

ISSN 1029-8940 (Print)

ISSN 2524-230X (Online)

УДК 577.352.332:612.112.94

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-3-295-301>

Поступила в редакцию 13.04.2021

Received 13.04.2021

Г. П. Зубрицкая, Е. И. Слобожанина

Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ЛИТИЙ-ИНДУЦИРОВАННАЯ МОДИФИКАЦИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ МЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ И ЛИПИДОВ В ЭРИТРОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

Аннотация. Изучено влияние различных концентраций сульфата лития на эритроциты человека *in vitro*. Показано, что воздействие солей лития в максимальных фармакологических и токсических концентрациях на клетки приводит к модификации физико-химического состояния мембраносвязанных белков и липидов. Установлено, что в эритроцитах человека, подвергшихся воздействию ионов лития, происходит снижение активности мембраносвязанных ацетилхолинэстеразы и метгемоглобинредуктазы, а также изменение микровязкости липидного бислоя мембран. Полученные результаты могут быть использованы для создания клеточной тест-системы для оценки токсичности соединений лития.

Ключевые слова: эритроцитарная мембрана, сульфат лития, липофильные зонды, ацетилхолинэстераза, метгемоглобинредуктаза, микровязкость липидов

Для цитирования: Зубрицкая, Г. П. Литий-индуцированная модификация физико-химического состояния мембранных белков и липидов в эритроцитах человека / Г. П. Зубрицкая, Е. И. Слобожанина // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2021. – Т. 66, № 3. – С. 295–301. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-3-295-301>

Galina P. Zubritskaya, Ekaterina I. Slobozhanina

Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

LITHIUM-INDUCED MODIFICATION OF THE PHYSICOCHEMICAL STATE OF MEMBRANE PROTEINS AND LIPIDS IN HUMAN ERYTHROCYTES

Abstract. The effect of various concentrations of lithium sulfate on human erythrocytes *in vitro* has been studied. It has been shown that the effect of lithium salt in maximum pharmacological and toxic concentrations on cells leads to a modification of the physicochemical state of membrane-bound proteins and lipids. It was found that in human erythrocytes exposed to lithium ions, there is a decrease in the activity of membrane-bound acetylcholinesterase and methgemoglobin reductase, as well as a change in the microviscosity of the lipid bilayer of membranes. The results obtained can be used to create a cell test system for assessing the toxicity of lithium compounds.

Keywords: erythrocyte membrane, lithium sulfate, lipophilic probes, acetylcholinesterase, methgemoglobin reductase, lipid microviscosity

For citation: Zubritskaya G. P., Slobozhanina E. I. Lithium-induced modification of the physicochemical state of membrane proteins and lipids in human erythrocytes. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2021, vol. 66, no. 3, pp. 295–301 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-3-295-301>

Введение. Соли лития широко применяются в медицине в качестве психотропных и других лекарственных средств, а также в животноводстве в составе кормовых добавок. Литий используют и для изготовления литиевых аккумуляторов. В связи с этим возникла опасность неконтролируемого накопления лития в организме человека. До сих пор неизвестны механизмы, посредством которых литий оказывает свое действие на клетки, т. е. физиологическая роль и механизмы влияния лития на клеточные мембраны до конца не выяснены [1, 2]. В связи с тем что транспорт ионов лития в организме осуществляется в основном кровью, а кровь является основным индикатором элементного статуса в медицинской практике, представляет интерес изучение механизмов влияния лития на эритроциты человека. Одним из них может быть изменение физико-химических свойств клеточных мембран эритроцитов. Успехи, достигнутые в мембранологии,

позволяют рассматривать мембрану эритроцита не только в качестве структурного компонента клетки – специфически организованной оболочки с регулируемыми физико-химическими свойствами, но и как координатора работы клетки в зависимости от характера поступающих информационных сигналов химической и физической природы.

Известно, что для оценки изменений подвижности компонентов мембранной структуры как липидов, так и белков можно использовать такой интегральный показатель, как микровязкость, который отражает не только структуру, но и диффузные аспекты липидных составляющих мембран [3].

Цель настоящей работы – выявить изменение физико-химического состояния мембранных белков и липидов в эритроцитах при воздействии на них солей лития.

Материалы и методы исследования. В работе была использована кровь доноров в консерванте «глюглицир», полученная из РНПЦ трансфизиологии и медицинских биотехнологий Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Эритроциты отделяли от плазмы путем центрифугирования крови при 1500 g 10 мин и трижды отмывали в 155 mM NaCl. Далее эритроциты подвергались воздействию сульфата лития в фармакологических (0,6 и 3 mM) и токсических (6 и 10 mM) концентрациях в течение 3 ч при 37 °C. Затем клетки отмывали в Na-фосфатном буфере (PBS-буфере) и выделяли из них мембраны эритроцитов по методу Доджа с сотр. [4]. Активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) определяли спектрофотометрически по методу Элмана [5], а мембраносвязанной метгемоглобинредуктазы – по скорости окисления NADH [6]. Для выявления изменений микровязкости липидов в мембранах эритроцитов были использованы липофильные флуоресцентные зонды 1-(4-триметиламмоний-6-фенил-1,3,5-гексатриен (ТМА-ДФГ) и 6-додеканол-2-диметиламинонафтален (лаурдан), параметры флуоресценции которых позволяют судить об изменении физического состояния фосфолипидов на разной глубине липидного бислоя мембран [7, 8]. Флуориметрические измерения проводили на люминесцентном спектрофотометре СМ2203 («СОЛАР», Беларусь), спектрофотометрические – на спектрофотометре «Спекорд М-40» (Германия).

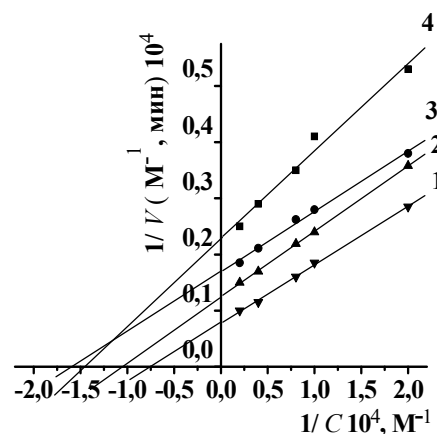
Результаты и их обсуждение. Фармакологическая эффективность препаратов лития определяется их способностью вызывать стабильное повышение концентрации ионов лития в плазме крови и эритроцитах. Повышение концентрации ионов лития в крови не только способствует стабилизации настроения пациентов с психоневрологическими расстройствами, но и проявляет нейропротекторное действие [9]. Известно, что при длительном приеме препаратов лития пациентами с биполярными расстройствами происходит накопление элемента в эритроцитах, что приводит к изменению белкового и жирнокислотного состава мембран эритроцитов [10].

Изучение молекулярных механизмов функционирования соединений лития дает возможность понять как причины эффективности его применения при заболеваниях нервной системы, так и механизмы воздействия на другие системы организма. В терапевтических дозах литий является мощным ингибитором различных фосфоинозитолфосфатаз и влияет на опосредованные ими сигналы [11, 12]. В литературе показано, что ионы лития в фармакологических концентрациях оказывают существенное влияние на гомеостаз ацетилхолина, энкефалинов, катехоламинов (в том числе допамина), серотонина и других нейротрансмиттеров. В частности, ионы лития влияют на активность АХЭ и секрецию ацетилхолина в коре головного мозга. Холин способствует активации транспорта ионов лития внутрь клеток. В процессе лечения пациентов с биполярными расстройствами карбонатом лития отмечено накопление холина в эритроцитах [13]. Соли лития способствуют также стабилизации мускариновых рецепторов ацетилхолина, влияют на активность протеинкиназы С [13]. В литературе практически отсутствует информация о влиянии ионов лития на эритроцитарную АХЭ, которая структурирована в поверхностном слое мембраны в виде липопротеидного комплекса. Каталитическая активность мембраносвязанной АХЭ находится под контролем структурного состояния липидной фазы мембраны, а нарушение же структуры мембраны под действием ионов лития может привести к изменению конформации мембраносвязанных ферментов (например, АХЭ и метгемоглобинредуктазы).

Нами проведена серия экспериментов по изучению активности мембраносвязанных ферментов (АХЭ и метгемоглобинредуктазы) в эритроцитах, подвергшихся воздействию сульфата лития

Рис. 1. Зависимости Лайнуивера–Берка для ацетилхолинэстеразы в мембранах, изолированных из эритроцитов до и после воздействия различных концентраций сульфата лития. Мембраны изолированы из эритроцитов: 1 – нативных (контроль); 2–4 – подвергшихся воздействию Li_2SO_4 в концентрациях 0,6; 3 и 10 мМ соответственно

Fig. 1. Relations Lineweaver–Burk for acetyl cholinesterase in membranes taken from erythrocytes before and after treated with various concentrations of lithium sulfate. Membranes are isolated from red blood cells: 1 – native (control); 2–4 – exposed to Li_2SO_4 at concentrations of 0.6; 3 and 10 mM, respectively



в фармакологических (0,6 и 3 мМ) и токсических (6 и 10 мМ) концентрациях. На рис. 1 представлены зависимости Лайнуивера–Берка для мембран, выделенных из нативных эритроцитов (кривая 1) и эритроцитов, подвергшихся воздействию сульфата лития (кривые 2–4).

Как видно из рис. 2, средние значения максимальной скорости ($V_{\text{макс}}$) (рис. 2, *a*) и константы Михаэлиса (K_M) мембраносвязанной АХЭ (рис. 2, *b*) достоверно снижены ($p < 0,05$) в эритроцитах, подвергшихся воздействию максимальной фармакологической и токсической концентраций сульфата лития по сравнению с контролем.

При воздействии токсических концентраций (10 мМ Li_2SO_4) обнаружен наиболее выраженный эффект снижения параметров активности АХЭ в изолированных мембранах, чем при воздействии фармакологических концентраций (3 мМ Li_2SO_4). Из литературы известно, что активность АХЭ в нервных клетках в процессе жизни может снижаться в результате химических воздействий и генетических изменений. При этом относительно небольшое снижение активности АХЭ приводит к облегчению синаптической передачи, что позволяет применять ингибиторы АХЭ при лечении ряда заболеваний, тогда как значительное снижение активности АХЭ делает синаптическую передачу затруднительной [5]. Что касается эритроцитарной АХЭ, то функциональное значение ее до конца не изучено.

Другим ферментом, который привлек наше внимание при изучении влияния солей лития на эритроциты, явилась NADH-зависимая метгемоглобинредуктаза, которая ответственна за восстановление метгемоглобина (MetHb) до оксигемоглобина.

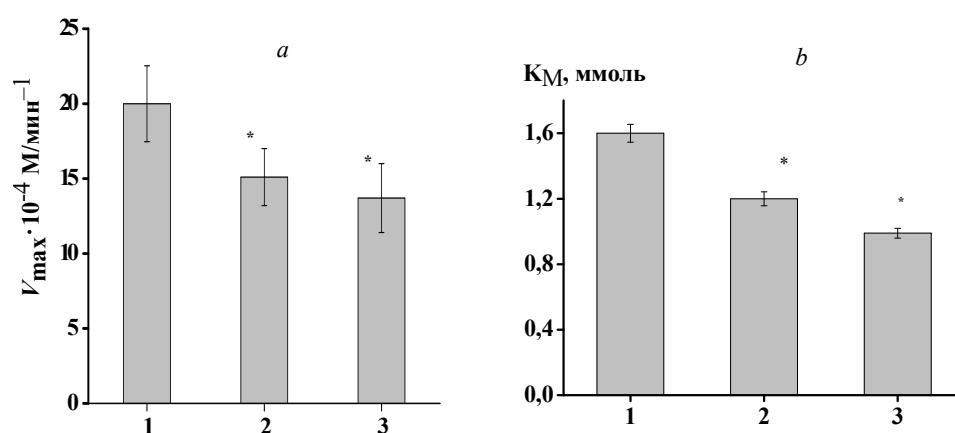


Рис. 2. Средние значения параметров активности ацетилхолинэстеразы (*a* – $V_{\text{макс}}$, *b* – K_M) в мембранах, изолированных из эритроцитов, которые были подвергнуты воздействию различных концентраций сульфата лития. Мембраны изолированы из эритроцитов: 1 – нативных (контроль); 2, 3 – подвергшихся воздействию Li_2SO_4 в концентрациях 3 и 10 мМ соответственно. * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Fig. 2. Mean observation activity of acetyl cholinesterase (*a* – $V_{\text{макс}}$) and (*b* – K_M) in membranes isolated from erythrocytes treated with various concentrations of lithium sulfate. Membranes are isolated from red blood cells: 1 – native (control); 2, 3 – exposed to Li_2SO_4 at concentrations of 3 and 10 mM, respectively. * – differences are significant compared to control ($p < 0.05$)

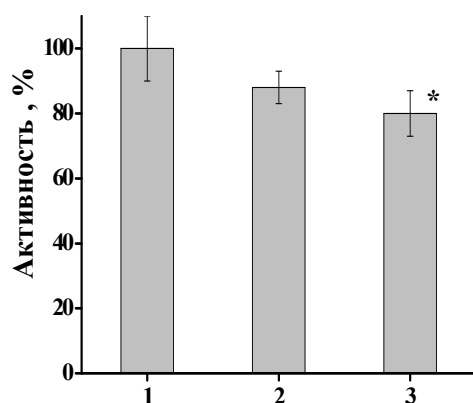


Рис. 3. Средние значения активности мембраносвязанной NADH-метгемоглобинредуктазы в мембранах, изолированных из эритроцитов, подвергшихся воздействию различных концентраций сульфата лития. Мембраны изолированы из эритроцитов: 1 – нативных (контроль); 2, 3 – подвергшихся воздействию Li_2SO_4 в концентрациях 3 и 10 мМ соответственно; * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$). За 100 % принято среднее значение активности фермента в нативных эритроцитах

Fig. 3. Mean activity of membrane bound NADH-methemoglobin reductase in erythrocytes treated with various concentrations of lithium sulfate. Membranes are isolated from red blood cells: 1 – native (control); 2, 3 – exposed to Li_2SO_4 at concentrations of 3 and 10 mM, respectively. * – differences are significant compared to control $p < 0.05$. 100 % is mean observation of enzyme activity in intact erythrocytes

В молекуле гемоглобина железо присутствует в ферроформе (Fe(II)), однако под воздействием ряда физико-химических факторов оно может окисляться до ферриформы (Fe(III)). MetHb – продукт окисления железа в молекуле гемоглобина. Нормальная оксигенация гемоглобина предполагает высвобождение электрона из атома железа для связи с кислородом. Если железо гема не переходит обратно в ферроформу, то образуется MetHb, что в свою очередь приводит к нарушению транспорта кислорода. При высоком содержании MetHb присутствуют как полностью окисленные молекулы гемоглобина, так и частично окисленные – так называемые «валентные гибриды» с измененными функциональными параметрами. Они вызывают нарушение процессов оксигенации органов и тканей с развитием гипоксии и цианоза [14, 15]. Возникновение метгемоглобинемии может быть связано с врожденными факторами, повышенным синтезом и/или уменьшением восстановления MetHb, а также с воздействием токсинов, которые резко влияют на окислительно-восстановительные реакции, увеличивая концентрацию MetHb [16].

Нами показано, что в эритроцитах, подвергшихся воздействию сульфата лития в фармакологических и токсических концентрациях, активность мембраносвязанной метгемоглобинредуктазы была снижена на 13 % (3 мМ Li_2SO_4) и 20 % (10 мМ Li_2SO_4) по сравнению с контролем (рис. 3).

Таким образом, установлено, что в эритроцитах человека, подвергшихся *in vitro* воздействию как фармакологических, так и токсических концентраций сульфата лития, происходит снижение активности мембраносвязанных АХЭ и метгемоглобинредуктазы, что свидетельствует об индуцированном ионами лития изменении структурно-функционального состояния мембран эритроцитов.

Известно, что ключевую роль в регуляции всех процессов, происходящих в мембранах, играет их текучесть (микровязкость). Этот комплексный показатель отражает как структуру, так и диффузные аспекты липидных составляющих мембран. Микровязкость мембран является интегральным показателем, зависящим от фосфолипидного состава, ненасыщенности липидов и содержания холестерина в мембранах. Изменение вязкостных характеристик отражает различные модификации межмолекулярных связей, которые, по сути, определяются сочетанием уровней подвижных и стабильных взаимодействий компонентов мембран. Важность поддержания относительной стабильности структуры мембран определяется необходимостью сохранения тех специфических мембранных функций, которые вызваны их тканевой принадлежностью, клеточной специализацией. Относительная стабильность связана с бислойностью липидной организации мембран, характерным для каждого вида мембран химическим составом и сохранением асимметричности в распределении белков и липидов во внутренних и поверхностных слоях и в создании агрегатов липидов с белками, липидов с липидами, липидных рафтов и белковых комплексов в пределах слоя [17, 18].

Для выявления изменений микровязкости липидов в мембранах эритроцитов при воздействии сульфата лития нами были использованы липофильные флуоресцентные зонды ТМА-ДФГ и лаурдана, параметры флуоресценции которых позволяют оценить изменение физического состояния фосфолипидов на разной глубине липидного бислоя мембран. Известно, что ТМА-ДФГ равномерно распределяется в мембране, встраиваясь в гидрофильной области полярных головок фосфолипидов [19], а лаурдан встраивается в мембрану в гидрофильно-гидрофобной области

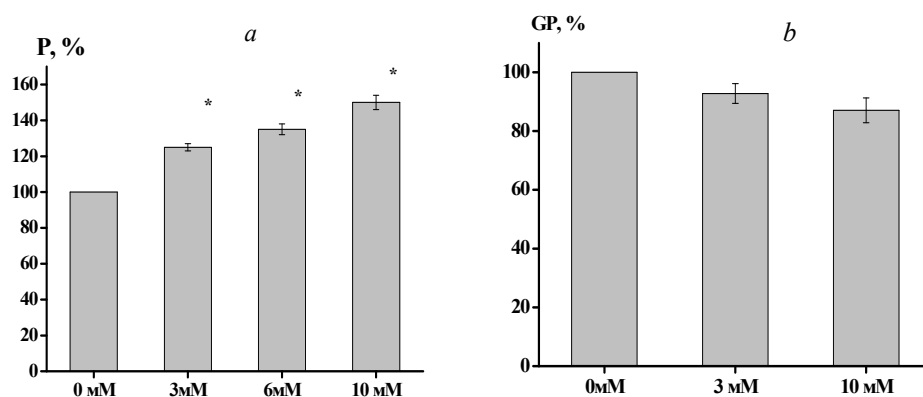


Рис. 4. Флуоресцентные параметры ТМА-ДФГ (*a*, $\lambda_{\text{возб}} = 365$ нм) и лаурдана (*b*, $\lambda_{\text{возб}} = 340$ нм), встроенных в мембраны, изолированные из эритроцитов до и после воздействия различных концентраций сульфата лития. За 100 % принято среднее значение поляризации флуоресценции зонда в контрольных образцах. * – различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Fig. 4. Parameters of fluorescence TMA-DPH (*a*, $\lambda_{\text{exc}} = 365$ nm) and laurdan (*b*, $\lambda_{\text{exc}} = 340$ nm) incorporated into erythrocyte membranes isolated after incubation various concentrations of lithium sulfate. The average value of the fluorescence probe polarization in the control samples is taken as 100 %. * – differences are significant compared to control ($p < 0.05$)

липидного бислоя, при этом остаток лауриновой кислоты локализуется в основном в области углеводородных цепочек жирных кислот фосфолипидов, а его флуоресцентный нафталиновый остаток – на уровне полярных головок фосфолипидов [20].

Нами выявлено достоверное повышение степени поляризации флуоресценции (P) ТМА-ДФГ в изолированных мембранах из эритроцитов, подвергшихся воздействию сульфата лития: в фармакологических (3 мМ) – на 25 %, в токсических концентрациях (6 и 10 мМ) – на 35 и 40–45 % соответственно по сравнению с контролем (рис. 4, *a*). Известно, что ТМА-ДФГ обладает интенсивной флуоресценцией и чувствителен к физическому состоянию липидов в мембранах, а значение поляризации флуоресценции ТМА-ДФГ прямо пропорционально изменению микровязкости гидрофильной области липидного бислоя мембран. Увеличение поляризации флуоресценции ТМА-ДФГ, встроенного в изолированные мембраны эритроцитов, свидетельствует о снижении текучести липидного бислоя в мембранах под влиянием ионов лития. Обнаружено незначительное снижение генерализованной поляризации (GP) флуоресценции лаурдана, включенного в изолированные мембраны из эритроцитов, обработанных как фармакологическими, так и токсическими концентрациями сульфата лития, по сравнению с контролем (рис. 4, *b*).

Полученные результаты позволяют предположить, что имеется сильное электростатическое взаимодействие ионов лития с мембранными липидами клеток и с гидрофобными частями белковых молекул, чем отчасти можно объяснить фармакологическую и токсическую специфичность иона лития. Более высокая липофильность лития по сравнению с натрием, калием, рубидием и цезием играет важную роль в механизмах его фармакологического и токсического действия [21]. Вблизи гидрофобных участков мембран катион лития с легкостью теряет свои «водные оболочки» и электростатически взаимодействует с липидными мембранами клеток или с гидрофобными частями белковых молекул, изменяя их конфигурацию или даже встраиваясь в них [2].

Заключение. Установлено, что в эритроцитах человека, подвергшихся воздействию *in vitro* фармакологических и токсических концентраций сульфата лития, происходит снижение активности мембраносвязанных ацетилхолинэстеразы и метгемоглобинредуктазы, а также изменение параметров флуоресценции различных по локализации в мембране липофильных зондов, что дает основание заключить, что на разной глубине липидного бислоя мембран имеет место литий-индуцированная модификация липидов. Полученные результаты могут быть использованы для создания клеточной тест-системы для оценки токсичности лития.

Благодарности. Работа финансирована в рамках Государственной программы научных исследований Республики Беларусь «Биотехнологии» (мероприятие 1.52, 2019–2020 гг.).

Acknowledgements. The work was funded within the framework of the State Program of Scientific Research of the Republic of Belarus “Biotechnologies” (grant 1.52, 2019–2020).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Could selenium administration alleviate the disturbances of blood parameters caused by lithium administration in rats? / M. Kielczykowska [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2014. – Vol. 158, N 3. – P. 359–364. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9952-4>
- 2 Bekker, R. A. Lithium preparations in psychiatry, addiction medicine and neurology. Part II. Biochemical mechanisms of its action / R. A. Bekker, Yu. V. Bykov // *Acta Biomed. Scientifica.* – 2019. – Vol. 4, N 2. – P. 82–102. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.13>
3. Нарушение эритропоэза и изменение физико-химических свойств мембран эритроцитов у пациентов с миелодиспластическими синдромами / Е. И. Слобожанина [и др.] // *Морфологические основы патологии* / ред. В. П. Волкова. – Новосибирск, 2015. – С. 136–157.
4. Dodge, G. T. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes / G. T. Dodge, C. Mitchell, D. J. Hanahan // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1963. – Vol. 100, N 1. – P. 119–130. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(63\)90042-0](https://doi.org/10.1016/0003-9861(63)90042-0)
5. Erythrocyte membrane AchE, Na, K-ATPase and Mg-ATPase activities in mothers and their premature neonates in relation to the mode of delivery / D. G. Vlachos [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 2010. – Vol. 70, N 8. – P. 568–574. <https://doi.org/10.3109/00365513.2010.527365>
6. Papandreou, P. Determination of NADH₂-ferricyanide oxidoreductase (cytochrome b5 reductase, diaphorase) activity of human erythrocytes by an analysis of the time-dependence of NADH₂ oxidation / P. Papandreou, E. T. Rakitzis // *Clin. Chim. Acta.* – 1989. – Vol. 181, N 2. – P. 189–196. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(89\)90187-3](https://doi.org/10.1016/0009-8981(89)90187-3)
7. Plasma membrane fluidity measurements on whole living cells by fluorescence anisotropy of trimethylammoniumdiphenylhexatriene / J. G. Kuhry [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Res.* – 1985. – Vol. 845, N 1. – P. 60–67. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(85\)90055-2](https://doi.org/10.1016/0167-4889(85)90055-2)
8. Harris, F. M. Use of laurdan fluorescence intensity and polarization to distinguish between changes in membrane fluidity and phospholipid order / F. M. Harris, K. B. Best, J. D. Bell // *Biochim. Biophys. Acta. Biomembr.* – 2002. – Vol. 1565, N 1. – P. 123–128. [https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(02\)00514-x](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(02)00514-x)
9. Хемореактивное моделирование аскорбата лития / И. Ю. Торшин [и др.] // *Фармакокинетика и фармакодинамика.* – 2016. – Т. 3. – С. 47–58.
10. First-episode bipolar disorder is associated with erythrocyte membrane docosahexaenoic acid deficits: dissociation from clinical response to lithium or quetiapine / R. Mc. Namara [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2015. – Vol. 230, N 2. – P. 447–453. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.035>
11. Адаптогенные и нейропротективные свойства аскорбата лития / А. В. Пронин [и др.] // *Журн. неврол. и психиатр.* – 2016. – Т. 116, № 12. – С. 86–91.
12. Can, A. Differential antidepressant-like response to lithium treatment between mouse strains: effects of sex, maternal care, and mixed genetic background / A. Can, S. C. Piantadosi, T. D. Gould // *Psychopharmacology.* – 2013. – Vol. 228, N 3. – P. 411–418. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3045-5>
13. Dynamics of hippocampal acetylcholine release during lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats / M. H. Hillert [et al.] // *J. Neurochem.* – 2014. – Vol. 131, N 1. – P. 42–52. <https://doi.org/10.1111/jnc.12787>
14. Топунов, А. Ф. Множественные функциональные формы гемоглобина в организме человека: современный взгляд и практическое использование / А. Ф. Топунов, О. В. Космочевская // *Биомика.* – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 251–267.
15. Methemoglobinemia / M. Denshaw-Burke [et al.] [Electronic resource] // *Medscape.* – Mode of access: <https://emedicine.medscape.com/article/204178-overview>. – Date of access: 17.12.2020.
16. Gay, H. C. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report / H. C. Gay, A. P. Amaral // *Drug Safety – Case Reports.* – 2018. – Vol. 5, N 1. – P. 15–20. <https://doi.org/10.1007/s40800-018-0081-4>
17. Мокрушников, П. В. Методика и результаты измерения микровязкости биомембран / П. В. Мокрушников // *Тр. Новосиб. гос. архит.-строит. ун-та (Сибистрин).* – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 17–24.
18. Li, H. Erythrocyte membrane model with explicit description of the lipid bilayer and the spectrin network / H. Li, G. Lykotrafitis // *Biophys. J.* – 2014. – Vol. 107, N 3. – P. 642–653. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.06.031>
19. Ballweg, S. Control of membrane fluidity: the OLE pathway in focus / S. Ballweg, R. Ernst // *Biol. Chem.* – 2017. – Vol. 398, N 2. – P. 215–228. <https://doi.org/10.1515/hsz-2016-0277>
20. Bagatolli, L. Laurdan fluorescence properties in membranes: a journey from the fluorometer to the microscope / L. Bagatolli // *Fluorescent Methods to Study Biological Membranes* / ed. : Y. Mély, G. Duportail. – Heidelberg, 2012. – P. 3–35.
21. Ruiz, P. Kaplan and Sadock's. Comprehensive textbook of psychiatry / P. Ruiz. – Cambridge : Cambridge Univ. Press, 2017. – 418 p.

References

- 1 Kielczykowska M., Kocot J., Kurzepa J., Lewandowska A., Żelazowska R., Musik I. Could selenium administration alleviate the disturbances of blood parameters caused by lithium administration in rats? *Biological Trace Element Research*, 2014, vol. 158, no. 3, pp. 359–364. <https://doi.org/10.1007/s12011-014-9952-4>
2. Bekker R. A., Bykov Yu. V. Lithium preparations in psychiatry, addiction medicine and neurology. Part II. Biochemical mechanisms of its action. *Acta Biomedical Scientifica*, 2019, vol. 4, no. 2, pp. 82–102. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.13>
3. Slobozhanina E. I., Klimkovich N. N., Zubritskaya G. P., Kozarezova T. I. Disorder of erythropoiesis and changes in the physicochemical properties of erythrocyte membranes in patients with myelodysplastic syndromes. *Morfologicheskie osnovy patologii* [Morphological foundations of pathology]. Novosibirsk, 2015, pp. 136–157 (in Russian).

4. Dodge G. T., Mitchell C., Hanahan D. J. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes. *Archivas of Biochemistry and Biophysics*, 1963, vol. 100, no. 1, pp. 119–130. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(63\)90042-0](https://doi.org/10.1016/0003-9861(63)90042-0)
5. Vlachos D. G., Schulpis K. H., Antsaklis A., Mesogitis S., Biliatis I., Tsakiris S. Erythrocyte membrane AchE, Na, K-ATPase and Mg-ATPase activities in mothers and their premature neonates in relation to the mode of delivery. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*, 2010, vol. 70, no. 8, pp. 568–574. <https://doi.org/10.3109/00365513.2010.527365>
6. Papandreou P., Rakitzis E. T. Determination of NADH₂-ferricyanide oxidoreductase (cytochrome b5 reductase, diaphorase) activity of human erythrocytes by an analysis of the time-dependence of NADH₂ oxidation. *Clinica Chimica Acta*, 1989, vol. 181, no. 2, pp. 189–196. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(89\)90187-3](https://doi.org/10.1016/0009-8981(89)90187-3)
7. Kuhry J. G., Duportail G., Bronner C., Laustriat G. Plasma membrane fluidity measurements on whole living cells by fluorescence anisotropy of trimethylammoniumdiphenylhexatriene. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research*, 1985, vol. 845, no. 1, pp. 60–67. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(85\)90055-2](https://doi.org/10.1016/0167-4889(85)90055-2)
8. Harris F. M., Best K. B., Bell J. D. Use of laurdan fluorescence intensity and polarization to distinguish between changes in membrane fluidity and phospholipid order. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 2002, vol. 1565, no. 1, pp. 123–128. [https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(02\)00514-x](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(02)00514-x)
9. Torshin I. Yu., Sardaryan I. S., Gromova O. A., Rastashanskii V. A., Fedotova L. E. Chemoreactomic modeling of lithium ascorbate. *Farmakokinetika i farmakodinamika* [Pharmacokinetics and pharmacodynamics], 2016, vol. 3, pp. 47–58 (in Russian).
10. McNamara R. K., Jandacek R., Tso P., Blom T. J., Welge J. A., Strawn J. R., Adler C. M., DelBello M. P., Strakowski S. M. First-episode bipolar disorder is associated with erythrocyte membrane docosahexaenoic acid deficits: dissociation from clinical response to lithium or quetiapine. *Psychiatry Research*, 2015, vol. 230, no. 2, pp. 447–453. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.09.035>
11. Pronin A. V., Gromova O. A., Sardaryan I. S., Torshin I. Yu., Stel'mashuk E. V., Ostrenko K. S., Aleksandrova O. P., Genrikhs E. E., Khaspekov L. G. Adaptogenic and neuroprotective properties of lithium ascorbate. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni C. C. Korsakova* [Journal of neurology and psychiatry named after S. S. Korsakov], 2016, vol. 116, no. 12, pp. 86–91. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611612186-91> (in Russian).
12. Can A., Piantadosi S. C., Gould T. D. Differential antidepressant-like response to lithium treatment between mouse strains: Effects of sex, maternal care, and mixed genetic background. *Psychopharmacology*, 2013, vol. 228, no. 3, pp. 411–418. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3045-5>
13. Hillert M. H., Imran I., Zimmermann M., Lau H., Weinfurter S., Klein J. Dynamics of hippocampal acetylcholine release during lithium-pilocarpine-induced status epilepticus in rats. *Journal of Neurochemistry*, 2014, vol. 131, no. 1, pp. 42–52. <https://doi.org/10.1111/jnc.12787>
14. Topunov A. F., Kosmochevskaya O. V. Multiple functional forms of hemoglobin in the human body: modern view and practical use. *Biomika* [Biomics], 2018, vol. 10, no. 3, pp. 251–267 (in Russian).
15. Denshaw-Burke M., DelGiaccio E., Curran A. L., Savior D. C., Kumar M. Methemoglobinemia. Medscape. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/204178-overview> (accessed 17.12.2020).
16. Gay H. C., Amaral A. P. Acquired methemoglobinemia associated with topical lidocaine administration: a case report. *Drug Safety – Case Reports*, 2018, vol. 5, no. 1, pp. 15–20. <https://doi.org/10.1007/s40800-018-0081-4>
17. Mokrushnikov P. V. Technique and results of measuring the microviscosity of biomembranes. *Trudy Novosibirskogo gosudarstvennogo arkhitekturno-stroitel'nogo universiteta (Sibstrin)* [Proceedings of the Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering (Sibstrin)], 2018, vol. 2, no. 1, pp. 17–24 (in Russian).
18. Li H., Lykotrafitis G. Erythrocyte membrane model with explicit description of the lipid bilayer and the spectrin network. *Biophysical Journal*, 2014, vol. 107, no. 3, pp. 642–653. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.06.031>
19. Ballweg S., Ernst R. Control of membrane fluidity: the OLE pathway in focus. *Journal of Biological Chemistry*, 2017, vol. 398, no. 2, pp. 215–228. <https://doi.org/10.1515/hsz-2016-0277>
20. Bagatolli L. Laurdan fluorescence properties in membranes: a journey from the fluorometer to the microscope. *Fluorescent Methods to Study Biological Membranes*. Heidelberg, 2012, pp. 3–35.
21. Ruiz P. *Kaplan and Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Cambridge, Cambridge University Press, 2017. 418 p.

Информация об авторах

Зубрицкая Галина Петровна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: petro371@mail.ru
 Слобожанина Екатерина Ивановна – член-корреспондент, д-р биол. наук., профессор, заведующий лабораторией. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: slobozhanina@ibp.org.by

Information about the authors

Galina P. Zubritskaya – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus): E-mail: petro371@mail.ru
 Ekaterina I. Slobozhanina – Corresponding Member, D. Sc. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus): E-mail: slobozhanina@ibp.org.by