

# ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ВЛИЯНИЕ ЛИТИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ МЕДИ И ЦИНКА В ТКАНЯХ

### EFFECTS OF LITHIUM ON TISSUE COPPER AND ZINC CONCENTRATIONS

Д. Очелик, С. Топлан, М.С. Акьюглу  
D. OzQelik, S. Toplan, M.C. Akyolcu

Стамбульский университет, медицинский факультет, отдел биофизики, Стамбул, Турция.  
Department of Biophysics, Cerrahpata Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: литий, медь, цинк, ткани.

KEY WORDS: lithium, copper, zinc and tissue.

**РЕЗЮМЕ:** Известно, что литий используется в медицине для лечения ряда заболеваний. В настоящей работе исследовалось влияние солей лития на содержание меди и цинка в тканях печени и почек. В работе использовались три группы крыс: контрольная, получавшая стандартную диету вивария (I), экспериментальные, в которых животные с кормом получали в течение 2 недель разные дозы лития (II, III). Методом атомной абсорбционной спектрофотометрии установлено влияние солей лития на уровень меди и цинка в сыворотке крови, отобранной из брюшной аорты, а также в печени и почках.

**SUMMARY:** Lithium is an element used in medicine for treatment of special diseases. In the present study possible effects of lithium on liver and kidney copper and zinc concentrations were investigated. For determination of lithium effects on tissue copper and zinc concentrations three groups of rats were picked. Animals of the first group were fed normal diet (control group) and different doses of lithium were administered to other two groups of animals during a period of two weeks. After feeding period, blood samples were drawn from abdominal aorta of animals and serum lithium, liver and kidney tissue copper and zinc concentrations were measured by atomic absorption spectrophotometer. As a result of study alterations according to normal values of tissue copper and zinc concentrations were determined.

#### Введение

Литий ( $\text{Li}^+$ ) — самый легкий из щелочных металлов. Его соли сходны по своим физико-химическим характеристикам на соли натрия и калия. В следовых количествах ионы лития присутствуют в

животных тканях, однако, его физиологическая роль не известна. Как карбонат, так и цитрат лития используются в терапевтической практике (Amdisen, 1980). Ион этого металла очень легко и практически количественно абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Полная абсорбция осуществляется за 8 часов, причем максимум концентрации  $\text{Li}^+$  в плазме наблюдается через 2 и 4 часа после перорального приема. Первоначально ион лития распределяется в межклеточной жидкости и уже потом постепенно начинает накапливаться в различных тканях. Градиент концентрации через плазматическую мембрану существенно ниже, чем для  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . Переход через гематоэнцефалический барьер осуществляется медленно. Концентрация лития в спинномозговой жидкости составляет 40-50 % от уровня в сыворотке крови. К белкам плазмы ион лития не присоединяется. Около 95 % разовой дозы  $\text{Li}^+$  выводится с мочой. Острая токсичность сопровождается рвотой, диареей, крупной дрожью, атаксией, комой и конвульсиями (Shearad, 1980; Jape, 1999).

Медь — один из эссенциальных элементов, необходимых для нормального функционирования и развития организма. Для людей и животных источником меди является пища. Так же как и для других элементов, дисбаланс в потреблении меди влияет на некоторые клеточные функции и может привести к развитию ряда заболеваний. Входя в состав 16 различных металлопротеинов, медь является эссенциальным элементом для клеток всех организмов. Она также важна в метаболизме железа. Экспериментальные данные на крысах показали, что дефицит меди может вызвать неадекватную абсорбцию железа, как следствие, анемию (Tietz, 1981). Медь быстро абсорбируется из желудка и верхней части кишечника (Evans, 1973; Dunalp et al, 1974).

Транспорт меди осуществляется преимущественно с участием альбумина, но возможен также при участии недавно описанного специфического белка, транскупреина (Weiss et al., 1985). После абсорбции в кишечнике медь присоединяется к N-концу молекулы альбумину (Bloomer et al., 1978). Депонирующая способность печени в отношении меди велика, однако имеет определенный предел. Этот элемент или депонируется в лизосомальной и ядерной фракциях, или освобождается для соединения эритрокупреином и церулоплазмином, а также различными медьсодержащими белками клетки.

Церул опл аз мин об еспечив ает второй этап тр анспорта меди, а именно, перераспределение из печени к другим тканям (Linder et al., 1966). Медь, входящая в состав церулоплазмина, покидает плазму медленнее (время двукратного снижения концентрации составляет 24 часа), чем медь, присоединенная к альбумину.

Биологические функции цинка определяются тем, что он входит в состав цинк содержащих металлоферментов, РНК и ДНК полимераз, тимидинкиназы, карбоксипептидаз и алкогольдегидрогеназ. Абсорбция цинка происходит преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе кишечника. Особенно богаты цинком простата, семя, печень, почки, сетчатка, кости и мускулы. Концентрация цинка в эритроцитах приблизительно в 10 раз выше, чем в плазме крови из-за высокого содержания карбонил ангидразы и других цинк содержащих металлоферментов (Tietz, 1981). Цинк выводится из организма почками, кожей через кишечник. Около 0,7 мг цинка в день теряется с мочой и фекалиями. Интенсивные физические упражнения и повышенная температура увеличивает экскрецию цинка.

Экспериментальные данные позволили выявить многочисленные соединения, являющиеся потенциальными катализаторами или ингибиторами абсорбции цинка. Растворимые низкомолекулярные органические соединения, такие как аминокислоты, представляют собой лиганды, связывающие цинк и облегчающие его абсорбцию. Напротив, органические соединения, образующие устойчивые плохо растворимые комплексы с цинком, могут снизить абсорбцию. Конкурирующие взаимосвязи с участием цинка и избыточных концентраций других ионов с аналогичными физико-химическими свойствами (например, кадмий) могут ограничить уро-

вень абсорбции цинка. Настоящее исследование посвящено влиянию лития на концентрации цинка и меди в сыворотке, печени, почках и мозге.

## Материалы и методы

В работе использовались 24 взрослых крыс женского пола Вистар-Альбино с массой 190-220 г. Крысы были разделены на 3 группы: контроль (I), крысы, потреблявшие терапевтическую дозу  $Li^+$  (II) и сверхвысокую дозу (III). Все животные содержались в одинаковых условиях и имели одинаковый рацион в течение 2 недель. В течение этого периода крысам (II) и (III) групп давали  $Li^+$  водопроводной водой в количестве 3 мг/кг/день и 50 мг/кг/день соответственно, а животные первой группы получали водопроводную воду без добавок. Через две недели у анестезированных животных отбирали кровь из брюшной аорты. После забоя отбирали образцы тканей печени, почек и мозга для определения содержания  $Li^+$ , меди и цинка. После взвешивания образцы тканей готовили для определения элементов. С этой целью образцы гомогенизировали методом мокрого озоления (Brown et al., 1985.). Содержание элементов в тканях и сыворотке определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на приборе Shimadzu-AA-680. Полученные результаты подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при  $P < 0,05$ .

## Результаты

Как и ожидалось, в группах II и III концентрации лития тканей были существенно выше, чем в контрольной группе животных (Табл.1). В сыворотке крови животных опытных групп (II, III группы) наблюдалось также повышенное содержание меди, и более низкий уровень цинка. Как видно из табл.2, различия в концентрации меди в печени и почках опытных и контрольных животных отсутствовали, но в опытных группах наблюдалось значительное накопление элемента в мозге животных. Обратная картина была характерна для цинка: в печени и почках было выявлено значительное возрастание концентрации в результате приема лития, а в мозге различия отсутствовали (табл.2).

Таблица 1. Концентрации лития, меди и цинка в сыворотке крови

	Группа I	Группа II	Группа III
Литий (мг-эквлп)	0,007 ± 0,002	0,0192 ± 0,006***	0.429 ± 0,324**
Медь (мкг/дл)	248,25 ± 43,02	284,39 ± 62,19	353,9 ± 54,11
Цинк (мкг/дл)	172,45 ± 16,73	136,43 ± 13,9***	125,6 ± 43,46***

(\* $p < 0,5$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ )

Таблица 2. Концентрация лития, меди и цинка в мозге, печени и почках

Концентрация элементов в тканях, мкг/г	Группа I(M±SD)	Группа II(M±SD)	Группа III(M±SD)
Литий (мозг)	0,0923*0,021	0,1339*0,055	2,081*0,970***
Медь (мозг)	3,34* 0,83	4,45*0,93*	4,87*1,28*
Цинк (мозг)	16,33*1,31	16,45*3,06	16,96*1,32
Литий (печень)	0,039*0,019	0,591*0,012	0,793*0,668*
Медь (печень)	6,89*0,99	7,30*0,64	7,2&yl,74
Цинк (печень)	19,66*2,47	24,63*2,68**	21,68* 2,67*
Литий (почки)	0,069*0,023	0,142*0,093	2,963*2,245*
Медь (почки)	10,04*2,56	11,9*2,58	13,71*4,50
Цинк (почки)	19,89*2,24	23,16*2,97*	24,33*1,92**

(\*p<0,5, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001)

## Обсуждение

Известно, что цинк, молибден и кадмий отрицательно влияют на биодоступность меди. Эти наблюдения предполагают наличие конкуренции между различными катионами за места связывания в кишечнике (Underwood, 1977). Медь быстро покидает пул плазмы (время снижения концентрации вдвое 10-15 минут) и распределяется в различных тканях с преимущественным аккумулярованием в печени. Медь поступает в печень первоначально в виде аддукта с альбумином, далее присоединяется к низкомолекулярным белкам, главным образом к металло-тионеину. Этот белок может выполнять функции кратковременного хранения или субстрата (Gregoriadis et al., 1967; Milne et al., 1968).

Атом цинка составляет важную часть металло-протеиновой молекулы и часто непосредственно входит в состав активного центра. Он также вносит вклад в стабилизацию структуры металле ферментов (Tietz, 1981). В организме в условиях резорбции костей и катаболизма тканей не существует цинкового депо в общепринятом понимании этого слова. Исследования на людях, потреблявших диету с низким содержанием цинка (2,6-3,6 мг/день) показали, что циркулирующий в плазме цинк и активность цинк содержащих ферментов могут сохраняться на нормальном уровне в течение нескольких месяцев — факт, указывающий на освобождение некоторой части цинка из тканей. Конкурентные взаимодействия цинка и высоких концентраций ионов других металлов со сходными физико-химическими характеристиками (например, кадмия) могут снизить уровень абсорбции цинка в кишечнике. Равновесие, влияющее на последствия этих конкурирующих процессов, не установлено адекватно и, таким образом, часто количественная оценка этого явления представляется неясной (World Health Organization, 1996). Литий, являясь одновалентным элементом, конкурирует с двух-

валентными металлами за места связывания с белками сыворотки. Повышенный уровень лития в сыворотке крови экспериментальных животных (группы II, III) проявляет конкурентные свойства скорее с цинком, чем с медью. Хотя повышения уровня меди в сыворотке крови и не наблюдалось, однако, отмечено было существенное снижение концентрации цинка. Литий сыворотки крови, видимо, влияет на белки, к которым может присоединиться цинк, и приводит к вытеснению последнего. В результате цинк аккумуляруется в печени и почках. Как видно из полученных результатов, после приема лития концентрации цинка в печени и почках существенно повысились, а в мозге не изменились. Согласно данным Cartwright и Windrobe (Cartwright et al., 1964) всего в печени, сердце, селезенке, почках, мозге и крови в норме содержится 23 мг меди. Из них 8 мг присутствует в печени и неожиданно значительное количество — 8 мг — в мозге. При изучении динамики изменения уровня меди с возрастом было выявлено, что в мозге концентрация элемента возрастает примерно вдвое в период от рождения до зрелости (Prasad, 1978). В настоящем исследовании концентрация меди в сыворотке крови, печени и почках была одинакова с контрольной группой животных. Применение лития, по-видимому, приводит к миграции меди в ткани мозга. Поскольку белки сыворотки теряют цинк, то их способность присоединять медь усиливается и, как сообщается в различных работах, он аккумуляруется тканями мозга. Можно утверждать, что использование лития приводит к аккумулярованию цинка в печени и почках и меди — в мозге. Таким образом, снижение уровня цинка в сыворотке крови может служить важным индикатором активности связывающих цинк белков, изменяющейся в выбранных условиях. С другой стороны, аккумулярование меди в мозге может привести к различным серьезным проблемам.

## Литература

- Amdisen A. 1980. Lithium // Evans W.E., Schentag I. J., Jusko W.J. (eds.). Applied pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring. San Francisco: Applied Therapeutic. Inc. P.586-617.
- Bloomer L.C., Lee G.R. 1978. Normal hepatic coppermetabolism // Powell LW (eds.). Metals and The Liver. New York: Marcel Dekker.
- Brown A., Taylor A. 1985. Applications of a slotted quartz tube and flame atomic absorption spectrometry to analysis of biological samples // Analyst. June. Vol.110. P.579-582.
- Cartwright G.E., WintrobeM.N. 1964. Copper metabolism in normal subjects // Am. J. Clin. Nutr. P.14-224.
- Dunalp W.M. et al. 1974. Anemia and neutropenia caused by copper deficiency // Ann. Intern. Med. P.80-470.
- Evans G.W. 1973. Copper homeostasis in the mammalian system // Physiol Rew. P.53-535.
- Gregoriadis G., Sourkes T. 1967. Intracellular distribution of copper in the fiver of the rat// Canad. J. Biochem. Vol. 45. P.1841-1851.
- Jape R.S. 1999. Anti-bipolar therapy- mechanism of action of lithium // Mol. Psychiatry. Vol.4. P.117.
- Linder M.C., Hazegh Azam M. 1966. Copper biochemistry and molecular biology // Am. J. Clin. Nutr. Vol.63. P.797-811.
- Milne D.B., Weswig P.H. 1968. Effect of supplementary copper on blood and liver copper-containing fractions in rats // J. Nutr. Vol.95. P.429-433.
- Prasad A.S. 1978.Trace elements and iron in human metabolism // John Willey and Sons Ltd. Great Britain. P.289-303.
- Shearad M.H. 1980. The biological effects of lithium // Trends Neurosci. Vol.3. P.85-86.
- TietzN. 1981. Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Company. P.965-985.
- Trace elements in humannutrition and health. 1996. Geneva: World Health Organization. P.76-141.
- Underwood E.J. 1977. Trace element in human and animal nutrition. 4<sup>th</sup> ed. New York: Academic Press. P.56-108.
- Weiss K.C. Linder M.C. 1985. Copper transport in rats involving anew plasmaprotein// Am. J. Physiol. Vol.249. P.77-88.