

О НЕКОТОРЫХ СВОЙСТВАХ ЛИТИЯ КАК БИОЭЛЕМЕНТА И ПРИМЕНЕНИИ ЕГО СОЛЕЙ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Проф. Л. А. Лецинский, канд. мед. наук Н. М. Петров

Кафедра госпитальной терапии (зав.—проф. Л. А. Лецинский) Ижевского медицинского института

В настоящем обзоре обобщены данные о токсичности лития, материалы экспериментально-физиологического изучения влияния его соединений на ряд функций организма и, наконец, сведения о лечебном применении солей лития.

Литий — щелочной металл I группы периодической системы элементов Д. И. Менделеева. Он является легким металлом (его атомное число — 3, атомный вес — 6,939). По В. И. Вернадскому, литий относится к группе рассеянных элементов; он входит в состав многих горных пород, постоянно обнаруживается в водах рек, озер, морей. В некоторых минеральных источниках Закавказья соли Li содержатся в значительных количествах. В воде источника «Нафтуса» курорта Трускавец концентрация Li достигает 40,0 мкг/л.

Биологическую роль Li стали изучать с конца прошлого столетия. В 1888 г. Г. Г. Горским была выполнена диссертация [7] «О влиянии карбоната лития на обмен веществ у здоровых», в которой автор показал, что под влиянием лития значительно повышается азотистый обмен. В дальнейшем многими исследователями было установлено, что литий обладает разносторонним влиянием на физиологические функции животных и человека [6, 26, 50]. Он является постоянной частью всех человеческих органов и биологических жидкостей (кровь, лимфа, желчь, моча) [4, 24, 38]. В норме у здорового человека в 1 л крови содержится в среднем 19 мкг лития, причем в плазме его концентрация в 4 раза выше, чем в эритроцитах и других форменных элементах [14]. Ионы лития быстро всасываются из кишечника в кровь, где они могут быть обнаружены уже через несколько минут после введения [39]. Наибольшая концентрация лития в крови после приема внутрь наблюдается через 2—3 часа [66]. Особенностью солей лития является то, что в биологических жидкостях его ион находится обычно в свободном состоянии. Это, по-видимому, обуславливает его высокую способность проникать в ткани и клетки. Токсические явления наступают при концентрациях лития в крови, превышающих 1,6 мэкв/л [84].

В. Я. Неретин находит, что относительно большей токсичностью из всех соединений лития обладает его гидроокись (смертельная доза для крыс — 0,75 мг/г), несколько менее токсичной является углекислая соль (смертельная доза — 3 мг/г) и наименее токсична укусная соль (смертельная доза — 4 мг/г). Повышенная чувствительность к солям лития наблюдается у животных, находящихся на бессолевой диете [26, 45, 78].

Между ионами лития и натрия в организме имеются конкурентные отношения [22, 66, 71]. Литий при попадании в организм вытесняет натрий из тканей, в связи с чем количество выводимого с мочой натрия резко возрастает, а концентрация лития в тканях увеличивается. Установлено, что литий выводится из организма главным образом через почки и в значительно меньших количествах с калом, слюной и потом. Ренальный клиренс солей лития у разных людей различен (в среднем от 15 до 30 мэкв/л), с возрастом он снижается [57]. Имеются сведения, что бедная натрием диета приводит к снижению экскреции лития с мочой [79], нагрузка же хлористым натрием ее повышает [80]. Эти данные могут служить основой для активного лечения отравлений литием. Следует заметить, однако, что этот антагонизм проявляется только при определенных дозах лития. М. Лонго и соавт. нашли, что в дозе 800 мг/кг хлористый литий вызывал снижение концентрации натрия в миокарде, мышцах, печени и мозгу при слабом увеличении ее в сыворотке, при этом увеличивалось содержание калия в мышцах и сыворотке и незначительно — в миокарде и печени. Наряду с этим происходило падение содержания углеводов во всех органах, кроме мозга. Авторы объясняют влияние лития на содержание натрия и калия способностью его увеличивать выведение натрия почками и ретенцию калия. Идентичные результаты были получены в эксперименте и другими авторами [23, 37]. Ионная конкуренция между литием и калием проявляется, по-видимому, аналогично взаимоотношениям, какие наблюдаются между литием и натрием [63].

Введение любых солей лития животным сопровождается увеличением диуреза [40, 66, 77]. Параллельно отмечается повышенное выведение мочевины и мочевой кислоты, а также понижение кислотности мочи и удельного веса ее. По данным Н. И. Никанорова, мочегонное действие солей лития у собак проявляется примерно в дозе 0,1 г/кг. Многие авторы склонны объяснять увеличение диуреза при введении в организм солей лития его способностью вытеснять натрий из организма; прямые исследования подтверждают увеличение в этих случаях суточного натриуреза [45, 81]. В. Я. Неретин связывает усиленное потребление жидкости животными, получающими соли лития, с высокой гидратационной способностью его ионов.

При отравлении литием на первый план выступают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, что обусловлено, возможно, выведением некоторой части металла через слизистую оболочку кишечника [28, 43, 52, 59, 73, 78].

В «хроническом» опыте с ежедневным введением больших доз солей лития обнаруживается токсическое действие и на паренхиму почек [22]. Конечной картиной почечного отравления является дегидратация, олигурия, увеличение выведения калия с мочой, нарастание безбелкового азота в крови, а также увеличение концентрации ионов лития в крови. Накапливаясь в этих случаях в крови и в межклеточной жидкости, литий начинает постепенно проявлять свои конкурентные свойства по отношению к натрию. Литий сравнительно легко проходит через клеточную мембрану и задерживается в клетке, вытесняя постепенно из нее ионы натрия. Обратно из клетки литий выходит в 8 раз медленнее, чем ионы натрия [49]. Находясь внутри клетки, ионы лития некоторое время поддерживают биоэнергетические процессы в клетке и внутриклеточный градиент катионов на должном уровне. Однако ион лития не способен полностью заменить натрий в его химической роли внутри клетки, в частности, во влиянии натрия на АТФ-азную активность, и потому эта «замена» приводит к прогрессирующему снижению потенциала действия клетки [65, 72]. Токсическое действие лития на сердце, по данным Н. И. Никанорова, приближается к токсическому действию калия. Токсические дозы лития обуславливают угнетение сердечной деятельности и остановку сердца в диастоле. Однако доза лития, вызывающая остановку сердца, больше, чем доза калия. При быстро сделанной внутривенной инъекции 1 г лития у собак учащаются сердечные удары и кратковременно повышается АД. При дозе выше 1 г число сердечных сокращений еще более увеличивается, регистрируется их резкое ослабление; АД падает. На последних стадиях интоксикации отмечаются изменения ЭКГ, подобные изменениям при интоксикации от калия (появление высоких зубцов Т, девиаций сегмента S — Т). Аналогичные ЭКГ-отклонения под влиянием лития в опытах на животных описаны и другими авторами [41, 55]. Д. Г. Тагдис в опытах на изолированном сердце животных показал, что соли лития устраняют положительное ино- и хронотропное действие адреналина и норадреналина.

Литий оказывает сосудосуживающее действие, вызывая в некоторых случаях стойкое повышение АД в эксперименте. Ж. Бах считает, что действие одновалентных катионов на АД зависит от их способности связывать воду. В ряду одновалентных катионов по способности связывать воду литий стоит на первом месте (-10 мол/атом). Введение крысам по 4,1 мг хлористого лития в пищу ежедневно давало быстрое повышение АД (при отмене через 4 недели давление держалось повышенным еще 2—3 месяца). На морфологический состав крови литий существенного влияния не оказывает [30]. Имеются сведения, что литий вызывает закономерное снижение аммиака в скелетных мышцах [18]. Литий обладает свойством, действуя на молекулярном уровне, изменять тканевое дыхание и другие метаболические процессы, влияя на дыхательные ферменты и изменяя ионные соотношения, важные для взаимодействия энзимных систем и молекул [51, 56]. Соли лития угнетающе влияют на морфогенез, тормозя митотическое деление [6, 71, 82]. В последнее время стало известно, что литий существенно влияет на обмен катехоламинов, усиливая их потребление в окончаниях нервных клеток [74]. Имеются указания на средство лития к РНК [30]. Д. Г. Тагдис находит, что соли лития обладают выраженным противоопухолевым действием; в эксперименте он, в частности, наблюдал заметное торможение роста опухоли у животных после внутривенных введений лития.

Соли лития начали использовать в практической медицине более 100 лет назад. В 1841 г. Х. Липовиц обнаружил способность солей лития растворять мочевые камни в пробирке. Эти наблюдения в дальнейшем были подтверждены изучению в ряде работ [40, 47, 70]. На протяжении многих десятков лет в последующем препараты лития применялись как противоподагрические средства. Однако по расчетам А. Кольвиц, только заведомо токсичные дозы лития при введении внутрь могут создать концентрацию его в крови, необходимую для растворения уратных камней. Поэтому интерес клиницистов к литию как средству против подагры постепенно уменьшился. Только некоторые из его солей (бензоат, цистат) все еще применяются в составе средства «уродан». Имеются сведения [33] о благоприятном влиянии углекислого лития на течение обменного полиартрита. Терапия литием оказывала благоприятное влияние на азотистый обмен у больных полиартритами: у них снижался остаточный азот в крови, увеличивалось выведение мочевины и мочевой кислоты. Однако на течение самого полиартрита, на форму суставов, если они были изменены, лечение литием существенно не влияло.

И. Кейд, исходя из того, что литий обладает особыми гидратационными свойствами, использовал его соли вместо солей натрия при лечении сердечно-сосудистых больных. Он обнаружил при этом, что литий благоприятно влияет на аффективные колебания АД у больных гипертонической болезнью. Это в дальнейшем подтвердили и другие авторы [71, 77]. В США литий широко используется в качестве заменителя поваренной соли для больных, страдающих гипертонией, почечными заболеваниями, заболеваниями печени. В качестве такого заменителя Американской медицинской ассоциацией был предложен жидкий раствор хлористого лития (25%) с лимонной кислотой (0,2) и с небольшим количеством йодистого калия (0,01%), носящий название «Westsal» [22]. И. Галботт применял с большим успехом хлористый литий более чем у 50 пациентов, страдающих отеками на почве сердечной недостаточности. Однако из-за определенной токсичности ряда соединений лития, сравнительно неширокого спектра его лечебного действия, а главное — из-за трудностей контроля за содержа-

нием его в крови литий не нашел широкого применения в клинической практике. Терапевтический эффект обычно достигается при концентрации лития в крови не менее 0,8 мэкв/л, а при концентрации больше 1,6 мэкв/л уже появляется опасность отравления.

В настоящее время наиболее надежным способом измерения содержания лития в биосубстратах является метод пламенной фотометрии или эмиссионного спектрального анализа. Известно, что за сутки человек выделяет с мочой 1—0,7 мг лития. Такую чувствительность анализа обычными химическими методами получить довольно трудно. Метод же эмиссионного спектрального анализа позволяет производить измерения с чувствительностью $1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-6}\%$. Отечественной промышленностью в настоящее время производится прибор ВПФ-ВТИ, предназначенный для определения микроколичеств Na, K, Ca и Li в растворах методом фотометрии пламени. Подробное описание методик определения лития в биосубстратах можно найти в ряде работ [1, 2, 8, 25, 31, 35].

Выше уже было указано, что литий относится к группе рассеянных элементов, причем в различных геохимических провинциях содержание его в почвах различно. А. Вурс обнаружил, что смертность от атеросклеротической болезни сердца у населения, потребляющего воду с повышенным содержанием солей лития, значительно ниже, чем у людей, пользующихся обычной водой. Важными факторами, отягощающими атеросклеротическую болезнь сердца, являются, как известно, гипертония, сахарный диабет, гиперлипемия и легкие симптомы маниакального поведения. Все эти патологические отклонения, по мнению автора, коррелируют с недостатком в организме лития. Р. Леал и соавт. в эксперименте на животных показали, что ионы лития тормозят холестериногенез в печени.

Б. В. Кушниров, изучая особенности течения токсикозов второй половины беременности с гипер- и гипотензивным синдромом в условиях Восточного Забайкалья (г. Чита), нашел, что там относительно редко наблюдаются отеки у беременных. Автор объясняет это повышенным содержанием лития в тканях и в крови у рожениц и вызванным им снижением содержания натрия и воды. Автор установил также, что при прогрессировании токсикоза, развитии тяжелой нефропатии или преэклампсии количество лиц, у которых литий в крови практически не определялся, резко возрастает.

Г. Седвал и соавт. установили, что литий в дозах от 900 до 1800 мг в сутки влияет на функциональное состояние щитовидной железы, подавляя биосинтез тиреоидных гормонов. Эти данные представляют значительный интерес для клиники, поскольку открывают возможность использования солей лития в качестве анти тиреоидных средств. Вместе с тем описаны случаи развития диффузного нетоксического зоба у пациентов, принимавших литий длительное время [71, 72]. Отмена лития приводит, как правило, к нормализации нарушенного йодного обмена, но не вызывает обратного развития струмы. Причины развития зоба в период приема препаратов лития у некоторых пациентов окончательно не выяснены. Имеется мнение [69], что в основе образования зоба лежит какое-то латентное нарушение функции щитовидной железы, которое лишь активизируется литием.

В литературе встречаются сведения, что литий обладает способностью действовать тератогенно [75]. Хотя специальные исследования в дальнейшем и не подтвердили этих данных, однако беременным женщинам литий рекомендуется назначать с осторожностью. Других противопоказаний к использованию лития не выявлено. Относительным противопоказанием, по данным литературы, является гипотиреоз и заболевания желудочно-кишечного тракта.

К настоящему времени соли лития наиболее широко использовались в психиатрической клинике. В течение вот уже двух десятков лет успешно применяют препараты лития при лечении некоторых психических заболеваний (эпилепсия, маниакально-депрессивные психозы и др.). Этому вопросу специально посвящены тематические журналы [62], обзоры [27, 29, 57] диссертации [31]. Как видно из литературных источников, одним из наиболее важных свойств лития следует считать его способность предотвращать повторные приступы аффективных расстройств.

И. Кейд в опытах на морских свинках показал, что перитонеальное введение 0,5% раствора углекислого лития вызывает у животных летаргию и нечувствительность к внешним раздражителям в течение нескольких часов, после чего они возвращаются к нормальному состоянию. Применив карбонат лития у 10 больных с маниакальным возбуждением, И. Кейд у всех больных наблюдал значительное улучшение психического состояния, а у 6 пациентов, страдающих шизофренией,— успокоение. Автор впервые отметил свойство лития влиять на частоту маниакальных фаз. Число работ по применению солей лития в психиатрии неуклонно растет. Однако механизм лечебного действия лития при психических заболеваниях до сих пор еще полностью не раскрыт. Ряд авторов [3, 11, 60] считает, что соли лития, по всей вероятности, выравнивают нарушенный обмен веществ в организме и, в частности, водно-электролитный обмен в головном мозгу и поэтому оказывают благоприятный эффект при купировании приступов эпилепсии. Но в настоящее время нет еще достаточно веских оснований утверждать, что литий является специфическим ионом для клеток центральной нервной системы. А. Коппен и М. Шоу обнаружили, что у больных с синдромом депрессии концентрация натрия в клетках головного мозга была на 50% выше нормы. В то же время концентрация Li в нервных клетках головного мозга у этих больных была значительно снижена. Было замечено также, что концентрация натрия уменьшалась до

нормы, когда больные выздоравливали (концентрация калия при этом не менялась). Когда больным назначали литий, уровень натрия внутри клеток снижается, при этом постепенно нарастала концентрация лития в мозгу. В связи с этим авторы высказывают предположение, что терапевтическое действие лития при различных психических заболеваниях может быть обусловлено его влиянием на водно-солевой баланс как в организме в целом, так и в головном мозгу в частности [13]. Высказывается мысль, что в связи с более трудной проницаемостью через клеточную мембрану ионов лития замедляется скорость работы так называемой «натриевой помпы», что может явиться причиной более медленного генерирования биоэлектрических потенциалов каждым нейроном. Эти предположения подтверждают и отечественные авторы [3, 6]. Представляют большой интерес экспериментальные исследования, проведенные М. Е. Вартаняном на кроликах с вживленными в различные структуры коры и подкорковых образований электродами. Автор установил, что введение лития действительно вызвало у животных нарастающее замедление колебаний биопотенциалов, распространяющееся от коры к подкорковым структурам мозга. Исходя из приведенных выше работ, можно допустить, что терапевтический эффект лития при психических заболеваниях действительно может быть реализован через конкурентные отношения его с натрием внутри клеток нервной системы. Однако есть и другие мнения по этому вопросу. Р. А. Комиссарова считает, что влияние лития на центральную нервную систему осуществляется более специфично. По ее данным, углекислый литий обладает выраженным центральным адренолитическим действием. Введение животным углекислого лития приводило к увеличению содержания серотонина в таламо-гипоталамической области и базальных ганглиях мозга. К. В. Москети находит, что лечебный эффект лития при психических заболеваниях связан с его способностью облегчать выведение аммиака из тканей организма, в том числе и из клеток центральной нервной системы. Я. Талармайен объясняет благоприятный эффект применения лития при маниакально-депрессивных психозах его влиянием на обмен норадреналина в организме. Предполагается, что литий не изменяет активность норадреналина, но, по-видимому, усиливает его дезаминирование и в то же время стимулирует его синтез.

В литературе имеются указания на значение в патогенезе маниакально-депрессивного психоза нарушений углеводного обмена [12]. Л. Т. Киселева, изучавшая углеводный обмен у собак с экспериментально вызванным «маниакальным» состоянием, установила повышение сахара крови и снижение пировиноградной кислоты в крови у всех животных. Содержание молочной кислоты также было несколько повышенным. После купирования «маниакального» состояния введением углекислого лития содержание сахара в крови и молочной кислоты снижалось до нормальных величин, содержание пировиноградной кислоты также нормализовалось. Л. Т. Киселева обнаружила в сыворотке крови животных, у которых с помощью мелипрамина вызывалось «маниакальное» состояние, резкое снижение содержания лития. К. В. Москети и соавт. у ряда больных с психомоторным возбуждением также находили уменьшение содержания лития в крови. Авторы считают, что метаболизм лития играет роль одного из основных патогенетических факторов при маниакально-депрессивном психозе. По данным А. У. Шаусуповой, углекислый литий оказывает благоприятный эффект при терапии маниакальных состояний у больных шизофренией. Литий не влияет на расстройство мышления у больных шизофренией, а также на бредовые и галлюцинаторные проявления [48]. В отношении эффективности солей лития при других психотических состояниях мнения крайне разноречивы. В настоящее время солями лития пытаются лечить самые различные состояния — бредовые, навязчивые и фобические синдромы, кататонические возбуждения, наблюдающиеся в рамках шизофрении, дипсомании, эндокринные психосиндромы и др. [62, 65]. Однако по мнению М. Ску, имеющего наибольший опыт использования лития в психиатрии, препарат оказывает эффективный лишь у отдельных больных, когда в клинической картине преобладают аффективные нарушения с циклическими приступами. Наибольший эффект пока что достигнут при лечении литием острых маниакальных или гипоманиакальных состояний.

Как видно из представленного материала, наши знания о биологическом действии солей лития в целом еще далеко не полны, что в значительной степени сдерживает его практическое применение в клинической медицине. Судя по экспериментальным и клиническим данным, имеющимся в настоящее время, область применения соединений лития, помимо психиатрической практики, может быть в перспективе расширена за счет клиники внутренних болезней (при сердечно-сосудистых заболеваниях с нарушением баланса калия и натрия, при неспецифических заболеваниях суставов, гиперфункции щитовидной железы, при неврозах в клинике внутренних болезней и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровик-Романова Т. Ф. Спектральное определение редких и рассеянных элементов. М., 1956. — 2. Бурриель-Марти Ф., Рамирес-Муньос Х. Фотометрия пламени. М., 1962. — 3. Вартанян М. Е. Применение солей лития для лечения состояния возбуждения у психически больных. Автореф. канд. дисс., М., 1962. — 4. Вернадский В. И. Химический состав живого вещества. П., 1922; Биогеохимические очерки 1922—1932 гг. М.—Л., 1940. — 5. Виноградов А. П. Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. Изд-во АН СССР, М., 1957. — 6. Войнар А. О. Значение микроэлементов в организме человека и животных. Медгиз, М.,

1955.—7. Горский Г. О влиянии углекислого лития на азотистый обмен у здоровых людей. Дисс. Спб., 1888.—8. Горват Ф. Ю., Рябухин Ю. С., Летов В. Н. Журн. аналитич. химии, 1970, т. XXV, вып. 12.—9. Гринченко А. М., Головина Л. П. В кн.: Микроэлементы и естественная радиоактивность почв. Изд-во Ростовск. ун-та, 1962.—10. Ездакова Л. А. Литий в растениях, влияние его на некоторые физиологические процессы и урожай. Автореф. канд. дисс., 1963.—11. Жуковский М. Н. Обзорение психиатрии, неврологии и экспериментальной психологии. 1897, 10.—12. Киселева Л. Т. В кн.: Проблемы моделирования психической деятельности. Новосибирск, 1967.—13. Киселева И. П., Леонтьев В. Г. Фармакол. и токсикол., 1970, 5.—14. Ковальский В. В. Биохимия, 1958, 6.—15. Коган Б. И. Литий. М., 1960.—16. Комиссарова Р. А. Журн. невропатол. и психиатр., 1966, 6.—17. Коровина В. М., Дампель Н. Н. Тр. Военно-морск. мед. акад., 1945, т. 5.—18. Кремнева Г. Я. Влияние лития на метаболизм азотистых веществ при травматическом нарушении кровообращения. Автореф. канд. дисс., 1964.—19. Кушников В. В. В кн.: Акушерско-гинекологическая практика в Забайкалье. Чита, 1964.—20. Морев Е. Литий. БМЭ, 1960, т. 16.—21. Москети К. В., Бельская Г. М., Муратов И. Д. Невропатол. и психиатр., 1963, 1.—22. Неретин В. Я. Фармакол. и токсикол., 1958, 4.—23. Никаноров Н. Материал для фармакологии солей лития. Спб., 1882.—24. Павлюк В. М. В кн.: Микроэлементы в медицине. Вып. 1, Киев, 1968.—25. Полужков Н. С. Методы анализа фотометрии пламени. М., 1959.—26. Радомски И. Л. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М., 1953.—27. Румянцева Г. М., Марголина Э. Б. Журн. невропатол. и психиатр., 1970, 7.—28. Самойлов Н. Н. Фармакол. и токсикол., 1970, 5.—29. Смирн С. Журн. невропатол. и психиатр., 1970, 7.—30. Тагдиси Д. Г. Уч. зап. Азерб. мед. ин-та, 1965, т. 19.—31. Титов М. Б., Шереметьев С. Х. Лаб. дело, 1967, 2.—32. Шаюсупова А. У. Мед. журн. Узбекистана, 1962, 11.—33. Эфендиев М. Э. Уч. зап. Азерб. мед. ин-та, 1964, т. 13.—34. Allgen L. G. Acta psychiat. scand., 1969, 207, 98—104.—35. Amdissen A. Scand. J. clin. Lab. Invest., 1967, 20, 104.—36. Bach J. Z. ges. inn. Med., 1967, 22, 21, 647.—37. Baer L., Kassir S., Fieve R. Psychopharmacologia, 1970, 17, 3, 216—224.—38. Bertrand D. Bull. Soc. Chim. biol., 1951, 33, 829.—39. Berger F. Arch. exp. Path. Pharmac., 1906, 55, 1.—40. Binswanger G. Pharmakologische Würdigung der Borsaure und des Borax. München, 1847.—41. Butcher W. A., Wakin K. G., Essex H. E. a. Burchell H. B. Am. Heart. J., 1953, 45, 6, 855—863.—42. Cade J. F. Med. J. Australia, 1949, 2, 10, 349—352.—43. Clement E. J. Lithium. Mill. and factory, 1944, XII, 14.—44. Coppen A., Shaw D. M. Lancet, 1967, 7520, 805—806.—45. Corcoran A. C., Taylor D. a. Page J. H. JAMA, 1949, 139, 11, 685—688.—46. Davenport V. D. Am. J. Physiol., 1950, 163, 3, 633—641.—47. Garrod D. Die Natur und Behandlung. Leipzig, 1861.—48. Gershon S. Dis. nerv. Syst., 1968, 29, 51.—49. Giacobini E. Acta psychiat. scand., 1969, 207, 85.—50. Good C. A. Am. J. med. Sci., 1903, 125, 273—284.—51. Happold F. S., Struyvenberg A. Biochem. J., 1954, 58, 379.—52. Hesse A. Lithion. Gottingen, 1876.—53. Kent N. L. a. Mc. Cance R. Biochem. J., 1942, 35, 7, 837.—54. Kollwits A. A. Urologe, 1964, 3, 6, 360—363.—55. Mc. Kusick V. A. J. clin. Invest., 1954, 33, 4, 598—610.—56. Lallier R. P. Bull. Soc. Chem. biol., 1950, 32, 451.—57. Lauter H. Dtsch. med. Wschr., 1969, 94, 48, 2512—2518.—58. Leal R. S., Lyra M. L. M. Canad. J. Biochem. 1968, 46, 2, 135—139.—59. Leusen I., Demester G. Acta med. scand., 1950, 138, 3, 232—236.—60. Levy E. Essai sur l'action physiologique et therapeutique du bromure de lithium. These de Paris, 1874, 44.—61. Lipowitz H. Ann. Chem. Pharmac., 1841, 38, 348.—62. Lithium in psychiatry. Proceedings of a symposium in Lidings, Sweden, March 22, 1968, N. Diding (a. o.), ed. Copenhagen, Munksgaard, 1969 (Acta psychiatrica, Suppl. 207).—63. Lode H., Senft G., Losert W. Arch. Pharmac. exp. Phatol., 1967, 258, 5, 418—429.—64. Longo M. P., Gaffan S., Jacobacci S. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1964, 40, 12, 709—712.—65. Ljungberg S., Paalsow L. Acta psychiat. scand., 1969, 207, 68—82.—66. Radomski J. L. et al. J. Pharmacol. exp. Ther., 1950, 100, 429.—67. Robinson W. O., Steinkoenig L. A. U. S. Dept. Agric. Bull., 1917, 600. Washington.—68. Sedwall G., Jonsson B., Pettersson U. Life Sci., 1968, 7, 23, 1257—1264.—69. Sedwall G., Jonsson B., Pettersson U. Acta psychiat. Scand., 1969, 207, 59—67.—70. Schilling. Ueber die Verbindung der Harnsaure mit Lithium. Ann. Chem. Pharmac., 1862, 122, 241—245.—71. Schou M. Pharmacol. Rev., 1957, 9, 17; Acta psychiat. scand., 1969, 207, 49—54.—72. Shopsin B., Blumm M., Gershon S. Compr. Psychiat., 1969, 10, 215.—73. Spoor N. L. Ann. occup. Hyg., 1968, 11, 1, 23—25.—74. Strildkraut J. J. Life Sci, 1966, 5, 1479.—75. Szabo K. T. Nature, 1970, 225, 5227, 73—75.—76. Talarman Y., Lebmann A. J. physiol., 1968, 60, 2, 553.—77. Talbott J. H. Arch. intern. Med., 1950, 85, 11, 1—10.—78. Taiso P. J. Am. J., Physiol., 1951, 166, 202.—79. Thomsen K., Schou M. Ibid., 1968, 215, 4, 823—827.—80. Thomsen K. Acta psychiat. scand., 1969, 207, 83—84.—81. Tupin J. P., Schlagenauf G. K., Creson D. L. Am. J. Psychiat., 1968, 125, 4, 536—543.—82. Volm M., Schwartz V., Wayss K. Naturwissenschaften, 1970, 57, 5, 250.—83. Voors A. W. Lancet, 1969, 11, 1337—1339.—84. Wolpert E. A. Arch., Gen. Psychiat., 1969, 21, 2, 155—159.