

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-092.4:616.89:615.01

Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П., Ярыгина Е.Г., Плотников Е.В., Бохан Н.А.

## Роль анионного компонента в проявлении эффектов органических солей лития на окислительную модификацию белков и липидов крови больных депрессивными расстройствами

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья» Томского НИМЦ РАН,  
634014, г. Томск, Россия, ул. Алеутская, д. 4

**Введение.** Литиевые соли широко используются в психиатрии. Изучение новых свойств солей лития с различными анионными компонентами является важной задачей. **Цель** исследования – изучение *in vitro* эффектов солей лития, содержащих разные органические анионные компоненты, на модификацию белков и липидов плазмы крови пациентов с депрессивными расстройствами (ДР). **Методика.** Инкубацию крови пациентов ДР с солями лития (аскорбат лития, сукцинат лития и пируват лития) проводили в течение 1 ч при 37 °С. В качестве окислительного агента использовали 0,5% этанол. Конечная концентрация в пробах ионов лития составляла 1,2 мМ. В плазме крови определяли количество окисленных белков по уровню карбонилированных белков (КБ) с использованием 2,4-динитрофенилгидразина, продукты перекисного окисления липидов – по содержанию продуктов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивных продуктов, ТБК-РП). **Результаты.** У пациентов с ДР уровень КБ повышался по сравнению с контролем (здоровые лица), а концентрация ТБК-РП не отличалась от нормы. Инкубация крови здоровых лиц с 0,5%-ным этанолом приводила к увеличению содержания КБ и ТБК-РП плазмы, на уровень окисленных белков и липидов плазмы крови пациентов ДР в тех же условиях этанол влияния не оказывал. Аскорбат лития и пируват лития в присутствии этанола увеличивал уровень КБ в плазме крови пациентов ДР, сукцинат лития в этих условиях на КБ значимого эффекта не оказывал. На уровень ТБК-РП плазмы крови пациентов ДР все исследуемые соединения влияния не оказывали. В крови здоровых доноров соли лития проявляли антиоксидантный эффект, повышая устойчивость макромолекул плазмы к токсическому (окислительному) действию этанола. **Заключение.** Исследуемые соли лития в условиях эксперимента с применением в качестве окислительного агента этанола оказывали антиоксидантное действие на белки и липиды плазмы крови здоровых лиц. Соли лития, имеющие в своем составе анионы аскорбата или пирувата, проявляли прооксидантный эффект в образцах крови пациентов с депрессивными расстройствами, усиливая окислительное действие этанола на белки, но не на липиды плазмы. Таким образом, соли лития оказывают различное действие на окислительную модификацию белков и липидов крови здоровых лиц и пациентов депрессивными расстройствами *in vitro*, при этом анионный компонент соли играет важную роль в проявлении эффектов соединений.

**Ключевые слова:** сукцинат лития; пируват лития; аскорбат лития; анионный компонент, карбонилированные белки; ТБК-реактивные продукты; депрессивные расстройства.

**Для цитирования:** Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П., Ярыгина Е.Г., Плотников Е.В., Бохан Н.А. Роль анионного компонента в проявлении эффектов органических солей лития на окислительную модификацию белков и липидов крови больных депрессивными расстройствами. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(2): 13-20.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.02.13-20

**Для корреспонденции:** Прокопьева Валентина Даниловна, e-mail: valyaprok@mail.ru

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект №17-75-20045.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Прокопьева В.Д., Плотников Е.В.; сбор и обработка материала – Прокопьева В.Д., Ветлугина Т.П., Ярыгина Е.Г., Плотников Е.В., Бохан Н.А.; статистическая обработка – Ярыгина Е.Г., Плотников Е.В.; написание текста – Прокопьева В.Д.; редактирование – Ветлугина Т.П., Бохан Н.А.

Поступила 17.06.2019

Принята к печати 20.04.2020

Опубликовано 28.05.2020

Prokopieva V.D., Vetlugina T.P., Yarygina E.G., Plotnikov E.V., Bochan N.A.

## Role of the anionic component in manifestation of effects of organic lithium salts on oxidative modification of blood proteins and lipids in patients with depressive disorders

Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center,  
Aleutskaya Str. 4, Tomsk 634014, Russia

**Introduction.** Lithium salts are widely used in psychiatry. Studying new properties of lithium salts with various anionic components is important. The **aim** of this study was to compare *in vitro* effects of lithium salts containing different organic anionic components on oxidative modification of plasma proteins and lipids in patients with depressive disorders (DD). **Methods.** Blood of DD patients was incubated with lithium salts (lithium ascorbate, lithium succinate, and lithium pyruvate) at 37 °C for 1 hour. Ethanol was used as an oxidizing agent. Final concentrations of lithium ions and ethanol in a sample were 1.2 mM and 0.5%, respectively. Plasma content of oxidized proteins was determined by the content of carbonylated proteins (CP) using 2,4-dinitrophenylhydrazine. Lipid peroxidation products were determined by the content of thiobarbituric acid-reactive products (TBA-RP). **Results.** In DD patients, concentration of CP was increased compared to the control (healthy subjects) whereas concentration of TBA-RP did not differ from the control. Incubation of blood from healthy individuals with 0.5% ethanol resulted in increases in both the CP and TBA-RP whereas ethanol did not exert any effect on concentrations of oxidized proteins and TBA-RP in DD patients in the same conditions. Lithium ascorbate and lithium pyruvate in the presence of ethanol increased the CP concentration in blood from DD patients; lithium succinate left unchanged the CP concentration in these conditions. None of the studied compounds had any effect on TBA-RP in plasma of DD patients. In blood of healthy donors, lithium salts exerted an antioxidant effect increasing the resistance of plasma macromolecules to the toxic (oxidative) action of ethanol. **Conclusion.** The studied lithium salts produced an antioxidant effect *in vitro* on ethanol-induced oxidative modification of proteins and lipids in blood from healthy individuals. In blood samples from DD patients, lithium salts containing ascorbate or pyruvate anions showed pro-oxidant properties by potentiating the oxidative effect of ethanol on plasma proteins but not lipids. Therefore, lithium salts differently influence *in vitro* oxidative modification of proteins and lipids in blood of healthy people and DD patients with the anionic component of lithium salt playing an important role in manifestation of effects of these compounds.

**Keywords:** lithium succinate; lithium pyruvate; lithium ascorbate; anionic component, carbonylated proteins; TBA-reactive products; depressive disorder.

**For citation:** Prokopieva V.D., Vetlugina T.P., Yarygina E.G., Plotnikov E.V., Bochan N.A. Role of the anionic component in manifestation of effects of organic lithium salts on oxidative modification of blood proteins and lipids in patients with depressive disorders. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(2): 13-20 (in Russian).

**DOI:** 10.25557/0031-2991.2020.02.13-20

**For correspondence:** **Valentina D. Prokopieva**, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRMC) Russian Academy of Sciences; 4 Aleutskaya Str., Tomsk 634014, Russian Federation, e-mail: valyaprok@mail.ru

**Acknowledgments.** The study was supported by the Russian Scientific Foundation (grant # 17-75-20045).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Contribution:** The concept and design of the study – Prokopieva V.D., Plotnikov E.V.; collection and processing of material – Prokopieva V.D., Vetlugina T.P., Yarygina E.G., Plotnikov E.V., Bochan N.A.; statistical processing – Yarygina E.G., Plotnikov E.V.; writing a text – Prokopieva V.D.; editing – Vetlugina T.P., Bochan N.A.

### Information about the authors:

Prokopieva V.D., <https://orcid.org/0000-0002-4811-984X>

Vetlugina T.P., <https://orcid.org/0000-0003-2068-0931>

Yarygina E.G., <https://orcid.org/0000-0003-1047-2231>

Plotnikov E.V., <https://orcid.org/0000-0002-4374-6422>

Bochan N.A., <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

Received 17.06.2019

Accepted 20.04.2020

Published 28.05.2020

## Введение

## Методика

Депрессии (аффективные расстройства по МКБ-10) в современном мире остаются серьезными медико-социальными и экономическими проблемами, обусловленными широкой распространенностью, коморбидностью с другими психическими и соматическими заболеваниями, трудностью терапии [1]. Биологические исследования сложной и многогранной природы аффективных расстройств все чаще включают в поле зрения окислительный стресс. В эксперименте *in vivo* на животных, и при исследовании биоматериала пациентов, было доказано, что при депрессии увеличивается окислительное повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот, как в ткани мозга, так и в периферических образцах [2]. На необходимость дальнейшего изучения роли окислительного стресса в патогенезе депрессий, а также и важность поиска новых потенциальных антиоксидантных препаратов для лечения депрессивных расстройств указывают Т. Liu и соавт. [3]. В этой связи актуальной задачей является разработка перспективных соединений комплексного нормотимического и антиоксидантного действия, расширяющих спектр фармакологических средств терапии психической патологии аффективного спектра.

В лечении аффективных расстройств применяют препараты лития, чаще всего в виде карбоната, которые оказывают нормотимическое (антидепрессивное, седативное и антиманиакальное) действие [4, 5]. В литературе есть данные о том, что литий в отдельности или в сочетании с оланзапином снижает перекисное окисление липидов и увеличивает общий антиоксидантный статус у пациентов с биполярным аффективным расстройством [6]. В исследовании на здоровых добровольцах, получавших терапевтические дозы лития в течение 2–4 нед, показано, что после приема препарата лития наблюдалось значительное снижение соотношения СОД/каталаза в сыворотке крови, что говорит о меньшей выраженности окислительного стресса в результате снижения уровня пероксида водорода [7]. К сожалению, при изучении эффектов литиевых препаратов авторы не всегда указывают, какая именно соль лития использовалась в исследовании. Хотя, как известно, анионный компонент соли лития также может вносить существенный вклад в терапевтический (антиоксидантный, нормотимический) и другие эффекты препарата [8, 9].

Цель исследования – сравнительное изучение *in vitro* эффектов солей лития, содержащих разные органические анионные компоненты, на окислительную модификацию белков и липидов плазмы крови больных депрессивными расстройствами.

В качестве биологического материала использовали кровь 25 больных с депрессивными расстройствами (ДР), диагноз которых по МКБ-10 квалифицировался как F3 «Аффективное расстройство настроения»: F32 – «Депрессивный эпизод» – 13 пациентов (3 мужчины, 10 женщин) и F33 – «Рекуррентное депрессивное расстройство» – 12 пациентов (2 мужчины, 10 женщин). Все пациенты проходили лечение в клинике НИИ психического здоровья Томского Национального исследовательского медицинского центра. Контрольную группу составили 24 практически здоровых человека (7 мужчин, 17 женщин). Средний возраст участников исследования составил  $43,0 \pm 2,2$  года, различий по данному показателю между группами не выявлено. Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer («Becton Dickinson», США) с антикоагулянтом Sodium Heparin.

Исследование проводили с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, на проведение исследований с участием людей получено разрешение локального этического комитета при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол №361 от 23.10.2017 г.).

Соли лития (Li-аскорбат, Li-пируват и Li-сукцинат) для данного исследования были синтезированы в Исследовательской школе химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета. В качестве анионного компонента использованы аскорбиновая кислота (аскорбат), а также кислоты цикла Кребса – сукцинат и пируват. Химический состав и чистота солей подтверждены физико-химическими методами, также ранее вольтамперометрическим методом в модельной системе по реакции электровосстановления кислорода, протекающей на катоде, была установлена высокая антиоксидантная активность этих соединений [10].

При исследовании эффектов соединений лития на окислительную модификацию белков и липидов плазмы крови в качестве токсического (окислительного) агента использовали этанол. Исследуемые образцы крови разливали в 5 пробирок по 0,6 мл. Затем в первую пробирку добавляли физиологический раствор (контроль без этанола), во вторую – физиологический раствор и этанол (контроль с этанолом). В каждую последующую пробирку добавляли раствор исследуемого соединения в физиологическом растворе (аскорбат лития, пируват лития и сукцинат лития, соответствен-

но), после чего в эти пробирки также добавляли этанол. Конечная концентрация этанола в пробах составляла 0,5%, соединений лития 1,2 ммоль/л в пересчете на ионы лития. Все пробы после инкубации в течение 1 ч при 37 °С центрифугировали 10 мин (3000 об/мин). Полученную плазму замораживали и хранили при -80 °С до исследования окисленных макромолекул.

Окислительную модификацию белков определяли по уровню карбонилированных белков (карбонилы белков, КБ) с использованием 2,4-динитрофенилгидразина (Pangeas, Espana). Окислительную модификацию липидов – по содержанию ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) с применением набора реактивов ТБК АГАТ (ООО «Агат-Мед», РФ). Методики были адаптированы для измерения оптической плотности конечного продукта реакций в планшетах (Orangescientific, Бельгия) на спектрофотометре ЕРОСН (BioTekInstruments, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Statistica-10». Для проверки соответствия нормальному закону распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (QL–QU). Для оценки значимости различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney,

U test). Статистически значимыми различия считали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Результаты исследования окислительной модификации белков плазмы крови по уровню карбониллов белков представлены в **табл. 1**.

Как видно из **табл. 1**, в контрольных пробах без этанола у больных с депрессивными расстройствами уровень карбониллов белков повышен по сравнению с соответствующими пробами здоровых лиц. Внесение в кровь этанола приводило к повышению уровня КБ в плазме крови здоровых лиц и не оказывало влияния на уровень карбониллов белков в пробах пациентов депрессивными расстройствами. В результате, различия между группами пациентов и здоровых лиц по уровню КБ в контроле с этанолом становились статистически незначимыми. Сравнительный анализ эффектов солей лития показал, что Li-аскорбат и Li-сукцинат тормозили окислительное действие этанола на белки плазмы крови здоровых лиц, статистически значимо снижая уровень КБ в этих пробах по сравнению с пробами «контроль с этанолом». В присутствии Li-пирувата снижение КБ не достигало уровня статистической значимости (**табл. 1**).

В плазме крови пациентов ДР во всех экспериментальных пробах с солями лития и этанолом уровень КБ

Таблица 1

**Влияние солей лития на содержание карбониллов белков в плазме крови здоровых лиц и пациентов депрессивными расстройствами, Me (QL – QU)**

Исследуемые пробы	Карбонилы белков, нмоль/мг белка	
	Здоровые (n=24)	Пациенты ДР (n=25)
Контроль без этанола	0,19 (0,15-0,23)	0,26 (0,22-0,32) ** $p < 0,001$
Контроль + этанол	0,25 (0,21-0,28) * $p < 0,001$	0,27 (0,20-0,36) * $p = 0,670$ ** $p = 0,298$
Li-аскорбат+ этанол	0,21 (0,14-0,25) * $p = 0,828$ # $p = 0,029$	0,34 (0,23-0,42) * $p = 0,036$ # $p = 0,035$ ** $p < 0,001$
Li-пируват+ этанол	0,20 (0,17-0,30) * $p = 0,198$ # $p = 0,277$	0,32 (0,26-0,41) * $p = 0,1592$ # $p < 0,010$ ** $p < 0,010$
Li-сукцинат+ этанол	0,19 (0,18-0,22) * $p = 0,601$ # $p = 0,044$	0,29 (0,21-0,37) * $p = 0,733$ # $p = 0,338$ ** $p < 0,001$

**Примечание.** Статистическая значимость: \* $p$  – по сравнению с соответствующим контролем без этанола; # $p$  – по сравнению с пробой «контроль с этанолом»; \*\* $p$  – сравнение соответствующих показателей у здоровых лиц и пациентов с депрессивными расстройствами.

оставался статистически значимо повышенным по сравнению с показателями здоровых лиц. При этом Li-аскорбат и Li-пируват в присутствии этанола приводили к статистически значимому повышению уровня карбонил-белков, тогда как Li-сукцинат влияния не оказывал – концентрация КБ в пробах с сукцинатом лития оставалась на уровне контроля с этанолом (табл. 1).

При сравнении уровня ТБК-реактивных продуктов (маркера окислительной модификации липидов) в плазме крови пациентов ДР и здоровых лиц значимых различий между группами не выявлено (табл. 2). Как и в случае с карбонилированными белками, добавление этанола приводило к повышению содержания ТБК-РП в плазме крови здоровых лиц и не влияло на уровень продуктов ПОЛ в плазме крови пациентов ДР. При этом концентрация ТБК-РП в контрольных пробах с этанолом у здоровых лиц была статистически значимо повышена по сравнению с соответствующими пробами пациентов ДР (табл. 2).

Согласно данным, представленным в табл. 2, как и в случае с КБ, аскорбат лития и сукцинат лития в присутствии этанола приводили к снижению содержания ТБК-реактивных продуктов только в плазме крови здоровых лиц, но не пациентов ДР. При этом у пациентов ДР не выявлено усиления окислительной

модификации липидов при добавлении любой из исследуемых солей лития (Li-аскорбата, или Li-пирувата, или Li-сукцината). Значения концентрации ТБК-реактивных продуктов в пробах с солями лития в присутствии этанола были сопоставимы с значением в контрольных пробах с этанолом.

Проведенные исследования выявили повышенную концентрацию карбонил-белков в плазме крови пациентов с депрессивными расстройствами, что согласуется с данными литературы о формировании окислительного стресса и повышенном содержании окисленных белков в сыворотке крови и клетках пациентов аффективными расстройствами [2, 3]. Повышение КБ может свидетельствовать о недостаточности или ослаблении антиоксидантных систем организма при депрессии. Однако показатели ТБК-реактивных продуктов в плазме крови обследованных групп существенно не различались, то есть повреждающему действию окислительного стресса, сопутствующего депрессивным расстройствам, в большей степени были подвержены макромолекулы белка.

Карбонилы белков и ТБК-реактивные продукты являются известными маркерами окислительного стресса, отражающими накопление конечных продуктов окислительной модификации биомолекул.

Таблица 2

**Влияние солей лития на содержание ТБК-реактивных продуктов в плазме крови здоровых лиц и пациентов депрессивными расстройствами, Me (QL – QU)**

Исследуемые пробы	ТБК-реактивные продукты, нмоль/мл	
	Здоровые (n=24)	Больные ДР (n=25)
Контроль без этанола	2,36 (2,05-2,79)	2,20 (1,85-2,56) ** <i>p</i> =0,352
Контроль + этанол	2,77 (2,46-3,38) * <i>p</i> <0,001	2,05 (1,74-2,87) * <i>p</i> =0,773 ** <i>p</i> <0,001
Li-аскорбат+ этанол	2,54 (2,36-2,89) * <i>p</i> =0,586 * <i>p</i> =0,004	2,36 (2,00-2,77) * <i>p</i> =0,367 * <i>p</i> =0,230 ** <i>p</i> =0,318
Li-пируват+ этанол	2,72 (2,36-3,12) * <i>p</i> =0,043 * <i>p</i> =0,145	2,26 (1,85-2,67) * <i>p</i> =0,968 * <i>p</i> =0,968 ** <i>p</i> =0,041
Li-сукцинат+ этанол	2,36 (2,15-3,49) * <i>p</i> =0,145 * <i>p</i> <0,010	2,05 (1,95-2,67) * <i>p</i> =0,861 * <i>p</i> =0,513 ** <i>p</i> =0,047

**Примечание.** Статистическая значимость: \**p* – по сравнению с соответствующим контролем без этанола; #*p* – по сравнению с пробой «контроль с этанолом»; \*\**p* – сравнение соответствующих показателей у здоровых лиц и пациентов с депрессивными расстройствами.

Многообразие свободно-радикальных, окислительных и антиоксидантных процессов, находящихся в тонком балансе в биологической системе, позволяют различным соединениям воздействовать одновременно на несколько звеньев патогенеза. Такие воздействия могут изменять баланс в ту или иную сторону через прямые или фермент-опосредованные реакции, а также влияя на клеточный метаболизм и экспрессию определенных генов. Все это объясняет различные, меняющиеся в широких пределах, уровни эффективности и направленности воздействия соединений в разных модельных условиях.

Для моделирования окислительного стресса в экспериментах *in vitro* применяют различные реагенты, которые активизируют отдельные фазы окислительных процессов и при этом часто не физиологичны. Так, увеличение количества свободных радикалов может быть вызвано добавлением диоксида калия, перекиси водорода или пероксида трет-бутила, а также использованием препаратов, способствующих генерации супероксида (паракват, менадион) [11]. Известно, что внесение этанола в образцы крови *in vitro* приводит к увеличению окислительной модификации белков и липидов плазмы крови [12]. Этанол является эндогенным метаболитом и физиологичен по своей природе. Но в определенных условиях и при повышенной концентрации также может выступать в качестве агента, индуцирующего окислительную модификацию биомолекул. Использование этанола в настоящем исследовании показало, что в конкретных экспериментальных условиях его воздействие приводит к окислительной модификации белков и липидов плазмы крови у здоровых лиц, но не пациентов с депрессивными расстройствами. Частично это можно объяснить особенностями патогенеза заболевания и состоянием ферментных систем пациентов, однако, молекулярный механизм пока не ясен.

В используемую нами модельную биологическую систему соли лития вносили в дозе 1,2 ммоль/л в расчете на ион лития ( $\text{Li}^+$ ), которая соотносится с терапевтической дозой при лечении аффективных расстройств [13]. Все соли лития проявляли антиоксидантное действие на белки и липиды плазмы крови здоровых лиц, в то время как в экспериментах с кровью пациентов ДР выявлен прооксидантный эффект  $\text{Li}$ -аскорбата и  $\text{Li}$ -пирувата – обнаружено повышение концентрации окисленных белков в плазме крови в их присутствии.  $\text{Li}$ -сукцинат на уровень окисленных белков плазмы крови больных ДР значимого эффекта не оказывал. Не выявлено также значимого влияния исследуемых соединений лития на уровень продуктов

ТБК-РП плазмы крови пациентов ДР. В аналогичных исследованиях на образцах крови пациентов с алкогольной зависимостью статистически значимого эффекта солей лития на биомолекулы плазмы крови пациентов обнаружено не было, при этом инкубация крови здоровых людей с солями лития выявила их защитное действие от этанол-индуцированного окисления белков и липидов, сопоставимое по эффективности с карнозином, у  $\text{Li}$ -аскорбата,  $\text{Li}$ -карбоната и  $\text{Li}$ -сукцината [14].

### Обсуждение

О разнонаправленном (про- или антиоксидантном) действии аскорбата известно из разных источников [8, 9, 15, 16]. Наши исследования еще раз демонстрируют способность аскорбата проявлять не только анти-, но и прооксидантное действие в биологической системе, каковой является кровь.

Пируват с точки зрения его про- и антиоксидантных свойств изучен в меньшей степени, чем аскорбат. Так, при оценке эффекта пирувата лития на клеточной модели мононуклеаров периферической крови больных алкоголизмом обнаружены его выраженные антиоксидантные и цитопротекторные свойства, а именно, уменьшение доли клеток с активными формами кислорода, снижение процента клеток, находящихся как в состоянии раннего апоптоза, так и в состоянии позднего апоптоза/некроза [17]. Антиоксидантные свойства пирувата ранее были продемонстрированы в другой работе [18]. В наших исследованиях в опытах *in vitro* на образцах крови здоровых лиц и больных алкогольной зависимостью пируват лития не оказывал заметного эффекта на уровень окислительного повреждения белков и липидов плазмы крови [14].

Таким образом, результаты эксперимента показали, что все исследуемые соли лития в условиях эксперимента с применением в качестве окислительного агента этанола оказывали антиоксидантный эффект на белки и липиды плазмы крови здоровых лиц. При этом соли лития, имеющие в своем составе анионы аскорбата или пирувата, проявляли прооксидантный эффект в образцах крови пациентов депрессивными расстройствами, усиливая окислительное действие этанола на белки, но не на липиды плазмы.

С учетом полученных результатов и данных литературы можно заключить, что про/антиоксидантные эффекты солей лития зависят от многих факторов, в том числе, от применяемой дозы лития, условий эксперимента, объекта исследования. Важной задачей дальнейших исследований является подбор оптимального анионного компонента, который способен по-

тенцировать эффекты лития, что может значительно повышать ожидаемый терапевтический эффект. Данный подход является перспективным в плане создания новых препаратов лития комбинированного нормотимического и антиоксидантного действия.

### Литература

1. Счастный Е.Д., Симуткин Г.Г., Лебедева Е.В., Яковлева А.Л., Лосенков И.С., Репин А.Н. и др. Клинико-динамические и биологические аспекты полиморфизма и эффективности терапии расстройств настроения. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2018; 33 (3): 86-92. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36475707>
2. Tang V., Wang J.F. Oxidative Stress in Bipolar Disorder. *Biochem & Anal Biochem*. 2012; S2: 002. doi: 10.4172/2161-1009.S2-002
3. Liu T., Zhong S., Liao X., Chen J., He T., Lai S. et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0138904. doi: 10.1371/journal.pone.0138904. eCollection 2015
4. Shao L., Young L.T., Wang J.F. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biol. Psychiatry*. 2005; 58: 879-84.
5. Malhi G.S., Outhred T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs*. 2016; 1(10): 931-49. doi: 10.1007/s40263-016-0380-1
6. Aliyazicioglu R., Kural B., Colak M., Karahan S.C., Ayvaz S., Deger O. Treatment with lithium, alone or in combination with olanzapine, relieves oxidative stress but increases atherogenic lipids in bipolar disorder. *Tohoku J Exp Med*. 2007; 213: 79-87.
7. Khairova R., Pawar R., Salvadore G., Juruena M.F., De Sousa R.T., Soeiro-De-Souza M. et al. Effects of lithium on oxidative stress parameters in healthy subjects. *Mol. Med Report*. 2012; 5 (3): 680-2. doi: 10.3892/mmr.2011.732
8. Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D., Korotkova E., Dorozhko E., et al. Antioxidant and Immunotropic Properties of some Lithium Salts. *J. App. Pharm. Sci*. 2016; 6(1): 086-9.
9. Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Громова О.А., Расташанский В.А., Федотова Л.Э. Хемореактомное моделирование эффектов аскорбата, никотината, оксидутирата, комената и карбоната лития. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2016; 3: 47-57.
10. Plotnikov E., Korotkova E., Voronova O., Dorozhko E., Bohan N., Plotnikov S. Lithium-based antioxidants: electrochemical properties and influence on immune cells. *Physiology and pharmacology*. 2015; 19: 107-13.
11. Krall J., Bagley A.C., Mullenbach G.T. Hallewell R.A., Lynch R.E. Superoxide mediates the toxicity of paraquat for cultured mammalian cells. *J. Biol. Chem*. 1988; 263: 1910-4.
12. Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д. Защита белков и липидов плазмы крови от повреждения, индуцированного этанолом и ацетальдегидом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2015; 3: 5-8.
13. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. 16-е изд. М.: Новая Волна, 2017. ISBN 978-5-7864-0287-3.
14. Prokopieva V.D., Plotnikov E.V., Yarygina E.G., Bokhan N.A. Protective action of carnosine and organic lithium salts in case of ethanol-induced oxidative damage of proteins and lipids of blood plasma in healthy persons and alcoholic patients. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B Biomedical Chemistry*. 2019; 13 (2): 162-6. doi: 10.1134/S1990750819020082

15. Варданын Р.Л., Варданын Л.Р., Айрапетян С.А., Арутюнян Л.Р., Арутюнян Р.С. Антиоксидантное и прооксидантное действие аскорбиновой кислоты. *Химия растительного сырья*. 2015; 1: 113-9. doi: 10.14258/jcprgm.201501295
16. Лосенков И.С., Плотников Е.В., Епимахова Е.В. Цитотоксический и прооксидантный эффекты аскорбата лития in vitro. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018; 1 (98): 24-9.
17. Епимахова Е.В., Лосенков И.С., Рошина О.В., Плотников Е.В. Оценка цитопротекторного и антиоксидантного действия пирувата лития на мононуклеары периферической крови больных алкоголизмом. *Вопросы наркологии*. 2018; 12(171): 36-47.
18. O'Donnell-Tormey J., Nathan C.F., Lanks K., De-Boer C.J., De la Harpe J. Secretion of pyruvate. An antioxidant defense of mammalian cells. *J. Exp. Med*. 1987; 165 (2): 500-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2188509/>

### References

1. Schastnyy E.D., Simutkin G.G., Lebedeva E.V., Yakovleva A.L., Losenkov I.S., Repin A.N., Nonka T.G. Clinical-dynamic and biological aspects of polymorphism and efficacy of therapy of mood disorders. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk)*. 2018; 33(3): 86-92. (in Russian)
2. Tang V., Wang J.F. Oxidative Stress in Bipolar Disorder. *Biochem & Anal Biochem*. 2012; S2: 002. doi: 10.4172/2161-1009.S2-002
3. Liu T., Zhong S., Liao X., Chen J., He T., Lai S. et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0138904. doi: 10.1371/journal.pone.0138904. eCollection 2015
4. Shao L., Young L.T., Wang J.F. Chronic treatment with mood stabilizers lithium and valproate prevents excitotoxicity by inhibiting oxidative stress in rat cerebral cortical cells. *Biol. Psychiatry*. 2005; 58: 879-84.
5. Malhi G.S., Outhred T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs*. 2016; 1(10): 931-49. doi: 10.1007/s40263-016-0380-1
6. Aliyazicioglu R., Kural B., Colak M., Karahan S.C., Ayvaz S., Deger O. Treatment with lithium, alone or in combination with olanzapine, relieves oxidative stress but increases atherogenic lipids in bipolar disorder. *Tohoku J. Exp. Med*. 2007; 213: 79-87.
7. Khairova R., Pawar R., Salvadore G., Juruena M.F., De Sousa R.T., Soeiro-De-Souza M. et al. Effects of lithium on oxidative stress parameters in healthy subjects. *Mol. Med. Report*. 2012; 5 (3): 680-2. doi: 10.3892/mmr.2011.732
8. Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D., Korotkova E., Dorozhko E., et al. Antioxidant and Immunotropic Properties of some Lithium Salts. *J. App. Pharm. Sci*. 2016; 6(1): 086-9.
9. Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., Gromova O.A., Rastashansky V.A., Fedotova L.E. Chemoreactome modeling the effects of anions of lithium salts ascorbate, nicotinate, hydroxybutyrate komekata and lithium carbonate. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2016; 3: 47-57. (in Russian)
10. Plotnikov E., Korotkova E., Voronova O., Dorozhko E., Bohan N., Plotnikov S. Lithium-based antioxidants: electrochemical properties and influence on immune cells. *Physiology and Pharmacology*. 2015; 19: 107-113.
11. Krall J., Bagley A.C., Mullenbach G.T. Hallewell R.A., Lynch R.E. Superoxide mediates the toxicity of paraquat for cultured mammalian cells. *J. Biol. Chem*. 1988; 263: 1910-4.
12. Yarygina E.G., Prokopyeva V.D. Protection of blood plasma proteins and lipids against damage induced by ethanol and acetaldehyde. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2015; 3: 5-8. (in Russian)

13. Mashkovskiy M.D. *Medicines. [Lekarstvennye sredstva]*. 16th ed. Moscow: Novaya Volna; 2017: 114-6. (in Russian)
14. Prokopenko V.D., Plotnikov E.V., Yarygina E.G., Bokhan N.A. Protective action of carnosine and organic lithium salts in case of ethanol-induced oxidative damage of proteins and lipids of blood plasma in healthy persons and alcoholic patients. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B Biomedical Chemistry*. 2019; 13(2): 162-6. doi: 10.1134/S1990750819020082
15. Vardanian R.L., Vardanian L.R., Airapetian S.A., Arutiunian L.R., Arutiunian R.S. Antioxidant and prooxidant action of ascorbic acid. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. 2015; 1: 113-9. doi: 10.14258/jcprm.201501295 (in Russian)
16. Losenkov I.S., Plotnikov E.V., Epimakhova E.V. Study of cytotoxic effect of lithium ascorbate and its influence on oxidative stress in vitro. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2018; 1(98): 24-9. (in Russian)
17. Epimakhova E.V., Losenkov I.S., Roshchina O.V., Plotnikov E.V. Evaluation of cytoprotective and antioxidant activities of lithium pyruvate on peripheral blood mononuclear cells from patients with alcohol addiction. *Voprosy narkologii*. 2018; 12(171): 36-47. (in Russian)
18. O'Donnell-Tormey J., Nathan C.F., Lanks K., De-Boer C.J., De la Harpe J. Secretion of pyruvate. An antioxidant defense of mammalian cells. *J. Exp. Med*. 1987; 165(2): 500-14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2188509/>

#### Сведения об авторах:

**Прокопьева Валентина Даниловна**, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ, e-mail: valyaprok@mail.ru;

**Ветлугина Тамара Парфёновна**, доктор биол. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ, e-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru;

**Ярыгина Екатерина Григорьевна**, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. клинической психонейроиммунологии и нейробиологии «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ, e-mail: yr.kat@mail.ru;

**Плотников Евгений Владимирович**, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. отд-ния эндогенных расстройств «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ, e-mail: plotnikov.e@mail.ru;

**Бохан Николай Александрович**, академик РАН, доктор мед. наук, проф., директор «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ, зав. каф. психиатрии, наркологии и психотерапии Сибирского гос. мед. университета e-mail: mental@tnimc.ru