

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.89-008.441.13: 616.89-008.454:615.214:669.84

Для цитирования: Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Савочкина Д.Н., Плотников Е.В., Прокопьева В.Д., Лосенков И.С. Действие солей лития на лимфоциты пациентов с аддитивными и депрессивными расстройствами в опытах *in vitro*. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019; 4 (105): 5–11. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-4\(105\)-5-11](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-4(105)-5-11)

Действие солей лития на лимфоциты пациентов с аддитивными и депрессивными расстройствами в опытах *in vitro*

Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Савочкина Д.Н.,
Плотников Е.В., Прокопьева В.Д., Лосенков И.С.

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

В опытах *in vitro* проведено исследование влияния солей лития (сукцината, фумарата, пирувата, аскорбата и препарата сравнения – карбоната лития) на модуляцию репертуара поверхностных рецепторов лимфоцитов в образцах крови больных алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами. Образцы крови с солями лития (конечная концентрация 1,2 ммоль/л в расчете на ион лития) инкубировали 24 часа в полной среде RPMI-1640 (контроль – среда RPMI-1640). Субпопуляционный состав лимфоцитов определяли по экспрессии поверхностных рецепторов методом проточной цитометрии. Определяли общий пул лимфоцитов (CD45⁺) и их фенотипы: (CD3⁺CD19⁺), (CD3⁺CD4⁺), (CD3⁺CD8⁺), (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), (CD3⁺CD19⁺), (CD3⁺HLA-DR⁺), (CD3⁺HLA-DR⁺), (CD3⁺CD95⁺). Инкубация в среде RPMI клеток крови пациентов с сукцинатом, фумаратом, пируватом и аскорбатом лития приводила к однонаправленному изменению репертуара поверхностных рецепторов лимфоцитов в сравнении с карбонатом лития. Все соли лития не оказывали негативного влияния на лимфоциты. Выявленные ранее антиоксидантный, цитопротекторный и гемопротекторный эффекты сукцината, фумарата, пирувата и аскорбата лития позволяют предполагать их перспективность для разработки новых фармакологических средств с комбинированным нормотимическим, нейропротекторным и антиоксидантным действием.

Ключевые слова: соли лития, поверхностные рецепторы лимфоцитов, алкогольная зависимость, депрессивные расстройства.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства депрессивного спектра и алкогольная зависимость в современном мире остаются социально значимыми психическими расстройствами в связи с их широкой распространенностью, медико-социальной тяжестью последствий этих заболеваний, сложностью лечения и зачастую неблагоприятным прогнозом. В терапии аффективных расстройств и алкогольной зависимости с аффективными нарушениями применяются препараты лития, чаще всего в виде карбоната [1, 2].

В последние годы вновь активизировался интерес к литиевой терапии [3, 4] и возникла необходимость изыскания, разработки и изучения инновационных перспективных импортзамещающих препаратов лития. Актуальным направлением является создание препаратов лития с комбинированным нормотимическим,

нейропротекторным и антиоксидантным действием, направленным на важнейшие звенья патогенеза расстройств аффективного спектра и синдрома зависимости. С целью выбора наиболее перспективных соединений в рамках решения этой задачи ранее на моделях плазмы и клеток крови больных алкоголизмом была проведена сравнительная оценка антиоксидантного, гемопротекторного, цитопротекторного действия солей лития, синтезированных на основе аскорбиновой кислоты и субстратов цикла Кребса [5, 6, 7, 8, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение в опытах *in vitro* влияния солей лития (пирувата, сукцината, фумарата, аскорбата и карбоната) на модуляцию репертуара поверхностных рецепторов лимфоцитов периферической крови больных алкогольной зависимостью и депрессивным расстройством.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования были образцы крови, взятые у 22 больных алкогольной зависимостью и 21 пациента с депрессивным расстройством, поступивших на лечение в клинику НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Диагноз больных алкоголизмом по МКБ-10 квалифицировался как «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя (синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30)»; диагноз пациентов с депрессивными расстройствами – как «Депрессивный эпизод – F32» и «Рекуррентное депрессивное расстройство – F33». Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак с использованием системы Vacutainer с антикоагулянтом EDTA.

Субпопуляционный состав лимфоцитов дифференцировали по поверхностным рецепторам на проточном цитометре системы BD FACSCalibur (Becton Dickinson, USA) с применением набора реактивов этой фирмы. Выявляли общий пул лимфоцитов (CD45⁺), Т-клетки (CD3⁺CD19⁻), Т-хелперы (CD3⁺CD4⁺), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3⁺CD8⁺), натуральные клетки-киллеры (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), TNK-клетки (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), В-лимфоциты (CD3⁺CD19⁺), активированные Т-клетки (CD3⁺HLA-DR⁺), активированные лимфоциты фенотипа (CD3⁺HLA-DR⁺), клетки с Fas-рецепторами готовности к апоптозу – Fas/APO-1 (CD3⁺CD95⁺). Количество клеток выражали в процентах (%) от общего числа лимфоцитов (CD45⁺). Количество клеток в нативных образцах крови обозначали как фоновые показатели популяций лимфоцитов у пациентов.

Соли лития (лития сукцинат, лития фумарата, лития пируват, лития аскорбат и лития карбонат) взвешивали на аналитических весах, растворяли в физиологическом растворе и получали маточные растворы с удобной концентрацией для дальнейшего внесения в экспериментальные нагрузочные пробы до конечной стандартной концентрации 1,2 ммоль/л в расчете на ион лития (Li⁺). Эта концентрация соотносится с терапевтической дозой лития при применении в терапии расстройств аффективного спектра. Карбонат лития использовали в качестве соли сравнения, поскольку эта соль является основой большинства применяемых в медицинской практике препаратов лития.

Модуляцию репертуара поверхностных рецепторов лимфоцитов при действии солей лития оценивали следующим методом: в стериль-

ных условиях цельную кровь разводили 1:1 полной средой RPMI-1640 с добавлением гентамицина, разведенную кровь вносили в лунки культурального планшета Cell Culture Plate (24-Well, Eppendorf), добавляли растворы солей лития до конечной стандартной концентрации лития, инкубировали в течение суток при температуре 37°C в CO₂-инкубаторе. После инкубации осторожно отбирали часть супернатанта, в осадке клеток определяли количество субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии. Параллельно к опытным пробам ставили контроль со средой RPMI-1640.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ STATISTICA для Windows, версия 12.0. Описательная статистика представлена медианой (Me) и межквартильным интервалом (LQ–UQ). Для внутригруппового сравнения использовался критерий Краскела–Уоллиса; для межгруппового сравнения применяли критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные эксперимента на клетках крови больных алкогольной зависимостью приведены в таблице 1.

Инкубация в течение суток образцов крови как в среде RPMI (контроль), так и в нагрузочных пробах с солями лития приводила к модуляции субпопуляционного состава мононуклеаров по сравнению с фоновыми показателями (количество периферических лимфоцитов в нативных пробах крови пациентов). Это выражалось в стимуляции экспрессии рецепторов и повышении количества Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻) и их субпопуляций (хелперов/индукторов и цитотоксических Т-лимфоцитов), TNK-клеток, а также в супрессии рецепторов и снижении количества В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺), натуральных клеток-киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) и активированных мононуклеаров с антигеном дифференцировки HLA-DR.

Следует отметить, что фактическое влияние солей лития на поверхностные рецепторы лимфоцитов отражают сравнительные данные, полученные в нагрузочных и в контрольных пробах. При сравнении этих данных выявлено, что стимулирующее влияние на экспрессию рецепторов Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) оказывали все соли лития, кроме фумарата. В нагрузочных пробах с сукцинатом, карбонатом и аскорбатом лития количество активированных Т-клеток (CD3⁺HLA-DR⁺) было выше, чем в контрольных.

Т а б л и ц а 1. Влияние солей лития на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов больных алкоголизмом в условиях суточной инкубации – Me (LQ-UQ)

Фенотипы лимфоцитов, %	Фоновые показатели (n=22)	Нагрузочные пробы (доза солей лития 1,2 ммоль/л)					Контрольные пробы (n=22)
		1 (n=22)	2 (n=22)	3 (n=22)	4 (n=22)	5 (n=22)	
Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁻	78,00 (70,00; 82,00)	84,00 (77,00; 89,00)*	83,00 (76,00; 88,00)*	82,50 (76,00; 91,00)*	82,50 (76,00; 90,00)*	82,50 (77,00; 90,00)*	81,00 (76,00; 90,00)*
Т-хелперы-индукторы CD3 ⁺ CD4 ⁺	46,00 (43,00; 55,00)	54,50 (46,00; 61,00)* #	54,50 (46,00; 61,00)*	55,00 (47,00; 60,00)* #	54,00 (47,00; 61,00)* #	55,00 (47,00; 59,00)* #	54,00 (47,00; 58,00)*
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺	24,00 (19,00; 32,00)	27,00 (19,00; 33,00)*	26,00 (19,00; 32,00)*	26,00 (20,00; 34,00)*	25,00 (19,00; 34,00)* #	25,50 (19,00; 34,00)*	26,00 (19,00; 35,00)*
В-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁺	9,00 (8,00; 12,00)	7,00 (5,00; 9,00)*	6,50 (5,00; 8,00)*	6,00 (4,00; 8,00)*	7,00 (5,00; 9,00)*	6,00 (4,00; 9,00)*	7,00 (4,00; 8,00)*
Натуральные клетки-киллеры CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	11,50 (8,00; 18,00)	8,50 (6,00; 12,00)*	10,00 (5,00; 13,00)*	10,00 (5,00; 14,00)*	9,00 (5,00; 13,00)*	10,00 (5,00; 13,00)* #	12,00 (3,00; 15,00)*
Т-NK-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	2,00 (1,00; 3,00)	4,00 (3,00; 8,00)*	4,00 (3,00; 8,00)*	4,00 (3,00; 10,00)*	3,00 (3,00; 8,00)*	4,00 (3,00; 7,00)*	4,00 (3,00; 11,00)*
Активированные Т- и В-клетки CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	3,00 (2,00; 4,00)	2,00 (1,00; 3,00)#	2,00 (1,00; 2,00)*	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)#	2,00 (2,00; 3,00)#	2,00 (1,00; 2,00)*
Активированные В-клетки CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	10,00 (8,00; 12,00)	7,00 (5,00; 9,00)*	7,00 (4,00; 9,00)*	7,00 (5,00; 9,00)*	7,00 (5,00; 9,00)*	7,00 (5,00; 9,00)* #	6,00 (5,00; 8,00)*
Fas/Apo-1 CD3 ⁺ CD95 ⁺	3,00 (2,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)

Примечание. 1 – лития сукцинат; 2 – лития фумарат; 3 – лития пируват; 4 – лития карбонат; 5 – лития аскорбат; * – $p < 0,05$ при сравнении с фоновыми показателями (количество периферических лимфоцитов у пациентов); # – $p < 0,05$ при сравнении с контрольными пробами (среда RPMI).

В целом можно сделать заключение, что соли лития в условиях эксперимента оказывают различное влияние на лимфоциты крови больных алкоголизмом. При этом наименьшее модулирующее воздействие на экспрессию поверхностных рецепторов оказывали фумарат и пируват лития. Наиболее активным действием характеризуются аскорбат и карбонат лития.

В таблице 2 представлены результаты исследования модулирующего влияния солей лития на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов в образцах суточной культуры клеток крови пациентов с депрессивными расстройствами.

Из приведенных в таблице 2 данных видно, что суточная инкубация клеток крови больных депрессивными расстройствами оказывала разные эффекты на популяционный репертуар лимфоцитов периферической крови.

Во всех экспериментальных пробах (нагрузочных и контрольных) по сравнению с фоновыми показателями зарегистрировано повышение количества общей популяции Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻), ТNK-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), а также снижение количества В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺), активированных лимфоцитов фенотипа (CD3⁺HLA-DR⁺), клеток с Fas-рецепторами готовности к апоптозу (CD3⁺CD95⁺). Установлено, что суточная инкубация клеток крови не оказывала влияния на количество Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), натуральных клеток-киллеров (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) и активированных Т-клеток фенотипа CD3⁺HLA-DR⁺, количество которых во всех экспериментальных пробах было сравнимо с фоновыми показателями.

Т а б л и ц а 2. Влияние солей лития на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов периферической крови больных депрессивными расстройствами в условиях суточной инкубации – Me (LQ-UQ)

Фенотипы лимфоцитов, %	Фоновые показатели (n=21)	Нагрузочные пробы (доза солей лития 1,2 ммоль/л)					Контрольные пробы (n=21)
		1 (n=21)	2 (n=21)	3 (n=21)	4 (n=21)	5 (n=21)	
Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁻	75,50 (72,00-78,50)	83,00 (76,00-86,50)	84,00 (77,00-86,00)*	84,50 (75,00-86,50)*	83,00 (76,50-87,00)*	82,50 (76,00-86,00)*	82,50 (75,50-85,00)*
Т-хелперы-индукторы CD3 ⁺ CD4 ⁺	50,00 (45,50-55,50)	55,00 (49,50-63,00)	56,50 (49,50-63,00)	54,50 (47,00-62,50)	56,00 (50,50-62,50)	56,00 (48,00-63,00)	55,00 (49,50-62,00)
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD8 ⁺	25,50 (21,50-30,00)	27,50 (21,00-31,00)	27,50 (21,00-32,50)	27,50 (21,50-33,50)	26,00 (22,00-33,00)	25,50 (22,00-32,50)	27,00 (21,50-32,50)
В-лимфоциты CD3 ⁻ CD19 ⁺	11,00 (8,00-15,00)	7,00 (5,50-9,50)*	7,50 (4,50-9,50)*	7,50 (5,50-9,00)*	7,50 (5,50-10,00)*	7,50 (5,50-10,00)*	7,50 (6,00-9,50)*
Натуральные клетки-киллеры CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	12,00 (8,00-15,00)	8,00 (6,00-15,50)	8,00 (5,50-16,50)	7,50 (5,00-16,50)	8,00 (5,50-15,00)	8,00 (6,00-16,50)	10,50 (7,00-16,50)
TNK-клетки CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	2,50 (1,00-4,00)	5,50 (3,00-8,00)*	5,00 (2,50-8,00)*	5,50 (3,00-8,00)*	6,00 (3,00-8,50)*	5,50 (2,50-9,00)*	6,00 (3,00-10,00)*
Активированные лимфоциты CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	10,00 (8,00-16,00)	6,50 (5,00-9,00)*	7,00 (5,00-9,00)*	6,50 (5,00-7,00)*	7,50 (4,00-9,00)*	6,00 (5,00-8,00)*	7,50 (5,00-9,00)*
Активированные Т-клетки CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	2,00 (1,00-3,00)	1,00 (1,00-3,00)	1,00 (1,00-3,00)	1,00 (1,00-3,00)	1,00 (1,00-2,00)	1,00 (1,00-3,00)	1,00 (1,00-3,00)
Fas/Apo-1 CD3 ⁺ CD95 ⁺	3,00 (3,00-3,00)	2,50 (1,00-3,00)	1,00 (1,00-2,00)	1,00 (1,00-3,00)*	1,50 (1,00-2,00)*	1,00 (1,00-3,00)*	1,50 (1,00-2,00)*

Примечание. 1 – Лития сукцинат; 2 – лития фумарат; 3 – лития пируват; 4 – лития карбонат; 5 – лития аскорбат; контрольные пробы (среда RPMI); * – $p < 0,05$ при сравнении с фоновыми показателями (количество периферических лимфоцитов у пациентов).

При сравнительном анализе результатов в нагрузочных и контрольных пробах установлено, что инкубация клеток крови пациентов с депрессивными расстройствами в среде RPMI-1640 с солями лития и в отсутствии солей лития оказывала одностороннее действие на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов. Иными словами, соли лития в условиях эксперимента не оказывали влияния на лимфоциты.

Поиск и выбор перспективных соединений для создания новых фармакологических средств с комбинированным терапевтическим эффектом основан на изучении механизма их действия на различных биологических моделях. Удобной и адекватной моделью для оценки различных процессов, протекающих в организме, являются лимфоциты периферической крови, которые имеют рецепторы к различным медиаторам, в частности к нейромедиаторам, и, по мнению многих авторов, отражают состояние гомологичных рецепторов в головном

мозге [10, 11, 12]. В настоящем исследовании для более полной характеристики биологических эффектов солей лития изучено их воздействие на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов периферической крови пациентов с аддиктивными и аффективными расстройствами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом можно заключить, что суточная инкубация в среде RPMI клеток крови больных алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами с сукцинатом, фумаратом, пируватом и аскорбатом лития оказывает одностороннее действие с препаратом сравнения – карбонатом лития – на изменение репертуара поверхностных рецепторов лимфоцитов. Результаты анализа данных экспериментов в нагрузочных пробах с солями лития и в контрольных пробах без солей лития, выявляющих фактическое влияние соединений лития на лимфоциты, показали, что исследуемые соли не оказывают влияния на экспрессию поверхност-

ных рецепторов лимфоцитов крови пациентов с депрессивными расстройствами. В отношении лимфоцитов крови больных алкогольной зависимостью наиболее активным действием характеризовался аскорбат лития, а наименее активным – фумарат лития, что, в определенной степени, можно отнести к его позитивным свойствам.

Принимая во внимание выявленный ранее комбинированный антиоксидантный, цитопротекторный эффект аскорбата лития, сукцината лития и пирувата лития [6, 7, 8, 9], а также способность аскорбата лития и фумарата повышать устойчивость эритроцитов больных алкоголизмом к гемолизу, индуцированному этанолом [5, 13], можно сделать заключение в отношении этих соединений как наиболее перспективных для разработки новых фармакологических средств. Анализируемые соли лития не оказывали негативного влияния на мембраны лимфоцитов в условиях эксперимента, что является одним из аргументов дальнейшего изучения их биологического потенциала и сравнительного анализа с данными других экспериментов в рамках Проекта с целью выявления наиболее перспективных соединений с комбинированным нормотимическим, нейропротекторным и антиоксидантным действием.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20045), частично (набор пациентов) исследование выполнено за счет бюджетного финансирования темы (шифр темы 0550-2019-0007).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование проведено с соблюдением норм современной биомедицинской этики и этических стандартов, разработанных в соответствии с Хельсинской декларацией ВМА, и одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 361 от 23.10.2017 г.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Федотов Д.Д. Сравнительная эффективность и переносимость профилактической терапии карбонатом лития и вальпроатом натрия у больных биполярным аффективным расстройством после купирования маниакального эпизода. *Психическое здоровье*. 2009; 7, 11(42): 32–39. <https://elibrary.ru/item.asp?id=16356378>
2. 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 Res*. 2011; 188(3): 361–365. doi: 10.1016/j.psychres.2011.04.030
3. Dell'Osso L., Del Grande C., Gesi C., Carmassi C., Muzetti L. A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Jul; 11(12): 1687–703. doi: 10.2147/NDT.S106479
4. Malhi G.S., Outhred T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs*. 2016; 1(10): 931–949. doi: 10.1007/s40263-016-0380-1
5. Ветлугина Т.П., Плотников Е.В., Никитина В.Б., Лобачева О.А., Савочкина Д.Н., Радионова Т.С., Плотников В.М., Бохан Н.А. Исследование гемопротекторной активности аскорбата лития. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 4(2): 368–370. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25724414>
6. Епимахова Е.В., Лосенков И.С., Рощина 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://elibrary.ru/item.asp?id=36806555>
7. Plotnikov E., Korotkova E., Voronova O. Lithium salts of krebs cycle substrates as potential normothymic antioxidant agents. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2018; 10(4): 240–245.
8. Прокопьева В.Д., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Бохан Н.А. Протекторное действие карнозина и органических солей лития при этанолиндукцированном окислительном повреждении белков и липидов плазмы крови у здоровых лиц и больных алкоголизмом. *Биомедицинская химия*. 2019; 65(1): 28–32. doi: 10.18097/PBMC20196501028
9. Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D., Korotkova E., Dorozhko E., Astashkina A., Martemianova I., Ivanova S., Bokhan N. Antioxidant and Immunotropic Properties of some Lithium Salts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2016; 6(1): 086–089. doi:10.7324/JAPS.2016.600115
10. Barbanti P., Fabbrini G., Ricci A., Bruno G., Cerbo R., Bronzetti E., Amenta F., Luigi Lenzi G. Reduced density of dopamine D2-like receptors on peripheral blood lymphocytes in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*. 2000 Dec 1; 120(1-3): 65–75. DOI: 10.1016/s0047-6374(00)00183-4
11. Kirillova G.P., Hrutkay R.J., Shurin M.R., Shurin G.V., Tourkova I.L., Vanyukov M.M. Dopamine receptors in human lymphocytes: radioligand binding and quantitative RT-PCR assays. *J Neurosci Methods*. 2008 Sep 30; 174(2): 272–80. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.07.018
12. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Семке В.Я., Корнетов Н.А. Фармакологическая модель анализа взаимодействия нервной и иммунной систем. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000. 129 (приложение 1): 47–50.
13. Патент (ru) № 269224 C1. Средство, повышающее устойчивость эритроцитов к гемолизу, индуцированному этанолом / Ветлугина Т.П., Савочкина Д.Н., Плотников Е.В., Бохан Н.А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное

научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ) (RU). № 2018125601; заявл. 11.07.2018; опублик. 04.09.2019. Бюл. № 25.

Поступила в редакцию 28.08.2019
Утверждена к печати 02.12.2019

Ветлугина Тамара Парфеновна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Епимахова Елена Викторовна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

Савочкина Дарья Николаевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Плотников Евгений Владимирович, к.х.н., старший научный сотрудник отделения эндогенных расстройств.

Прокопьева Валентина Даниловна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии.

Лосенков Иннокентий Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии.

✉ Ветлугина Тамара Парфеновна, vetlug@mail.tomsknet.ru

УДК 616.89-008.441.13: 616.89-008.454:615.214:669.84

For citation: Vetlugina T.P., Epimakhova E.V., Savochkina D.N., Plotnikov E.V., Prokopieva V.D., Losenkov I.S. The effect of lithium salts on the lymphocytes of patients with addictive and depressive disorders in experiments *in vitro*. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019; 4 (105): 5–11. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-4\(105\)-5-11](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2019-4(105)-5-11)

The effect of lithium salts on the lymphocytes of patients with addictive and depressive disorders in experiments *in vitro*

Vetlugina T.P., Epimakhova E.V., Savochkina D.N., Plotnikov E.V., Prokopieva V.D., Losenkov I.S.

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

ABSTRACT

In vitro experiments conducted a study of the effect of lithium salts (succinate, fumarate, pyruvate, ascorbate and a reference drug – lithium carbonate) on the modulation of the repertoire of surface lymphocyte receptors in blood samples of patients with alcohol dependence and depressive disorders. Blood samples with lithium salts (final concentration 1.2 mmol/L per lithium ion) were incubated for 24 hours in complete RPMI-1640 medium (control – RPMI-1640 medium). The subpopulation composition of lymphocytes was determined by expression of surface receptors by flow cytometry. The total pool of lymphocytes (CD45⁺) and their phenotypes were determined: (CD3⁺CD19⁺), (CD3⁺CD4⁺), (CD3⁺CD8⁺), (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), (CD3⁺CD19⁺), (CD3⁺HLA-DR⁺), (CD3⁺HLA-DR⁺), (CD3⁺CD95⁺). Incubation of blood cells of patients with succinate, fumarate, pyruvate and lithium ascorbate in RPMI medium led to a unidirectional change in the repertoire of surface lymphocyte receptors in comparison with lithium carbonate. All lithium salts did not adversely affect lymphocytes. Previously detected antioxidant, cytoprotective and hemoprotective effects of lithium succinate, fumarate, pyruvate and ascorbate suggest their promise for the development of new pharmacological agents with combined normotimic, neuroprotective and antioxidant effects.

Keywords: lithium salts, surface lymphocyte receptors, alcohol dependence, depressive disorders.

REFERENCES

1. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Fedotov D.D. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' profilakticheskoy terapii karbonatom litiya i val'proatom natriya u bol'nykh bipolyarnym affektivnym rasstroystvom posle kupirovaniya maniakalnogo epizoda [Comparative efficacy and tolerability of prophylactic therapy with lithium carbonate and sodium valproate in patients with bipolar affective disorder after relief of a manic episode]. *Psikhicheskoye zdorov'ye – Mental Health*. 2009; 7, 11(42): 32–39 (in Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=16356378>
2. 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 Res*. 2011; 188(3): 361–365. doi: 10.1016/j.psychres.2011.04.030

3. Dell'Osso L., Del Grande C., Gesi C., Carmassi C., Muzetti L. A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 Jul; 11(12): 1687–703. doi: 10.2147/NDT.S106479
4. Malhi G.S., Outhred T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs.* 2016; 1(10): 931–949. doi: 10.1007/s40263-016-0380-1
5. Vetlugina T.P., Plotnikov E.V., Nikitina V.B., Lobacheva O.A., Savochkina D.N., Radionova T.S., Plotnikov V.M., Bokhan N.A. Issledovaniye ge-moprotekturnoy aktivnosti askorbata litiya [Study of hemoprotective activity of lithium ascorbate]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy – International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2016; 4(2): 368–370 (in Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=25724414>
6. Epimakhova E.V., Losenkov I.S., Roshchina O.V., Plotnikov E.V. Otsenka tsitoprotekturnogo i antioksidantnogo deystviya piruvata litiya na mononukleary perifericheskoy krovi bol'nykh alkogolizmom [Assessment of the cytoprotective and antioxidant effects of lithium pyruvate on the peripheral blood mononuclear cells of patients with alcoholism]. *Voprosy narkologii – Addiction Issues.* 2018; 12(171): 36–47 (in Russian). <https://elibrary.ru/item.asp?id=36806555>
7. Plotnikov E., Korotkova E., Voronova O. Lithium salts of Krebs cycle substrates as potential normothymic antioxidant agents. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* 2018; 10(4): 240–245 (in Russian).
8. Prokopieva V.D., Plotnikov E.V., Yarygina E.G., Bokhan N.A. Protekturnoye deystviye karnozina i organicheskikh soley litiya pri etanolindutsiro-vannom okislitel'nom povrezhdenii belkov i lipidov plazmy krovi u zdorovykh lits i bol'nykh alkogolizmom [The protective effect of carnosine and organic lithium salts in ethanol-induced oxidative damage to plasma proteins and lipids in healthy individuals and patients with alcoholism]. *Biomeditsinskaya khimiya – Biomedical Chemistry.* 2019; 65(1): 28–32 (in Russian). doi: 10.18097/PBMC20196501028
9. Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D., Korotkova E., Dorozhko E., Astashkina A., Martemianova I., Ivanova S., Bokhan N. Antioxidant and Immunotropic Properties of some Lithium Salts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science.* 2016; 6(1): 086–089. doi:10.7324/JAPS.2016.600115
10. Barbanti P., Fabbrini G., Ricci A., Bruno G., Cerbo R., Bronzetti E., Amenta F., Luigi Lenzi G. Reduced density of dopamine D2-like receptors on peripheral blood lymphocytes in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev.* 2000 Dec 1; 120(1-3): 65–75. DOI: 10.1016/s0047-6374(00)00183-4
11. Kirillova G.P., Hrutkay R.J., Shurin M.R., Shurin G.V., Tourkova I.L., Vanyukov M.M. Dopamine receptors in human lymphocytes: radioligand binding and quantitative RT-PCR assays. *J Neurosci Methods.* 2008 Sep 30; 174(2): 272–80. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.07.018
12. Vetlugina T.P., Ivanova S.A., Semke V.Ya., Kornetov N.A. Farmakologicheskaya model' analiza vzaimodeystviya nervnoy i immunnnoy system [Pharmacological model of the analysis of the interaction of the nervous and immune systems]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2000. 129 (application 1): 47–50 (in Russian).
13. Patent (ru) № 269224 C1. Sredstvo, povyshayushcheye ustoychivost' eritrotsitov k gemolizu, indutsirovannomu etanolom [A tool that increases the resistance of red blood cells to hemolysis induced by ethanol] / Vetlugina T.P., Savochkina D.N., Plotnikov E.V., Bokhan N.A.; applicant and patent holder Federal State Budget Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences" (Tomsk NIMC) (RU). № 2018125601; stated 11.07.2018; published 04.09.2019. Bulletin No. 25 (in Russian).

Received August 28.2019

Accepted December 02.2019

Vetlugina Tamara P., ScD, Prof., lead researcher of assistant of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Epimakhova Elena V., Candidate of Biological Sciences, researcher, of Molecular Genetics and Biochemistry Laboratories, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Savochkina Dariya N., PhD, researcher at the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Plotnikov Evgeny V. PhD in Chemistry, senior researcher of Endogenous Disorders Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Prokopieva Valentina D., ScD, lead researcher of the Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

Losenkov Innokentiy S., MD, junior researcher, of Molecular Genetics and Biochemistry Laboratories, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation.

✉ Vetlugina Tamara P., vetlug@mail.tomsknet.ru