

8. Jia X. Two things about COVID-19 might need attention / X. Jia, et al. // Preprints. – 2020;2020020315. doi: 10.20944/preprints202002.0315.v1.
9. Kaji, H. High-density lipoproteins and the immune system / H. Kaji // J. Lipids. – 2013;2013:684903. doi: 10.1155/2013/684903.
10. McKechnie, J.L. The innate immune system: fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19? / J.L. McKechnie, C.A. Blish // Cell Host Microbe. – 2020;27(6):863– 869. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.009.
11. Sheetz, M.J. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications / M.J. Sheetz, G.L. King // JAMA. – 2002;288(20):2579–2588. doi: 10.1001/jama.288.20.2579.
12. Turgay Yıldırım, Ö. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19 / Ö. Turgay Yıldırım, Ş. Kaya // Heart Lung. – 2021;50(2):329–333. doi: 10.1016/j.hrtlng.2021.01.016.
13. Yang, J.K. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J.K. Yang, et al. // Acta Diabetol. – 2010;47(3):193– 199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
14. Zhang, Y. SARS-CoV-2 hijacks folate and one-carbon metabolism for viral replication / Y. Zhang, et al. // Nature Communications, v. 12, article number: 1676. – 2021; DOI: [10.1038/s41467-021-21903-z](https://doi.org/10.1038/s41467-021-21903-z).
15. Zhu, L. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes / L. Zhu, et al. // Cell Metab. – 2020;31(6):1068–1077.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.

## **ЭКСПРЕССИЯ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА В ЛИМФОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ СОЛЕЙ ЛИТИЯ В ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗАХ *IN VITRO***

***Зубрицкая Г.П., Слобожанина Е.И.***

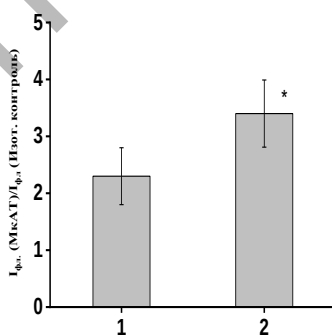
*Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси,  
Минск, Республика Беларусь*

**Актуальность.** Известно, что лекарственные средства, содержащие литий обладают «пороговым» эффектом воздействия, т.е. ниже определенной концентрации они не влияют на патологический процесс, а при накоплении высокой концентрации в организме проявляют токсический эффект. Механизмы токсического действия ионов лития на клетки крови и в частности на лимфоциты не выяснены. Так как клетки экспрессируют мембранные белки-транспортеры с помощью энергии АТФ, которые выводят их из цитоплазмы в наружную среду, нами предположено, что токсическое действие ионов лития на лимфоциты могут быть связаны с изменением функциональной активности мембранных белков-транспортеров (важнейшим переносчиком ксенобиотиков для лимфоцитов является Р-гликопротеин (Pgp)). Влияние лития в токсических дозах на экспрессию белка – транспортера Р-гр в лимфоцитах до наших исследований было не изучено.

**Цель** – выявить влияние ионов лития в высоких концентрациях на экспрессию белка-транспортера P-gr в лимфоцитах периферической крови человека *in vitro*.

**Материалы и методы исследования.** Лимфоциты получали из периферической крови доноров в градиенте плотности гистобака (Sigma). Для проведения исследования к клеточной суспензии лимфоцитов добавляли PE-конъюгированные моноклональные антитела (МкАТ) клон UIC2 (UIC2-PE), а также на клетки воздействовали сульфатом и хлоридом лития в токсической (10 мМ) концентрации в течении 15 ч. В качестве изотипического контроля использовали мышиные МкАТ IgG2a. Измерения проводили на проточном цитофлуориметре в FL1-Н канале и по отношению интенсивности флуоресценции UIC2-PE к интенсивности флуоресценции изотипического контроля IgG2a-PE судили о степени экспрессии данного белка в исследуемых клетках.

**Результаты и обсуждение.** Из литературы известно, что литий снижает транспортную активность белка P-gr в мозговой ткани и повышает проникновение ряда лекарств в центральную нервную систему, но практически не влияет на активность P-gr в почках и печени [1]. Что касается лимфоцитов периферической крови, то ранее нами было обнаружено, что транспортная активность мембранных белков-транспортеров в лимфоцитах человека зависит от концентрации и латерального распределения холестерина в их мембранах [2]. Как показывают данные рентгеноструктурного анализа и компьютерного моделирования, внутренний цитоплазматический домен белка P-gr, помимо участков связывания для ксенобиотиков и для АТФ, имеет также участки для аллостерического связывания одно- и двух валентных ионов металлов-активаторов.



$I_{fl. (MkAT)}$ -интенсивность флуоресценции специфического моноклонального антитела против P-gr,  $I_{fl. (Isot. control)}$ - интенсивность флуоресценции антитела IgG2a (изотипического контроля) для моноклональных антител против P-gr

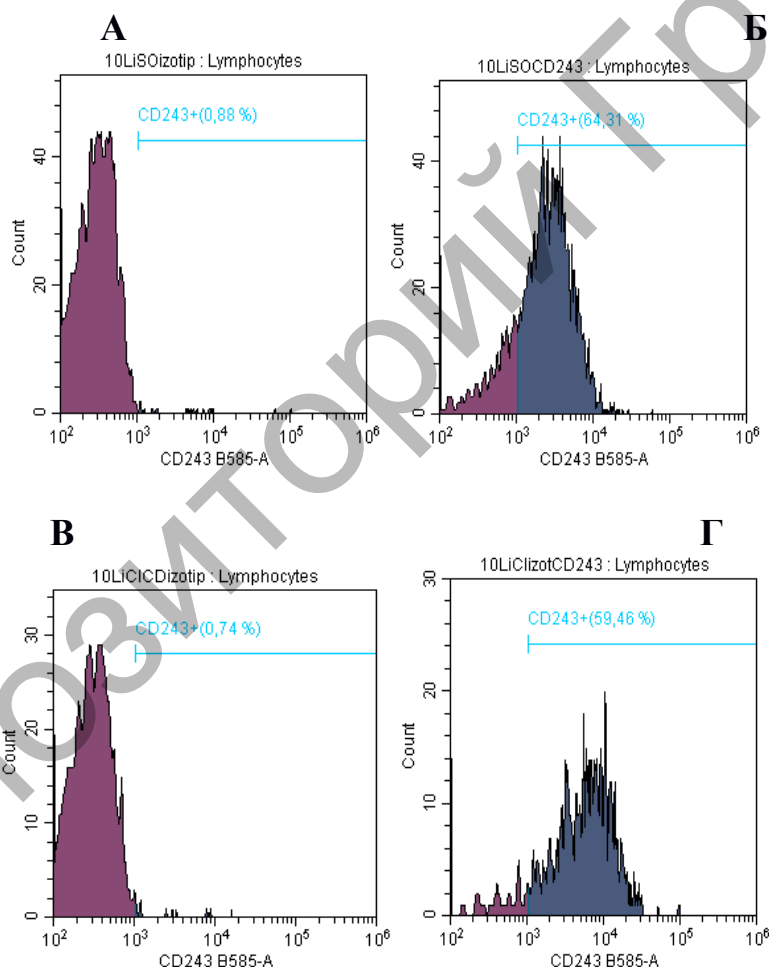
\*- различия по сравнению с интактными лимфоцитами достоверны ( $p < 0,05$ )

**Рисунок 1 – Экспрессия P-gr в суммарной популяции интактных лимфоцитов (1) и подвергшихся воздействию 10 мМ  $Li_2SO_4$  (2).**

Оценку экспрессии белка-транспортера P-gr рассчитывали по отношению интенсивности флуоресценции комплекса «P-gr-UIC2-PE» к интенсивности флуоресценции изотипического контроля IgG2a-PE. Нами было выявлено, что в

интактных лимфоцитах доноров (инкубация по времени с антителом и изотипическим контролем была одинаковая, как и для клеток, подвергшихся воздействию солей лития) отношение интенсивности флуоресценции комплекса «P-gr-UIC2-PE» к интенсивности флуоресценции изотипического контроля Ig2a-PE составляла в среднем  $2,3 \pm 0,5$ , а в лимфоцитах, подвергшихся 10 mM  $\text{Li}_2\text{SO}_4$  –  $3,4 \pm 0,59$  (рисунок1).

Полученные результаты демонстрируют, что степень экспрессии P-gr в среднем на 40% выше в лимфоцитах, подвергшихся воздействию сульфата лития в токсической концентрации. На рисунке 2 представлены интенсивности флуоресценции комплекса «P-gr-UIC2-PE» и изотипического контроля Ig2a-PE лимфоцитов при воздействии на них сульфата и хлорида лития в концентрации 10 mM. Интенсивность флуоресценции комплекса «P-gr-UIC2-PE» в лимфоцитах, обработанных хлоридом лития была ниже по сравнению с аналогичным комплексом, характерного для сульфата лития.



Репрезентативная гистограмма распределения интенсивности флуоресценции PE-меченных антител к P-gr (Б, Г) и IgG 2a-PE (изотипический контроль А, В) в общей популяции лимфоцитов подвергшихся воздействию 10 mM  $\text{Li}_2\text{SO}_4$  (Б) и  $\text{LiCl}$  (Г)

**Рисунок 2 – Цитофлуориметрический анализ лимфоцитов периферической крови доноров**

**Выводы.** Таким образом обнаружено, что содержание Р-gr на поверхности плазматических мембран лимфоцитов доноров, подверженных воздействию токсической концентрации сульфата лития увеличено по сравнению с контролем (не обработанных солью лития), что может указывать на активацию экспрессии Р-gr, который способен участвовать в процессах детоксикации от токсических метаболитов, что является актуальным и полезным при решении вопроса для терапии препаратами лития.

Работа поддержана грантом БРФФИ Б23-107.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Yakusheva E. Functional activity of p-glycoprotein during experimental manipulations / E. Yakusheva, A. Shculkin, I. Chernych //I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. –2024. Vol.22, – N 2, –P.76-79.

2. Тамашевский А.В., Гармаза Ю.М., Пасюков В.В., Слобожанина Е.И. Экспрессия транспортных и цитозольных белков при формировании множественной лекарственной устойчивости в клетках миеломы человека *in vitro* // А.В. Тамашевский Ю.М. Гармаза, В.В.Пасюков, Е.И. Слобожанина /Актуальные вопросы биологической физики и химии. –2020. – Т. 4. – С. 672-678.

### **ИДЕНТИФИКАЦИЯ И РОЛЬ ГУАНИНОВЫХ КВАДРУПЛЕКСОВ В РЕГУЛЯЦИИ БИОЭНЕРГЕТИКИ, АПОПТОЗА И ФЕРРОПТОЗА В МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК *KLUYVEROMYCES LACTIS***

***Коваль А. Н., Алексейко Л. Н., Логвинович О. С., Сергеенко С. М.,  
Мышковец Н.С., Гринкевич М. В., Власенко А. О.***

*Гомельский государственный медицинский университет  
Гомель, Республика Беларусь*

**Актуальность.** Гуаниновые квадруплексы (G4) – вторичные структуры ДНК, формирующиеся в участках, богатых гуанином, – играют важную роль в регуляции клеточных процессов. В митохондриальной ДНК (мтДНК) G4 влияют на транскрипцию и репликацию генов, обеспечивающих биоэнергетику клетки [3]. У *Kluyveromyces lactis*, модельного организма с активным дыхательным метаболизмом, эти структуры могут модулировать экспрессию генов дыхательной цепи, таких как COX2 и CYTB, что критично для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). Кроме того, G4 связаны с программированной клеточной смертью – апоптозом и ферроптозом, – оказывая влияние на окислительный стресс и метаболизм железа [1]. Их стабилизация или нарушение в мтДНК рассматривается как перспективная терапевтическая мишень в онкологии, где митохондриальная дисфункция способствует прогрессированию рака и устойчивости к химиотерапии [1]. Изучение G4 в мтДНК *K. lactis* открывает новые горизонты для понимания их регуляторных