

ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА ЛИТИЯ НА ПРОТЕКАНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭРИТРОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

Белевич Е.И., Тамашевский А.В., Канах Ю.С., Гармаза Ю.М., Слобожанина Е.И.

*ГНУ “Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси”, Минск,
Беларусь*

Препараты на основе солей лития широко используется для лечения и поддерживающей терапии при различных психических расстройствах. Известно, что в ядерных клетках ионы лития (Li^+) участвуют в ряде клеточных сигнальных путей, включая аденилатциклазный путь, образование эйкозаноидов, передачу сигналов посредством фосфоинозитола и гликогенсинтазакиназы. В клетки литий поступает посредством Na^+ -каналов и Na^+/Li^+ обменников, а его удаление происходит с помощью Na^+/K^+ АТФазы. При этом скорость выброса Li^+ из клеток достаточно низкая, что и приводит к его внутриклеточному накоплению и может стать причиной его токсического воздействия. Несмотря на большое количество работ, связанных с применением лития в терапии психических расстройств, механизмы его действия на клетки крови остается не ясным. Целью данной работы стало изучение влияния Li^+ в терапевтических и токсичных концентрациях на протекание свободнорадикальных процессов и жизнеспособность эритроцитов человека.

Для достижения поставленной цели были использованы терапевтические (0,1; 0,3 и 1 мМ) и токсичные (3 и 10 мМ) концентрации хлорида лития (LiCl). С помощью флуоресцентного зонда 5-хлорометил-2,'7'-дихлородигидрофлуоресцеин диацетата ($\text{CM-H}_2\text{DCFDA}$) было показано, что обработка эритроцитов 0,1-10 мМ LiCl (3ч, 37°C) приводит к снижению интенсивности флуоресценции CM-DCF (флуоресцирующая форма зонда) в среднем на 15–20% на всем диапазоне исследуемых концентраций по сравнению с интактными клетками. Такое снижение может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, для того, чтобы зонд мог вступить в реакцию с активными формами кислорода (АФК), от $\text{CM-H}_2\text{DCFDA}$ внутриклеточные эстеразы должны отщепить ацетатные группы, если же их активность будет ингибирована, то будет снижена и продукция $\text{CM-H}_2\text{DCF}$, способного вступать в реакцию с АФК. Во-вторых, в случае повышения проницаемости клеточной мембраны будет происходить выход CM-DCF из клетки в буфер, что проявляется в снижении интенсивности его флуоресценции в самих эритроцитах.

В связи с этим, далее с помощью флуоресцирующего красителя кальцеина была изучена цитозольная эстеразная активность (маркер жизнеспособности клеток) в Li -модифицированных эритроцитах. Проведенные эксперименты позволили выявить статистически значимое снижение жизнеспособности эритроцитов на 20–25% при воздействии на них LiCl в концентрациях 0,3–10 мМ (3ч, 37°C) по сравнению с интактными клетками. Полученные результаты согласуются с литературными данными, где воздействие Li^+ на метаболически истощенные эритроциты приводило к росту содержания цитозольного Ca^{2+} и АТФ и увеличению экспонирования фосфатидилсерина во внешнем липидном монослое мембраны, что свидетельствовало о запуске запрограммированной гибели клеток – эриптоза.

Таким образом, в эритроцитах человека, подвергшихся влиянию хлорида лития *in vitro* в высоких терапевтических и токсичных концентрациях, зафиксировано снижение уровня АФК и жизнеспособности клеток. Полученные результаты свидетельствуют как о снижении цитозольной эстеразной активности в эритроцитах, так и об увеличении проницаемости клеточной мембраны при воздействии Li^+ , что в свою очередь указывает на их потенциальную токсичность.