

Оценка влияния солей лития на продукцию цитокинов клетками крови в опытах *in vitro*

Ветлугина Т.П.¹, Епимахова Е.В.¹, Савочкина Д.Н.¹, Плотников Е.В.^{1,2}, Бойко А.С.¹, Иванова С.А.¹, Бохан Н.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

РЕЗЮМЕ

Цель – изучить влияние солей лития на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками в культуре цельной крови больных с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы крови 25 больных с алкогольной зависимостью и 12 пациентов с биполярным аффективным расстройством. В лунки культурального планшета вносили кровь, разведенную 1 : 1 полной средой RPMI-1640 (Gibco, Великобритания), добавляли новые соли лития (сукцинат, фумарат, пируват, аскорбат) и соль сравнения – карбонат лития в конечной концентрации 1,2 ммоль/л в расчете на ион лития, параллельно ставили контрольные пробы без солей лития; пробы инкубировали в течение суток. В супернатантах суточной культуры на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США) (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ) определяли концентрацию цитокинов (интерферона γ , интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, фактора некроза опухоли α) с использованием наборов реагентов Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (Merck, Германия).

Результаты. Все соли лития оказывали однонаправленное действие на продукцию спектра цитокинов иммунокомпетентными клетками (ИКК) за исключением аскорбата лития и ИЛ-8. Концентрации цитокинов в супернатантах нагрузочных и контрольных проб (спонтанная продукция) были сопоставимы, что свидетельствует об отсутствии стимулирующего или супрессирующего действия солей на функциональную активность ИКК в условиях эксперимента. Обнаружен эффект аскорбата лития как индуктора ИЛ-8: индуцированная аскорбатом лития продукция ИЛ-8 в 2,3–2,5 раза превышала его спонтанную продукцию.

Заключение. Полученные результаты, а также выявленные ранее антиоксидантные, цитопротекторные свойства новых солей лития подтверждают их перспективность для разработки фармакологических средств комбинированного действия.

Ключевые слова: соли лития, цитокины, клетки крови, алкоголизм, биполярное аффективное расстройство.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 17-75-20045), частично (набор пациентов) – в рамках финансирования темы НИР № 0550-2019-0007.

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

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 361 от 23.10.2017).

Для цитирования: Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Савочкина Д.Н., Плотников Е.В., Бойко А.С., Иванова С.А., Бохан Н.А. Оценка влияния солей лития на продукцию цитокинов клетками крови в опытах *in vitro*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 21–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-21-28>.

Estimation of the effect of lithium salts on cytokine production by blood cells in *in vitro* experiments

Vetlugina T.P.¹, Epimakhova E.V.¹, Savochkina D.N.¹, Plotnikov E.V.^{1,2}, Boiko A.S.¹, Ivanova S.A.¹, Bokhan N.A.¹

¹ *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences 4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634014, Russian Federation*

² *National Research Tomsk Polytechnic University 30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study the effects of lithium salts on production of cytokines by immunocompetent cells in the whole-blood culture of patients with alcohol dependence and affective disorders.

Materials and methods. The study materials were blood samples from 25 patients with alcohol dependence (AD) and 12 patients with bipolar disorder (BD). Blood diluted 1:1 with complete RPMI-1640 medium (Gibco, UK) was added to the wells of the culture plate, then new lithium salts (succinate, fumarate, pyruvate, ascorbate) and a reference salt – lithium carbonate at a final concentration of 1.2 mmol / l per lithium ion – were added. In parallel, control samples without lithium salts were tested; the samples were incubated for a day. The concentration of cytokines (interferon (IFN) γ , interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, tumor necrosis factor (TNF) α) was determined in the culture supernatants on the MAGPIX multiplex analyzer (Luminex, USA) (Center for Collective Use “Medical Genomics”, Tomsk NRMС) using the Human Cytokine / Chemokine Magnetic Bead Panel (Merck, Germany).

Results. All lithium salts had a unidirectional effect on the production of cytokines by immunocompetent cells (ICC), except for lithium ascorbate and IL-8. The concentrations of cytokines in the supernatants of loaded and control samples (spontaneous production) were comparable, which indicates an absence of stimulating or suppressing effects of salts on the functional activity of ICC under the experimental conditions. The effect of lithium ascorbate as an IL-8 inducer was detected: the production of IL-8 induced by lithium ascorbate was 2.3–2.5 times higher than its spontaneous production.

Conclusion. The obtained results, as well as the previously revealed antioxidant and cytoprotective properties of new lithium salts, confirmed that they are promising for development of pharmacological agents with combined action.

Key words: lithium salts, cytokines, blood cells, alcoholism, bipolar disorder.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 17-75-20045), partly (recruitment of patients) – within the financing of the research project No. 0550-2019-0007.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Mental Health Research Institute of Tomsk NRMС (Protocol No. 361 of 23.10.2017).

For citation: Vetlugina T.P., Epimakhova E.V., Savochkina D.N., Plotnikov E.V., Boiko A.S., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Estimation of the effect of lithium salts on cytokine production by blood cells in *in vitro* experiments. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 21–28. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-21-28>.

ВВЕДЕНИЕ

В терапии больных с аффективными расстройствами и алкогольной зависимостью с аффективными нарушениями в качестве нормотимических средств используют литиевые препараты, чаще всего в форме карбоната [1–3]. Вместе с тем данные биологических исследований свидетельствуют о значимой роли при этих заболеваниях факторов воспаления и окислительного стресса [4–8], что обуславливает актуальность разработки лекарственных средств комбинированного действия, направленного на основные звенья патогенеза расстройств аффективного спектра.

В НИИ психического здоровья Томского НИМЦ ведется поиск солей лития, обладающих сочетанным нормотимическим, нейропротекторным, цитопротекторным и антиоксидантным действием. Для выбора наиболее перспективных соединений, как основы лекарственных средств комбинированного действия, проводятся исследования биологических эффектов спектра новых солей лития, синтезированных на основе аскорбиновой кислоты и субстратов цикла Кребса (сукцинат, фумарат, пируват).

Целью настоящего исследования является изучение влияния солей лития на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками в культуре цельной крови больных с алкогольной зависимостью и аффективными расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили образцы крови 25 мужчин с алкогольной зависимостью (АЗ) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) «Психические и поведенческие расстройства в результате употребления алкоголя: синдром зависимости – F10.21 и синдром отмены – F10.30») в возрасте 29–60 ($46,82 \pm 9,48$) лет; 12 пациентов (2 мужчин, 10 женщин) с диагнозом по МКБ-10 «Биполярное аффективное расстройство – F31» (БАР) в возрасте 20–59 ($35,61 \pm 13,63$) лет; уровень статистической значимости различий по возрасту между группами $p = 0,0152$.

Пациенты поступали на лечение в отделения аддиктивных и аффективных состояний клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Забор крови у пациентов осуществляли из локтевой вены утром натощак до начала стандартной терапии; использовали систему Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование с участием людей проводилось с соблюдением этических стандартов, разработанных в соответствии с

Хельсинкской декларацией и одобренных локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 361 от 23.10.2017).

Соли лития (лития сукцинат – $\text{Li}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$, лития фумарат – $\text{Li}_2\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_4$, лития пируват – $\text{LiC}_3\text{H}_3\text{O}_3$, лития аскорбат – $\text{LiC}_6\text{H}_7\text{O}_6$) были синтезированы в Исследовательской школе химических и биомедицинских технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета. Лития карбонат – Li_2CO_3 (Sigma-Aldrich, США) использовали в качестве соли сравнения, поскольку она является основой большинства применяемых в медицинской практике препаратов лития. Соли лития растворяли в физиологическом растворе и получали стоковые 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^+), соотносящейся с терапевтической дозой лития при лечении расстройств аффективного спектра.

Цельную кровь из вакутейнеров с антикоагулянтом ЭДТА разводили 1 : 1 средой RPMI-1640 (Gibco, Великобритания) с добавлением инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, Великобритания), NEPES (Sigma-Aldrich, США) и гентамицина (Дальхимфарм, Россия). Определенный объем разведенной крови вносили в лунки культурального планшета Cell Culture Plate (24-Well, Eppendorf). В пробы дополнительно вносили стоковые растворы солей лития до конечной концентрации Li^+ 1,2 ммоль/л (нагрузочные пробы); для оценки спонтанной продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками (ИКК) крови параллельно к нагрузочным пробам ставили контроль без внесения солей лития.

Пробы инкубировали в течение суток при 37 °С в атмосфере 5%-го углекислого газа в CO_2 -инкубаторе. После инкубации осторожно отбирали супернатанты, разливали по аликвотам и хранили в низкотемпературной камере при –80 °С до определения цитокинов.

Уровень продукции цитокинов оценивали по их концентрации в супернатантах нагрузочных и контрольных проб по технологии Luminex xMAP на мультиплексном анализаторе MAGPIX (Luminex, США) (ЦКП «Медицинская геномика», Томский НИМЦ). Концентрацию цитокинов (интерферона γ (ИФН- γ), интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А и фактора некроза опухоли α (ФНО- α)) определяли с использованием наборов реагентов MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel (Merck, Германия); анализ проводили в формате стандартного 96-луночного план-

шета согласно инструкции к наборам, результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ Statistica для Windows, версия 12.0. Описательная статистика представлена медианой и межквартильным размахом $Me (LQ-UQ)$. Для межгруппового сравнения использовали критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми различиями считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При культивировании образцов крови больных АЗ большинство исследуемых солей лития не оказывали как стимулирующего, так и тормозящего влияния на продукцию цитокинов, кроме аскорбата лития и ИЛ-8 (табл. 1). Не выявлено статистически значимых различий по уровню цитокинов в нагрузочных и контрольных пробах, что свидетельствует о содержании в пробах с солями лития, включая карбонат лития, спонтанно продуцируемых ИКК цито-

кинов. Наибольшая концентрация в супернатантах культуры клеток крови установлена для противовоспалительного цитокина ИЛ-4, и значения медианы во всех пробах колебались в пределах 19,52–19,85 пг/мл; наименьшие концентрации – для противовоспалительных цитокинов – ИЛ-2 (1,43–1,50 пг/мл) и ИЛ-6 (1,54–1,69 пг/мл).

Вместе с тем внесение в культуру крови аскорбата лития приводило к выраженному усилению продукции ИЛ-8 (см. табл. 1), и его содержание в супернатантах нагрузочных проб превышало соответствующий показатель в пробах с другими солями лития (уровень статистической значимости различий между пробами составил 0,0060–0,0003). Кроме того, концентрация данного цитокина в пробах с аскорбатом лития в 2,5 раза превышала соответствующий показатель его спонтанной продукции в контрольных пробах (25,37 (17,19–36,04) и 10,07 (8,41–15,99) пг/мл соответственно, $p_k = 0,0010$).

Таблица 1

| Концентрация цитокинов в супернатантах суточной культуры клеток крови больных с синдромом алкогольной зависимости, пг/мл, $Me (LQ-UQ)$ | | | | | | | |
|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|---|------------------------|--|
| Показатель | Нагрузочные пробы, доза Li^+ 1,2 ммоль/л | | | | | Контроль 6 (n = 25) | p |
| | 1 (n = 25) | 2 (n = 23) | 3 (n = 25) | 4 (n = 24) | 5 (n = 24) | | |
| ИФН- γ | 6,62 (5,72–7,59) | 6,93 (6,00–7,41) | 6,69 (6,02–6,96) | 6,92 (6,24–7,41) | 6,58 (6,02–7,46) | 6,46 (5,94–7,18) | >0,05 |
| ИЛ-1 β | 4,41 (2,83–6,56) | 4,06 (3,24–5,54) | 3,78 (2,95–5,28) | 3,44 (2,74–4,81) | 4,00 (3,10–6,21) | 4,10 (3,03–5,08) | >0,05 |
| ИЛ-2 | 1,47 (1,30–1,69) | 1,43 (1,27–1,68) | 1,45 (1,26–1,60) | 1,50 (1,38–1,67) | 1,49 (1,29–1,57) | 1,46 (1,27–1,60) | >0,05 |
| ИЛ-4 | 19,85 (18,25–21,30) | 19,65 (18,25–21,20) | 19,65 (18,21–21,50) | 19,68 (18,24–21,15) | 19,62 (18,23–20,77) | 19,52 (18,25–20,28) | >0,05 |
| ИЛ-6 | 1,69 (1,31–2,25) | 1,62 (1,36–2,07) | 1,54 (1,39–2,13) | 1,65 (1,36–2,07) | 1,66 (1,34–2,55) | 1,64 (1,36–2,33) | >0,05 |
| ИЛ-8 | 12,66 (8,57–20,26) | 11,05 (8,66–18,04) | 11,01 (8,52–12,64) | 11,57 (9,02–17,88) | 25,37 (17,19–36,04) $p_k = 0,001$ | 10,07 (8,41–15,99) | 0,006 (между пробами 1 и 5); 0,002 (2 и 5); 0,0003 (3 и 5); 0,004 (4 и 5) |
| ИЛ-10 | 7,29 (6,88–8,90) | 7,29 (6,59–7,98) | 7,27 (6,59–8,35) | 7,30 (6,92–8,66) | 7,23 (6,80–8,33) | 7,29 (6,49–7,94) | >0,05 |
| ИЛ-17 | 5,56 (5,01–6,07) | 5,37 (5,16–5,91) | 5,56 (5,20–5,88) | 5,59 (5,19–6,06) | 5,74 (5,21–6,18) | 5,64 (5,00–5,95) | >0,05 |
| ФНО- α | 5,81 (4,7–7,31) | 5,52 (4,88–7,33) | 5,43 (4,96–7,00) | 5,71 (4,91–6,40) | 5,81 (4,42–6,54) | 5,62 (4,64–7,30) | >0,05 |

Примечание. Здесь и в табл. 2: 1 – лития сукцинат; 2 – лития фуемарат; 3 – лития пируват; 4 – лития карбонат; 5 – лития аскорбат; 6 – контрольные пробы.

Уровень статистической значимости различий: p_k – по отношению к пробе 6 (контроль); p – между пробами 1 и 5; 2 и 5; 3 и 5; 4 и 5.

Близкие результаты получены в серии экспериментов с образцами крови больных БАР (табл. 2), хотя эта группа пациентов и отличалась от группы больных алкоголизмом по половозрастным характе-

ристикам. В супернатантах суточной культуры крови больных БАР, также как и в первой серии экспериментов с образцами крови больных АЗ, не выявлено статистически значимых различий между нагру-

зочными пробами с солями лития (кроме аскорбата и ИЛ-8) и контрольными пробами. Во всех пробах наиболее высокие средние значения содержания ци-

токинов (*Me*) имели ИЛ-4 (18,38–20,09 пг/мл) и ИЛ-17А (14,15–15,12 пг/мл); наиболее низкие – ИЛ-2 (1,70–1,85 пг/мл) и ИЛ-6 (1,47–1,69 пг/мл).

Таблица 2

| Концентрация цитокинов в супернатантах суточной культуры клеток крови больных с биполярным аффективным расстройством, пг/мл, <i>Me</i> (LQ–UQ) | | | | | | | |
|--|---|------------------------|------------------------|------------------------|---|------------------------|--|
| Показатель | Нагрузочные пробы, доза Li ⁺ 1,2 ммоль/л | | | | | Контроль 6 (n = 12) | <i>p</i> |
| | 1 (n = 12) | 2 (n = 12) | 3 (n = 11) | 4 (n = 12) | 5 (n = 11) | | |
| ИФН-γ | 5,88 (4,50–6,99) | 5,16 (4,71–6,41) | 5,29 (4,41–6,58) | 5,35 (4,75–7,37) | 5,77 (4,56–6,93) | 5,35 (4,45–8,51) | >0,05 |
| ИЛ-1β | 2,8 (2,37–4,44) | 3,12 (2,56–3,49) | 2,68 (2,09–2,98) | 2,88 (2,32–3,22) | 3,22 (2,43–3,44) | 2,83 (1,98–3,27) | >0,05 |
| ИЛ-2 | 1,76 (1,68–1,90) | 1,74 (1,64–1,92) | 1,74 (1,56–1,81) | 1,70 (1,60–1,87) | 1,81 (1,60–1,96) | 1,85 (1,60–2,02) | >0,05 |
| ИЛ-4 | 19,89 (18,25–20,10) | 18,38 (18,29–20,06) | 19,08 (16,51–20,44) | 19,14 (18,21–20,03) | 20,09 (18,20–21,84) | 19,85 (18,25–20,13) | >0,05 |
| ИЛ-6 | 1,67 (1,47–2,04) | 1,61 (1,54–1,96) | 1,47 (1,35–1,74) | 1,58 (1,47–1,84) | 1,67 (1,39–2,24) | 1,69 (1,54–1,99) | >0,05 |
| ИЛ-8 | 10,00 (6,63–13,00) | 10,52 (8,33–16,45) | 8,83 (6,72–13,30) | 10,66 (7,39–20,33) | 19,80 (18,84–31,74) <i>p</i> _к = 0,002 | 8,48 (6,66–10,30) | 0,002 (между пробами 1 и 5); 0,01 (2 и 5); 0,005 (3 и 5) |
| ИЛ-10 | 5,63 (5,32–6,05) | 5,42 (5,11–5,85) | 5,28 (4,87–5,72) | 5,75 (5,21–7,17) | 5,58 (5,15–6,43) | 5,31 (5,07–5,75) | >0,05 |
| ИЛ-17А | 14,62 (13,28–15,34) | 14,25 (13,35–15,02) | 14,15 (12,84–15,24) | 14,69 (13,17–15,32) | 15,12 (14,04–15,77) | 14,63 (13,60–15,19) | >0,05 |
| ФНО-α | 2,96 (2,74–3,17) | 3,09 (2,81–3,23) | 2,86 (2,61–3,01) | 3,16 (2,76–3,19) | 2,96 (2,76–3,26) | 3,06 (2,50–3,36) | >0,05 |

Примечание. Уровень статистической значимости различий: *p*_к – по отношению к пробе 6 (контроль); *p* – между пробами 1 и 5; 2 и 5; 3 и 5.

В этой серии экспериментов была подтверждена способность аскорбата лития усиливать продукцию иммунокомпетентными клетками ИЛ-8. Концентрация ИЛ-8 в супернатантах нагрузочных проб с аскорбатом лития достоверно превышала соответствующий показатель как в контрольных пробах (*p*_к = 0,002), так и в пробах с другими солями лития (уровень статистической значимости различий – 0,010–0,002). Отношение средних значений (*Me*) уровня индуцированной аскорбатом лития продукции ИЛ-8 и его спонтанной продукции составило 2,33.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что литий уже более полувека применяется в качестве стабилизатора настроения, он остается золотым стандартом для лечения расстройств аффективного спектра, о чем свидетельствует ряд обзоров последнего десятилетия [9–11]. Наряду с высоким терапевтическим эффектом литиевой терапии определенную проблему представляет риск токсичности, для снижения которой предлагаются различные пути, в частности уменьшение дозы препарата, постоянный мониторинг за уровнем лития в крови пациента.

Одним из подходов к решению данной проблемы, как для снижения токсичности, так и для повышения терапевтического эффекта, является расширение спектра солей лития, синтезированных на основе различных анионных компонентов. Ранее нами на моделях плазмы и клеток крови у отдельных соединений, для синтеза которых в качестве анионных компонентов использованы субстраты цикла Кребса (сукцинат, фумарат, пируват) и аскорбиновая кислота, были выявлены антиоксидантный и цитопротекторный эффекты [12, 13].

Учитывая роль воспаления в патогенезе расстройств аффективного спектра, в настоящем исследовании продолжена оценка биологических эффектов новых солей лития, а также соли сравнения карбоната лития, по их влиянию на продукцию ИКК спектра цитокинов в суточной культуре образцов крови больных АЗ и БАР в полной среде RPMI-1640. Анализ данных показал, что практически все соли оказывали однонаправленное действие на продукцию цитокинов в образцах крови пациентов с разной патологией, за исключением влияния аскорбата лития на продукцию ИЛ-8.

При этом не выявлено статистически значимых различий по уровню цитокинов в супернатантах на-

грузочных и контрольных проб, т.е. анализируемые соли не оказывали негативного влияния на клетки крови, которые в условиях эксперимента сохраняли способность к спонтанной продукции цитокинов. Обнаружено новое свойство аскорбата лития усиливать продукцию ИКК ИЛ-8. Установлено, что уровень ИЛ-8 в нагрузочных пробах с аскорбатом лития в 2,3–2,5 раза превышал уровень его спонтанной продукции независимо от нозологической принадлежности и половозрастной характеристики пациентов, у которых были взяты образцы крови для исследования.

Интерлейкин-8 (CXCL8) относится к группе СХС хемокинов, участвующих в регуляции биологической активности практически всех иммунокомпетентных клеток; основная роль ИЛ-8 – усиление хемотаксиса лейкоцитов в очаг инфекции, ее локализация и удаление. Участие хемокинов в развитии иммунного ответа на внедрение патогена широко освещено в литературе [14–16]. Влияние аскорбата лития на синтез ИЛ-8, выявленное в наших экспериментах, может быть обусловлено уникальными свойствами аскорбата в регулировании окислительно-восстановительных процессов [17, 18].

В культуральной среде крови с аскорбатом лития при наличии ионов железа может создаваться прооксидантная система, что приводит к стимуляции лейкоцитов, экспрессии рецепторов CXCR1 и CXCR2, которые инициируют раннюю фазу неспецифического иммунного ответа и способны связываться с CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CXCL7 и CXCL8 [16, 19]. В какой-то степени полученные результаты могут зависеть от условий эксперимента (доза препарата, время инкубации и пр.). Необходимо отметить, что выявленный эффект аскорбат лития проявлял в дозе Li^+ 1,2 ммоль/л, соответствующей терапевтической при лечении аффективных расстройств.

Высокий уровень ИЛ-8 характерен для широкого круга хронических воспалительных заболеваний [20–22]. Вместе с тем имеются данные о том, что продукция ИЛ-8, связанная с активацией врожденного иммунитета, не ослабляет последующие адаптивные механизмы антиген-специфической иммунной защиты [23]. Напротив, подавление секреции ИЛ-8 на начальных фазах воспаления может привести к снижению притока нейтрофилов в очаги воспаления, нарушению элиминацию патогена и переходу инфекционного процесса в хроническое течение вследствие иммунодефицита [24]. Выявленное свойство аскорбата лития позволяет расширить арсенал индукторов ИЛ-8/CXCL8 – регулятора естественного иммунитета, особенно необходимого на начальных фазах воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом можно заключить, что сукцинат лития, фумарат лития, пируват лития, аскорбат лития и соль сравнения – карбонат лития оказывают однонаправленное действие на продукцию иммунокомпетентными клетками спектра цитокинов при суточной инкубации в среде RPMI образцов крови больных с алкогольной зависимостью и биполярным аффективным расстройством. Концентрации цитокинов в супернатантах всех нагрузочных и контрольных проб (спонтанная продукция) были сопоставимы, что свидетельствует об отсутствии как стимулирующего, так и супрессирующего влияния данных соединений на функциональную активность ИКК и может рассматриваться в качестве их позитивной характеристики. Эта характеристика относится также и к аскорбату лития. Кроме того, дополнительно обнаружено свойство аскорбата лития как индуктора ИЛ-8.

Полученные в настоящем исследовании данные и установленные ранее антиоксидантные, цитопротекторные свойства ряда новых солей лития подтверждают целесообразность дальнейшего изучения их биологических эффектов с целью выбора наиболее перспективных соединений для разработки импортозамещающих лекарственных средств комбинированного действия как для лечения расстройств аффективного спектра, так и возможного более широкого применения при других заболеваниях, в патогенез которых вовлечены процессы воспаления и окислительного стресса.

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): 32–39.
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. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая Волна, 2017: 114–116.
4. Прокопьева В.Д., Ярыгина Е.Г., Мандель А.И. Динамика окислительной модификации белков и липидов плазмы крови у больных алкоголизмом в процессе терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017; 3 (96): 11–15.
5. Бохан Н.А., Прокопьева В.Д., Иванова С.А., Ветлугина Т.П., Епимахова Е.В., Плотников Е.В., Ярыгина Е.Г., Бойко А.С. Окислительный стресс и его коррекция у боль-

- ных алкогольной зависимостью: итоги исследований в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. *Вопросы наркологии*. 2018; 3 (163): 27–59.
6. Martinez P., Lien L., Zemore S., Bramness J.G., Neupane S.P. Circulating cytokine levels are associated with symptoms of depression and anxiety among people with alcohol and drug use disorders. *J. Neuroimmunol.* 2018; 318: 80–86. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.02.011.
 7. Zhao G., Liu X. Neuroimmune advance in depressive disorder. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1180: 85–98. DOI: 10.1007/978-981-32-9271-0_4.
 8. Rossetti A.C., Paladini M.S., Riva M.A., Molteni R. Oxidation-reduction mechanisms in psychiatric disorders: A novel target for pharmacological intervention. *Pharmacol. Ther.* 2020; 2010: 107520. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107520.
 9. R.W. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci. Ther.* 2012; 18 (3): 219–226. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2011.00260.x.
 10. Dell'Osso L., De Grande C., Gesi C., Carmassi C., Musetti L. A. New look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016; 12: 1687–1703. DOI: 10.2147/NDT.S106479.
 11. Won E., Kim Y.K. An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (12): 2679. DOI: 10.3390/ijms18122679.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Sokol C.L., Luster A.D. The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7 (5): a016303. DOI: 10.1101/cshperspect.a016303.
 15. Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Хемокины, их рецепторы и особенности развития иммунного ответа. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017; 2 (58): 182–187.
 16. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашенко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцов В.И. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека. *Гены & Клетки*. 2018; 13 (1): 65–69. DOI: 10.23868/201805007.
 17. Halliwell B., Frei B., England L., Ames B. N. Vitamin C: antioxidant or pro-oxidant *in vivo*? *Free Radic. Res.* 1996; 25 (5): 439–454. DOI: 10.3109/10715769609149066.
 18. 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 (2): 107–113.
 19. De Filippo K., Dudeck A., Hasenberg M., Nye E., van Rooijen N., Hartmann K., Gunzer M., Roers A., Hogg N. Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation. *Blood*. 2013; 121 (24): 4930–4937. DOI: 10.1182/blood-2013-02-486217.
 20. Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Новицкий В.В., Хардикова С.А. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 260–268. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268.
 21. Shetelig C., Limalanathan S., Hoffmann P., Seljeflot I., Gran J.M., Eritsland J., Andersen G.Ø. Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (2): 187–198. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.053.
 22. Черных В.В., Коненков В.И., Ермакова О.В., Орлов Н.Б., Обухова О.О., Еремина А.В., Трунов А.Н. Содержание цитокинов и факторов роста во внутриглазной жидкости у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 257–265. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-257-265.
 23. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Тодосенко Н.М., Мелашенко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцов В.И. Прямое влияние интерлейкина-8 на активацию Т-клеток. *Российский иммунологический журнал*. 2016; 10 (2): 174–178.
 24. Marks D.J., Segal A.W. Innate immunity in inflammatory bowel disease: a disease hypothesis. *J. Pathol.* 2008; 214 (2): 260–266. DOI: 10.1002/path.2291.

Вклад авторов

Ветлугина Т.П. – разработка технологии эксперимента, дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, написание рукописи. Епимахова Е.В. – выполнение экспериментальной части исследования, статистический анализ данных. Савочкина Д.Н. – выполнение экспериментальной части исследования. Плотников Е.В. – синтез препаратов лития, редактирование рукописи. Бойко А.С. – определение концентрации цитокинов по технологии Lumiplex xMAP. Бохан Н.А. – проверка интеллектуального содержания, редактирование рукописи, утверждение рукописи для публикации.

Сведения об авторах

Ветлугина Тамара Парфеновна, д-р биол. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-2068-0931.

Епимахова Елена Викторовна, канд. биол. наук, науч. сотрудник, отделение аддиктивных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-9304-4496.

Савочкина Дарья Николаевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0003-1263-5516.

Плотников Евгений Владимирович, канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; доцент, Исследовательская школы химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4374-6422.

Бойко Анастасия Сергеевна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2955-9057.

Бохан Николай Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. отделением аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1052-855X.

(✉) **Ветлугина Тамара Парфеновна**, e-mail: vetlug@mail.tomsknet.ru

Поступила в редакцию 01.08.2020

Подписана в печать 28.12.2020