

УДК 616.89-008.441.13:616.895:615.01

ВЛИЯНИЕ СОЛЕЙ ЛИТИЯ НА 8-ГИДРОКСИ-2'-ДЕЗОКСИГУАНОЗИН ПЛАЗМЫ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, БОЛЬНЫХ БИПОЛЯРНЫМ АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ И АЛКОГОЛИЗМОМ

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

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук, Томск, e-mail: mental@tnimc.ru

Исследовано влияние солей лития, содержащих разные анионные компоненты (карбонат лития – Li-CAR, пируват лития – Li-PYR и фумарат лития – Li-FUM), на продукт окислительной модификации ДНК – 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) – в плазме после инкубации крови здоровых лиц (группа ЗД), больных алкогольной зависимостью (группа АЗ) и больных биполярным аффективным расстройством (группа БАР) с этими соединениями в присутствии 0,5% этанола *in vitro*. Для оценки концентрации 8-OHdG в плазме крови применяли иммуноферментный метод. Этанол в используемых экспериментальных условиях не влиял на уровень 8-OHdG в пробах всех обследуемых групп. В пробах без соединений лития (контроль) у больных АЗ концентрация 8-OHdG была выше, чем у здоровых лиц, а у больных БАР не отличалась от ЗД. Соли лития не оказывали влияние на концентрацию 8-OHdG в пробах здоровых лиц и больных алкогольной зависимостью, тогда как в пробах группы больных БАР Li-PYR статистически значимо снижал уровень 8-OHdG. Сделано заключение о перспективности пирувата лития для создания новых фармакологических препаратов, сочетающих нормотимические, антиоксидантные и цитопротекторные свойства.

Ключевые слова: 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG), карбонат лития, пируват лития, фумарат лития, алкоголизм, биполярное аффективное расстройство

EFFECT OF LITHIUM SALTS ON BLOOD PLASMA 8-HYDROXY-2' – DEOXYGUANOSINE OF HEALTHY INDIVIDUALS, PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER AND PATIENTS WITH ALCOHOLISM

Prokopenko V.D., Yarygina E.G., Vetlugina T.P., Plotnikov E.V., Bokhan N.A.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (TNRM),

Russian Academy of Sciences, Tomsk, e-mail: mental@tnimc.ru

The effects of lithium salts containing different anionic components (lithium carbonate – Li-CAR, lithium pyruvate – Li-PYR and lithium fumarate – Li-FUM) on the product of DNA oxidative modification – 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) – in plasma of healthy individuals (HI-group), patients with alcohol dependence (AD-group) and patients with bipolar affective disorder (BD-group) after incubation of blood with these compounds in the presence of 0.5% ethanol *in vitro* was studied. To assess of blood plasma 8-OHdG concentration the enzyme-linked immunoassay method was used. Ethanol in the experimental conditions used did not affect the level of 8-OHdG in all samples of the examined groups. In samples without lithium compounds (control), the 8-OHdG concentration in AD-patients was higher than in healthy individuals, and in BD-patients did not differ from HI-group. Lithium salts had no effect on the 8-OHdG concentration in the samples of healthy individuals and alcohol dependence patients, while in the samples of the BD-patients, the Li-PYR significantly decreased the level of 8-OHdG. It was concluded that lithium pyruvate is promising for creating new pharmacological drugs that combine normothymic, antioxidant and cytoprotective properties.

Keywords: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), lithium carbonate, lithium pyruvate, lithium fumarate, alcoholism, bipolar affective disorder

Препараты лития являются психотропными лекарственными средствами из группы нормотимиков. Они широко применяются при лечении аффективных расстройств, главным образом при маниакальных и гипоманиакальных фазах биполярного расстройства. В терапии больных алкоголизмом препараты лития оказываются эффективными при астено-депрессивных синдромах и эмоциональной лабильности пациентов. Чаще всего в клинической практике препараты лития используют в виде карбоната (реже в виде цитрата, хлорида, сульфата, никотината, оксидутирата).

Однако, в связи с известными побочными токсическими эффектами лития, продолжает-

ся поиск путей снижения выраженности этих нежелательных эффектов. Наряду с такими подходами к решению этой задачи, как индивидуальный выбор дозы препарата и длительности его применения, проводятся исследования по подбору анионного компонента соли. Получение солей лития с анионным компонентом, обладающим определенными полезными свойствами, может не только снизить токсичность препарата, но и усилить его положительный терапевтический эффект. То есть подбор анионного компонента имеет особую значимость при решении актуальной проблемы – создании новых препаратов на основе солей лития для лечения аффективных и аддиктивных расстройств.

Учитывая важную роль окислительно-го стресса при развитии патологического процесса, перспективным может быть подбор анионного компонента, обладающего антиоксидантным эффектом. Созданы соли лития, содержащие в качестве анионного компонента субстраты цикла Кребса, показавшие высокий антиоксидантный потенциал при его оценке вольтамперометрическим методом в искусственной модельной системе [1]. Крайне важно тестировать новые перспективные соли и в биологической системе, например исследуя их действие на уровень окислительного повреждения биомакромолекул плазмы крови.

Изучение окислительного стресса и маркеров окислительного повреждения биомакромолекул – белков, липидов и ДНК – проводится при разных патологиях, в том числе при алкогольной зависимости (АЗ) и биполярном аффективном расстройстве (БАР) [2–4]. Ранее мы оценили влияние солей лития (карбоната лития – Li-CAR, пирувата лития – Li-PYR, фумарата лития – Li-FUM, сукцината лития – Li-SUC и аскорбата лития – Li-ASC) на окислительное повреждение белков (карбонилированные белки) и липидов (продукты ПОЛ, ТБК-реактивные продукты) плазмы крови у здоровых лиц и больных алкоголизмом [5]. Одним из наиболее широко признанных биомаркеров окислительного повреждения ДНК является 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозин (8-OHdG) [6]. Повышенный уровень 8-OHdG выявлен при сердечно-сосудистых заболеваниях [7], при алкоголизме [8; 9], при аффективных расстройствах [10], при биполярном аффективном расстройстве [3] и других патологиях.

Цель исследования: оценка действия солей лития (Li-CAR, Li-PYR и Li-FUM) на концентрацию продукта окислительного повреждения ДНК – 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина – в плазме крови здоровых лиц (ЗД), больных биполярным аффективным расстройством (БАР) и алкогольной зависимостью (АЗ) при инкубации крови в присутствии 0,5% этанола *in vitro*.

Материалы и методы исследования

Использовали кровь 20 практически здоровых лиц (ЗД), 18 больных биполярным аффективным расстройством (БАР) и 21 больного алкогольной зависимостью (АЗ) в возрасте 28–53 года, средний возраст обследованных составил 39 лет. Больные находились на лечении в клинике НИИ психического здоровья Томского национально-го исследовательского медицинского центра РАН. Диагноз по МКБ-10 для группы АЗ квалифицировался как «Психические

и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30)», для группы БАР «Аффективное расстройство настроения (биполярное аффективное расстройство – F31)». Участниками группы ЗД были практически здоровые люди, которые не состояли на диспансерном учете, на момент обследования не имели признаков перенесенных острых инфекционных заболеваний, выполняли профессиональные обязанности в полном объеме и вели привычный образ жизни.

Кровь брали из локтевой вены утром натощак с использованием стерильной системы однократного применения Vacutainer (Becton Dickinson, USA) с антикоагулянтом Sodium Heparin. Исследование проводили с соблюдением принципов информированного согласия Хельсинкской 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.).

Использовали карбонат лития (Li-CAR) фирмы Sigma-Aldrich (Германия). Другие соли лития (пируват лития – Li-PYR и фумарат лития – Li-FUM) были синтезированы в Исследовательской школе химических и биомедицинских технологий Томского политехнического университета [11]. Готовили стоковые растворы солей лития в удобной для дальнейшей работы концентрации на физиологическом растворе (натрия хлорид 0,9%, ОАО «Научно-производственный концерн «ЭСКОМ», Россия).

Для определения концентрации 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG) использовали замороженные и хранящиеся при –80 °С аликвоты плазмы, полученной ранее после инкубации крови обследуемых лиц в присутствии соединений лития (конечная концентрация 1,2 мМ в пересчете на ионы лития, что соответствует терапевтической концентрации лития в крови пациентов при терапии психозов и позволяет, с определенным приближением, экстраполировать эффекты лития, установленные *in vitro*, на их эффекты *in vivo*) и 0,5%-ного этанола, в течение 1 часа при 37 °С.

Этанол в данных экспериментах использовали в качестве агента, способного вызывать окислительную модификацию биомакромолекул, в частности белков и липидов, что было показано нами ранее [5]. При этом в контрольные пробы (без солей лития) добавляли соответствующие объемы физиологического раствора (контроль без этанола, КБЭ) или физиологический рас-