

П. К. Влияние минеральной воды источника сока, двигательную и эвакуаторную В сб.: Вопросы курортологии, физиотера-

Есипенко Б. Е., Щербаков В. Г., клинко-физиологическое изучение функцией воды «Нафтуса». — В сб.: Материалы и функции почек, Черновцы, 1974, 164. логических больных на курорте Труска- портное лечение больных мочекаменной

Надійшла до редакції  
11.IV 1976 р.

G. Natsik

TER «NAFTUSJA»  
MOOTH MUSCLES

tractions of portal vein isolated section  
tory effect of mineral water «Naftusja»  
tal motor activity in the portal vein  
of mineral water added to Krebs solu-

УДК 612.015.21:546.34—087.4:543.42

С. Д. Расін, Н. М. Сологуб

### ВМІСТ ЛІТІУ В РІЗНИХ МОЗКОВИХ СТРУКТУРАХ І ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ У СОБАК ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ ТА БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ В ОРГАНІЗМ

Солі літію почали застосовувати з лікувальною метою у першій половині минулого сторіччя, коли вперше була виявлена їх здатність розчиняти сечові камні [1, 2, 37]. Проте тільки понад через сторіччя солі літію стали широко застосовувати в психіатричній клініці при лікуванні деяких психічних захворювань. На думку Скау [46], лікування літієм найбільш ефективне, якщо в клінічній картині превалюють афективні порушення. Найбільший ефект досягнуто при лікуванні маніакальних та гіпоманіакальних станів і попередженні рецидивів маніакальних та депресивних фаз маніакально-депресивного психозу [1, 2, 8, 9, 11, 13—15, 18, 19, 21, 22, 29, 39, 40].

У нашому відділі разом з кафедрою психіатрії КІУЛ багато років застосовуються солі літію з лікувальною і профілактичною метою при маніакально-депресивному психозі. При цьому одержані досить переконливі результати [23, 24].

З кожним роком збільшується кількість праць по застосуванню солей літію в психіатрії, хоч механізм лікувальної дії препарату при психічних захворюваннях досі не з'ясований.

Ми вивчали розподіл літію в організмі при його введенні, щоб пролити деяке світло на механізм терапевтичної і профілактичної дії препарату.

В літературі є дані про вміст літію в органах і тканинах інтактного організму — тварин (кроликів, щурів і мишей) та людей, що загинули від нещасних випадків [7, 25, 26]. Нагромадження літію в органах і тканинах при його введенні досліджене тільки в експерименті на тваринах. Встановлено, що в інтактному організмі літій у різних за функцією та морфологічною будовою органах міститься в неоднакових концентраціях. Так, у людей і кроликів літій переважно концентрується в мозку. Значно менше літію міститься в нирках і печінці та зовсім мало — у м'язах. У мишей найбільше літію виявлено в селезінці і нирках, а найменше — в мозку [10, 20, 31, 33, 35].

При введенні літію в організм мишей, щурів і кроликів він розподіляється нерівномірно в різних органах і тканинах, незалежно від способу введення, дози і аніона препарату. Найбільша концентрація літію при одноразовому його введенні спостерігається в крові, в тканинах і органах через 3—4 год. У мишей найбільше літію нагромаджується в нирках, найменше — у головному мозку (нирки > серце > селезінка > м'язи > печінка > головний мозок). Після 4 год починається елімінація літію з організму. Через 24 год визначається елективна затримка літію в головному мозку, переважно в гіпофізі і гіпоталамусі [6, 10, 20, 31—33, 35, 36, 41, 43]. В експерименті з багаторазовим введенням мишам 100 мг/кг літію протягом 22—23 днів автори не виявили тенденції до нагромадження препарату в організмі [7]. Було висловлене припу-



щення, що при цьому здійснюється мобілізація захисних властивостей організму, спрямована на посилене виділення літію з організму. Дещо інші результати були одержані в експерименті на собаках, які одержували літій на фоні безсоллової дієти. У цих дослідках автори виявили рівномірне нагромадження літію в органах і тканинах. Проте вміст літію в окремих мозкових структурах не визначали [44].

В деяких дослідках зіставляли концентрацію літію в сироватці крові з вмістом його в органах і тканинах. Як правило, в усіх експериментах спостерігалась пряма залежність між підвищенням концентрації літію в крові та в органах і тканинах. Це спостереження має значення при тривалому (протягом років) прийомі літію як лікувального і профілактичного заходу, оскільки дає можливість контролювати по крові вміст літію в організмі в цілому. Встановлено, що успіх лікування при маніакально-депресивному психозі залежить від оптимальної концентрації літію в сироватці крові хворих, яка коливається в межах 0,6—1,0 мекв/л. Останнім часом з'явилися праці, автори яких домоглися позитивного терапевтичного ефекту при значно менших концентраціях літію в сироватці крові, а саме 0,27 мекв/л [16, 38, 39, 42, 45—47]. Що ж до ускладнень при тривалому прийомі літію, то вони могли виникнути як при оптимальних, так і при малих кількостях літію [9, 15, 38].

При проведенні наших досліджень ми намагалися наблизити експерименти на собаках до умов застосування літію при лікуванні хворих з афективними психозами. Тому основну увагу було приділено хронічному експерименту з тривалим введенням солей літію собакам через рот. Частина експериментів проведена з одноразовим і багаторазовим внутрішнім введенням хлористого літію.

Вміст літію у собак визначали в таких мозкових структурах: корі головного мозку (лобній, тім'яній, скроневій, потиличній), мигдалині, гіпоталамусі, гіпокампі, хвостатому ядрі. З внутрішніх органів досліджували нирки, надниркові залози, печінку, селезінку, серце, легені, підшлункову залозу.

#### Методика досліджень

Вміст літію в органах і тканинах визначали методом полум'яної фотометрії з повним озолуванням тканин за методом Сапоцинської і Шуби [34]. Концентрацію літію в сироватці крові визначали за методом Амдісена в модифікації Рум'янцевой та ін. [30, 32]. Використаний фотометр «Цейс» із застосуванням інтерференційного світлофільтра (максимум поглинання при 571 мкм). Для озолування 100 мг тканини брали 1 мл концентрованої азотної кислоти. Тканину розчинювали в колбах Кельдаля на гарячій піщаній бані протягом кількох хвилин. Після розчинення тканини до неї доливали 9 мл бідистильованої води, після чого розчин фільтрували. В фільтраті визначали вміст літію в мг%.

Сироватку одержували з 5 мл крові, взятої з вени передньої або задньої лапи собаки, центрифугуванням протягом 15 хв при 2000 об/хв. Білки сироватки осаджували, додаючи до 2 мл сироватки 4 мл 7% розчину трихлороцтової кислоти, перемішували і центрифугували.

Для калібрування шкали гальванометра готували стандартні розчини досліджуваних елементів. Ці розчини для визначення кількості літію в органах і тканинах містили 0,001; 0,003; 0,005; 0,01; 0,03; 0,05 мг% літію, для визначення в сироватці крові — 0,1; 0,2; 0,33; 0,5; 0,66 мекв/л літію.

Досліди проведені на 9 контрольних і 26 піддослідних собаках, яким вводили вуглекислий літій через рот (13 собак) і хлористий літій внутрішньо (11 собак). Двом собакам вводили по черзі літій через рот і внутрішньо. Вуглекислий літій собаки одержували протягом 3—120 днів з розрахунку 100 мг/кг один раз на добу. Внутрішньо літій вводили у тих же дозах у такий самий строк. При багаторазовому внутрішньому введенні хлористого літію сироватку крові досліджували на вміст літію у двох собак на першу добу через 3, 6, 24 год, а потім у семи собак щодня по одному дослідженню до введення чергової порції літію. У деяких собак кров брали один раз у два-три дні.

В усіх випадках у парних сироватках одержували паралельні результати. Цифрові дані подані статистично.

Результати

Як видно з табл. 1, при введенні літію через рот стає різке збільшення його вмісту в сироватці крові (хронічного рівня) у перші 3 години після введення літію найбільша кількість літію — в мигдалині. З коркості літій падає на тім'яну частку. Значно збільшується вміст літію в надниркових залозах.

Вміст літію в сироватці крові

| Об'єкт дослідження | Контроль (М ± m)<br>Вміст літію в мг % (в сироватці в мекв/л) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------|
| Сироватка крові    | 0,194 ± 0,022                                                 |
| Мигдалина          | 2,0 ± 0,12                                                    |
| Гіпоталамус        | 1,83 ± 0,2                                                    |
| Гіпокамп           | 1,83 ± 0,1                                                    |
| Хвостате ядро      | 1,92 ± 0,17                                                   |
| Кора лобна         | 1,93 ± 0,1                                                    |
| Кора тім'яна       | 1,62 ± 0,15                                                   |
| Кора скронева      | 2,02 ± 0,1                                                    |
| Кора потилична     | 2,15 ± 0,12                                                   |
| Нирки              | 3,12 ± 0,19                                                   |
| Надниркові залози  | 1,38 ± 0,08                                                   |
| Печінка            | 1,32 ± 0,14                                                   |
| Селезінка          | 2,0 ± 0,3                                                     |
| Серце              | 1,51 ± 0,1                                                    |
| Легені             | 2,42 ± 0,1                                                    |
| Підшлункова залоза | 2,04 ± 0,1                                                    |

\* — різниця щодо контролю.

В наступні 3 год крові (на 123%), хоч і в тканинах триває да. З підкоркових структур кампі і гіпоталамусі, шився в порівнянні з триває інтенсивне на частці. Тривало нагрово печінці. Значно зниз.

Через 24 год конлась до 234% щодо р інтенсивне зниження.



ізація захисних властивостей  
ення літію з організму. Дещо  
менти на собаках, які одержу-  
чих дослідках автори виявили  
х і тканинах. Проте вміст лі-  
начали [44].

рацію літію в сироватці крові  
равило, в усіх експериментах  
вищенням концентрації літію  
тереження має значення при  
як лікувального і профілак-  
контролювати по крові вміст  
до успіх лікування при мані-  
д оптимальної концентрації  
тсь в межах 0,6—1,0 мекв/л.  
ких домоглися позитивного  
концентрація літію в сиро-  
2, 45—47]. Що ж до усклад-  
могли виникнути як при оп-  
[9, 15, 38].

амагалися наблизити експе-  
літію при лікуванні хворих  
загу було приділено хроніч-  
лей літію собакам через рот.  
зовим і багаторазовим вну-

мозкових структурах: корі  
й, потиличній), мигдалині,  
внутрішніх органів дослід-  
елезінку, серце, легені, під-

нь  
дом полум'яної фотометрії з пов-  
Шуби [34]. Концентрацію літію  
модифікації Рум'янцевої та ін.  
анням інтерференційного світло-  
олювання 100 мг тканини брали  
ували в колбах К'ельдаля на га-  
рзчинення тканини до неї доли-  
вували. В фільтраті визначали

передньої або задньої лапи со-  
в. Білки сироватки осаджували,  
роцтової кислоти, перемішували

стандартні розчини досліджу-  
тію в органах і тканинах місти-  
изначення в сироватці крові —

них собак, яким вводили вуг-  
внутрішню (11 собак). Двом  
нно. Вуглекислий літій собаки  
/кг один раз на добу. Внутрі-  
к. При багаторазовому внутрі-  
іджували на вміст літію у де-  
семи собак щодня по одному  
их собак кров брали один раз

В усіх випадках у парних структурах і органах літій визначали нарізно, в непар-  
них органах провадили паралельні дослід.

Цифрові дані піддані статистичному аналізу [4, 17].

### Результати досліджень

Як видно з табл. 1, при одноразовому введенні хлористого літію на-  
стає різке збільшення його вмісту в сироватці крові (на 570% щодо ви-  
хідного рівня) у перші 3 год дослід. З підкоркових структур до цього  
часу найбільша кількість літію виявлена в хвостатому ядрі і наймен-  
ша — в мигдалині. З коркових утворень максимум нагромадження при-  
падає на тім'яну частку. З внутрішніх органів найбільше літію виявле-  
но в надниркових залозах і серці.

Таблиця 1

Вміст літію в сироватці крові, тканинах і органах собак

| Об'єкт<br>дослідження  | Контроль ( $M \pm m$ )<br>Вміст літію<br>в мг % (в сиро-<br>ватці в мекв/л) | Підвищення концентрації літію, виражене в процентах щодо<br>контролю після внутрішньовиведень хлористого літію |                |                 |                                      |                                      |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                        |                                                                             | Одноразові                                                                                                     |                |                 | Багаторазові                         |                                      |
|                        |                                                                             | через<br>3 год                                                                                                 | через<br>6 год | через<br>24 год | через 3 год<br>після 12 вве-<br>день | через 24 год<br>після 6 вве-<br>день |
| Сироватка крові        | $0,194 \pm 0,022$                                                           | 570                                                                                                            | 123            | 234             | 193                                  | 650                                  |
| Мигдалина              | $2,0 \pm 0,12$                                                              | 25,5                                                                                                           | 60,0           | 53,5            | 65,0                                 | 47,0                                 |
| Гіпоталамус            | $1,83 \pm 0,2$                                                              | 42,0                                                                                                           | 80,0           | 53,0            | 69,5                                 | 59,0                                 |
| Гіпокамп               | $1,83 \pm 0,1$                                                              | 53,0                                                                                                           | 84,0           | 82,0            | 55,5                                 | 51,0                                 |
| Хвостате ядро          | $1,92 \pm 0,17$                                                             | 93,0                                                                                                           | 67,5           | 64,0            | 25,0                                 | 53,3                                 |
| Кора лобна             | $1,93 \pm 0,1$                                                              | 27,0                                                                                                           | 59,0           | 50,5            | 45,0                                 | 32,6                                 |
| Кора тім'яна           | $1,62 \pm 0,15$                                                             | 76,0                                                                                                           | 101,0          | 97,0            | 72,0                                 | 70,0                                 |
| Кора скронева          | $2,02 \pm 0,1$                                                              | 28,3                                                                                                           | 62,5           | 53,5            | 48,5                                 | 34,4                                 |
| Кора потилична         | $2,15 \pm 0,12$                                                             | 25,5                                                                                                           | 44,0           | 42,6            | 39,5                                 | 30,0                                 |
| Нирки                  | $3,12 \pm 0,19$                                                             | 91,0                                                                                                           | 123,0          | 18,6            | 50,5                                 | 0                                    |
| Надниркові за-<br>лози | $1,38 \pm 0,08$                                                             | 257,0                                                                                                          | 124,0          | 92,0*           | 9,0                                  | 15,9                                 |
| Печінка                | $1,32 \pm 0,14$                                                             | 120,0                                                                                                          | 188,0          | 111,0           | 32,6                                 | 25,6                                 |
| Селезінка              | $2,0 \pm 0,3$                                                               | 38,4                                                                                                           | 99,0           | 36,3*           | 100,0                                | 0                                    |
| Серце                  | $1,51 \pm 0,1$                                                              | 178,0                                                                                                          | 169,0          | 32,5            | 55,5                                 | 0                                    |
| Легені                 | $2,42 \pm 0,13$                                                             | 105,0                                                                                                          | 137,0          | 15,5*           | 68,0                                 | 27,0                                 |
| Підшлункова<br>залоза  | $2,04 \pm 0,16$                                                             | —                                                                                                              | 61,0           | 13,2            | 0                                    | 15,2                                 |

\* — різниця щодо контролю недостовірна ( $p > 0,05$ ), 0 — різниця статистично незначима.

В наступні 3 год концентрація літію різко знижується в сироватці  
крові (на 123%), хоч і перевищує вихідний рівень. Водночас в органах  
і тканинах триває дальше нагромадження літію та його перерозподіл.  
З підкоркових структур найбільше літію виявилось через 6 год в гіпо-  
кампі і гіпоталамусі, тоді як у хвостовому ядрі вміст літію значно змен-  
шився в порівнянні з попереднім результатом. У коркових структурах  
триває інтенсивне нагромадження літію, причому найбільше в тім'яній  
частці. Тривало нагромадження літію і у внутрішніх органах, особливо  
в печінці. Значно знизився вміст літію в надниркових залозах.

Через 24 год концентрація літію в сироватці крові знову підвищи-  
лась до 234% щодо рівня. В органах і тканинах до цього часу почалось  
інтенсивне зниження рівня літію, особливо у внутрішніх органах. З під-



коркових структур тільки в гіпокампі відзначений стабільний вміст літію, а з коркових — у тім'яній частці.

При багаторазових внутрішньовенних ін'єкціях солей літію максимальне нагромадження літію в сироватці крові відзначене через 24 год після останнього введення (650%). Водночас в органах і тканинах не тільки не виявлено дальшого нагромадження літію, а навпаки, відзначене чітке зниження його щодо рівня, зафіксованого через 24 год після одноразового внутрішньовенного введення.

Характерно, що в таких органах, як надниркові залози, нирки, серце і печінка, де літій після одноразового внутрішньовенного введення нагромаджувався в значних кількостях, після багаторазових внутрішньовенних введень препарат зовсім не виявлявся або визначався в невеликих кількостях.

У табл. 2 наведені результати дослідження концентрації літію в сироватці крові, тканинах і органах після багаторазових введень солей літію через рот і після змішаного (через рот і внутрішньовенно) введення.

Таблиця 2  
Вміст літію в сироватці крові, тканинах і органах собак

| Об'єкт дослідження | Контроль ( $M \pm m$ )<br>Вміст літію в мг % (сироватка в мекв/л) | Підвищення концентрації літію, виражене в процентах щодо контролю після введення через рот вуглекислої літію |                     |                      |                            |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------------|
|                    |                                                                   | протягом 3—5 днів                                                                                            | протягом 22—47 днів | протягом 57—120 днів | змішане введення 74—81 раз |
| Сироватка крові    | $0,149 \pm 0,022$                                                 | 415,0                                                                                                        | 66,2                | 790,0                | 255,0                      |
| Мигдалина          | $2,0 \pm 0,12$                                                    | 113,5                                                                                                        | 60,5                | 120,0                | 0                          |
| Гіпоталамус        | $1,83 \pm 0,2$                                                    | 180,0                                                                                                        | 94,0                | 130,0                | 42,0                       |
| Гіпокамп           | $1,83 \pm 0,1$                                                    | 128,5                                                                                                        | 48,5                | 112,0                | 0                          |
| Хвостате ядро      | $1,92 \pm 0,17$                                                   | 152,0                                                                                                        | 36,4                | 117,0                | 18,7*                      |
| Кора лобна         | $1,93 \pm 0,1$                                                    | 79,0                                                                                                         | 46,0                | 99,0                 | 0                          |
| Кора тім'яна       | $1,62 \pm 0,15$                                                   | 122,0                                                                                                        | 68,7                | 148,0                | 40,5                       |
| Кора скронева      | $2,02 \pm 0,1$                                                    | 87,0                                                                                                         | 44,0                | 113,0                | 38,5                       |
| Кора потилична     | $2,15 \pm 0,12$                                                   | 63,0                                                                                                         | 47,0                | 95,0                 | 25,7*                      |
| Нирки              | $3,12 \pm 0,19$                                                   | 72,0                                                                                                         | 0                   | 69,0                 | —                          |
| Надниркові залози  | $1,38 \pm 0,08$                                                   | 133,0                                                                                                        | 0                   | 117,0                | —                          |
| Печінка            | $1,32 \pm 0,14$                                                   | 86,5                                                                                                         | 61,4                | 117,0                | —                          |
| Селезінка          | $2,0 \pm 0,3$                                                     | 45,0                                                                                                         | 0                   | 66,5                 | —                          |
| Серце              | $1,51 \pm 0,1$                                                    | 116,0                                                                                                        | 0                   | 106,0                | —                          |
| Легені             | $2,42 \pm 0,13$                                                   | 97,0                                                                                                         | 39,6                | 82,0                 | —                          |
| Підшлункова залоза | $2,04 \pm 0,16$                                                   | 124,0                                                                                                        | 37,2                | 100,0                | —                          |

Собаки одержували вуглекислий літій через рот протягом різного часу: 3—5 днів (2 собаки), 22—47 днів (8 собак) і 57—120 днів (3 собаки).

З даних, наведених у табл. 2, видно, що в перші три—пять днів прийому літію концентрація його в сироватці крові, тканинах і органах значно підвищується. При цьому найвищий вміст його відзначено в гіпоталамусі, хвостатому ядрі, тім'яній частці кори головного мозку та з внутрішніх органів у надниркових залозах, серці і підшлунковій залозі.

При дальшому згодовуванні собакам солей літію протягом 22—47 днів спостерігається зворотна реакція — різке зниження рівня літію в сироватці крові, тканинах і органах. Виняток становлять гіпоталамус і

тім'яна частка кори, а також у нирках, надниркових залозах і різниця щодо контролю після експерименту до 57—120 днів. Вміст літію в сироватці крові, що стережуваного в перші три дні, коркових структурах літію більш високий рівень відносно трішніх органів — у надниркових залозі.

При змішаному введенні літію на тривале введення коркових структурах і в сироватці літію за цих умов не досягає

#### Обговорення

Досліди з одноразовим введенням літію показали, що при найбільш високих показаннях літію в сироватці крові і органах максимум нагромадження літію в першій добі концентрації літію в сироватці крові різко знижується. Виняток становлять надниркові залози. У цих органах вміст літію залишається високим і в подальшому.

Подовження експерименту показало, що нагромадження літію в органах після одноразового введення літію в сироватці крові не відбувається дуже високою. Ці дані свідчать про те, що організм тварин порівняно швидко мобілізує захисні сили на виведення токсичного літію.

Результати наших досліджень свідчать про те, що стан тварин залежить від його концентрації в перші дні прийому літію. При цьому виявляються симптоми вираженої інтоксикації організму до наявності літію в сироватці крові. Тварини печують оптимальний вміст літію в сироватці крові, певною мірою зберігаючи рівень накопичення препарату в клініці при тривалому введенні літію. При психозі, особливо з параноїдальними тенденціями, вміст літію в сироватці крові досягає високого рівня, що свідчить про виражену інтоксикацію організму солями літію.

Подовження експерименту показало, що нагромадження літію в органах після одноразового введення літію в сироватці крові не відбувається дуже високою. Ці дані свідчать про те, що організм тварин порівняно швидко мобілізує захисні сили на виведення токсичного літію.



Відзначений стабільний вміст літію в екскретах солей літію максимальний відзначено через 24 год після введення в органи і тканинах не тільки літію, а навпаки, відзначено чіткого через 24 год після одноразового введення надниркові залози, нирки, серце, внутрішні органи введення нагромадження багаторазових внутрішніх органів визначався в невеликих кількостях концентрації літію в сироватці крові введення солей літію (внутрішній) введення.

Таблиця 2

Вміст літію в органах собак

Вміст літію, виражене в процентах щодо вмісту літію в сироватці крові

| протягом 7 днів | протягом 57—120 днів | змішане введення 74—81 раз |
|-----------------|----------------------|----------------------------|
| 3,2             | 790,0                | 255,0                      |
| 0,5             | 120,0                | 0                          |
| 0,0             | 130,0                | 42,0                       |
| 0,5             | 112,0                | 0                          |
| 0,4             | 117,0                | 18,7*                      |
| 0,0             | 99,0                 | 0                          |
| 0,7             | 148,0                | 40,5                       |
| 0,0             | 113,0                | 38,5                       |
| 0,0             | 95,0                 | 25,7*                      |
|                 | 69,0                 | —                          |
|                 | 117,0                | —                          |
| 4               | 117,0                | —                          |
|                 | 66,5                 | —                          |
|                 | 106,0                | —                          |
| 6               | 82,0                 | —                          |
|                 | 100,0                | —                          |

Через рот протягом різного часу (3 со-

перші три—пять днів прийому літію в сироватці крові, тканинах і органах відзначено в гіршому головного мозку та зростає в наднирковій залозі. Внутрішній літію протягом 22—47 днів зниження рівня літію в організмі становлять гіпоталамус і

тім'яна частка кори, а також печінка, де виявлений високий вміст літію. У нирках, надниркових залозах, селезінці і серці літію було дуже мало і різниця щодо контролю виявилась статистично незначимою. Подовження експерименту до 57—120 днів призводить до підвищення концентрації літію в сироватці крові, тканинах і органах приблизно до рівня, спостережуваного в перші три—пять днів прийому літію. При цьому в підкоркових структурах літію розподілявся рівномірно, в коркових — найбільш високий рівень відзначався втім'яній і скроневій частках, а з внутрішніх органів — у надниркових залозах, печінці, серці та підшлунковій залозі.

При змішаному введенні літію (через рот і внутрішньо), незважаючи на тривале введення (74—81 день), нагромадження літію в підкоркових структурах і в корі було незначним. У внутрішніх органах вміст літію за цих умов не досліджували.

#### Обговорення результатів досліджень

Досліди з одноразовим внутрішнім введенням 100 мг/кг солей літію показали, що препарат міститься в крові понад добу, досягаючи найбільш високих показників у перші 3 год експерименту. В тканинах і органах максимум нагромадження припадає на другі 3 год. Наприкінці першої доби концентрація літію в підкоркових структурах і в корі головного мозку підтримується на високому рівні, а у внутрішніх органах різко знижується. Виняток становлять печінка і надниркові залози. У цих органах вміст літію наприкінці першої доби досить високий. З підкоркових структур на першому місці по нагромадженню літію стоїть гіпокамп, а з коркових —тім'яна частка.

Подовження експерименту до 6—12 діб не сприяє дальшому нагромадженню літію в організмі, в порівнянні з одноразовим введенням, хоч у сироватці крові наприкінці шостої доби концентрація літію залишається дуже високою. Ці спостереження дозволяють прийти до висновку, що організм тварин порівняно швидко адаптується до нових умов шляхом мобілізації захисних і компенсаторних можливостей, спрямованих на виведення токсичного препарату літію, що надходить з кров'ю.

Результати наших досліджень не повністю підтверджують літературні дані про те, що ступінь нагромадження літію в тканинах і органах залежить від його концентрації в крові. Така відповідність зберігається в перші дні прийому препарату та при тривалому прийомі, коли з'являються симптоми вираженої інтоксикації. Згодом, в міру адаптації організму до наявності літію процеси елімінації літію з організму забезпечують оптимальний його вміст у тканинах і органах. Отже, організм тварин, певною мірою завдяки захисним механізмам, сам регулює ступінь накопичення препарату в тканинах і органах. З цього випливає, що в клініці при тривалому прийомі літію при маніакально-депресивному психозі, особливо з профілактичною метою, не слід домагатися високого вмісту препарату в крові (0,6—1,0 мекв/л). Оптимальний ступінь насичення організму солями літію може бути досягнутий малими концентраціями препарату в крові. Цим, очевидно, пояснюється позитивний терапевтичний ефект, досягнутий деякими авторами при вмісті літію в крові 0,27 мекв/л [9, 38].

Подовження експерименту до 22—47 днів не тільки не сприяло дальшому нагромадженню літію в сироватці, тканинах і органах тварин, а навпаки, призвело до різкого зменшення вмісту препарату (у дватри рази) в порівнянні з попереднім рівнем. Аналогічна закономірність відзначена і при внутрішньому введенні літію, хоч процеси адаптації



В літературі є відомості про те, що у людей, які приймали протягом тривалого часу порівняно високі дози солей літію, спостерігались приблизно аналогічні ознаки отруєння, які, проте, швидко купірувались після припинення прийому препарату або зменшенням його дози. Слід мати на увазі, що собаки одержували в п'ять—шість разів більші дози літію (з розрахунку на 1 кг ваги тіла), ніж хворі люди. Цим пояснюється той факт, що у тварин явища дезадаптації до препарату настають через два—чотири місяці прийому літію, тоді як хворі нерідко одержують його роками, без ознак інтоксикації.

Аналіз проведених досліджень також показав, що незалежно від варіанта дослідів і тривалості застосування препарату, найбільша концентрація літію виявлялась у гіпоталамусі і тім'яній частці головного мозку.

Як видно з літературних відомостей, однією з найважливіших властивостей солей літію є їх здатність купірувати і запобігати повторним приступам афективних розладів при маніакально-депресивному психозі. Водночас добре відомо, що В. П. Протопопов [28] та його учні [27], особливо П. В. Бірюкович [5], який присвятив багато років вивченню патогенезу маніакально-депресивного психозу, пов'язували виявлені порушення в обміні речовин та в соматичній сфері з центральними механізмами та відносили їх за рахунок підвищення збудливості гіпоталамічної області. Цілком можливо, що між цими особливостями патогенезу маніакально-депресивного психозу і властивістю гіпоталамуса захоплювати і тривалий час утримувати літій існує тісний зв'язок, хоч самі механізми біологічної дії солей літію в цілому далеко ще не з'ясовані.

*Л і т е р а т у р а*

1. Авруцкий Г. Я., Степанян-Тараканова А. М. (ред.). Литий как лечебное и профилактическое средство при аффективных нарушениях.— В научн. обз. «Психотроф. средства, соврем. данные о их лечебном примен. и механ. действия». М., 1970, 93.
2. Авруцкий Г. Я., Степанян-Тараканова А. М. (ред.). Литий при лечении аффективных расстройств. Научн. обзор, М., 1972.
3. Акоев Г. Н., Сизая Н. А. Влияние ионов лития на электрическую активность нервных клеток пиявки.— Журн. Нейрофизиология, 1970, 2, 6, 636.
4. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 1959, Рига.
5. Бірюкович П. В. Патологічна характеристика хворих на маніакально-депресивний психоз, шляхи профілактики його приступів. Київ, «Наукова думка», 1958.
6. Венчиков А. И. Методики колич. определения микроэлементов и методы изучения их физиол.— В сб.: I межвуз. монотемат. конф. Ивано-Франковск, 1966, 60.
7. Войнар А. О. Количественное содержание микроэлементов в ядрах нервных клеток по данным эмиссионного спектр. анализа.— Биохимия, 1953, 18, 1, 29.



препарату протікають значно по-  
вні.

собакам солей літію до 57—120  
і компенсаторних можливостей  
підвищенні концентрації літію в  
одночас змінилася поведінка со-  
ато пили, стали млявими, більшу  
ли на кличку, перестали гавкати.  
у людей, які приймали протягом  
солей літію, спостерігались при-  
і, проте, швидко купірувались  
бо зменшенням його дози. Слід  
п'ять—шість разів більші дози  
ніж хворі люди. Цим пояснює-  
адаптації до препарату настають  
о, тоді як хворі нерідко одержу-

обаках з комбінованим введен-  
мпенсації при такій постановці  
введенні препарату через рот  
ість індивідуальних особливо-  
сні і пристосувальні механізми

ж показав, що незалежно від  
ня препарату, найбільша кон-  
сі і тим'яній частці головного

однією з найважливіших влас-  
увати і запобігати повторним  
іакально-депресивному психо-  
опов [28] та його учні [27],  
святів багато років вивченню  
озу, пов'язували виявлені по-  
сфері з центральними меха-  
щення збудливості гіпотала-  
ими особливостями патогене-  
астивістю гіпоталамуса за-  
існує тісний зв'язок, хоч самі  
тому далеко ще не з'ясовані.

а  
ва А. М. (ред.). Литий как ле-  
вных нарушениях.— В научн. обз.  
бном примен. и механ. действия».

ва А. М. (ред.). Литий при ле-  
1972.

тия на электрическую активность  
1970, 2, 6, 636.

ценки фармакологического эффек-

стика хворих на маніакально-де-

пів. Київ, «Наукова думка», 1958.

микроэлементов и методы изуче-

онф. Ивано-Франковск, 1966, 60.

элементов в ядрах нервных кле-

охимия, 1953, 18, 1, 29.

8. Гришина О. Д. (сост.) Инструкция по применению карбоната лития.— В кн.: Метод реком. по приготовл., анализу и использо. лекарств. препаратов, М., 1974, 24.
9. Иовчук Н. М. Об эффективности солей лития при превентивной терапии шизо-аффективных приступов у подростков.— Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1974, 74, 8, 1239.
10. Кисилева И. П., Леонтьева В. Г. Распределение лития в мозгу и сыво-ротке крови мышей после однократного и хронич. введения.— Фармакол. и токси-кол.— 1970, 33, 5, 614.
11. Киселева Л. Т. К вопросу о терапевтической эффективности углекислого лития при терапии эмоцион. расстройств в эксперим. и клинике.— В сб.: Пробл. модели-рования психич. деят., Новосибирск, 1967, 278.
12. Лещинский Л. А., Петров Н. М. О некоторых свойствах лития как биоэле-мента и применении его солей в биологии и медицине.— Казанский мед. журн., 1972, 5, 72.
13. Макеева В. Л., Гольдовская И. Г., Позднякова С. Л. Соматические изменения и побочные явления при применении солей лития для профилактики эффективных расстройств.— Журн. невропат. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1974, 74, 4, 602.
14. МЗО УССР. Лития карбонат. Информац. письмо № 3. Киев, 1974, 9.
15. Михаленко И. Н., Нуллер Ю. Л., Леонтьев В. Г. (сост.). Примен. солей лития для лечения и проф. аффект. психозов. Метод. реком. Л., 1974.
16. Михаленко И. Н., Леонтьев В. Г. Исслед. концентрации лития в крови при лечении больных МДП.— Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1973, 2, 284.
17. Монцевичюте-Эрингене Е. В. Упрощенные мат.-стат. методы в мед. исслед. работе.— Патофизиол. физиол. и эксперим. терапия.— 1964, 8, 4, 71.
18. Москети К. В., Бельская Г. М., Муратова И. Д. Опыт примен. иодис-того лития для лечения некоторых психотич. сост.— Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1963, 63, 1, 92.
19. Неретин В. Я. Материалы к токсикол. некоторых соедин. лития. Медгиз, 1959.
20. Никитин В. Н. Содержание и распределение лития в организме белых мышей.— В сб.: Научн. труды, Иркутск, мед. ин-та, 1973, 121, 14.
21. Никитин В. Н. Острая токсичность углекислого лития.— В сб.: Гигиена и проф. заболевания, М., 1972, 39.
22. Нуллер Ю. Л., Смуглевич А. Б. К вопросу о колич. оценке профилактич. дейст. солей лития.— Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1973, 73, 2, 274.
23. Олейник А. В. Профилактика приступов МДП углекислым литием.— Врачебное дело, 1973, 11, 119.
24. Олейник А. В. Реабилитация больных МДП в связи с длительной профилакти-кой солями лития.— В сб.: Вопросы терапии и реабилитации психически больных. Мат. респ. научн. конф., Львов, 1975.
25. Павлюк В. М. Кількісний вміст літію в деяких органах людини.— В сб.: Микро-элементи в біології та медицині, Івано-Франківськ, 1964, 101.
26. Павлюк В. М. К вопросу о содержании лития в органах различных видов жи-вотных и человека.— В сб.: Микроэлементы в медицине, Киев, 1968, 1, 162.
27. Полищук И. А. Значение особенностей организма и средовых факторов в пато-генезе шизофрении и МДП. Автореф. дис., Киев, 1956.
28. Протопопов В. П. Соматический синдром, наблюдаемый в течение МДП.— Избранные труды, Киев, 1961.
29. Румянцева Г. М., Марголина Э. Б. Литий как средство терапии и про-филактики аффективных расстройств (по данным иностранной лит.).— Журн. не-вропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1970, 70, 7, 1082.
30. Румянцева Г. М., Фактор М. И., Нефедьева М. И. Применение солей лития для профилактики аффективных приступов.— Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1970, 76, 11, 1712.
31. Самойлов Н. Н., Пилипенко Ю. А., Тытьяневич А. Т., Уманец В. С., Ховрель А. И. Распределение иона лития в тканях крыс и мышей и их эмбрионах при введении солей лития.— В сб.: Матер. I респ. научн. конф. Микроэлементы в ме-дицине, Душанбе, 1972, 209.
32. Самойлов Н. Н. Определение лития в тканях методом фотометрии пламени.— Гигиена труда и проф. заболеваний, 1972, 6, 57.
33. Самойлов Н. Н. Распределение и выведение лития у белых мышей.— Фармакол. и токсикол., 1971, 34, 1, 74.
34. Сапоцинська О. Б., Шуба Е. П. Вивчення натрію, калію та кальцію методом полум'яної фотометрії в тканинах.— Укр. біохім. журн., 1965, 37, 1, 151.
35. Саратиков А. С., Самойлов Н. Н., Субботин В. Ф., Кукленко В. Г., Пилипенко Ю. А. Распределение в организме и элиминация лития.— Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1971, 71, 11, 1709.
36. Саратиков А. С., Самойлов Н. Н., Алексеева Л. Н. Влияние хлорида



- лития на распределение  $L^+$ ,  $K^+$  и  $Na^+$  в центральной нервной системе.— ДАН СССР, 1971, 201, 5, 1255.
37. Симич С. О физиологических и биохимических механизмах действия солей лития на нервную систему.— Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1970, 70, 7, 1091.
38. Смуглевич А. Б. Вопросы клинической эффективности и методики применения солей лития в психиатрической практике.— Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова, 1974, 74, 7, 1052.
39. Bukowczyk A., Horodnicki J., Wasik Au., Janika B. Zachowanie sie stezen gonow litu w surowicy krwi i krwinkach czerwonych w przebiegu leczenia psychoz weglanem litu.— Psychiatr. pol., 1974, 8, 2, 137.
40. Daniker P., Ginested D., Colonna L., Loo H. A propos des indications du lithim en dehors de la psychos manico-depressive.— Ann. med. psychol., 1972, 1, 2, 260.
41. Geneke J. K. The concentration of 5 Hydroxytryptamine (5HT) in hypothalamus, gray and white substance in the rat after prolonged oral lithium administration.— Acta psychiatr. Scand., 1972, 48, 400.
42. Den Hertog A., Ploeger E. J. Mechanism of Action of Lithium Salts.— Psychiatr., Neurol., Neurochir. (Amst.), 1973, 76, 6, 529.
43. Morrison J. Jr., Pritchard H. D., Braude M. C., D'Aguianno W.— Plasma and Brain Lithium Levels After Lithium Chloride Administration by Different Routes in Rats (35687).— Proc. Soc. exp. Biol. and Med., 1971, 137, 3, 889.
44. Radomski J. L., Fuyat H. N., Nelson A. A., Smith P. K. The toxic effects excretion and distribution of lithium chloride.— J. Pharmacol., exp. Ther., 1950, 100, 429.
45. Rafaelsen O. J., Mellerup E. F. Mechanism of Action of Lithium Salts. Psychiatr., Neurol., Neurochir. (Amst.), 1973, 76, 6, 523.
46. Schou M. Le Lithium en psychiatrie. 1— Propriétés thérapeutiques et preventives Encephale, 1971, 60, 4, 281.
47. Sedvall G., Petterson U., Fybo B. Individual differences in serum levels of lithium in human subjects receiving fixed doses of lithium carbonate. Relation to renal lithium clearance and body weight.— Pharm. clin., 1970, 2, 4, 231.

Відділ патології вищої нервової діяльності  
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця  
АН УРСР, Київ

Надійшла до редакції  
10.V 1976 р.

S. D. Rasin, N. M. Sologub

# LITHIUM CONTENT IN DIFFERENT BRAIN STRUCTURES AND INTRAVENOUS ORGANS IN DOGS WITH ITS SINGLE AND REPEATED ADMINISTRATION INTO ORGANISM

## Summary

In the experiments with single intravenous administration of 100 mg/kg of lithium salts to dogs the preparation is observed in blood for more than a day reaching the highest indexes in the first three hours of the test. In the tissues and organs the maximum of accumulation falls on the second three hours. At the end of the first day the lithium concentration in the subcortical structures and in the cerebral cortex is at the high level, in viscera it drops sharply. Elongation of the experiment up to 6-47 days with both the internal and per os introduction of lithium salts does not favour the further accumulation of lithium in the presence of lithium and with the rapid removal of the lithium preparations. When the periods of feeding lithium on dogs is increased to 57—120 days the protective compensatory possibilities of the organism are weakened, that is expressed by a sharp increase in the lithium concentration in blood serum, tissues and organs with the simultaneous appearance of the intoxication characters.

Department of Pathology of Higher Nervous  
Activity, the A. A. Bogomoletz Institute  
of Physiology, Academy of Sciences,  
Ukrainian SSR, Kiev

УДК 611.341:576.342

П. П.

## ОСОБЛИВОСТІ ТА ВОДИ В ЕНТИ ТОНКОЇ КИ ФТОРОВАНІМИ РО

Механізми, що ре  
виявилися одними з в  
як у збудливих, так і  
механізмів продовжує  
клітин [7, 9].

В останні роки вия  
аденіциклазу, що пр  
лічну 3,5-АМФ [13], с  
в еритроцитах тонкої  
АМФ в сітківці ока к  
 $Na^+$  [15]. Отже, фтор  
них характеристик біо  
тична потреба в з'ясу  
різних тканин організ  
рів професійної шкідл  
при фторуванні питтє

Вплив фтору на  
цитах проксимальног  
ний. Продовжуючи по  
ту  $Na^+$ ,  $K^+$  та води [1  
ність і напрямок тра  
цитах проксимальног

Досліди проведені н  
Харківського заводу енд  
чатку дослідження твари  
статнім забезпеченням во  
звільнення кишечника від  
введення 5—10 мг/100 г ті

Дослідження інтенс  
в ділянках проксимально  
із збереженням як нерво  
досліді. Для цього відкр  
початок тонкої кишки, в  
міжками між ними. Діл  
кою, була умовно назван  
дили однакові досліджує  
початку ділянки з послі  
кривали операційне поле,  
реносили у великий терм  
розчини мали температур  
сліджувани ділянки вийм  
раховувати інтенсивність