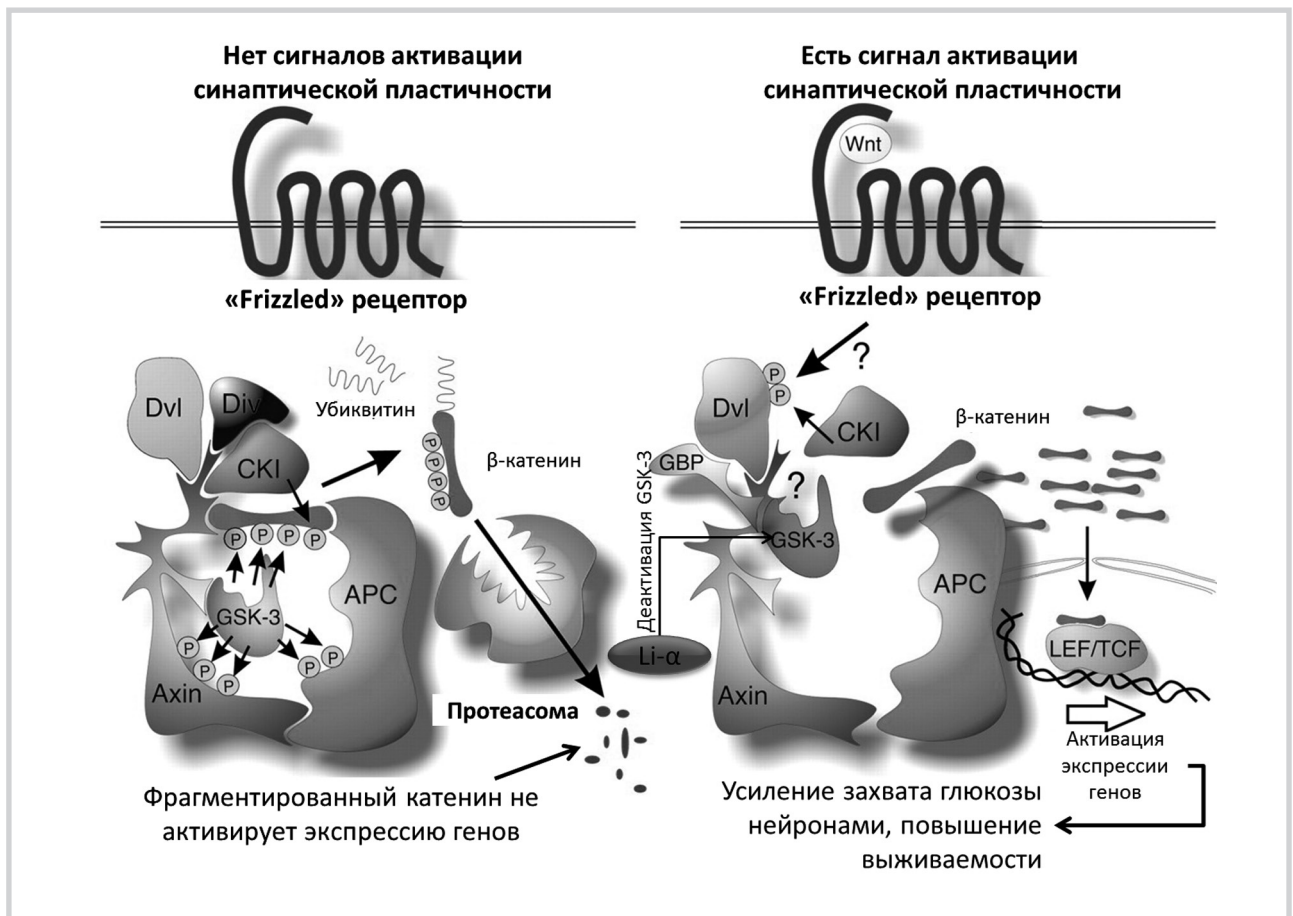


Рис. 1. Инактивация литием GSK-3 моделирует процессы активации синаптической пластичности и выживания нейронов через белок-белковые взаимодействия в сигнальном каскаде Wnt/β-катенин.

Объяснение в тексте.

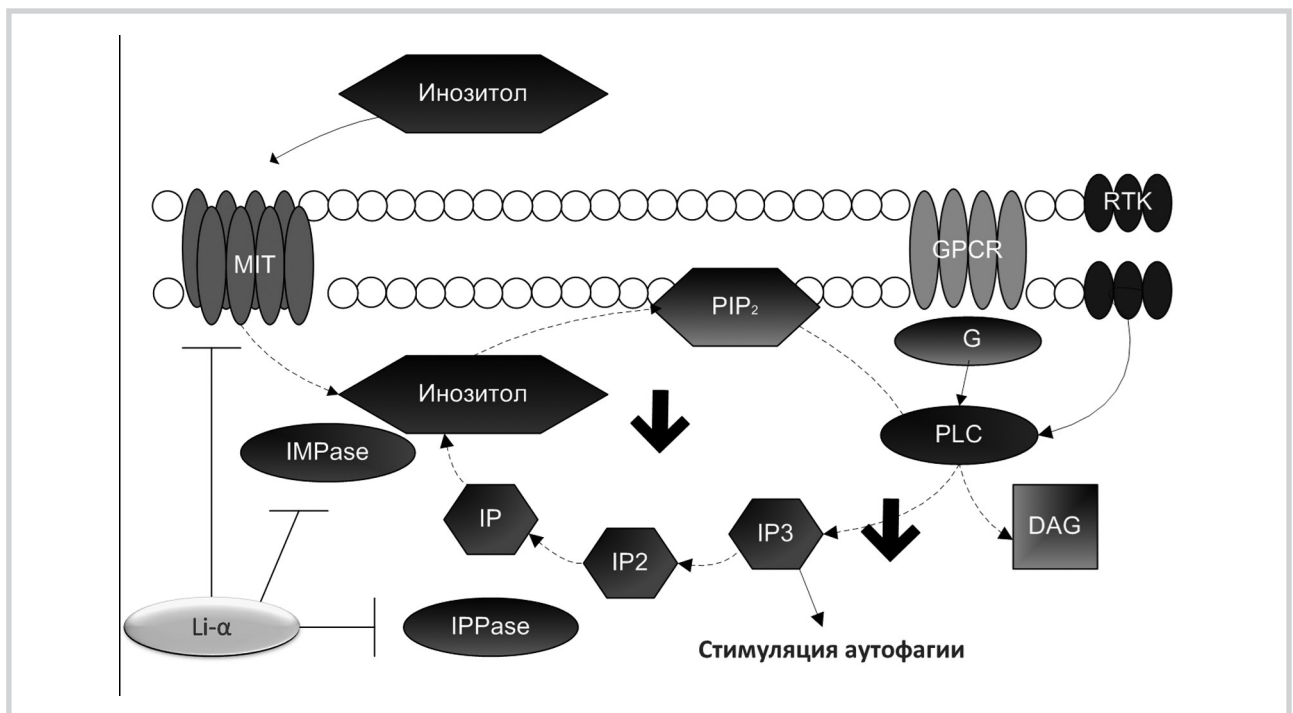


Рис. 2. Литий и индукция аутофагии посредством регуляции инозитол-зависимых сигнальных путей.

Объяснение в тексте.

тохондриальной мембраны [24]. Другим цитопротективным действием Bcl-2 является поддержание гомеостаза кальция в эндоплазматическом ретикулуме. Длительное применение лития приводило к увеличению экспрессии Bcl-2 в лобных долях головного мозга крыс и в культуре зернистых клеток мозжечка [25]. В культуре клеток параллельно с увеличением экспрессии Bcl-2 отмечалось снижение уровней p53 и Bax, а также блокирование глутамат-индуцированного высвобождения цитохрома C. В культуре клеток PC12 индуцированное литием увеличение уровня Bcl-2 приводило к цитопротективному эффекту на фоне применения амилоида β [25] и повреждения эндоплазматического ретикулума, вызванного тапсигаргином (специфическим ингибитором Ca^{2+} -АТФазы мембраны эндоплазматического ретикулума) [26]. Другой стороной антиапоптотического действия лития является индукция белков теплового шока, в первую очередь — HSP-70, а также белка из этого же семейства GRP78. Повышение уровня GRP78, наряду с увеличением содержания Bcl-2, определяет цитопротективное действие лития в условиях повреждения эндоплазматического ретикулума [26].

Также интересно отметить, что применение лития уменьшало уровни регуляторных микроРНК (т.е. молекул РНК, специфически регулирующих синтез определенных белков) в гиппокампе крыс, в том числе — микроРНК miR34a, обладающей прямым ингибирующим действием на трансляцию проапоптотического белка Bcl-2 [27].

Увеличение секреции BDNF. Другим важным механизмом нейротрофического и нейропротективного действия лития является увеличение синтеза BDNF в нейронах. Длительное применение лития у крыс приводит к увеличению уровня BDNF в различных отделах головного мозга. Литий активирует и увеличивает уровень BDNF в гиппокампе, а также в лобной и височной долях коры головного мозга крыс [28, 29].

В эксперименте не только длительная терапия, но даже однократное введение препаратов лития приводило к увеличению TrkB (рецепторов для BDNF) в передней части поясной извилины. Однократное применение препаратов лития снижало фосфорилирование CREB, важного сигнального белка в каскаде TrkB [30]. Вызываемое литием увеличение синтеза BDNF также приводит к активации сигнального пути TrkB, который активирует сигнальные клеточные пути MAPK/ERK и PI3K/Akt. Посредством сигнального белка CREB активация каскада ERK/MAP литием инициирует транскрипцию BDNF, а также индуцирует экспрессию гена *Bcl-2*. С активацией нейротрофических сигнальных каскадов лечение крыс терапевтическими дозами лития активирует рибосомальную S6-киназу (член сигнального пути MAPK) и CREB и в конечном счете удваивает уровни антиапоптотического белка Bcl-2 в лобной коре, о чем свидетельствует увеличение числа Bcl-2-иммунореактивных клеток во II и III слоях лобной коры [31, 32]. Кроме того, литий осуществляет эпигенетическое метилирование промотора гена *BDNF*, что имеет долговременный эффект на экспрессию BDNF [33].

Применение лития также увеличивает уровень VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) *in vitro* и *in vivo* [34]. Предполагается, что данный эффект реализуется за счет ингибирования GSK-3 β и стабилизации β -катенина. Сформулированные молекулярные механизмы нейропротективного действия лития суммированы на **рис. 3**.

Экспериментальные и клинические подтверждения нейропротективных эффектов лития при ишемии головного мозга

Как было показано выше, нейропротективные эффекты лития являются результатом его взаимодействия с механизмами клеточного выживания и апоптоза. Основное значение в повреждающем действии церебральной ишемии отводится увеличению внеклеточного содержания глутамата и последующему NMDA-зависимому увеличению внутриклеточного пула кальция, что вызывает активацию каспаз и апоптотических каскадов. В терапевтических концентрациях литий ингибирует NMDA-зависимый вход кальция в клетку, что в свою очередь препятствует гиперактивации JNK, киназы p38 и фактора транскрипции AP-1 (**см. рис. 3**).

Препятствуя увеличению внутриклеточного пула кальция посредством регуляции инозитол-фосфатаз, литий уменьшает активность кальпаина в цитозоле и кальпаин-зависимую активацию проапоптотической киназы Cdk5/p25. В то же время, как было уже отмечено выше, ингибирование литием GSK-3 увеличивает активность факторов транскрипции CREB и HSP-1, которые в свою очередь индуцируют синтез основных нейротрофических белков BDNF, VEGF, MMP-9, HSP70 и Bcl-2 и снижают синтез/активность проапоптотического белка p53 [35]. Это приводит к снижению апоптоза клеток [36], активации сигнального пути выживания клеток PI3K/Akt [37] и ингибированию активации гипоксии, вызванной GSK-3 [38].

Кроме того, литий обладает противовоспалительным эффектом за счет инактивации ядерного фактора κB (NF- κB), что происходит путем гипериндукции белка теплового шока HSP70. Препятствуя ингибированию GSK-3 фактора роста VEGF и MMP-9, литий усиливает ангиогенез и ремоделирование сосудов в поврежденных участках головного мозга.

Все эти механизмы представляют различные стороны нейропротективного действия лития, проявляющегося при ишемии головного мозга. В эксперименте долгосрочное лечение препаратами лития вело к уменьшению объема инфаркта, а также снижению неврологического дефицита не только на модели постоянной окклюзии средней мозговой артерии (MCAO) [39], но также и в переходных моделях MCAO с последующей реперфузией [40], которые наиболее близки к острому инсульту. Введение терапевтических доз лития в течение 3 ч после начала ишемии заметно уменьшало объем инфаркта мозга на фоне активации белков теплового шока HSF-1 и HSP70 в ишемизированных полушариях головного мозга. Функциональная MPT показала, что даже позднее начало терапии литием (через 6—12 ч после начала ишемии с последующими ежедневными инъекциями в течение 2 нед) значительно улучшало гемодинамику в зоне пенумбры [41, 42].

Важно подчеркнуть, что нейропротективный эффект лития при ишемии проявляется при весьма умеренных дозировках (30—100 мг/кг), которые гораздо ниже, чем используемые при лечении психиатрических заболеваний. На моделях хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий было установлено, что глюконат лития и цитрат лития (литий- α) являются эффективными средствами профилактики неврологического дефицита при ишемии головного мозга. Применение органических солей лития внутрь в течение 30 дней до создания модели

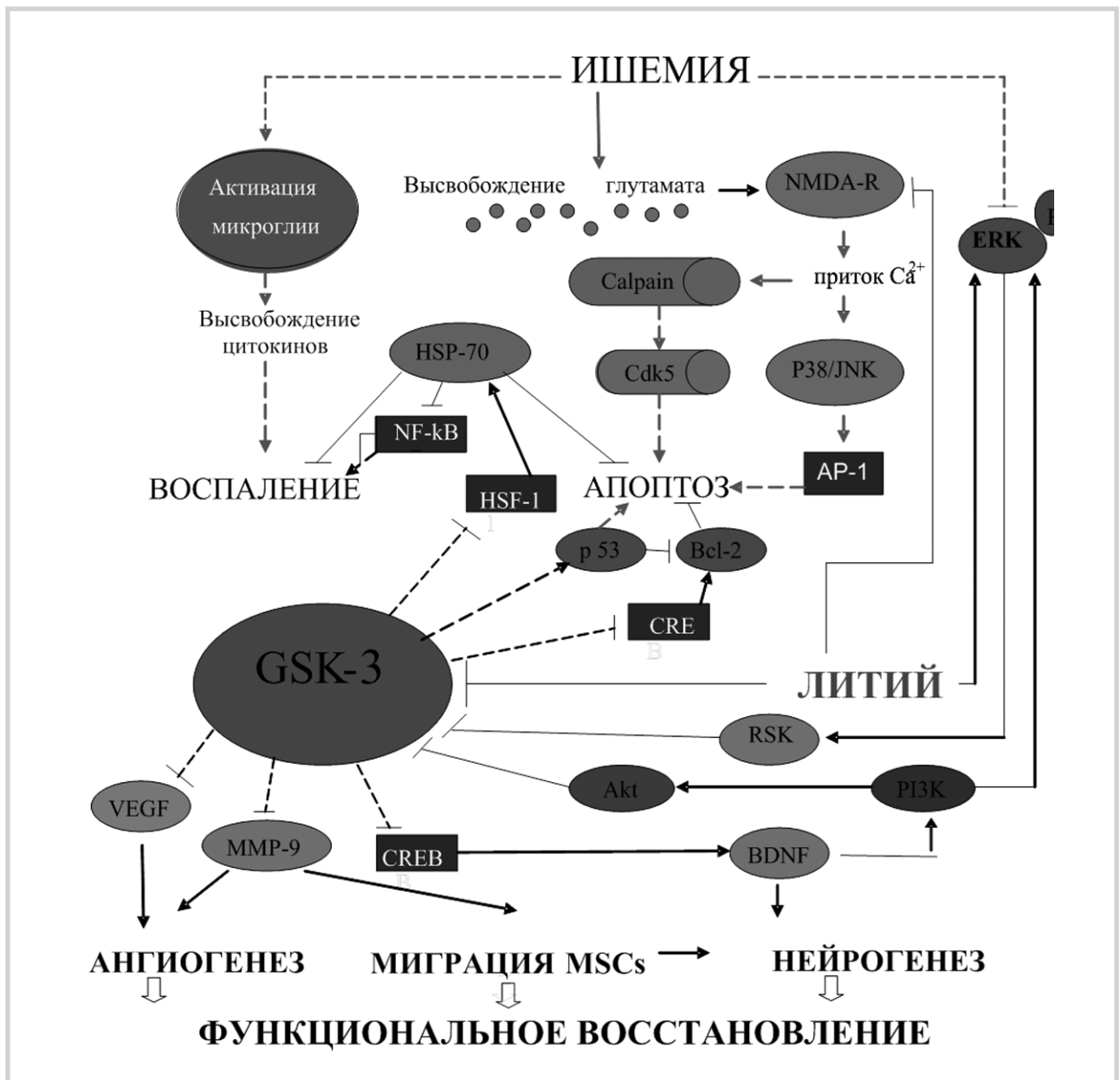


Рис. 3. Предложенные нейропротективные эффекты лития, направленные против церебральной ишемии.

Объяснение в тексте.

хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий приводит к таргетному накоплению лития в лобных долях головного мозга, модифицирует реакцию элементного гомеостаза мозга на гипоперфузию мозга с наличием определенных паттернов изменений: глюконат лития препятствует развитию дисбаланса макроэлементов, накоплению потенциально токсичных микроэлементов; уменьшает степень снижения эссенциальных и повышения потенциально прооксидантных элементов; предотвращают снижение показателей исследовательского поведения в тесте «открытое поле» и сложного двигательного поведения после воспроизведения хронической двусторонней окклюзии общих сонных артерий [7, 43]. Эти исследования показывают, что литий может стать ценным препаратом как для профилактики, так и для лечения инсульта.

Экспериментальные и клинические эффекты лития при нейродегенеративных заболеваниях

Основные механизмы действия лития, важные для лечения нейродегенеративных заболеваний, обусловлены его способностью ингибировать GSK-3 β , повышать синтез BDNF, проявлять антиапоптотическое действие. В эксперименте было показано, что литий уменьшает поведенческие и когнитивные нарушения в животных моделях нейродегенеративных заболеваний, таких как инсульт, боковой амиотрофический склероз (БАС), синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Гентингтона (БГ), БА, болезнь Паркинсона [44].

БА. Литий обладает свойствами, которые позволяют снизить эффект критических патологических изменений, происходящих при нейродегенерации. В настоящее время

считается, что ингибирование литием GSK-3 β является одним из наиболее важных механизмов противодействия нейродегенеративным процессам при БА [45]. Ингибирование литием GSK-3 β тормозит два основных процесса в патогенезе БА: литий уменьшает гиперфосфорилирование тау-белка [46, 47] и снижает избыточный синтез β -амилоида [48, 49]. Кроме того, литий стимулирует пролиферацию клеток—предшественников нейронов в культурах клеток [50, 51], активирует дыхательную цепь митохондрий [52], снижает воспаление за счет снижения синтеза интерлейкина-1 бета (IL-1 β), фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) [53] и арахидоновой кислоты [54]. Перечисленные механизмы действия лития актуальны не только для лечения БА, но и других нейродегенеративных заболеваний [55].

Важно отметить, что воздействие глутаматного стресса на культуру нейронов является универсальной моделью и нейродегенерации, и ишемических повреждений. В ходе исследований в культуре клеток зернистых нейронов были подтверждены нейротрофические эффекты лития. При этом литий (в составе препарата литий- α) потенцировал эффект церебролизина, известного нейротрофического средства, содержащего биологически активные фрагменты ростовых факторов нервной ткани. Установлено существование несомненного синергизма между литием и активными нейропептидами церебролизина. Фармакокинетически данный синергизм заключается в ускоренном накоплении лития в тканях головного мозга под воздействием нейропептидов в составе церебролизина. Существование фармакодинамического синергизма между литием и нейропептидами церебролизина следует из обнаруженного потенцирования нейропротективных эффектов церебролизина под воздействием ионов лития [43].

БГ является наследственным генетически-обусловленным нейродегенеративным заболеванием и вызывается умножением кодона CAG в гене *IT-15*, приводящим, в конечном итоге, к селективной гибели нейронов в стриатуме и коре [56]. В патофизиологии БГ ведущая роль, по видимому, принадлежит гиперактивации NMDA-рецепторов [57], поэтому литий, предотвращающий глутаматную эксайтотоксичность, может использоваться в терапии данной патологии.

В исследовании V. Senatorov и соавт. [58] оценивали способность лития уменьшать дегенерацию и стимулировать пролиферацию клеток в модели БГ на крысах (введение хинолиновой кислоты в полосатое тело). Хлорид лития (0,5—30 ммоль/л) вводили подкожно за 24 ч до и через 1 ч после введения хинолиновой кислоты. В течение 7 дней терапии литий значительно уменьшал число погибших нейронов в полосатом теле, повышая уровни антиапоптотического белка Bcl-2. Окраска бромдезоксисуридином (маркер синтеза ДНК) клеток полосатого тела, подверженных воздействию лития, показала присутствие достоверно большего числа пролиферирующих клеток именно в местах поражения нейронов хинолиновой кислотой.

БАС. Нейропротективные свойства лития также могут быть важны в терапии БАС — прогрессирующего нейродегенеративного заболевания, обусловленного избирательным поражением двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и двигательных ядер ствола мозга, а также корковых (центральных) мотонейронов и боковых

столбов спинного мозга [59]. Способность лития вызывать прорастание пирамидальных нейронов в кортико-спинальный тракт после механической травмы указывает на возможность использования препаратов лития в терапии БАС [60]. Синаптогенез и нейротрофический ответ, индуцируемый литием в первичной культуре нейронов вентральной поверхности спинного мозга за счет ингибирования GSK-3 [61], могут иметь значение для замедления прогрессирования БАС [62]. Доклинические исследования показали значительное улучшение моторной функции в животных моделях БАС при лечении литием [63]. В серии экспериментов, проведенных в работе [64], важным механизмом нейропротективного эффекта лития являлась стимуляция процессов аутофагии.

Болезнь Канавана является редкой формой врожденной лейкодистрофии, характеризующейся аномальным накоплением N-ацетиласпартата (NAA) в белом веществе головного мозга. В настоящее время эффективного лечения данного заболевания не выработано; повсеместно используется симптоматическая терапия. В клиническом наблюдении M. Solsona и соавт. [65] описано лечение 3-месячной девочки с болезнью Канавана. Проводилась терапия цитратом лития (45 мг/кг/сут) в течение 1 года; осуществлялся периодический контроль активности щитовидной железы, показателей печеночных ферментов, а также уровня лития в крови. В ходе терапии не было отмечено нежелательных побочных эффектов. Через 1 год после начала лечения уровни NAA сократились примерно на 20% в головном мозге, а в моче — на 80%. В клинической картине было отмечено улучшение внимания и визуального слежения, хотя сохранялась спастическая диплегия.

Учитывая отсутствие побочных эффектов терапии литием и ограниченные варианты лечения болезни Канавана, цитрат лития может являться целевым средством для торможения прогрессирования заболевания и улучшения качества жизни пациентов. В группе из 6 детей с клиническим, лабораторным и генетическим подтверждением диагноза болезни Канавана пациенты прошли курс лечения литием (45 мг/кг/сут) в течение 2 мес. Контроль за состоянием пациентов включил тестирование двигательных функций, МРТ, МР-спектроскопию, а также анализ крови. По результатам опроса родителей у детей отмечалось улучшение внимания и социальной адаптации. МР-спектроскопия зафиксировала снижение концентрации NAA в базальных ганглиях, а при МРТ-исследовании было установлено умеренное улучшение миелинизации в белом веществе лобных долей головного мозга [66].

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга. Наиболее часто используемой моделью РС является экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ), индуцированный у млекопитающих путем системного введения миелина олигодендроцитов (MOG гликопротеина). Ингибирование GSK-3 является потенциальной терапевтической мишенью и для лечения РС [67]. Лечение литием в терапевтических дозах не только устраняет начало ЭАЭ, но и значительно уменьшает демиелинизацию, активацию микроглии и инфильтрацию лейкоцитов в спинном мозге. Эти результаты открывают перспективы использования лития при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, таких как РС [68].

Другие направления использования лития в медицине

Травма спинного мозга. На модели крыс с повреждением спинного мозга, вызванным односторонней гемисекцией, при комбинированном лечении препаратами лития с хондроитиназой был достигнут синергичный эффект. Отмечены увеличение регенерации аксонов в руброспинальном тракте и улучшение движения передних конечностей [69]. Данный эффект терапии осуществлялся за счет увеличения секреции BDNF [70], который усиливает клеточное деление и дифференцировку клеток-предшественников нейронов, наряду с уменьшением активации микроглии и макрофагов [71]. Длительное применение препаратов лития подавляет активность GSK-3 вокруг пораженных участков спинного мозга крыс и способствует росту аксонов при травме спинного мозга [72, 73].

Прионные заболевания. Трансмиссивные губчатые энцефалопатии, также известные как прионные заболевания, являются группой летальных нейродегенеративных расстройств. Болезнь Крейтцфельда—Якоба является наиболее распространенным прионным заболеванием человека. Результаты некоторых исследований показывают, что нарушение регуляции серотонина, скорее всего ассоциируется с высокой частотой нервно-психических расстройств при прионных заболеваниях. Кроме того, цитотоксичность прионов может быть блокирована антагонистами рецепторов NMDA [74]. Литий существенно снижает количество патологического прионного белка в прион-инфицированных нейронах путем индукции аутофагии [75]. Комбинирование лития с рапамицином дает аддитивный эффект по сравнению с монотерапией тем или иным препаратом по отдельности [76].

Синдром Дауна (СД) — одна из наиболее распространенных хромосомных болезней, которая встречается у новорожденных со средней частотой 1:700. В основе заболевания лежит трисомия по 21-й паре хромосом, приводящая к умственной отсталости, характерному внешнему виду пациента и другим порокам развития. Появляются данные, свидетельствующие о том, что снижение нейрогенеза является основным фактором, определяющим умственную отсталость при СД. Литий улучшает нейрогенез в субвентрикулярной зоне мышей с моделью СД [77]. Также литий оказывает положительный эффект при поздней дискинезии, вызванной длительным применением нейролептиков при СД [78].

Применение лития при химиотерапии. Проведены экспериментальные исследования по профилактике периферической нейропатии у мышей, вызванной химиотерапией паклитакселом. Индуцированная паклитакселом нейропатия является очень тяжелым осложнением терапии, приводящим к досрочному прекращению лечения. Сов-

местное введение мышам лития и паклитаксела позволяет увеличить дозу последнего, повышает выживаемость на 60%, предупреждает нарушения сердечной деятельности, а также не снижает противоопухолевые свойства препарата [79]. У крыс, получавших винкристин, введение лития в дозировках 20 и 40 мг/кг сокращало уровень смертности, а также предотвращало прогрессирование полинейропатии [80].

Кератит. В работе К. Chen и соавт. [81] исследовали действие хлорида лития при кератите, вызванном синегнойной палочкой. Мышам вводили субконъюнктивально хлорид лития, в контрольной группе вводился хлорид натрия. Лечение уменьшало тяжесть заболевания роговицы, снижало воспалительную реакцию и бактериальную нагрузку. Литий увеличивал уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10, вызывал снижение провоспалительного фактора некроза опухоли α . Под воздействием лития повышались уровни противовоспалительных и снижалась продукция провоспалительных цитокинов.

В заключение следует отметить, что в настоящее время накоплен массив экспериментальных данных, указывающий на нейропротективные и нейротрофические эффекты лития при различных заболеваниях. Одним из центральных механизмов действия лития является ингибирование сигнального белка-фермента GSK-3 β , что препятствует гибели нейронов при ишемии и нейродегенерации. Другим важным молекулярным механизмом действия лития является модуляция метаболизма фосфоинозитолов, что оптимизирует активность лизосом и стимулирует аутофагию (т.е. процессы «уборки» клетки от поврежденных белков). Данный механизм действия лития может быть использован в лечении ряда нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся отложением дисфункциональных белков (β -амилоид, прионы и др.). В результате действия препаратов лития в эксперименте не только тормозятся процессы нейродегенерации, но и происходят повышение нейрогенеза, улучшение поведенческих реакций и когнитивных функций. Разработанные и апробированные в России препараты литий- α и литий- δ^1 показали высокий нейротрофический и нейропротективный потенциал на нейронах в культуре (модель глутаматного стресса), преимущественное накопление лития в области фронтальной коры, а также повышение выживаемости и улучшение неврологического статуса у крыс на моделях глобальной ишемии и нейродегенерации.

¹Gromova O.A., Torshin I.Ju., Nikonov A.A., Gogoleva I.V. Lithium-containing agent for the prevention and treatment of cerebrovascular diseases and a method of using the tool. RF patent. №2367427, 2008.

ЛИТЕРАТУРА

- Goodwin FK. Rationale for using lithium in combination with other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(suppl 5):18-24.
- Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs*. 2006;20:29-42. doi: 10.2165/00023210-200620010-00003.
- Tondo L, Baldessarini RJ. Long-term lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2009;18:179-183.
- Avcyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. *Mikrojelementozы cheloveka*. M.: Medicina; 1991. (In Russ.).
- Jagodin BA. *Kol'co zhizni: Agrohimicheskij vestnik*. 1998;3:10-13. (In Russ.).
- Gildengers AG, Butters MA, Aizenstein HJ, Marron MM, Emanuel J, Anderson SJ, Weissfeld LA, Becker JT, Lopez OL, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd. Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014. doi: 10.1111/bdi.12260.

7. Gogoleva IV. *The influence of organic salts of lithium, magnesium and selenium in elemental homeostasis of the brain on the background of experimental chronic bilateral occlusion of common carotid arteries.* [dissertation]. M. 2009.
8. Zangieva ZK, Torshin IJu, Gromova OA. Soderzhanie mikrojelementov v nervnoj tkani i ishemicheskij insul't. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;113:3:30-36. (In Russ.).
9. Coghlan MP, Culbert AA, Cross DA, Corcoran SL, Yates JW, Pearce NJ, Rausch OL, Murphy GJ, Carter PS, Roxbee Cox L, Mills D, Brown MJ, Haigh D, Ward RW, Smith DG, Murray KJ, Reith AD, Holder JC. Selective small molecule inhibitors of glycogen synthase kinase-3 modulate glycogen metabolism and gene transcription. *Chem Biol.* 2000;7(10):793-803.
doi: 10.1016/s1074-5521(00)00025-9.
10. Hoeflich KP, Luo J, Rubie EA, Tsao MS, Jin O, Woodgett JR. Requirement for glycogen synthase kinase-3 β in cell survival and NF- κ B activation. *Nature.* 2000;406(6791):86-90.
11. Doble BW, Woodgett JR. GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase. *J Cell Sci.* 2003;116(7):1175-1186.
doi: 10.1242/jcs.00384
12. Grimes CA, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3 β in cellular signaling. *Prog Neurobiol.* 2001;65(4):391-426.
doi: 10.1016/s0301-0082(01)00011-9.
13. Kaidanovich O, Eldar-Finkelman H. The role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Expert Opin Ther Targets.* 2002;6(5):555-561.
doi: 10.1517/14728222.6.5.555.
14. Inestrosa NC, Varela-Nallar L. Wnt signaling in the nervous system and in Alzheimer's disease. *J Mol Cell Biol.* 2014;6(1):64-74.
doi: 10.1093/jmcb/mjt051.
15. Mendes CT, Mury FB, De Sa ME et al. Lithium reduces Gsk3 β mRNA levels: implications for Alzheimer's Disease. *J Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259(1):16-22.
doi: 10.1007/s00406-008-0828-5.
16. Aubry JM, Schwald M, Ballmann E, Karege F. Early effects of mood stabilizers on the Akt/GSK-3 β signaling pathway and on cell survival and proliferation. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;205(3):419-429.
doi: 10.1007/s00213-009-1551-2.
17. Beurel E, Grieco SF, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): Regulation, actions, and diseases. *Pharmacol Ther.* 2014.
doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.016.
18. Huang J, Klionsky DJ. Autophagy and human disease. *Cell Cycle.* 2007;6(15):1837-1849.
doi: 10.4161/cc.6.15.4511.
19. Hallcher LM, Sherman WR. The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J Biol Chem.* 1980;255:10896-10901.
20. Ragan CI, Watling KJ, Gee NS, Aspley S, Jackson RG, Reid GG, Baker R, Billington DC, Barnaby RJ, Leeson PD. The dephosphorylation of inositol 1,4-bisphosphate to inositol in liver and brain involves two distinct Li⁺-sensitive enzymes and proceeds via inositol 4-phosphate. *Biochem J.* 1988;249:143-148.
doi: 10.1042/bj2490143.
21. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell.* 1989;59:411-419.
doi: 10.1016/0092-8674(89)90026-3.
22. Hashimoto R, Hough C, Nakazawa T, Yamamoto T, Chuang DM. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J Neurochem.* 2002;80(4):589-597.
doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00728.x.
23. Ma J, Zhang GY. Lithium reduced N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fyn mediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci Lett.* 2003;348(3):185-189.
doi: 10.1016/s0304-3940(03)00784-5.
24. Maiuri MC, Ciriello A, Tasdemir E, Vicencio JM, Tajeddine N, Hickman JA, Geneste O, Kroemer G. BH3-only proteins and BH3 mimetics induce autophagy by competitively disrupting the interaction between Beclin 1 and Bcl-2/Bcl-X(L). *Autophagy.* 2007;3(4):374-376.
doi: 10.4161/auto.4237.
25. Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *J Biol Chem.* 1999;274(10):6039-6042.
doi: 10.1074/jbc.274.10.6039.
26. Hiroi T, Wei H, Hough C, Leeds P, Chuang DM. Protracted lithium treatment protects against the ER stress elicited by thapsigargin in rat PC12 cells: roles of intracellular calcium, GRP78 and Bcl-2. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(2):102-111.
doi: 10.1038/sj.tpj.6500296.
27. Zhou R, Yuan P, Wang Y, Hunsberger JG, Elkahoul A, Wei Y, Damschroder-Williams P, Du J, Chen G, Manji HK. Evidence for selective microRNAs and their effectors as common long-term targets for the actions of mood stabilizers. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(6):1395-1405.
28. Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, Martins MR, Valvassori SS, Reus GZ, Quevedo J, Kapczinski F. Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sci.* 2006;79(3):281-286.
doi: 10.1016/j.lfs.2006.01.002.
29. Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology.* 2001;158(1):100-106.
doi: 10.1007/s002130100871.
30. Rantamaki T, Knuutila JE, Hokkanen ME, Castren E. The effects of acute and long-term lithium treatments on trkB neurotrophin receptor activation in the mouse hippocampus and anterior cingulate cortex. *Neuropharmacology.* 2006;50(4):421-417.
doi: 10.1016/j.neuropharm.2005.10.001.
31. Manji HK, Chen G. Pkc, map kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry.* 2002;7(suppl 1):46-56.
doi: 10.1038/sj.mp.4001018.
32. Chen G, Huang LD, Zeng WZ, Manji HK. Mood stabilizers regulate cytoprotective and mRNA-binding proteins in the brain: long-term effects on cell survival and transcript stability. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001;4:47-64.
doi: 10.1017/s146114570100222x.
33. Dwivedi T, Zhang H. Lithium-induced neuroprotection is associated with epigenetic modification of specific BDNF gene promoter and altered expression of apoptotic-regulatory proteins. *Front Neurosci.* 2015;8:457.
doi: 10.3389/fnins.2014.00457.
34. Guo S, Arai K, Stins MF, Chuang DM, Lo EH. Lithium upregulates vascular endothelial growth factor in brain endothelial cells and astrocytes. *Stroke.* 2009;40(2):652-655.
doi: 10.1161/strokeaha.108.524504.
35. Bian Q, Shi T, Chuang DM et al. Lithium reduces ischemia-induced hippocampal CA1 damage and behavioral deficits in gerbils. *J Brain Res.* 2007;1184:270-276.
doi: 10.1016/j.brainres.2007.09.054.
36. Xu J, Culman J, Blume A et al. Chronic treatment with a low dose of lithium protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. *Stroke.* 2003;34(5):1287-1292.
doi: 10.1161/01.str.0000066308.25088.64.
37. Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *J Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(15):8745-8750.
doi: 10.1073/pnas.96.15.8745.
38. Roh MS, Eom TY, Zmijewska AA et al. Hypoxia activates glycogen synthase kinase-3 in mouse brain in vivo: protection by mood stabilizers and imipramine. *J Biol Psychiatry.* 2005;57(3):278-286.
doi: 10.1016/j.biopsych.2004.10.039.
39. Nonaka S, Chuang DM. Neuroprotective effects of chronic lithium on focal cerebral ischemia in rats. *J Neuroreport.* 1998;9(9):2081-2084.
doi: 10.1097/00001756-199806220-00031.

40. Xu J, Culman J, Blume A et al. Chronic treatment with a low dose of lithium protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. *Stroke*. 2003;34(5):1287-1292.
doi: 10.1161/01.str.0000066308.25088.64.
41. Kim YR, Van Meer MP, Tejima E et al. Functional MRI of delayed chronic lithium treatment in rat focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2008;39(2):439-447.
doi: 10.1161/strokeaha.107.492215.
42. Xie C, Zhou K, Wang X, Blomgren K, Zhu C. Therapeutic benefits of delayed lithium administration in the neonatal rat after cerebral hypoxia-ischemia. *PLoS One*. 2014;11(9):0107192.
doi: 10.1371/journal.pone.0107192.
43. Gromova OA, Torshin IJu, Gogoleva IV, Pronin AV, Stel'mashuk EV, Genrihs EE, Demidov VI, Volkov AJu, Haspekov LG, Aleksandrova OP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic synergy between neuropeptides and lithium in the implementation of the neurotrophic and neuroprotective effects of Cerebrolysin. *Journal neurology and psychiatry im. S.S. Korsakova*. 2015;115:3.
44. Forlenza OV, De-Paula VJ, Diniz BS. Neuroprotective Effects of Lithium: Implications for the Treatment of Alzheimer's Disease and Related Neurodegenerative Disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2014.
doi: 10.1021/cn5000309.
45. Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Zhang L, Manji HK, Chen G. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *J Neurosci*. 2003;23:7311-7316.
46. Angelucci F, Aloe L, Jimenez-Vasquez P, Mathe AA. Lithium treatment alters brain concentrations of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor in a rat model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003;6:225-231.
doi: 10.1017/s1461145703003468.
47. Fu ZQ, Yang Y, Song J, Jiang Q, Lin ZC, Wang Q, Tian, Q. LiCl attenuates thapsigargin-induced tau hyperphosphorylation by inhibiting GSK-3 β in vivo and in vitro. *J Alzheimer's Dis*. 2010;21(4):1107-1117.
48. Esselmann H, Maler JM, Kunz N, Otto M, Paul S, Lewczuk P, Ruther E, Kornhuber J, Wiltfang, J. Lithium decreases secretion of A β 1-42 and C-truncated species A β 1-37/38/39/40 in chicken telencephalic cultures but specifically increases intracellular A β 1-38. *Neurodegener Dis*. 2004;1(4-5):236-241.
doi: 10.1159/000080992.
49. Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, Klein PS. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid- β peptides. *Nature*. 2003;423(6938):435-439.
doi: 10.1038/nature01640.
50. Hashimoto R, Senatorov V, Kanai H, Leeds P, Chuang DM. Lithium stimulates progenitor proliferation in cultured brain neurons. *Neuroscience*. 2003;117(1):55-61.
doi: 10.1016/s0306-4522(02)00577-8.
51. Kim JS, Chang MY, Yu IT, Kim JH, Lee SH, Lee YS, Son H. Lithium selectively increases neuronal differentiation of hippocampal neural progenitor cells both in vitro and in vivo. *J Neurochem*. 2004;89(2):324-336.
doi: 10.1046/j.1471-4159.2004.02329.x.
52. Ngok-Ngam P, Watcharasi P, Thiantanawat A, Satayavivad J. Pharmacological inhibition of GSK3 attenuates DNA damage-induced apoptosis via reduction of p53 mitochondrial translocation and Bax oligomerization in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Cell Mol Biol Lett*. 2013;18(1):58-74.
doi: 10.2478/s11658-012-0039-y.
53. Nahman S, Belmaker RH, Azab AN. Effects of lithium on lipopolysaccharide-induced inflammation in rat primary glia cells. *Innate Immun*. 2012;18(3):447-458.
doi: 10.1177/1753425911421512.
54. Basselin M, Villacreses NE, Lee HJ, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium administration attenuates up-regulated brain arachidonic acid metabolism in a rat model of neuroinflammation. *J Neurochem*. 2007;102(3):761-772.
doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04593.x.
55. Schwartz M, Kipnis J, Rivest S, Prat A. How do immune cells support and shape the brain in health, disease, and aging? *J Neurosci*. 2013;33(45):17587-17596.
doi: 10.1523/jneurosci.3241-13.2013.
56. Hickey MA, Chesselet MF. Apoptosis in Huntington's disease. *J Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(2):255-265.
57. Taylor-Robinson SD, Weeks RA, Bryant DJ et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in Huntington's disease: evidence in favour of the glutamate excitotoxic theory. *J Mov Disord*. 1996;11(2):167-173.
doi: 10.1002/mds.870110209.
58. Senatorov VV, Ren M, Kanai H, Wei H, Chuang DM. Short-term lithium treatment promotes neuronal survival and proliferation in rat striatum infused with quinolinic acid, an excitotoxic model of Huntington's disease. *J Molecular Psychiatry*. 2004;9(4):371-385.
doi: 10.1038/sj.mp.4001463.
59. Gordon PH. Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2011;25(1):1-15.
doi: 10.2165/11586000-000000000-00000.
60. Dill J, Wang H, Zhou F, Li S. Inactivation of glycogen synthase kinase 3 promotes axonal growth and recovery in the CNS. *J Neurosci*. 2008;28:8914-8928.
doi: 10.1523/jneurosci.1178-08.2008.
61. Strong MJ. The syndromes of frontotemporal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Scler*. 2008;9:323-338.
doi: 10.1080/17482960802372371.
62. Busceti CL, Biagioni F, Rizzo B, Battaglia G, Storto M, Cinque C, Molinaro G, Gradini R, Caricasole A, Canudas AM, Bruno V, Nicoletti F, Fornai F. Enhanced tau phosphorylation in the hippocampus of mice treated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine. *J Neurosci*. 2008;28:3234-3245.
doi: 10.1523/jneurosci.0159-08.2008.
63. Feng HL, Leng Y, Ma CH, Zhang J, Ren M, Chuang DM. Combined lithium and valproate treatment delays disease onset, reduces neurological deficits and prolongs survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *Neuroscience*. 2008;155(3):567-572.
doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.040.
64. Fornai F, Longone P, Cafaro L, Kastsiuchenka O, Ferrucci M, Manca ML. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(6):2052-2057.
doi: 10.1073/pnas.0708022105.
65. Solsona MD, Fernández LL, Boquet EM, Andrés JL. Lithium citrate as treatment of Canavan disease. *Clin Neuropsychopharmacol*. 2012;35(3):150-151.
doi: 10.1097/wnf.0b013e3182515c9d.
66. Assadi M, Janson C, Wang DJ, Goldfarb O, Suri N, Bilaniuk L, Leone P. Lithium citrate reduces excessive intra-cerebral N-acetyl aspartate in Canavan disease. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(4):354-359.
doi: 10.1016/j.ejpn.2009.11.006.
67. Beurel E, Michalek SM, Jope RS. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3). *Trends Immunol*. 2010;31(1):24-31.
doi: 10.1016/j.it.2009.09.007.
68. De Sarno P, Axtell RC, Raman C et al. Lithium prevents and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2008;181(1):338-345.
doi: 10.4049/jimmunol.181.1.338.
69. Yick LW, So KF, Cheung PT, Wu WT. Lithium chloride reinforces the regeneration-promoting effect of chondroitinase ABC on rubrospinal neurons after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2004;21:932-943.
doi: 10.1089/neu.2004.21.932.
70. Su H, Zhang W, Guo J, Guo A, Yuan Q, Wu W. Lithium enhances the neuronal differentiation of neural progenitor cells in vitro and after transplantation into the avulsed ventral horn of adult rats through the secretion of brain-derived neurotrophic factor. *J Neurochem*. 2009;108:1385-1398.
doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.05902.x.
71. Su H, Chu TH, Wu W. Lithium enhances proliferation and neuronal differentiation of neural progenitor cells in vitro and after transplantation into the adult rat spinal cord. *Exp Neurol*. 2007;206:296-307.
doi: 10.1016/j.expneurol.2007.05.018.

72. Dill J, Wang H, Zhou F, Li S. Inactivation of glycogen synthase kinase 3 promotes axonal growth and recovery in the CNS. *J Neurosci*. 2008;28:8914-8928.
doi: 10.1523/jneurosci.1178-08.2008.
73. Leeds PR, Yu F, Wang Z, Chiu CT, Zhang Y, Leng Y, Linares GR, Chuang DM. A New Avenue for Lithium: Intervention in Traumatic Brain Injury. *ACS Chem Neurosci*. 2014.
doi: 10.1021/cn500040g.
74. Appleby BS. Psychotropic medications and the treatment of human prion diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009;8:353-362.
doi: 10.2174/187152709789541961.
75. Heiseke A, Aguib Y, Riemer C, Baier M, Schatzl HM. Lithium induces clearance of protease resistant prion protein in prion-infected cells by induction of autophagy. *J Neurochem*. 2009;109:25-34.
doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.05906.x.
76. Heiseke A, Aguib Y, Riemer C, Baier M, Schatzl HM. Lithium induces clearance of protease resistant prion protein in prion-infected cells by induction of autophagy. *J Neurochem*. 2009;109:25-34.
doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.05906.x.
77. Bianchi P, Ciani E, Contestabile A, Guidi S, Bartesaghi R. Lithium restores neurogenesis in the subventricular zone of the Ts65Dn Mouse, a model for Down syndrome. *Brain Pathol*. 2009;20:106-118.
doi: 10.1111/j.1750-3639.2008.00246.x.
78. van Harten PN, Hoek HW, Matroos GE, van OJ. Evidence that lithium protects against tardive dyskinesia: the Curacao Extrapyramidal syndromes study VI. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18:152-155.
doi: 10.1016/j.euroneuro.2007.07.004.
79. Mo M, Erdelyi I, Szigeti-Buck K, Benbow JH, Ehrlich BE. Prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy by lithium pretreatment. *FASEB J*. 2012;26(11):4696-4709.
doi: 10.1096/fj.12-214643.
80. Alimoradi H, Pourmohammadi N, Mehr SE, Hassanzadeh G, Hadian MR, Sharifzadeh M, Bakhtiarian A, Dehpour AR. Effects of lithium on peripheral neuropathy induced by vincristine in rats. *Acta Med Iran*. 2012;50(6):373-379.
81. Chen K, Wu Y, Zhu M, Deng Q, Nie X, Li M, Wu M, Huang X. Lithium chloride promotes host resistance against *Pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Mol Vis*. 2013;19:1502-1514.