

## ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.11

### Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии (к 70-летию открытия Джона Кейда). Часть I. Историческая

Беккер Р.А.<sup>1</sup>, Быков Ю.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве (8410501, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, Израиль); <sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия),

Автор, ответственный за переписку: Беккер Роман Александрович, e-mail: bekker1@gmail.com

#### Резюме

Применение солей лития в психиатрии имеет давнюю, более чем двухтысячелетнюю историю. Оно восходит к идеям Гипократа II, Галена и Сорана Эфесского о целесообразности применения минеральных вод определённых источников, которые, как мы сегодня знаем, были богаты солями лития, магния и брома, для лечения маниакальных и депрессивных состояний. Позднее этот эффект солей лития был повторно открыт – независимо друг от друга – в середине 19-го века американским психиатром Уильямом Александром Хэммондом и датским психиатром Карлом Ланге. Однако из-за того, что это открытие базировалось на неверных научных предпосылках, а именно на теории «мозгового мочекислотного диатеза» как причины психических заболеваний, оно было не принято или проигнорировано и даже осмеяно коллегами. Переоткрытие антиманиакального эффекта солей лития Джоном Кейдом в 1948 году относится к числу крупнейших открытий психиатрии XX века.

Механизмы антидепрессивного, антиманиакального и профилактического нормотимического действия лития чрезвычайно сложны, многообразны и до конца не изучены по сей день. Первоначально Джон Кейд предположил, что этот эффект лития связан с дефицитом его в организме больных с биполярным аффективным расстройством и с компенсацией этого дефицита или с неким врождённым нарушением обмена лития, при котором больным требуются более высокие его суточные дозы, чем здоровым. Однако уже вскоре было показано, что это не так.

Несмотря на появление значительного количества альтернативных нормотимиков, таких как вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, некоторые атипичные антипсихотики, литий сохраняет актуальность в психиатрии по сей день. Особую актуальность применению лития в психиатрии придаёт сравнительно недавнее обнаружение у него специфической антисуицидальной активности, а также обнаружение того факта, что литий является не только лекарственным препаратом, но и важным для организма микроэлементом.

**Ключевые слова:** литий, мания, депрессия, биполярное аффективное расстройство, история психиатрии

**Для цитирования:** Беккер Р.А., Быков Ю.В. Препараты лития в психиатрии, наркологии и неврологии (к 70-летию открытия Джона Кейда). Часть I. Историческая. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 72-80. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.11

### Lithium Preparations in Psychiatry, Addiction Medicine and Neurology (To the 70th Anniversary of John Cade's Discovery). Part I. History

Bekker R.A.<sup>1</sup>, Bykov Yu.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ben-Gurion University of the Negev (bulv. Ben-Gurion Beer-Sheva 8410501, Israel); <sup>2</sup> Stavropol State Medical University (ul. Mira 310, Stavropol 355017, Russian Federation)

Corresponding author: Roman A. Bekker, e-mail: bekker1@gmail.com

#### Abstract

The use of lithium salts in psychiatry has a long, more than two-thousand-year history. It goes back to the ideas of Hippocrates II, Galen and Soran of Ephesus regarding the feasibility of using mineral waters from certain sources, which, as we know today, were rich in lithium, magnesium and bromine salts, for the treatment of both manic and depressive states. Later, this effect of lithium salts was rediscovered – independently of each other – in the mid-19th century by the American psychiatrist William Alexander Hammond and the Danish psychiatrist Carl Lange. However, since this discovery was based on incorrect premises, namely, on the theory of «brain urine acid diathesis» as the cause of mental illness, it was not accepted, ignored and even ridiculed by colleagues. The rediscovery of the anti-manic effect of lithium salts by John Cade in 1948 is one of the greatest discoveries of psychiatry of the 20th century.

The mechanisms of lithium therapeutic action are complex, diverse and not fully understood to this day. Initially, John

*Cade suggested that this effect of lithium is associated with its deficiency in patients with bipolar disorder and that exogenous lithium aids in compensation of such deficiency, or that patients with bipolar disorder suffer from some congenital disorder of lithium metabolism, thus requiring higher daily lithium doses than healthy people. However, it was soon shown that this was not the case.*

*Despite the emergence of a significant number of alternative mood stabilizers, lithium remains relevant in psychiatry to this day.*

**Key words:** lithium, mania, major depression, bipolar affective disorder, history of psychiatry

**For citation:** Bekker R.A., Bykov Yu.V. Lithium preparations in psychiatry, addiction medicine and neurology (to the 70th anniversary of John Cade's discovery). Part I. History. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 72-80. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.11

## ОБЩИЕ ХИМИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Литий – третий химический элемент таблицы Менделеева, первый и самый лёгкий из твёрдых при нормальных условиях (то есть при комнатной температуре и атмосферном давлении) химических элементов [1, 2, 3]. Он является первым элементом 2-го периода 1-й группы – группы щелочных металлов. К этой химической группе принадлежат, помимо лития, весьма биологически важные макроэлементы натрия Na и калий K, а также микроэлемент рубидий Rb, чья физиологическая микроэлементная роль, как и микроэлементная роль лития, установлена относительно недавно. Литий имеет атомный порядковый номер 3, стандартную атомную массу 6,941 а.е.м и химическое обозначение Li [1, 3, 4].

## ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЛИТИЯ В МЕДИЦИНЕ

У препаратов лития в медицине сложная, необычная, извилистая и в некоторых аспектах даже трагическая судьба. Ниже мы подробно расскажем читателю об этой истории.

### Ранний эмпирический этап: от Гиппократов II до Парацельса

Впервые соли лития в медицине начали применять ещё в глубокой древности, задолго до их выделения в чистом виде. Исторически первым применением лития было лечение аффективных расстройств. Оно и сегодня является основной сферой их медицинского применения. Античные медики открыли это свойство лития сугубо эмпирическим путём, применяя лечебные минеральные воды с высокой концентрацией лития. При этом они не имели представления ни о том, каким именно компонентом или какими компонентами обусловлено лечебное действие этих минеральных вод, ни, тем более, о биохимических механизмах этого действия [5, 6]. В то же время, как указал ещё в 1968 г. Натан Кляйн, было бы неправильным сегодня приписывать лечебное действие этих минеральных вод исключительно воздействию лития, так как в тех же минеральных водах одновременно обнаруживается высокое содержание магния, бромидов и боратов. Между тем давно известно, что и магний, и бромиды, и бораты тоже обладают выраженными психотропными свойствами [5, 6]. Таким образом, ранняя история применения солей лития в медицине неотделима от ранней истории применения в медицине бромидов, боратов и солей магния [5, 6].

Знаменитый американский психиатр, психофармаколог и историк психиатрии Н. Кляйн, первооткрыватель антипсихотического эффекта резерпина и антидепрессивного эффекта ипрониазида, в 1968 году представил на конгрессе Американской психиатрической ассоциации (АПА) один из самых полных и подробных до настоящего времени докладов об истории применения солей лития в медицине. Этот доклад широко цитируется до сих пор [5, 6].

В частности, в этом докладе Н. Кляйн указал, что ещё жившим в период с 460 г. до н. э. по 370 г. до н. э. древнегреческим врачом Гиппократом II, впервые давшим подробное клиническое описание состояний «мании» и «меланхолии» и впервые предположившим, что эти два внешне противоположных состояния психики представляют собой две сменяющие друг друга стороны одного и того же заболевания, упоминалась целесообразность применения для питья, приёма ванн и введения в клизмах при обоих этих состояниях минеральной воды одного конкретного, ныне уже не функционирующего, источника на Крите, в осадочных отложениях которого современными химиками обнаружено высокое содержание лития, магния и брома [5, 6].

Несколько позже древнеримские врачи активно использовали щелочные минеральные воды ряда источников в Северной Италии, в которых современными методами также обнаружено высокое содержание лития, магния, бромидов и боратов, для лечения больных, находившихся в состоянии «ажитации», «мании» или «эйфории» [5, 6]. Так, например, уже в II веке н. э. древнеримский медик греческого происхождения Соран Эфесский, ссылаясь как на авторитет Гиппократов, так и на собственный опыт, рекомендовал «природные воды, такие как щелочные источники», внутрь и в клизмах для лечения «мании» или «ажитации» [5, 6]. Примерно в то же время Клавдий Гален рекомендовал для лечения этих же состояний питьё, применение ванн и клизм из минеральных вод тех же источников [5, 6]. Ещё немного позже, уже в V веке, другой древнеримский медик Целий Аврелиан в своём переводе с древнегреческого на латынь трактата Сорана Эфесского «Об острых и хронических болезнях» (*De morbis acutis et chronicis*) в примечаниях к переводу также писал о собственном положительном опыте применения «щелочных минеральных источников» Северной Италии внутрь и в клизмах при лечении «мании» или «ажитации» [5, 6].

В средневековой Европе из-за догматического влияния христианской церкви многие знания древнегреческих и древнеримских медиков были утрачены или игнорировались как «языческие». Долгие столетия в средневековой Европе психически больных считали «одержимыми дьяволом». В связи с этим их нередко лечили не врачи, а священники и монахи – «изгнанием бесов», побоями, поркой, связыванием, голодом, «молитвой, смирением и покаянием», тяжёлым монастырским физическим трудом [6]. Вместе с тем в народе сохранялась вера в то, что некоторые минеральные источники имеют особые целебные свойства, в том числе и в плане лечения нервных и психических заболеваний. В этом качестве был особенно известен источник в Сент-Филланс (*St. Fillans*), небольшом горном селении в Шотландии [5, 6]. Современными учёными доказано, что минеральные

воды источника Сент-Филланс также содержат высокую концентрацию лития, магния и бромидов [5, 6].

Позднее, уже в эпоху Возрождения, знаменитый швейцарский алхимик и врач XVI века Парацельс (настоящее имя – Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм) среди прочих своих научных интересов очень интересовался бальнеотерапией, да и вообще возможностями применения в медицине измельченных природных минералов вплоть до драгоценных камней, минеральных солей, выпаренных им из природных минеральных источников, или простых химических веществ и их соединений, таких, например, как ртуть и её хлориды (сулема, каломель), «белый мышьяк» (триоксид мышьяка), коллоидное золото или порошки железа, цинка, меди, для лечения различных заболеваний [7, 8, 9]. Именно Парацельсу принадлежит изобретение самого названия «цинк» (нем. *Zinken*, лат. *Zincum*) для этого металла. Это название он произвёл от немецкого слова *Zinke* – острая игла (кристаллы металлического цинка действительно похожи на иглы) [10].

Парацельс много ездил по странам Европы. В частности, он бывал во Франции, Германии, Австрии, изучал их минеральные воды, их руды и горные породы как с точки зрения алхимии, так и с точки зрения возможностей их применения в медицине [7, 8, 9].

Ныне Парацельса считают основоположником всей современной ятрохимии (медицинской химии), медицинской минералогии и медицинской геохимии, бальнеологии и курортологии [7, 8, 9]. Так, например, в Германии в Бад-Халле, возле одного из минеральных источников, которые посещал и изучал Парацельс в своё время, ныне в его честь создан Институт бальнеологии и курортологии имени Парацельса [11].

В рамках этого своего интереса к бальнеологии и медицинской химии Парацельс, изучая минеральные воды знаменитого источника из шотландской деревни Сент-Филланс, сумел доказать, что выпаренные из него минеральные соли очень сходны и по своим органолептическим, химическим и физическим свойствам, и по лечебному действию с ископаемыми отложениями солей из рекомендовавшегося ещё Гиппократом для лечения «мании» и «меланхолии» источника на Крите, ныне уже не функционирующего, а также с минеральными солями, выпаренными им из источников в Северной Италии, позднее рекомендовавшихся для лечения тех же состояний Сораном Эфесским и Клавдием Галеном [5, 6].

Точно идентифицировать состав этих минеральных солей или разделить их на компоненты Парацельс не смог, так как в алхимии того времени ещё не существовало таких методов. Однако Парацельс писал, что минеральные соли этих источников явно отличаются по составу, физико-химическим и лечебным свойствам и от морской соли, и от минеральных солей из других источников и пригодны в первую очередь для лечения психических заболеваний («мании» и «меланхолии»). К сожалению, это открытие Парацельса, как и многие другие его открытия, опередило своё время и было практически полностью проигнорировано современниками [5, 6].

**Иоганн Август Арфведсон, Уильям Томас Бранде, Роберт Бунзен и открытие лития как самостоятельного химического элемента**

В 1800 году бразильский государственный деятель Жозе Бонифацио де Андрада-и-Силва, интересовавшийся

в свободное от государственных дел время также химией, минералогией и петрологией, отдыхая на шведских фьордах, обнаружил на острове Юто в Северной Швеции необычный лёгкий минерал, который он назвал петалитом [12, 13]. Сегодня мы знаем, что петалит является алюмосиликатом лития и имеет приблизительный химический состав  $\text{LiAlSi}_4\text{O}_{10}$  [13, 14]. В 1817 году шведский химик Иоганн Август Арфведсон, работавший в то время в лаборатории другого знаменитого шведского химика Йенса Якоба Берцелиуса, анализируя петалитовую руду, обнаружил, что она содержит некий новый, ранее неизвестный, лёгкий химический элемент [13, 15]. Этот неизвестный химический элемент образовывал соединения, сходные с соединениями уже известных щелочных металлов – натрия и калия. Однако его карбонат и гидроксид были менее растворимы в воде и давали менее сильную щелочную реакцию, чем карбонаты и гидроксиды натрия и калия [13, 15, 16].

Й. Берцелиус предложил для этого нового щелочного металла название «литион» или «литина», которое он произвёл от древнегреческого слова *λίθος* («литос», что означает «камень»). Предлагая такое название для лития, Й. Берцелиус желал с его помощью подчеркнуть, что новый щелочной металл был впервые открыт при исследовании твёрдого минерала – петалита, в противоположность калию, который был впервые открыт при исследовании золы, получающейся при сгорании растений, и натрия, который был известен во многом благодаря его достаточно высокому содержанию в крови животных [13, 15, 17]. Британский химик Хэмфри Дэви не согласился с первоначально предложенным Й. Берцелиусом названием «литион» для нового химического элемента и предложил, чтобы английское и латинское названия нового элемента, по аналогии с английскими и латинскими названиями для натрия и калия, оканчивались на -um (*sodium/natrium* и *potassium/kalium*, соответственно, на английском и на латыни). Так появилось название «lithium» – литий [13, 17].

Позднее И. Арфведсон сумел показать, что этот же лёгкий щелочной элемент – литий – содержится также в двух других минералах – сподумене и лепидолите [13, 18, 19]. В 1818 году Христиан Гмелин первым обнаружил, что соли лития окрашивают пламя в яркий красный цвет [13, 20]. Однако ни И. Арфведсон, ни Х. Гмелин не смогли выделить чистый металлический литий из его солей [13, 18, 20].

Чистый металлический литий был впервые выделен Уильямом Томасом Бранде только в 1821 году с помощью электролиза расплавленного оксида лития. Этот же электролитический процесс ранее уже был использован Х. Дэви для получения двух других щелочных металлов – натрия и калия – из расплавов их оксидов [13, 21, 22]. У. Бранде также впервые описал получение и химические свойства некоторых чистых солей лития, например, бромида и хлорида. Он также, основываясь на предположении, что «лития» (оксид лития) содержит около 55 % металлического лития, привёл первую приблизительную оценку молярной массы металлического лития. По его данным, она должна была составлять около 9,8 г/моль [21, 22, 23]. Современное общепринятое значение для молярной массы лития – около 6,941 г/моль (так получается из-за того, что природный литий представляет собой смесь изотопа лития-7 с небольшим количеством лития-6) [13, 22].

В 1855 году Роберт Бунзен и Аугуст Матиссен открыли более дешёвый и менее энергозатратный способ получения больших количеств металлического лития, предложив подвергать электролизу не оксид лития, а более легкоплавкий и легче диссоциирующий на ионы лития хлорид [13, 22, 24]. Это позволило получать литий и его соли в промышленных количествах [13, 22].

#### **Карл Ланге, Уильям Александр Хэммонд и теория «мозгового мочекислового диатеза»**

Первые попытки осознанного, а не эмпирического применения препаратов лития для лечения психических заболеваний, хотя и основанные на неверных теоретических предположениях, в зарождавшейся научной медицине, относятся уже к XIX веку. Они связаны с именами датского врача Карла Ланге (1834–1900) и американского врача Уильяма Александра Хэммонда (1828–1900) [5, 6, 25].

В 1886 году К. Ланге опубликовал книгу, озаглавленную «О периодических депрессиях и их патогенезе». В ней он представил исторически первое описание периодических депрессий, не чередующихся с маниями. Эти состояния известны нам сегодня как униполярное рекуррентное депрессивное расстройство (РДР). В этой книге К. Ланге, в частности, писал о том, что это заболевание на самом деле встречается гораздо чаще, чем признававшийся тогда единственно возможным аффективным расстройством «классический» маниакально-депрессивный психоз (МДП), проявляющийся более или менее регулярным чередованием маний и депрессий. Он отметил также, что это заболевание было очень частым не только в его собственной практике, но и в практике многих других врачей [25, 26].

К. Ланге обнаружил, что подагра и уратная форма мочекаменной болезни часто сочетаются как с депрессивными состояниями, так и с «классическим» МДП. Он также показал, что и депрессивные состояния, и МДП сопровождаются повышенным содержанием мочевой кислоты в крови и повышенным выделением её с мочой, даже в отсутствие сопутствующего заболевания подагрой или уратной формой мочекаменной болезни. На этом основании К. Ланге предположил, что в основе патогенеза обоих видов аффективных расстройств – как впервые описанных им «периодических депрессий», так и классического МДП, – может лежать избыток мочевой кислоты в крови и в мозгу больных – своеобразный «мозговой мочекислый диатез» или «мозговая подагра» [25, 26].

Дополнительным обоснованием этой теории для К. Ланге послужило то, что в ткани мозга больных с аффективными расстройствами, умерших от суицида, действительно обнаруживался повышенный, по сравнению с умершими, не страдавшими при жизни аффективными расстройствами, уровень мочевой кислоты [25, 26]. Сегодня мы знаем, что этот повышенный уровень мочевой кислоты в ЦНС аффективных больных связан с повышенным уровнем апоптоза (программируемой клеточной гибели) нервных клеток при этих расстройствах [25, 26].

В то время уже было известно, что урат лития является самой растворимой из солей мочевой кислоты, и что большие дозы препаратов лития (на грани токсических) могут способствовать растворению уратных камней в почках при мочекаменной болезни, отложений мочевой кислоты в тканях при подагре и могут снижать уровень мочевой кислоты в крови и повышать её выведение с мочой [25, 26].

В рамках своей гипотезы о «мозговом мочекислового диатезе» или «мозговой подагре» как о причине аффективных расстройств К. Ланге предложил для лечения обоих видов аффективных расстройств (как МДП, так и периодических депрессий) меры, способствующие снижению содержания мочевой кислоты в крови или ускорению её выведения из организма. В частности, он рекомендовал при этих состояниях применение такой же диеты, какая рекомендовалась при подагре и мочекаменной болезни, и назначение солей лития. Он также описал свой личный, по его данным, чрезвычайно положительный опыт лечения маний и депрессий этим методом в общей сложности более чем у 2000 пациентов за 20 лет [25, 26].

Однако, как рекомендации К. Ланге по лечению аффективных расстройств антиподагрической диетой и солями лития, так и его выделение «периодических депрессий без маний» в отдельную нозологическую группу, отличающуюся от «классического МДП», и его теория «мозгового мочекислового диатеза» или «мозговой подагры» как причины аффективных расстройств, были отвергнуты и высмеяны тогдашним психиатрическим сообществом [25, 26].

Немного ранее, в 1870-х годах, У. Хэммонд, первый американский врач, сознательно ограничивший свою практику исключительно нервными и психическими заболеваниями и ставший к этому времени профессором нервных и психических заболеваний одновременно в госпитале Бельвю (в 1867 году) и в Нью-Йоркском университете (в 1874 году), обратил внимание на то, что у больных, страдающих одновременно и подагрой или мочекаменной болезнью, и МДП, применение солей лития для лечения подагры или мочекаменной болезни приводит также к улучшению психического состояния [27, 28]. Это побудило У. Хэммонда попытаться применить соли лития для лечения маниакальных и депрессивных состояний также у больных, не страдавших одновременно подагрой или мочекаменной болезнью. При этом он, так же, как позднее и независимо от него К. Ланге, отметил выраженный положительный эффект лития на психику больных, причём как антиманиакальный, так и антидепрессивный [27, 28].

В 1871 году У. Хэммонд опубликовал свою основную и наиболее известную научную работу, впоследствии неоднократно переиздававшуюся, – книгу «Трактат о нервных заболеваниях» (*Treatise on Diseases of the Nervous System*) [27, 28]. В этой работе У. Хэммонд подробно описывал, среди прочего, и наблюдавшийся им терапевтический эффект солей лития при маниакальных и депрессивных состояниях [27, 28]. В отличие от К. Ланге, У. Хэммонд не предлагал никакой собственной теории этиологии и патогенеза аффективных расстройств. В частности, У. Хэммонд, в отличие от К. Ланге, вовсе не связывал их с «накоплением мочевой кислоты в мозгу», «мозговым мочекислым диатезом» или «мозговой подагрой». Он лишь эмпирически описал наблюдавшийся им терапевтический эффект лития при маниакальных и депрессивных состояниях. Больных с подагрой и мочекаменной болезнью У. Хэммонд упоминал лишь в контексте того пути, который привёл его к открытию лечебного эффекта лития при аффективных расстройствах [27, 28].

Однако американская психиатрия и неврология в то время развивались весьма изолированно от психиатрии

и неврологии Старого Света и не имели в Старом Свете такого большого и заслуженного научного авторитета, как английская, немецкая или французская психиатрические школы [28]. Поэтому и книга, и предыдущая статья У. Хэммонда о лечении аффективных расстройств солями лития были практически проигнорированы мировым научным и практическим медицинским сообществом, о чём он и сам с горечью писал [27, 28].

В 1888 году У. Хэммонд переехал в Вашингтон. Там он основал специализированную клинику по лечению нервных и психических расстройств [28, 29]. В своей клинике он продолжал широко применять соли лития для лечения как маниакальных, так и депрессивных состояний [28, 29]. Его клинику можно считать исторически первой так называемой «литиевой клиникой» [28, 29].

Таким образом, К. Ланге и У. Хэммонд, независимо друг от друга и на разных научных основаниях – один на основании сформулированной им теории «накопления мочевой кислоты в мозгу», то есть «мозгового мочекало диатеза» или «мозговой подагры», как возможной причины аффективных расстройств, а другой на основании прямого эмпирического наблюдения им лечебного эффекта солей лития у больных, страдавших одновременно и подагрой или мочекаменной болезнью, и МДП, – пришли к открытию антиманиакальных и антидепрессивных свойств лития [25, 27, 28]. Но открытия обоих врачей были, к сожалению, не замечены или проигнорированы (или даже отвергнуты и осмеяны, как в случае К. Ланге) научным и практическим медицинским сообществом того времени, хотя и по разным причинам [25, 27, 28].

Приблизительно в это же время (в XIX и XX веках) врачи, применявшие препараты лития для лечения подагры и мочекаменной болезни, обратили внимание на то, что длительное применение лития часто приводит к развитию гипотиреоза и даже зоба [30]. Кроме того, врачи отметили также, что при сочетании подагры или мочекаменной болезни с сахарным диабетом (СД) применение лития может приводить к уменьшению или купированию симптомов не только подагры, но и СД [31, 32, 33]. В это же время была отмечена и способность препаратов лития уменьшать проявления ревматоидного артрита (РА) [34, 35].

В связи с этим, а также в связи с отсутствием в то время других, более эффективных средств лечения тиреотоксикоза (таких современных тиреостатиков, как метилтиоурацил, мерказолил) и средств лечения СД (инсулина и сахароснижающих препаратов) литий в то время получил новую сферу применения – в зарождавшейся тогда эндокринологии, для лечения тиреотоксикоза и СД [30, 31, 32]. Сегодня мы знаем, что литий среди прочих своих эффектов повышает чувствительность тканей к инсулину. Этим и был обусловлен его лечебный эффект при СД [31, 32, 33].

Наличие у лития известных ныне иммуномодулирующих и противоревматических свойств привело к тому, что до появления более современных и эффективных болезнь-модифицирующих средств, таких как препараты золота, а позднее – хлорохин и гидроксихлорохин, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид и другие, препараты лития в XX веке довольно широко применялись в комбинации с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или с другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) также для лечения РА [34, 35]. Осо-

бенно часто применяли литий для лечения РА в случаях коморбидности РА с психическими расстройствами, являющимися основным показанием к применению лития, или в случаях синдрома Фелти (сочетания РА с лейкопенией) [34, 35].

Стоит особо отметить, что, в отличие от применения лития для лечения подагры и мочекаменной болезни и от его применения для лечения СД, полностью устаревших и отвергнутых на сегодня в связи с наличием более эффективных и безопасных средств лечения этих заболеваний, применение лития в качестве тиреостатика не полностью устарело и по сей день. Препараты лития в комбинации с современными тиреостатиками (метилтиоурацилом, мерказолилом) иногда применяются и сегодня для купирования тиреотоксических кризов. Это связано с тем, что литий, в отличие от других тиреостатиков, способен не только снижать продукцию тиреоидных гормонов щитовидной железой, но и, блокируя селен-зависимую 5'-монодейодиназу, уменьшать периферическую конверсию прогормона тироксина ( $T_4$ ) в биологически активную форму – трийодтиронин ( $T_3$ ) [30].

Не полностью устарело по сей день и применение препаратов лития, но уже в комбинации с современными болезнь-модифицирующими препаратами, для лечения РА, особенно в случаях коморбидности РА с психическими расстройствами (являющимися основным показанием к применению лития). Это связано с тем, что литий, помимо своих иммуномодулирующих и противоревматических свойств, способен также уменьшать или профилактировать вызываемую многими болезнь-модифицирующими препаратами (например, метотрексатом) лейкопению, а также лейкопению при синдроме Фелти (сочетании РА с лейкопенией) [34, 35].

#### Открытие Джона Кейда

Позднее, уже в 1948 году, молодой австралийский врач Джон Кейд пытался понять причины и механизмы возникновения аффективных расстройств. Изначально он предположил, что маниакальные и депрессивные состояния могут вызываться наличием некоего гипотетического токсина в крови и моче больных. Основанием для такого предположения Дж. Кейда послужил тот известный ему факт, что иногда случайное переливание одногруппной крови психически больного донора психически здоровому реципиенту приводит к кратковременному появлению у здорового реципиента симптомов, сходных с симптомами заболевания у больного донора [6, 36, 37].

Чтобы попытаться найти в моче больных токсин, вызывающий маниакальные состояния, Дж. Кейд решил поставить серию экспериментов на животных (мышях) с введением им внутривенно концентрированной (выпаренной) мочи больных с этими состояниями. Следует особо отметить, что для психиатрии того времени даже сам факт постановки экспериментов на животных для проверки той или иной гипотезы был необычным и революционным. В то время принято было считать, что психические заболевания уникальны для человека, и их никак нельзя воспроизвести или имитировать на животных [6, 37, 38].

Как позже вспоминал сам Дж. Кейд, особых условий для такого экспериментирования у него не было. Он занимался этим в свободное от работы в больнице время в обыкновенном сарае при больнице, который он временно переоборудовал в лабораторию. Даже моча, которую

он вводил мышам, сначала не была стерильной. Мыши, которым он вводил внутривентриально мочу, вначале проявляли двигательное беспокойство и возбуждение. Эти симптомы, как сейчас понятно, были связаны с болью, воспалением и раздражением брюшины. Тем не менее, Дж. Кейд ошибочно интерпретировал появление этих симптомов у мышей, которым вводили внутривентриально мочу, как проявления состояния, чем-то похожего на маниакальное возбуждение. Он воспринял это как сигнал, что его эксперимент правдоподобно имитирует клиническое состояние больных в маниакальном состоянии, и, следовательно, что он находится на верном пути в поисках токсина, содержащегося в моче маниакальных больных [6, 39, 40]. После короткого периода возбуждения и гиперактивности у внутривентриально инъецированных мочой мышей, естественно, развивался сепсис или перитонит, и они погибали [6, 39, 40]. Дж. Кейд обнаружил, что моча больных, находящихся в маниакальном состоянии, токсичнее мочи здоровых людей или больных, находящихся в ремиссии. Моча маниакальных больных вызывала при внутривентриальном введении подопытным мышам более выраженное и продолжительное возбуждение и более быструю последующую гибель животных. Дж. Кейд воспринял это как ещё одно подтверждение своей изначальной теории о содержании в моче маниакальных больных некоего токсина, который, собственно, и вызывает манию [6, 37, 38].

Чтобы попытаться выделить из мочи маниакальных больных и затем идентифицировать этот токсин, Дж. Кейду был нужен некий «контроль», вещество сравнения – вещество, которое, как заведомо известно, всегда содержится также и в моче здоровых людей. Это вещество, по его плану, можно было бы инъецировать мышам из группы сравнения и затем сравнивать поведение этих мышей с поведением мышей, которым инъецирован очередной подозреваемый «маниакальный токсин». Сам же этот подозреваемый «маниакальный токсин» ещё только предстояло найти и выделить из мочи. Для чистоты эксперимента Дж. Кейду было желательно, чтобы вещество, выбранное на роль такого вещества сравнения, само обладало некой психотропной активностью. На роль такого «вещества сравнения» Дж. Кейд выбрал мочевую кислоту, так как ему было хорошо известно, что она содержится и в моче здоровых людей, что во время мании экскреция мочевой кислоты повышается, и что мочевая кислота сама обладает некой психотропной активностью – вызывает раздражительность как у больных с приступами подагры, так и у здоровых добровольцев при приёме внутрь [6, 38, 41].

Однако выбрав мочевую кислоту на роль вещества сравнения, Дж. Кейд столкнулся с небольшой технической трудностью. Мочевая кислота и многие её соли, в том числе даже натриевая и калиевая (натрия или калия урат), не говоря уже об образующем камни в почках кальция урате, плохо растворимы в воде. Это осложняло приготовление инъекционного раствора. Дж. Кейд вышел из этого затруднения, решив применить в качестве контроля именно литиевую соль мочевой кислоты – лития урат – как самую легко растворимую её соль. Но, вводя мышам раствор урата лития, Дж. Кейд заметил некий необычный седативный эффект – мыши становились сонливыми, вялыми, не проявляли агрессивности, пассивно позволяли экспериментатору перевернуть себя на спину и долго оставались в таком положении [6, 38, 41].

Совместное же введение урата лития и мочи больных приводило к уменьшению выраженности двигательного беспокойства и возбуждения, обычно развивавшегося у мышей после внутривентриального введения мочи. Этот эффект Дж. Кейд интерпретировал как «антиманиакальный». Сначала Дж. Кейд решил было, что этот необычный эффект связан с действием урата. Но это противоречило тому, что ему было известно, что у человека мочевая кислота вызывает, наоборот, раздражительность. Поэкспериментировав с введением мышам других солей лития (карбоната и хлорида лития) и других солей мочевой кислоты (уратов натрия и калия), Дж. Кейд понял, что этот эффект обусловлен именно действием лития, а вовсе не уратом [6, 38, 41].

После проверки на себе эффекта от нескольких приёмов карбоната лития, убедившись в отсутствии неприемлемой токсичности или тяжёлых побочных эффектов (ПЭ), Дж. Кейд рискнул дать лития карбонат первым десяти своим больным с маниакальными состояниями. Результат оказался разительным – все 10 больных через несколько недель вышли в ремиссию. Это весьма воодушевило Дж. Кейда и побудило его продолжить клиническое изучение действия лития при маниях [6, 38, 41].

Продолжив свои эксперименты с солями лития, Дж. Кейд сумел показать, что применение лития при маниакальных состояниях эффективно приблизительно в 2/3 случаев. Эффект лития при маниях был настолько выраженным, что, впечатлившись им, Дж. Кейд даже отказался от теории «маниакального токсина». Вместо неё он выдвинул теорию о том, что, возможно, аффективные расстройства вызываются либо дефицитом лития в организме, либо таким врождённым нарушением обмена лития, при котором больному с МДП для нормального функционирования требуются количества лития, намного большие, чем здоровому человеку [6, 42].

Позже, однако, было показано, что это вовсе не так. Дефицит лития или врождённое нарушение его обмена не является основной причиной аффективных расстройств. А терапевтический эффект лития при аффективных расстройствах вовсе не связан с восполнением его дефицита или с коррекцией нарушения его обмена и наблюдается при дозах лития, гораздо более высоких, чем микроэлементные [42].

#### **После Джона Кейда и до наших дней**

Распространение литиевой терапии после повторного открытия Дж. Кейдом уже описанного ранее У. Хэммондом и К. Ланге антиманиакального эффекта лития было медленным по целому ряду причин. Одной из причин медленного принятия лития на вооружение психиатров всего мира был страх перед потенциальной токсичностью лития и перед возможными при его применении смертными случаями. О токсичности и возможной летальности лития было известно со времён попыток применения больших доз лития для лечения подагры и мочекаменной болезни, а также тиреотоксикоза и СД, в частности, со времён уже упоминавшихся К. Ланге и У. Хэммонда, тоже описавших смертные случаи при применении солей лития [6, 41].

Более поздние сообщения о токсичности препаратов лития и о возможных при их применении передозировках и летальных исходах связаны с попытками применения в 1930-х и 1940-х годах хлорида лития в качестве заменителя поваренной соли для лечения гипертонической

болезни [6, 41]. Это даже привело к тому, что в 1949 году, т. е. в том же году, в котором Дж. Кейд опубликовал своё переоткрытие антимианкального действия лития, американское Управление по контролю за качеством продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) запретило как практику лечения хлоридом лития гипертонической болезни или использование хлорида лития в качестве заменителя поваренной соли, так и продажу и применение любых солей лития в качестве лекарств для чего бы то ни было. Этот запрет FDA сохранялся вплоть до 1961 года, несмотря на то, что в остальном мире препараты лития для лечения аффективных расстройств уже широко применялись [6, 41].

Другой важной причиной медленного распространения литиевой терапии было то, что соли лития как простые природные соединения не могли быть запатентованы. Соответственно, ни одна из фармацевтических фирм не была заинтересована в изучении и продвижении на рынок препаратов лития [6, 41]. Состоявшееся примерно в одно время с открытием Дж. Кейда обнаружение Яном Флемингом антибактериального действия пенициллина создало новые возможности для лечения нейросифилиса («прогрессивного паралича»). А открытие Жаном Деле и Пьером Деникером в 1953 г. антипсихотического и антимианкального действия хлорпромазина (аминазина) и последовавшие за этим синтез и внедрение множества новых антипсихотиков (АП) открыли новую эру психофармакотерапии (ПФТ) в психиатрии. Позже появились первые антидепрессанты (АД). Эти, безусловно, важнейшие для психиатрии открытия временно затмили собой повторное открытие Дж. Кейдом антимианкального эффекта лития и послужили причиной задержки распространения литиевой терапии в мире [6, 41].

Однако благодаря активности, целеустремлённости и настойчивости таких авторитетных «адвокатов» и пропагандистов литиевой терапии, как Могенс Шу и Поль Бааструп в Европе, Сэмюэль Гершон, Барон Шопсин и Н. Кляйн в США, терапия солями лития постепенно заняла своё законное место в арсенале современной психиатрии [6, 43, 44].

### Настоящее время

В связи с появлением альтернативных нормотимиков (НТ), которые, в отличие от препаратов лития, могли быть запатентованы, таких как появившиеся ещё в 1960-х годах противозипелитические препараты (ПЭП) – карбамазепин и вальпроаты, появившийся в 1980-х годах ламотриджин, а также атипичные антипсихотики (ААП) с нормотимическим компонентом действия, такие, как кветиапин, оланзапин, арипипразол, и в связи с их активным, а порой даже агрессивным и недобросовестным, продвижением со стороны фирм-производителей, популярность препаратов лития в лечении БАР и РБС и частота их назначения для этой цели в последние десятилетия стала снижаться [45, 46].

Важной причиной снижения популярности лития в лечении БАР и РБС в последние десятилетия явился также страх врачей и пациентов перед возможными проявлениями токсичности и ПЭ лития. В первые десятилетия применения лития распространение литиевой терапии сдерживалось страхом перед его уже известными с XIX века острыми ПЭ, перед его возможной случайной (например, при поносе, рвоте, обезвоживании, лихорад-

ке, в жаркую погоду, или при случайном одновременном с литием приёмом тиазидного диуретика, НПВС или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)) или намеренной, например, суицидальной, передозировкой и возможными при этом летальными исходами [45, 46].

Однако сегодня, когда мы больше знаем о механизмах всасывания, распределения и выведения из организма лития, диапазонах его терапевтических доз и концентраций, мерах предосторожности при лечении им и мерах противодействия при уже развившейся литиевой интоксикации, фокус опасений врачей и пациентов в отношении литиевой терапии сместился в область возможных долгосрочных негативных последствий лечения литием или, иначе говоря, возможных проявлений хронической токсичности лития. Сюда относятся такие поздние и отсроченные ПЭ, как повреждение почек, снижение функции щитовидной железы вплоть до развития гипотиреоза и/или зоба, провокация развития аутоиммунного тиреоидита (АИТ), развитие остеопороза, гиперпаратиреоза, прибавка массы тела вплоть до развития ожирения и связанные с этим кардиометаболические риски (риск развития метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)) [45, 46].

Однако современные данные говорят о том, что эти опасения, хотя сами по себе достаточно обоснованы, но во многом преувеличены. Они не должны служить основанием для отказа от литиевой терапии в тех случаях, когда она явно показана. Тем более что, как показывают исследования, при правильном лекарственном мониторинге, адекватном подборе доз лития, своевременной их корректировке при изменении клинической ситуации, своевременном назначении препаратов-корректоров ПЭ проявления хронической токсичности лития можно минимизировать или даже вообще их избежать [45, 46].

Ещё одной причиной постепенного снижения популярности лития в лечении БАР и РБС в последние десятилетия было укоренившееся у многих врачей и пациентов – и охотно поддерживаемое компаниями-производителями альтернативных НТ – неверное представление о литии как о якобы «устаревшем» и «неактуальном» препарате. На Западе, где отношение к принципам доказательной медицины среди врачей значительно строже, чем в странах СНГ, к этому добавлялось опасение многих врачей, что, возможно, те рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), на которых изначально базировались данные о высокой эффективности и достаточно хорошей безопасности применения лития при БАР и РБС, с современной точки зрения уже устарели. Сюда относится, например, опасение, что те изначальные РКИ по эффективности и безопасности лития при БАР сегодня могут быть признаны недостаточно методологически строгими и корректными по современным меркам или просто могут не отражать произошедшие за эти десятилетия изменения в формальных диагностических критериях БАР (в том числе зарождение концепции «расстройств биполярного спектра» (РБС)) и в реальной повседневной диагностической практике и, как следствие, изменения в эпидемиологии и общей структуре заболеваемости БАР и РБС – в частности, возросшее количество «мягких», субклинических («подпороговых») или атипичных вариантов, возросшую гетерогенность БАР [45, 46].

Однако современные данные показывают, что и этот аргумент не имеет силы. Проведённые в последние годы крупные, многоцентровые, безупречно методологически корректные по современным меркам РКИ лития при БАР и РБС, использовавшие новые диагностические критерии БАР и РБС по DSM-IV и DSM-5, вновь подтвердили высокую эффективность и достаточно хорошую безопасность применения лития при БАР и РБС [45, 46].

В связи с обнаружением у лития некоторых важных преимуществ, отсутствующих у других, альтернативных НТ, таких, как выраженное специфическое антисуицидальное действие, проявляющееся вне зависимости от эффективности лития в профилактике маниакальных или депрессивных состояний у конкретного больного, а также в связи с обнаружением того факта, что литий является не только лекарством, применяемым в больших дозах, но и – в гораздо меньших дозах – также необходимым для нормальной жизнедеятельности человека и животных микроэлементом, интерес к применению лития в психиатрии в последние годы возобновился, и частота его назначения при лечении БАР и РБС на Западе снова начала расти [45, 46].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведённых нами данных литературы, препараты лития, несмотря на их более чем 2000-летнюю (со времён Гиппократ, Клавдия Галена и Сорана Эфесского – в виде минеральных вод, позднее – Уильямом Хэммондом и Карлом Ланге – в виде чистых солей лития) историю применения в психиатрии и неврологии, несмотря на их выявленную со временем острую и хроническую токсичность и на связанные с этим опасения врачей при их применении – до сих пор сохраняют свою актуальность в качестве одного из препаратов первой линии при лечении БАР как в купировании, так и в профилактике аффективных фаз обоёго знака. К важным преимуществам лития, отсутствующим у других, альтернативных НТ, относится наличие у него специфической антисуицидальной активности.

Повторное открытие Джоном Кейдом антиманиакального эффекта лития в 1948 году, 70-летний юбилей которого отмечается в этом году, безусловно, принадлежит к числу важнейших открытий в психиатрии XX века. Оно не только открыло возможность фармакологического лечения и профилактики БАР, но и способствовало уничтожению господствовавшего в психиатрии начала и середины XX века «терапевтического нигилизма» в отношении возможностей лекарственного лечения психических заболеваний. Таким образом, это открытие способствовало дальнейшему развитию психофармакологии, которое позднее увенчалось открытием первых антипсихотиков, а затем и первых антидепрессантов.

Кроме того, как показывает изучение истории применения лития в психиатрии, наркологии и неврологии, вопреки распространённому среди некоторых врачей мнению, литий вовсе не является «устаревшим препаратом». Более того, литий в психиатрии, наркологии и неврологии в принципе не может устареть никогда, поскольку он является не только лекарственным препаратом, применяемым в больших дозах, но и важным для нормальной жизнедеятельности человека и животных микроэлементом. Осознание важной физиологической микроэлементной роли лития для человека и животных пришло к учёным лишь совсем недавно.

### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Birch NJ. (Ed.). *Lithium and the cell: pharmacology and biochemistry*. Academic Press; 2012.
2. Greenwood NN, Earnshaw A. *Chemistry of the elements*. Elsevier; 2012.
3. Williams RB, Harwood AJ. Lithium metallotherapeutics. In: Gielen M, Tiekink ERT (eds.). *Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine*. John Wiley & Sons; 2005: 1-18.
4. Haynes WM. *CRC handbook of chemistry and physics*; 95<sup>th</sup> ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2014.
5. Doongaji DR, Jathar VS, Satoskar RS. Manic depressive psychosis in India and the possible role of lithium as a natural prophylactic. I – Hypothesis. *J Postgrad Med*. 1980; 26(1): 34-38.
6. Kline NS. *The history of lithium usage in psychiatry*. A lecture in APA meeting, Boston; 1968.
7. Broder H. Old Bad Pfäfers and its Paracelsus memorial. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1994; 83(13): 385-388.
8. Bycroft M. Iatrochemistry and the evaluation of mineral waters in France, 1600-1750. *Bull Hist Med*. 2017; 91(2): 303-330. doi: 10.1353/bhm.2017.0028.
9. Schadewaldt H. Paracelsus and balneology. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1994; 83(13): 371-376.
10. Agricola G. *De Re Metallica*. Transl. by Hoover HC, Hoover LH. New York: Dover Publications; 1950.
11. Jesserer H, Clodi P, Hitzenberger G, Honetz N, Kotzaurek R. Clinical experiences with iodine-containing mineral water treatment in Bad Hall; report on results achieved during 5 years in the Internal Medicine Division of the Paracelsus Institute. *Wien Klin Wochenschr*. 1957; 69(46): 874-879.
12. D'Andrada J. Des caractères et des propriétés de plusieurs nouveaux minéraux de Suède et de Norvège, avec quelques observations chimiques faites sur ces substances. *Journal de Chimie et de Physique*. 1800; 51; 239-245.
13. Emsley J. *Nature's building blocks: an AZ guide to the elements*. Oxford University Press; 2011.
14. Weeks M. *Discovery of the Elements*. Whitefish, Montana, United States: Kessinger Publishing; 2003.
15. Berzelius J. Ein neues mineralisches Alkali und ein neues Metall. *Journal für Chemie und Physik*. 1817; 21: 44-48.
16. Sapse AM, Schleyer PR. (Eds.). *Lithium chemistry: a theoretical and experimental overview*. John Wiley and Sons; 1995.
17. Krebs RE. *The history and use of our earth's chemical elements: a reference guide*; 2<sup>nd</sup> ed. Westport, CT and London: Greenwood Publishing Group; 2006.
18. Arfwedson A. Undersökning af några vid Utö Jernmalmsbrott förekommande Fossilier, och af ett deri funnet eget Eldfast Alkali. *Afhandlingar i Fysik, Kemi och Mineralogi*. 1818; 6: 145-172.
19. Arfwedson A. Untersuchung einiger bei der Eisen-Grube von Utö vorkommenden Fossilien und von einem darin gefundenen neuen feuerfesten Alkali. *Journal für Chemie und Physik*. 1818; 22(1): 93-117.
20. Gmelin CG. Von dem Lithon. *Annalen der Physik*. 1818; 59(7): 238-241.
21. Brande WT. *A Manual of chemistry*; 2<sup>nd</sup> ed. London, England: John Murray; 1821; 2: 57-58.
22. Enghag P. *Encyclopedia of the elements: technical data-history-processing-applications*. John Wiley and Sons; 2004.
23. Brande WT, MacNeven WJ. *A manual of chemistry: Containing the principal facts of the science, arranged in the order in which they are discussed and illustrated in the lectures at the Royal Institution of Great Britain*. Ulan Press; 2012 (reprint of 1826).
24. Bunsen R. Darstellung des lithiums. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. 1855; 94(1): 107-111.
25. Schioldann J. "On periodical depressions and their pathogenesis" by Carl Lange (1886). *Hist Psychiatry*. 2011; 22(85 Pt 1): 108-130. doi: 10.1177/0957154X10396807



26. Felber W. Lithium prevention of depression 100 years ago—an ingenious misconception. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1987; 55(5): 141-144. doi: 10.1055/s-2007-1001816
27. Hammond WA. *A treatise on the diseases of the nervous system*. United States: Palala Press; 2015 (reprint of 1881).
28. Yeragani VK, Gershon S. Hammond and lithium: Historical update. *Biol Psychiatry*. 1986; 21(11): 1101-1102. doi: 10.1016/0006-3223(86)90296-9
29. Schroeder-Lein GR, Hammond WA, Schroeder-Lein GR. (eds.) *The encyclopedia of civil war medicine*. Routledge; 2015: 149-185.
30. Eigenmann F, Bürgi H. Lithium acetate, a useful and well tolerated thyrostatic for selected cases of hyperthyroidism. *Schweiz Med Wochenschr*. 1978; 108(47): 1850-1853.
31. Männistö P, Koivisto V. Antidiabetic effects of lithium. *Lancet*. 1972; 2(7785): 1031. doi: 10.1016/S0140-6736(72)92444-0
32. Møllerup ET, Plenge P, Vendsborg P, Rafaelsen OJ, Kjeldsen H, Agerbaek H. Antidiabetic effects of lithium. *Lancet*. 1972; 300(7791): 1367-1368. doi: 10.1016/S0140-6736(72)92811-5
33. Saran AS. Antidiabetic effects of lithium. *J Clin Psychiatry*. 1982; 43(9): 383-384.
34. Gupta RC, Robinson WA, Smyth CJ. Efficacy of lithium in rheumatoid arthritis with granulocytopenia (Felty's syndrome). *Arthritis Rheum*. 1975; 18(2): 179-184. doi: 10.1002/art.1780180217
35. Olfson M. Lithium-responsive schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Am J Psychiatry*. 1988; 145(11): 1478-1479. doi: 10.1176/ajp.145.11.1478a
36. Cole N, Parker G. Cade's identification of lithium for manic-depressive illness – the prospector who found a gold nugget. *J Nerv Ment Dis*. 2012; 200(12): 1101-1104. doi: 10.1097/NMD.0b013e318275d3cb
37. Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D. John Cade and the discovery of lithium treatment for manic depressive illness. *Med J Aust*. 1999; 171(5): 262-264.
38. Burrows GD, Tiller JW. Cade's observation of the antimanic effect of lithium and early Australian research. *Aust NZ J Psychiatry*. 1999; 33: S27-S31. doi: 10.1111/j.1440-1614.1999.00665.x
39. Parker G. John Cade. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(2): 125-126. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11111697
40. Walter G. John Cade and lithium. *Psychiatr Serv*. 1999; 50(7): 969. doi: 10.1176/ps.50.7.969
41. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar Disord*. 2009; 11(Suppl 2): 4-9. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00706.x
42. Gallicchio VS, Bach RO. *Lithium and cell physiology*. Springer-Verlag; 2011 (reprint of 1990).
43. Gershon S. (ed.). *Lithium: its role in psychiatric research and treatment*. Springer Science and Business Media; 2012.
44. Schou M. *Lithium treatment of mood disorders: a practical guide*; 6<sup>th</sup> rev. ed. Karger; 2004.
45. Malhi GS, Berk M. Is the safety of lithium no longer in the balance? *Lancet*. 2012; 379(9817): 690-692. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61703-0
46. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*; 10<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2017.

#### Сведения об авторах

**Беккер Роман Александрович** – программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве, e-mail: rbekker1@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

**Быков Юрий Витальевич** – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: yubykov@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

#### Information about the authors

**Roman A. Bekker** – Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering, Ben-Gurion University of the Negev, e-mail: rbekker1@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

**Yury V. Bykov** – Cand. Sc. (Med.), Anesthesiologist, Psychiatrist, Narcologist, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Emergency Medicine of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University, e-mail: yubykov@gmail.com <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>