

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-092.6: 616-092.4:615.01

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

Повреждение эритроцитов и макромолекул плазмы крови у больных алкоголизмом и мембранопротекторный эффект солей лития

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,
634014, Томск, Россия, ул. Алеутская, д. 4

Введение. Нарушения параметров красной крови при алкоголизме, развитие окислительного стресса с увеличением продуктов окислительной модификации биомолекул обуславливают актуальность поиска защитных средств эритроцитов от токсического воздействия этанола. Перспективными для такого поиска могут быть соли лития, учитывая применение препаратов лития в качестве нормотимиков для лечения расстройств аффективного спектра.

Цель исследования – изучение показателей красной крови, факторов окислительного стресса у больных алкоголизмом и оценка защитного потенциала солей лития (аскорбата, сукцината, пирувата, fumarата и карбоната) от токсического действия этанола на эритроциты.

Методика. Материалом для исследования служили образцы крови 59 мужчин больных алкоголизмом и 38 здоровых мужчин (контроль). Гематологический анализ крови осуществляли на гематологическом анализаторе Micros 60. В плазме крови определяли показатели окислительного повреждения белков (по уровню карбонилированных белков) и перекисного окисления липидов (по уровню ТБК-реактивных продуктов) спектрофотометрическим методом. Мембранопротекторный эффект солей лития оценивали в опытах *in vitro* по степени гемолиза эритроцитов при действии этанола в присутствии солей лития в концентрации 1,2 ммоль/л в расчете на ион лития.

Результаты. У больных алкоголизмом установлено повышение среднего объема эритроцитов (MCV) и снижение параметров остальных показателей красной крови. Концентрации карбонилированных белков и ТБК-реактивных продуктов в плазме крови пациентов превышали контрольные значения. Соли лития (fumarат, пируват и аскорбат) в 1,5-1,7 раз повышали устойчивость эритроцитов к гемолизу, индуцированному этанолом. Карбонат лития такого эффекта не оказывал.

Заключение. У больных алкоголизмом обнаружены существенные повреждения эритроцитов и макромолекул плазмы крови. Fumarат, пируват и аскорбат лития демонстрировали высокий мембранопротекторный эффект, повышая устойчивость эритроцитов к токсическому действию этанола. Данные соли лития расширяют арсенал мембранопротекторных соединений, что в сочетании с нормотимическим действием лития позволяет использовать их для разработки импортозамещающих лекарственных средств лечения расстройств аффективного спектра.

Ключевые слова: эритроциты; этанол; гемолиз; карбонилированные белки; ТБК-реактивные продукты; мембранопротекторы; соли лития; алкоголизм

Для цитирования: Ветлугина Т.П., Прокопьева В.Д., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Лебедева В.Ф., Бохан Н.А. Повреждение эритроцитов и макромолекул плазмы крови у больных алкоголизмом и мембранопротекторный эффект солей лития.

Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021; 65(2): 22-29.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.22-29

Для корреспонденции: Ветлугина Тамара Парфеновна, e-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru

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

Финансирование. Работа поддержана частично грантом РФФ № 17-75-20045 (эксперименты по мембранопротекторному эффекту солей лития), грантом РФФИ № 18-44-700002 (изучение факторов окислительного стресса), частично выполнена за счет бюджетного финансирования НИИ психического здоровья, тема НИР № 0550-2019-0007, регистрационный номер АААА-А19-119020690013-2 (гематологический анализ крови).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.05 2020

Принята к печати 25.03.2021

Опубликована 30.06.2021

Vetlugina T.P., Prokopieva V.D., Plotnikov E.V., Yarygina E.G., Lebedeva V.F., Bokhan N.A.

Damage of erythrocytes and blood plasma macromolecules in patients with alcoholism and the membrane-protective effect of lithium salts

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Aleutskaya St. 4, Tomsk 634014, Russian Federation

Introduction. In alcoholism, red blood variables are altered, and oxidative stress, along with an increase in the oxidative modification of biomolecules products, occurs. These effects have stimulated the search for agents to protect red blood cells against the toxic effects of ethanol. Lithium salts may be promising in this regard, since lithium preparations are used as normothymics for treating affective spectrum disorders.

The aim of this study was to investigate red blood indexes, factors of oxidative stress in patients with alcoholism and to assess the protective potential of the lithium salts, ascorbate, succinate, pyruvate, fumarate and carbonate, against the toxic effect of ethanol on red blood cells.

Methods. Blood samples were collected from 59 alcoholic men and 38 healthy men. Hematological analysis was performed with a Micros 60 hematological analyzer. In plasma, oxidative damage of proteins was determined by the amount of carbonylated proteins (CP), and lipid peroxidation was determined by the amount of TBA-reactive substances (TBARS), as measured spectrophotometrically. The membrane-protective effect of lithium salts was evaluated *in vitro* by the degree of hemolysis of red blood cells treated with ethanol in the presence of lithium salts at a concentration of 1.2 mmol/l lithium ion.

Results. In alcoholic patients, compared with normal patients, an increase in the mean corpuscular volume (MCV) and a decrease in all other red cell variables were found. Concentrations of CP and TBARS in plasma exceeded normal values. The lithium salts, fumarate, pyruvate, and ascorbate, elevated the resistance of red blood cells to ethanol-induced hemolysis by 1.5-1.7 times. Lithium carbonate had no effect.

Conclusion. Significant damage to red blood cells and plasma macromolecules was found in alcoholic patients. Lithium fumarate, pyruvate and ascorbate had a large membrane-protective effect. Thus, these salts increased the resistance of red blood cells to the toxic effects of ethanol. These salts expand the arsenal of membrane-protective compounds, which in combination with the normothymic effect of lithium, will allow them to be used in developing drugs for treatment of affective spectrum disorders.

Keywords: erythrocytes; ethanol; hemolysis; carbonylated proteins; TBA-reactive products; membrane protectors; lithium salts; alcoholism

For citation: Vetlugina T.P., Prokopieva V.D., Plotnikov E.V., Yarygina E.G., Lebedeva V.F., Bokhan N.A. Damage of erythrocytes and blood plasma macromolecules in patients with alcoholism and membrane-protective effect of lithium salts. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(2): 22-29. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.22-29

For correspondence: Tamara P. Vetlugina, PhD, Professor, Laboratory of Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russian Federation, 4 Aleutskaya Str., e-mail:vetlug@mail.tomsknet.ru

Contribution: study concept and design, text writing – Vetlugina T.P.; performing experiments, collection and treatment of materials – Vetlugina T.P., Prokopieva V.D., Plotnikov E.V., Yarygina E.G., Lebedeva; statistics – Plotnikov E.V., Yarygina E.G.; editing – Prokopieva V.D., Bokhan N.A.

Acknowledgment. This study was partially supported by the Russian Science Foundation, project no. 17-75-20045 (experiments on the membrane-protective effect of lithium salts), partially supported by the Russian Foundation for Basic Research, project no. 18-44-700002 (study of oxidative stress factors) and also partially funded by the Institute of Mental Health, the research work no. 0550-2019-0007, state registration number AAAA-A19-119020690013-2 (hematological blood analysis).

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

Information about the authors:

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

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

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

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

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

Received 17.05.2021

Accepted 25.03.2021

Published 30.06.2021

Введение

Эритроциты – самые многочисленные клетки крови, выполняющие в организме жизненно важную роль по обеспечению кислородом, утилизации углекислого газа и других токсических веществ, поддержанию кислотно-щелочного баланса, реализации иммунных функций [1–3]. Повреждение мембран эритроцитов под влиянием токсических факторов приводит к структурно-функциональной дезорганизации эритроцитов, к снижению их гемолитической устойчивости и появлению патологических форм, нарушению процессов поддержания гомеостаза на уровне целого организма, к различным заболеваниям человека [4, 5].

К таким токсическим факторам относится этанол и продукт его метаболизма ацетальдегид, индуцирующие процессы окислительного стресса, развитие которого сопровождается окислительным повреждением (модификацией) биологических молекул и структурно-функциональным изменением биологических мембран [6, 7]. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, значения большинства параметров эритроцитов существенно отличаются от нормы [8–10].

Аномалия параметров красной крови при алкоголизме определяет необходимость поиска средств защиты эритроцитов от действия этанола и факторов окислительного стресса. В терапии аффективных расстройств и алкогольной зависимости с аффективными нарушениями применяются препараты лития, чаще всего в виде карбоната, которые нормализуют психическое состояние, оказывая нормотимическое (антидепрессивное, седативное и антиманиакальное) действие [11–13]. Актуальным является поиск новых солей лития, обладающих наряду с нормотимическим, также антиоксидантным и мембранопротекторным эффектами. Для выбора наиболее перспективных соединений, как основы лекарственных средств комбинированного действия, в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ проводятся исследования биологических свойств новых солей лития, при синтезе которых в качестве анионного компонента использованы аскорбат и субстраты цикла Кребса.

Цель исследования – изучение показателей красной крови, факторов окислительного стресса у больных алкоголизмом и оценка защитного потенциала солей лития (аскорбата, сукцината, пирувата, фумарата и карбоната) от токсического действия этанола на эритроциты.

Методика

Материалом для исследования служила кровь 59 мужчин с синдромом алкогольной зависимости

(больных алкоголизмом) в возрасте 30–60 лет, поступивших на лечение в клинику НИИ психического здоровья Томского НИМЦ с диагнозом по МКБ-10 «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30)». Длительность заболевания составила $14,55 \pm 9,31$ лет. Лабораторные исследования у пациентов проведены на 3–5-е сут поступления в стационар после алкогольной детоксикации.

Контролем при биологических исследованиях служили образцы крови 38 практически здоровых мужчин соответствующего возраста.

Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer с антикоагулянтом EDTA (для гематологического анализа) и с ингибитором свертывания крови Sodium Heparin (для получения плазмы крови и выделения эритроцитов). Плазму крови разливали в пробирки для микропроб типа эппендорф, замораживали и хранили в низкотемпературной камере при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до использования.

Исследование проводили с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, на проведение исследований с участием человека получено разрешение локального этического комитета при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протоколы № 361 от 23.10.2017 г.; № 112 от 26.06.2018 г.).

Гематологический анализ крови осуществляли на гематологическом анализаторе Micros 60 (HORIBA Medical). Факторы окислительного стресса (ОС) оценивали в плазме крови по продуктам окислительной модификации белков и липидов. Окислительную модификацию белков определяли по уровню карбонилированных белков (карбонилы белков, КБ) с использованием 2,4-динитрофенилгидразина (Panreac, Испания). Перекисное окисление липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию продуктов, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой – 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 (Orange scientific, Бельгия) на спектрофотометре EPOCH (BioTek Instruments, США).

Эритроциты из крови осаждали центрифугированием и трижды отмывали физиологическим раствором с последующим центрифугированием в течение 10 мин при 1500 об/мин, супернатант максимально удаляли, осадок эритроцитов использовали в опытах *in vitro* для оценки влияния солей лития на устойчивость эритроцитов к повреждающему действию этанола.

В серии экспериментов по изучению защитного действия соединений лития на эритроциты использовали карбонат лития (Sigma-Aldrich, Германия) в качестве препарата сравнения, поскольку эта соль является основой уже применяемых в психиатрии и наркологии лекарственных средств. Новые соли лития (аскорбат лития, фумарат лития, пируват лития, сукцинат лития) синтезированы в Исследовательской школе химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета, химический состав и чистота которых были подтверждены физико-химическими методами. Соли лития растворяли в физиологическом растворе (натрия хлорид 0,9%, стерильный, апиrogenный; НПК «ЭСКОМ», Россия) для получения стоковых растворов с удобной для дальнейших разведений концентрацией в ммоль/л в расчете на ион лития (Li^+).

Мембранопротекторный эффект солей лития оценивали в опытах *in vitro* по устойчивости эритроцитов к гемолизу, индуцированному этанолом, с применением разработанной нами методики¹ несколько модифицированной. Осадок отмытых физиологическим раствором эритроцитов вносили в ряд пробирок, содержащих раствор этанола и определенный объем стоковых растворов исследуемых солей лития. Конечное разведение в пробах составило: осадка эритроцитов 1:10; этанола – 11%; концентрация для каждой соли лития – 1,2 ммоль/л в расчете на ион лития (Li^+). Эта концентрация лития соотносится с терапевтической дозой при использовании в медицинской практике. К каждой опытной пробе ставили контрольные образцы, в которые вместо растворов солей лития вносили равный объем физиологического раствора; пробы инкубировали при 37 °С в течение 2,5 ч. После инкуба-

ции пробы центрифугировали, оптическую плотность супернатантов измеряли на спектрофотометре SHIMADZU при длине волны 450 нм. По соотношению оптических плотностей супернатантов опытной и контрольной проб рассчитывали величину гемолиза опытной пробы (в %), принимая оптическую плотность контрольной пробы за 100%.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA для Windows, версия 12.0. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (LQ–UQ). Для межгруппового сравнения использовали критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты гематологического анализа образцов крови пациентов и здоровых лиц представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, практически все параметры эритроцитов, кроме MCV, у пациентов были существенно снижены по сравнению с контролем. Если в более ранней работе нами была обнаружена лишь тенденция к увеличению объема эритроцитов (MCV) у пациентов по сравнению с контролем [14], то в настоящем исследовании, при увеличении количества его участников как в основной, так и в контрольной группах, установлен высокий уровень статистической значимости различий по этому показателю между пациентами и здоровыми лицами ($p = 0,0060$). В литературе большинство авторов отмечают снижение многих параметров красной крови и увеличение среднего значения объема эритроцитов (MCV) у лиц, злоупотребляющих алкоголем [10, 15]. Однако имеются сообщения об увеличении не только объема эритроцитов, но также и концентрации гемоглобина в эритроците

¹ Патент (ru) №2315605 С2. Способ повышения устойчивости эритроцитов к гемолизу, индуцированному этанолом. (Авт: Ветлугина Т.П., Жилов В.Х. Опубл. 27.01.2008 Бюл. №3).

Таблица 1

Характеристика красной крови больных алкоголизмом и здоровых лиц

Показатели	Me (QL–QU)		p
	Пациенты n = 59	Контроль n = 31	
Число эритроцитов (RBC), $10^{12}/л$	4,55 (4,33–4,91)	5,10 (4,89–5,34)	0,0001
Уровень гемоглобина (HGB), г/дл	14,90 (14,00–15,60)	16,10 (15,60–16,80)	0,0001
Гематокрит (HCT), %	42,60 (39,90–44,50)	44,30(43,40–46,20)	0,0024
Объем эритроцитов (MCV), мкм ³	92,00 (87,00–97,00)	89,00(84,00–92,00)	0,0060
Концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл	35,10 (33,90–36,30)	36,20(36,00–36,50)	0,0003

Примечание. p – степень различия между группами.

(МСНС) [9, 16]. Причинами этих противоречий могут быть разные подходы к формированию групп обследования, взятие крови на анализ на различных этапах течения заболевания и пр. В нашей работе сформирована по возможности более однородная группа пациентов: в основную группу были включены только мужчины со сформировавшейся алкогольной зависимостью (группа контроля – также мужчины), забор крови у пациентов осуществляли на этапе синдрома отмены после алкогольной детоксикации.

Существенное влияние на нарушение показателей красной крови у больных алкоголизмом, оказывают, как уже отмечалось выше, факторы окислительного стресса. Для оценки уровня окислительного стресса в плазме крови было проведено измерение периферических маркеров ОС – окисленных белков (карбонил-белков, КБ) и продуктов ПОЛ (ТБК-реактивных продуктов, ТБК-РП), результаты которого представлены в **табл. 2**.

Установлено, что в группе пациентов концентрации КБ и ТБК-РП были статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Корреляционный анализ между гематологическими показателями и факторами окислительного стресса в группе пациентов выявил статистически значимую обратную зависимость средней концентрации ге-

моглобина в эритроците (МСНС) и концентрации карбонил-белков (**табл. 3**).

Такая зависимость, возможно, обусловлена повышением концентрации карбонил-белков и гликозилированного гемоглобина, уменьшением связанного с мембраной гемоглобина в эритроцитах лиц, злоупотребляющих алкоголем [17–19].

Нарушения параметров красной крови при алкоголизме, развитие окислительного стресса с увеличением продуктов окислительной модификации биомолекул, определяют необходимость поиска защитных средств эритроцитов от токсического действия этанола. Исследования по расширению спектра гемопротекторных средств активно ведутся. Применяются различные препараты растительного происхождения, витамины, пептидные биорегуляторы [20, 21]. Мембраностабилизирующий эффект препаратов в цитируемых работах, оцениваемый по увеличению устойчивости эритроцитов к гемолизу, в значительной степени обусловлен их антиоксидантной активностью. Важным является поиск защитных средств, обладающих комбинированным нормотимическим, антиоксидантным и мембранопротекторным действием. Потенциально такими средствами могут быть соли лития, ряд из которых обладает антиоксидантными свойствами [22, 23].

Таблица 2

Факторы окислительного стресса в плазме крови больных алкоголизмом, Me (QL–QU)

Показатели	Группы обследования		p
	Больные алкоголизмом n = 59	Контроль (здоровые лица) n = 38	
Карбонилы белков (КБ), нмоль/мг	0,44(0,36-0,51)	0,36 (0,28-0,43)	0,0003
ТБК-реактивные продукты (ТБК-РП), нмоль/мл	3,10(2,50-4,10)	2,45 (2,10-2,80)	0,0003

Примечание. p – степень различия между группами.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена между гематологическими показателями и уровнем карбонил-белков плазмы крови больных алкоголизмом

Гематологические показатели	Карбонилы белков (КБ), нмоль/мл	
	Коэффициент корреляции (ρ)	p
Число эритроцитов (RBC), 10 ¹² /л	0,0559	0,7317
Уровень гемоглобина (HGB), г/дл	0,1705	0,2927
Гематокрит (HCT), %	0,2824	0,0773
Объем эритроцитов (MCV, мкм ³)	0,3005	0,0594
Концентрация гемоглобина в эритроците (МСНС), г/дл	-0,3881	0,0133

Примечание. p – уровень статистической значимости показателя корреляции.

Были проведены эксперименты *in vitro* по изучению способности солей лития к защите эритроцитов от гемолизирующего действия этанола. Исследовали мембранопротекторный эффект новых солей лития (аскорбата лития, фумарата лития, пирувата лития, сукцината лития), в качестве препарата сравнения был использован карбонат лития. В этих экспериментах использовали эритроциты, выделенные из образцов крови 19 больных алкоголизмом. На рисунке представлены данные гемолиза эритроцитов в опытных пробах с солями лития. Уровень гемолиза выражали в процентах по отношению к гемолизу эритроцитов в контрольных образцах (физиологический раствор), принятому за 100%.

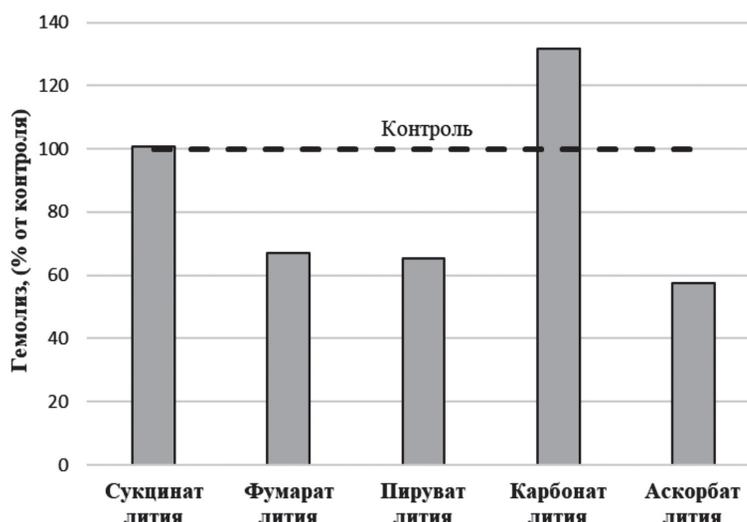
Установлено, что при инкубации эритроцитов с препаратом сравнения (карбонатом лития) уровень гемолиза был даже выше – 131,7(103,0; 203,0)%, чем в контрольных образцах с физиологическим раствором (100%). Величина гемолиза эритроцитов в пробах с сукцинатом лития составила 100,7 (86,3; 143,0)%, $p = 0,0697$; с фумаратом лития 67,0 (62,2; 74,8)%, $p = 0,0001$; с пируватом лития 65,3 (48,0; 77,3)%, $p = 0,0004$; с аскорбатом лития 57,5 (50,9; 66,7)%, $p = 0,0001$.

Таким образом, фумарат лития, пируват лития и аскорбат лития, при концентрации, соотносящейся с терапевтической дозой по иону лития (1,2 ммоль/л), повышают устойчивость эритроцитов к гемолизирующему действию этанола в 1,5-1,7 раз.

Наблюдаемые нами мембранопротекторные эффекты солей лития хорошо согласуются с их антиоксидантной активностью, измеренной в модельной ре-

акции электровосстановления кислорода, протекающей на электроде. Показано, что аскорбат лития обладает наиболее выраженным антиоксидантным действием, фумарат лития несколько уступал по этому показателю аскорбату лития; карбонат лития практически не проявлял антиоксидантных свойств. [22, 23]. На клеточной модели мононуклеаров крови больных алкоголизмом обнаружены выраженные антиоксидантные и цитопротекторные свойства пирувата лития [24]. В тоже время в ряде работ выявлены не только анти-, но и прооксидантный эффекты солей лития в разных биологических системах [25, 26]. В наших экспериментальных условиях антиоксидантный компонент исследуемых солей лития может вносить существенный вклад в наблюдаемое повышение резистентности эритроцитов к токсическому действию этанола.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующее заключение: 1 – у больных алкоголизмом мужчин наблюдается снижение в крови средних показателей числа эритроцитов (RBC), уровня гемоглобина (HGB), гематокрита (HCT), концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) и повышение объема эритроцитов (MCV); 2 – значимое влияние на аномалию параметров красной крови оказывают факторы окислительного стресса, маркеры которого (карбонилы белков и ТБК-реактивные продукты) у больных алкоголизмом повышены по сравнению с показателями у здоровых мужчин; 3 – выявлена взаимосвязь между концентрацией гемоглобина в эритроците (MCHC) и концентрацией карбониллов белков в плазме крови па-



Влияние солей лития на устойчивость эритроцитов к гемолизу, индуцированному этанолом: % гемолиза эритроцитов к уровню гемолиза в контрольных образцах, принятому за 100%.

циентов; 4 – аскорбат лития, fumarat лития, пируват лития в опытах *in vitro* демонстрируют высокий мембранопротекторный эффект и повышают устойчивость эритроцитов к гемолизу, индуцированному этанолом; 5 – карбонат лития не оказывал защитного действия на эритроциты в используемой модели.

Исследуемые соли лития (аскорбат, fumarat, пируват) расширяют арсенал мембранопротекторных соединений, а сочетание с выявленным ранее антиоксидантным эффектом и нормотимическим действием лития повышает перспективы их применения для разработки импортозамещающих лекарственных средств лечения расстройств аффективного спектра.

Литература

(п.п. 1-13; 15; 16; 19-23; 26 см. References)

14. Ветлугина Т.П., Савочкина Д.Н., Рошина О.В., Никитина В.Б., Мартыненко Л.И., Плотников Е.В. Показатели красной крови и Т-лимфоциты у больных алкоголизмом; защитный потенциал аскорбата лития. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017; (12-2):272-6. URL: <http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=12033> DOI: 10.17513/mjpf.12033
17. Прокопьева В.Д., Дубинина Е.В., Молькина Л.Г., Ляшенко Г.П. Оценка уровня гликозилированного гемоглобина у больных алкоголизмом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2006; (S):229-30. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12791686>
18. Патышева Е.В., Прокопьева В.Д., Бохан Н.А. Влияние микроволновой резонансной терапии на белки и липиды эритроцитов и плазмы крови больных алкоголизмом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 148 (7): 46-8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15179195>
24. 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. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36806555>
25. 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

References

1. Bossi D., Giardina B. Red cell physiology. *Molecular Aspects Medicine*. 1996; 17(2): 117-28. [Indexed for MEDLINE].
2. Antunes R.F., Brandão C., Carvalho G., Girão C., Arosa FA. Red blood cells carry out T cell growth and survival bioactivities that are sensitive to cyclosporine A. *Cellular Molecular Life Sciences*. 2009; 66: 3387-98. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0119-y>.
3. Karsten E., Breen E., Herbert B.R. Red blood cells are dynamic reservoirs of cytokines. *Scientific Reports*. 2018; 8(1): 3101. doi: 10.1038/s41598-018-21387-w.
4. Bosman G.J. The involvement of erythrocyte metabolism in organismal homeostasis in health and disease. *Proteomics Clinical Application*. 2016; 10(8): 774-7. <https://doi.org/10.1002/prca.201500129>.

5. Francesca Rapido. The potential adverse effects of haemolysis. *Blood Transfusion*. 2017; 15(3): 218-21. <https://doi.org/10.2450/2017.0311-16>
6. Gurtovenko A.A., Anwar J. Interaction of ethanol with biological membranes: the formation of non-bilayer structures within the membrane interior and their significance. *J. Physics Chemical B*. 2009; 113(7): 1983-92. <https://doi.org/10.1021/jp808041z>
7. Maturu P., Vaddi D.R., Pannuru P., Nallanchakravarthula V. Modification of erythrocyte membrane proteins, enzymes and transport mechanisms in chronic alcoholics: an *in vivo* and *in vitro* study. *Alcohol and Alcoholism*. 2013; 48(6): 679-86. <https://doi.org/10.1093/alcag/agt071>
8. Koivisto H., Hietala J., Anttila P., Parkkila S., Niemelä O. Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications. *J. Lab. Clin. Med.* 2006; 147(4): 191-6. <https://doi.org/10.1016/j.lab.2005.12.004>
9. Cylwik B., Naklicki M., Gruszevska E., Szmikowski M., Chrostek L. The distribution of serum folate concentration and red blood cell indices in alcoholics. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2013; 59(1): 1-8. <https://doi.org/10.3177/jnsv.59.1>
10. Yokoyama A., Yokoyama T., Brooks P.J., Mizukami T., Matsui T., Kimura M., et al. Macrocytosis, macrocytic anemia, and genetic polymorphisms of alcohol dehydrogenase-1B and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholic men. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2014; 38(5): 1237-46. <https://doi.org/10.1111/acer.12372>
11. Prisciandaro J.J., Brown D.G., Brady K.T., Tolliver B.K. Comorbid anxiety disorders and baseline medication regimens predict clinical outcomes in individuals with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence: Results of a randomized controlled trial. *Psychiatry Research*. 2011; 188(3): 361-5. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.030>
12. Dell’Osso L., Del Grande C., Gesi C., Carmassi C., Musetti L. A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatric Disease Treatment*. 2016; 12: 1687-703. <https://doi.org/10.2147/NDT.S106479>
13. Spijker A.T., van Zaane J., Koenders M.A., Hoekstra R., Kupka R.W. Bipolar disorder and alcohol use disorder: practical recommendations for treatment, based on a literature review. *Tijdschr. Psychiatr.* 2018; 60(2): 87-95. PMID: 29436699
14. Vetlugina T.P., Savoshkina D.N., Roshchina O.V., Nikitina V.B., Martynenko L.I., Plotnikov E.V. Indicators of red blood and t-lymphocytes in patients with alcoholism; protective potential of lithium ascorbate. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017; (12-2): 272-6; URL: <http://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=12033> <https://doi.org/10.17513/mjpf.12033> (in Russian)
15. Veda P. Evaluation of macrocytosis in routine hemograms. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2013; 29(1): 26-30. doi: 10.1007/s12288-011-0142-7
16. Pavanello S., Snenghi R., Nalesso A., Sartore D., Ferrara S.D., Montisci M. Alcohol drinking, mean corpuscular volume of erythrocytes, and alcohol metabolic genotypes in drunk drivers. *Alcohol*. 2012; 46(1): 61-8. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2011.08.009>
17. Prokopieva V.D., Dubinina E.V., Molkina L.G., Lyashenko G.P. Assessment of the level of glycosylated hemoglobin in alcoholic patients. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2006; (S): 229-30. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12791686> (in Russian)
18. Patisheva E.V., Prokopieva V.D., Bokhan N.A. Effect of microwave resonance therapy on proteins and lipids of red blood cells and blood plasma of alcoholic patients. *Bulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2009; 148(7): 46-8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15179195> (in Russian)

19. Demidchik L., Kolesnikova Y., Muravlyova L., Molotov-Luchanskiy V., Kluyev D., Bakirova R., et al. The Oxidized proteins and activity of the Cl⁻/HC3⁻ exchanger in erythrocytes of patients with acute alcohol intoxication. *Acta Biochimica Polonica*. 2019; 66(3):351-4. https://doi.org/10.18388/abp.2019_2812
20. Chukwurah P.N., Brisibe E.A., Osuagwu A.N., Okoko T. Protective capacity of *Artemisia annua* as a potent antioxidant remedy against free radical damage. *Asian. Pac. J. Trop. Biomed*. 2014; 4(1): S92-8. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C731>
21. Hasanein P., Mohammadi-Raighan P., Komaki A. Vitamins C and E alone and in combination partly protect against chronic ethanol-induced toxicity in rat erythrocytes. *Int. J. Vitam. Nutr. Res*. 2019; 89(3-4): 152-60. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000551>
22. 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 (http://phypha.ir/ppj/browse.php?a_code=A-10-846-1&slc_lang=en&sid=1)
23. Plotnikov E., Korotkova E., Voronova O. Lithium salts of Krebs cycle substrates as potential normothymic antioxidant agents. *J. Pharm. Bioall. Sci*. 2018; 10: 240-5. https://doi.org/10.4103/JPBS.JPBS_140_18
24. Epimahova 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. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36806555> (in Russian)
25. Prokopieva V.D., Vetlugina T.P., Yarygina E.G., Plotnikov E.V., Bohan N.A. Role of the anionic component in the manifestation of the effects of organic lithium salts on the oxidative modification of blood proteins and lipids in depressive disorders patients. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2020; 64(2): 13-20. (in Russian)
26. Kazmierczak-Baranska J., Boguszewska K., Adamus-Grabicka A., Karwowski B. Two faces of vitamin C – antioxidative and pro-oxidative agent. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1501. <https://doi.org/10.3390/nu12051501>

Сведения об авторах:

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

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

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

Лебедева Валентина Федоровна, доктор мед. наук, гл. врач клиники «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ, e-mail: niipz.klinika@mail.ru;

Бохан Николай Александрович, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, Заслуженный деятель науки РФ, директор института, зав. отд.-нием аддиктивных состояний, «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ, e-mail: mental@tnimc.ru