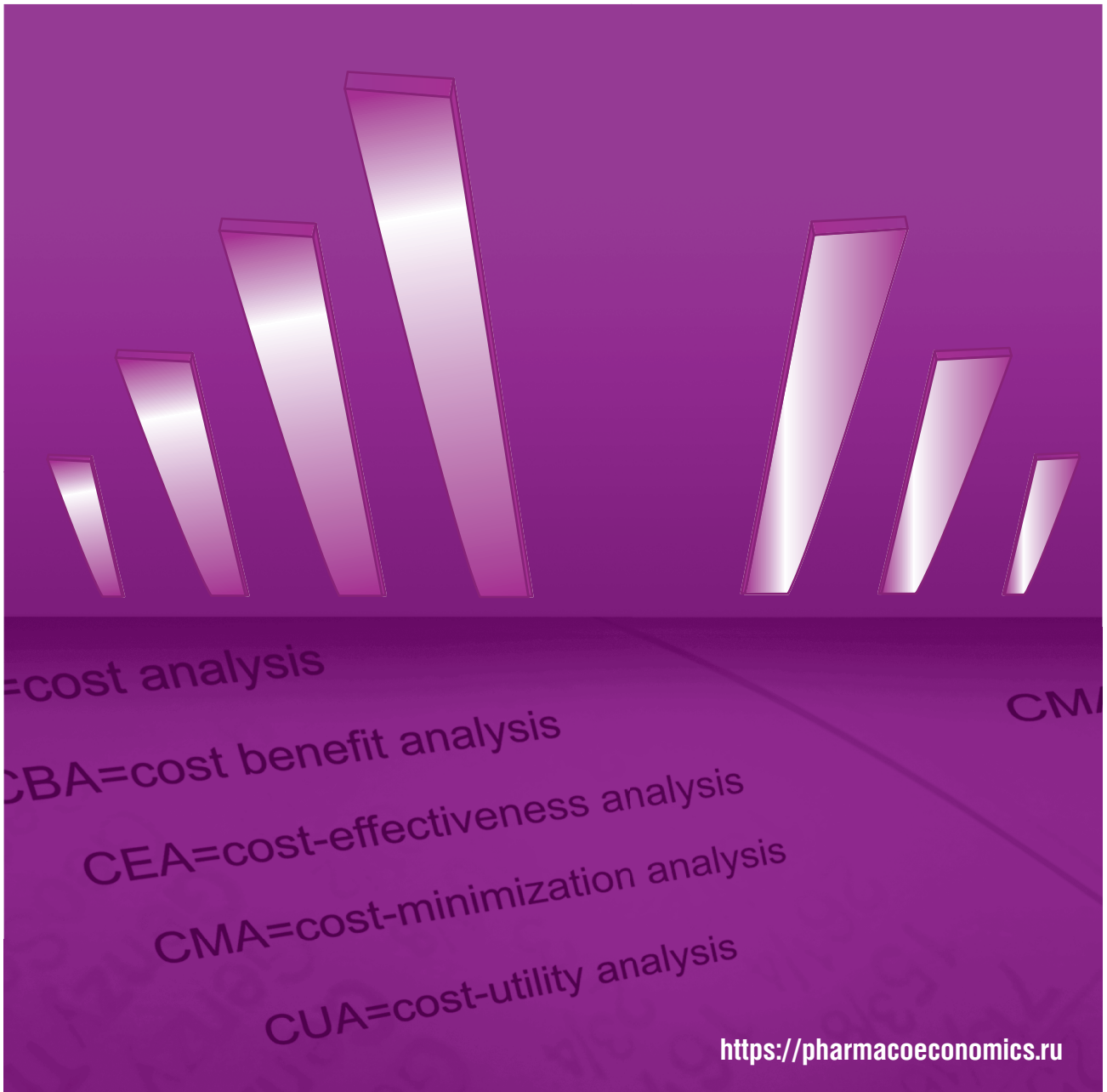


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEkONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2024 Vol. 17 No. 2

№2

Том 17

2024



https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.236

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Исследование пролиферативных свойств карбоната и аскорбата лития на модели метастазирования перевиваемой карциномы легких Льюис

Д.Е. Фролова^{1,2}, И.Ю. Торшин¹, В.В. Расташанский³,
М.В. Филимонова⁴, О.А. Громова¹

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119334, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Россия)

³ Общество с ограниченной ответственностью «Нормофарм» (ул. Нобеля (территория Инновационного центра Сколково), д. 5, Москва 121205, Россия)

⁴ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Королева, д. 4, Обнинск 249036, Россия)

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение противоопухолевых эффектов органической соли лития (аскорбат лития) в различных дозах в сравнении с неорганической солью (карбонат лития).

Материал и методы. Проведено две серии экспериментов по влиянию препаратов лития на динамику роста и метастазирование перевиваемой карциномы легких Льюис (КЛЛ) у мышей F1 (СВА × С₅₇В1/6j). В первой серии осуществляли сравнительное изучение эффектов различных доз аскорбата лития (1 и 10 мг/кг/сут в расчете на элементный литий), а во второй – сравнение эффектов аскорбата и карбоната лития при использовании в одинаковой дозе (5 мг/кг/сут).

Результаты. Достоверные противоопухолевые эффекты найдены для более низких доз аскорбата лития (1 и 5 мг/кг/сут). Статистически достоверный противоопухолевый эффект аскорбата лития отмечался с 10-х суток в течение всего срока наблюдения (индекс торможения роста опухоли (ТРО) 30–40%). Противоопухолевое действие карбоната лития в этом опыте было менее выраженным и стабильным (ТРО 20–30%). Антиметастатического эффекта при воздействии обоих препаратов не наблюдалось.

Заключение. При субхроническом внутрижелудочном введении аскорбата и карбоната лития животным-опухоленосителям в ежедневной дозе 5 мг/кг отмечается противоопухолевый эффект, проявляющийся торможением роста КЛЛ. Эффективные и безопасные противоопухолевые дозы аскорбата лития лежат в диапазоне 1–5 мг/кг/сут.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Противоопухолевые эффекты, карцинома легких Льюис, КЛЛ, аскорбат лития.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 02.02.2024. В доработанном виде: 28.03.2024. Принята к печати: 12.04.2024. Опубликовано онлайн: 15.04.2024.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-21-00154.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Фролова Д.Е., Торшин И.Ю., Расташанский В.В., Филимонова М.В., Громова О.А. Исследование пролиферативных свойств карбоната и аскорбата лития на модели метастазирования перевиваемой карциномы легких Льюис. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2024; 17 (2): 212–219. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2024.236>.

Study of lithium carbonate and ascorbate proliferative properties on transplantable Lewis lung carcinoma metastasis model

D.E. Frolova^{1,2}, I.Yu. Torshin¹, V.V. Rastashansky³, M.V. Filimonova⁴, O.A. Gromova¹

¹ Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

² Ivanovo State Medical University (8 Sheremet'yevsky Ave., Ivanovo 153012, Russia)

³ Normofarm LLC (5 Nobel Str. (Skolkovo Innovation Center Territory), Moscow 121205, Russia)

⁴ Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of Scientific Medical Research Center of Radiology (4 Korolev Str., Obninsk 249036, Russia)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

SUMMARY

Objective: to study the antitumor effects of organic lithium salt (lithium ascorbate) in different doses in comparison with inorganic lithium salt (carbonate).

Material and methods. Two series of experiments were carried out on the effect of lithium preparations on the dynamics of transplantable Lewis lung carcinoma (LLC) growth and metastasis in F1 mice (CBA × C₅₇Bl/6j). In the first series, a comparative study of the effects of different lithium ascorbate doses (1 and 10 mg/kg/day based on elemental lithium) was performed, and in the second series, a comparison was made of the effects of lithium ascorbate and carbonate when used at the same dose (5 mg/kg/day).

Results. Significant antitumor effects were found for lithium ascorbate lower doses (1 and 5 mg/kg/day). A statistically significant antitumor effect of lithium ascorbate was observed from Day 10 throughout the entire observation period (tumor growth inhibition index (TGII) 30–40%). The antitumor effect of lithium carbonate in this experiment was less pronounced and stable (TGII 20–30%). No antimetastatic effect was observed with both preparations.

Conclusion. In subchronic intragastric administration of lithium ascorbate and carbonate to tumor-bearing animals at a daily dose of 5 mg/kg, an antitumor effect is observed, manifested by LLC growth inhibition. Effective and safe antitumor doses of lithium ascorbate are in the range of 1–5 mg/kg.

KEYWORDS

Antitumor effects, Lewis lung carcinoma, LLC, lithium ascorbate.

ARTICLE INFORMATION

Received: 02.02.2024. **Revision received:** 28.03.2024. **Accepted:** 12.04.2024. **Published online:** 15.04.2024.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 23-21-00154.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Frolova D.E., Torshin I.Yu., Rastashansky V.V., Filimonova M.V., Gromova O.A. Study of lithium carbonate and ascorbate proliferative properties on transplantable Lewis lung carcinoma metastasis model. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2024; 17 (2): 212–219 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.214>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Литий – важнейший ультрамикрэлемент, необходимый для нормального функционирования всех систем организма, в т.ч. для обмена белков, жиров, углеводов. Хорошо исследованы свойства солей лития как нейтропротекторов и нейротрофических факторов [1], начинает изучаться противораковое действие органических солей лития [2].

Среди различных солей лития наиболее широко используется карбонат. Практическое применение данного соединения в клинической практике (терапия биполярного расстройства и маний) указало на его заметную нефротоксичность, особенно при приеме в течение длительного времени (месяцы) в высоких дозах (граммы). Для эффективного и безопасного использования препаратов

карбоната лития необходимо регулярно измерять концентрацию лития в крови, что является дополнительной инвазивной процедурой [3].

Токсичность карбоната лития стимулирует поиск новых солей для использования в терапии литием. Одним из таких перспективных вариантов является аскорбат лития [4]. Отметим, что аскорбиновая кислота сама по себе проявляет противоопухолевое действие [5]. Дефицит витамина С приводит к усилению инвазии опухолевых клеток [6]. Витамин С характеризуется выраженной противоопухолевой активностью как сам по себе, так и в комбинации с химиотерапией (доксорубин и др.) [7], имеет противовоспалительное действие, снижая уровни провоспалительных интерлейкинов 1, 2, 6 и фактора некроза опухоли альфа при различных видах рака (простаты, молочной железы и др.) [8].

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Ионы лития оказывают нейротрофическое, нейропротекторное, противовоспалительное и противоопухолевое действие
- ▶ Среди различных солей лития наиболее широко используется карбонат
- ▶ В клинической практике высокие внутривенные дозы витамина С давно используются в качестве дополнительной терапии у пациентов со злокачественными опухолями

Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что применение карбоната и аскорбата лития в различных экспериментальных группах животных уже через 3 сут вызвало умеренное торможение роста карциномы легких Льюис (КЛЛ) – на 10–15%
- ▶ Субхроническое введение аскорбата лития в низкой дозе (1 мг/кг/сут) животным-опухоленосителям приводило к умеренному (на 20–30%), но достаточно стабильному торможению роста КЛЛ
- ▶ При использовании высокой дозы аскорбата лития (10 мг/кг/сут) не отмечено значимого влияния на опухолевый рост

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ При раке легких возможно применение солей лития в сочетании со стандартными методами лечения для усиления их противоопухолевого действия

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Lithium ions have neurotrophic, neuroprotective, anti-inflammatory, and antitumor effects
- ▶ Among the various lithium salts, carbonate is the most widely used
- ▶ In clinical practice, high-dose intravenous vitamin C has long been used as an adjunctive therapy for cancer patients

What are the new findings?

- ▶ It was shown that the use of lithium carbonate and ascorbate in different experimental animal groups within 3 days caused a moderate inhibition of Lewis lung carcinoma (LLC) growth by 10–15%
- ▶ Subchronically administered lithium ascorbate at a low dose (1 mg/kg/day) to tumor-bearing animals caused a moderate (20–30%) but fairly stable inhibition of LLC growth
- ▶ When using a high lithium ascorbate dose (10 mg/kg/day), no significant effect on tumor growth was observed

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ It is possible to use lithium salts in combination with lung cancer standard treatment methods to enhance their antitumor effect

Внутривенное введение витамина С на протяжении многих десятилетий используется в качестве адъювантной терапии для пациентов со злокачественными новообразованиями [9]. Таким образом, аскорбат лития является интересным объектом для исследования его противоопухолевых свойств.

Цель – изучение противоопухолевых эффектов органической соли лития (аскорбат лития, LiAsc) в различных дозах в сравнении с неорганической солью (карбонат лития, Li₂CO₃).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Серии экспериментов / Experimental series

У аутбредных самцов мышей линии F1 (CBA × C₅₇Bl/6j) (n=90, возраст 2,5–3 мес, масса тела 23–26 г) с перевиваемой карциномой легких Льюис (КЛЛ) проведены две серии экспериментов:

- сравнение эффектов LiAsc в различных дозах (1 и 10 мг/кг/сут);
- сравнение эффектов LiAsc и Li₂CO₃ в дозе 5 мг/кг/сут.

Подсадку КЛЛ проводили введением 2×10⁶ кл/0,1 мл суспензии в поверхность правого бедра после депиляции.

Было сформировано пять групп животных:

- LiAsc в дозе 1 мг/кг/сут (n=20);
- LiAsc в дозе 10 мг/кг/сут (n=20);
- LiAsc в дозе 5 мг/кг/сут (n=20);
- Li₂CO₃ в дозе 5 мг/кг/сут (n=20);
- контрольная группа (n=10).

Продолжительность наблюдений составила 3 нед. После подсадки КЛЛ с 7-х по 20-е сутки проводилось ежедневное зондирование LiAsc или Li₂CO₃ в указанных дозах с использованием 1% крахмального геля *ex temp*. Взвешивание животных и измерение размеров опухолевых узлов выполняли на 3-е, 7-е, 10-е, 13-е, 17-е и 21-е сутки от начала эксперимента.

Этические аспекты / Ethical aspects

Животные питомника ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» содержались в условиях естественного освещения при температуре 18–20 °С, влажности воздуха 40–70%, с брикетированным кор-

мом и питьем *ad libitum* в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.), и общепринятыми этическими нормами. На 21-е сутки животных выводили из опыта путем цервикальной дислокации под эфирным наркозом, выделяли легкие, фиксировали их 24 ч в жидкости Буэна и далее выполняли подсчет числа крупных и мелких легочных метастазов.

Оценка эффектов / Evaluation of effects

Эффекты применения солей лития оценивали посредством наблюдения за неврологическим статусом и поведением животных, измерения массы тела и количественных оценок динамики роста опухоли и метастазирования.

Объем КЛЛ определяли по формуле:

$$V = (L \times W^2) \times (\pi/6),$$

где L – максимальный диаметр; W – диаметр, ортогональный к L.

Индекс торможения роста опухоли (ТРО) вычисляли по формуле [11]:

$$TPO = 100\% \times (V_k - V_0) / V_k,$$

где V_k и V₀ – средние объемы узлов в группах контроля и опыта соответственно.

Количественные оценки динамики роста опухоли и метастазирования проводили посредством измерения параметров V и ТРО на 3-е, 7-е, 10-е, 13-е, 17-е и 21-е сутки. Метастазы относили к крупным или малым на основании экспертного анализа гистотопограмм срезов легких и печени, окрашенных по схеме «гематоксилин + эозин». Крупными считались метастазы размером более 200 мкм.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для изученных параметров (масса тела, объем опухолевого узла, ТРО и т.д.) проводили подсчет среднего и стандартного отклонения (M±SD). Оценку статистической достоверности осу-

щественности по критериям Краскела–Уоллиса и Данна в программе Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Тест на нормальность распределения выполняли с помощью визуального анализа наблюдаемых и ожидаемых гистограмм распределения данных с подтверждением тестом χ^2 нулевой гипотезы об отсутствии отличий между наблюдаемым распределением и ожидаемым нормальным распределением ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

При выполнении двух серий экспериментов противоопухолевые эффекты установлены для более низких доз LiAsc (1 и 5 мг/кг/сут).

Эффекты аскорбата лития в дозах 1 и 10 мг/кг/сут // Effects of lithium ascorbate at doses of 1 and 10 mg/kg/day

Прием LiAsc в указанных дозах не вызывал неврологических или каких-либо поведенческих нарушений, включая прием пищи. Не установлено статистически значимых отличий в динамике роста массы тела (табл. 1).

Через 7 сут после начала эксперимента опухолевый узел определялся у всех животных. Гибель единичных подопытных отмечена только к 21-м суткам после воспроизведения модели КЛЛ. Исключение составляло одно животное в группе, получавшей LiAsc в дозе 10 мг/кг/сут, у которого до конца эксперимента не определялся первичный опухолевый узел КЛЛ и полностью отсутствовали легочные метастазы. Это наблюдение мы склонны расценивать как неудавшуюся трансплантацию карциномы, и при анализе данные по этому животному были исключены из рассмотрения.

В низкой дозе (1 мг/кг/сут) LiAsc стимулировал умеренное и стабильное ингибирование роста КЛЛ – на 20–30% (табл. 2), хотя этот эффект и ослабевал на поздних сроках наблюдения. При использовании высокой дозы LiAsc (10 мг/кг/сут) не наблюдалось сколько-нибудь значимого влияния на опухолевый рост.

Различалось воздействие LiAsc в использованных дозах и на метастатический прогресс карциномы (табл. 3). Если в низкой дозе (1 мг/кг/сут) изучаемое соединение не оказывало какого-либо влияния на метастазирование КЛЛ, то при высокой дозе (10 мг/кг/сут) наблюдались статистически достоверное усиление процессов метастазирования и стимуляция роста легочных метастазов КЛЛ.

Результаты экспериментов с аскорбатом и карбонатом лития в дозах 5 мг/кг/сут // Results of experiments with lithium ascorbate and carbonate at doses of 5 mg/kg/day

Субхроническое внутривенное введение LiAsc и Li_2CO_3 (5 мг/кг/сут) не приводило к неврологическим нарушениям, изменениям пищевой активности или различиям в динамике массы тела (табл. 4).

Анализ динамики роста опухолевого узла КЛЛ показал, что LiAsc и Li_2CO_3 уже через 3 сут после начала применения вызывали умеренное торможение роста опухолей – на 10–15% (табл. 5).

Значительную помеху для детального анализа этого эффекта в данном опыте представлял высокий исходный (на 7-е сутки) межгрупповой разброс. Поэтому для более четкого выделения эффектов изучаемых препаратов на рост КЛЛ исходные данные были нормированы на начальные величины объема опухоли на 7-е сутки. Статистический анализ таким

Таблица 1. Динамика массы тела животных в экспериментальных группах, % (M±SD)*

Table 1. Dynamics of animal body weight in experimental groups, % (M±SD)*

Срок наблюдения, сут / Observation period, days	Группа / Group		
	Контроль / Control	Аскорбат лития (1 мг/кг/сут) // Lithium ascorbate (1 mg/kg/day)	Аскорбат лития (10 мг/кг/сут) // Lithium ascorbate (10 mg/kg/day)
3	99,2±0,7	99,5±0,5	99,5±0,8
7	103,6±0,8	103,9±0,7	101,7±0,9
10	103,3±1,0	103,0±0,8	101,1±1,1
13	104,9±1,0	103,3±0,8	102,7±1,2
17	110,2±1,1	108,0±1,3	108,7±1,4
21	113,8±1,6	111,4±1,7	114,4±1,7

Примечание. * Показатели нормированы на исходную массу тела. На всех сроках наблюдения сравнение с контрольной группой показало $p > 0,05$.

Note. * Indicators were normalized to the initial body weight. At all follow-up periods, comparison with the control group showed $p > 0,05$.

Таблица 2. Динамика роста карциномы легких Льюис в экспериментальных группах, мм³ (M±SD)*

Table 2. Dynamics of Lewis lung carcinoma growth in experimental groups, mm³ (M±SD)*

Срок наблюдения, сут / Observation period, days	Группа / Group		
	Контроль / Control	Аскорбат лития (1 мг/кг/сут) // Lithium ascorbate (1 mg/kg/day)	Аскорбат лития (10 мг/кг/сут) // Lithium ascorbate (10 mg/kg/day)
7	98,7±9,8	72,2±8,8	86,4±5,3
10	236,4±34,7	171,0±30,9	191,5±16,2
13	667,7±90,5	478,9±95,0	654,3±58,4
17	1302,9±159,6	1034,6±188,2	1288,7±114,4
21	2101,9±235,7	1784,7±326,8	2491,5±214,6

Примечание. * На всех сроках наблюдения сравнение с контрольной группой показало $p > 0,05$.

Note. * At all follow-up periods, comparison with the control group showed $p > 0,05$.

Таблица 3. Метастатическая активность карциномы легких Льюис в экспериментальных группах – среднее число легочных метастазов на 21-е сутки роста опухоли, n (M±SD)

Table 3. Metastatic activity of Lewis lung carcinoma in experimental groups – average number of pulmonary metastases on Day 21 of tumor growth, n (M±SD)

Метастазы / Metastases	Группа / Group		
	Контроль / Control	Аскорбат лития (1 мг/кг/сут) // Lithium ascorbate (1 mg/kg/day)	Аскорбат лития (10 мг/кг/сут) // Lithium ascorbate (10 mg/kg/day)
Крупные / Large	6,3±1,1	5,1±1,7	14,1±2,2*
Малые / Small	45,9±7,8	47,0±9,4	71,5±10,9
Всего / Total	52,2±8,5	52,1±10,5	85,6±12,2*

Примечание. * Статистически достоверное различие с контролем ($p < 0,05$).

Note. * Significant difference with control group ($p < 0,05$).

Таблица 4. Динамика относительной массы тела в экспериментальных группах, % (M±SD)*

Table 4. Dynamics of relative body weight in experimental groups, % (M±SD)*

Срок наблюдения, сут / Observation period, days	Группа / Group		
	Контроль / Control	Аскорбат лития (5 мг/кг/сут) // Lithium ascorbate (5 mg/kg/day)	Карбонат лития (5 мг/кг/сут) // Lithium carbonate (5 mg/kg/day)
7	100,0 (n=13)	100,0 (n=14)	100,0 (n=15)
10	102,3±2,2 (n=13)	100,9±2,6 (n=14)	102,2±2,1 (n=15)
13	106,9±2,2 (n=13)	103,0±5,7 (n=14)	104,1±2,7 (n=15)
17	113,0±3,2 (n=13)	109,4±5,3 (n=13)	109,4±5,2 (n=14)
21	118,8±3,7 (n=13)	115,1±6,2 (n=13)	114,2±6,0 (n=14)

Примечание. * На всех сроках наблюдения сравнение с контрольной группой показало $p > 0,05$.

Note. * At all follow-up periods, comparison with the control group showed $p > 0,05$.

Таблица 5. Динамика роста карциномы легких Льюис в экспериментальных группах – средний объем опухоли, мм³ (M±SD)*Table 5. Dynamics of Lewis lung carcinoma growth in experimental groups – average tumor volume, mm³ (M±SD)*

Срок наблюдения, сут / Observation period, days	Группа / Group		
	Контроль / Control	Аскорбат лития (5 мг/кг/сут) // Lithium ascorbate (5 mg/kg/day)	Карбонат лития (5 мг/кг/сут) // Lithium carbonate (5 mg/kg/day)
7	65±25 (n=13)	99±47 (n=14)	81±51 (n=15)
10	08±123 (n=13)	363±81 (n=14)	360±113 (n=15)
13	601±188 (n=13)	598±176 (n=14)	593±251 (n=15)
17	1730±507 (n=13)	1732±175 (n=13)	1622±405 (n=14)
21	2335±694 (n=13)	2534±424 (n=13)	2277±521 (n=14)

Примечание. * На всех сроках наблюдения сравнение с контрольной группой показало $p > 0,05$.

Note. * At all follow-up periods, comparison with the control group showed $p > 0,05$.

образом преобразованных данных подтвердил, что оба препарата лития в этом опыте оказывали противоопухолевое действие на КЛЛ (табл. 6, рис. 1).

Сравнение эффектов LiAsc и Li₂CO₃ показало, что действие LiAsc более заметно (наличие статистически достоверного эффекта с 10-х суток наблюдений при значении индекса ТРО 30–40%), чем действие Li₂CO₃ (ТРО 20–30%). LiAsc и Li₂CO₃ практически не влияли на формирование метастазов (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Соли лития считаются важными молекулами – кандидатами для противоопухолевой терапии. Воздействие ионов Li⁺ на сигнальные маршруты, вовлеченные в механизмы деления и пролиферации клеток (PKB/Akt, Wnt/catenin, E-циклин и др.), предоставляет фундаментальную базу, обосновывающую возможность применения литиевых препаратов как противоопухолевых средств [12, 13].

В литературе имеются исследования эффектов солей лития на гепатоцеллюлярную карциному [13], рак головы и шеи [14], рак толстой кишки [15, 16] и т.д. В частности, неорганический хлорид лития индуцирует мезенхимально-эпителиальный ревертирующий переход в первичных культурах клеток рака толстой кишки. Однако, за редким исключением (например, исследование эффектов соли лития на раковую хакексию [17]), подавляющее большинство таких исследований были проведены *in vitro* на культурах опухолевых клеток и не были апробированы на животных.

По имеющимся данным отечественной и мировой научной литературы, к настоящему времени нет исследований, в которых бы изучались противоопухолевые эффекты солей лития на модели КЛЛ (которая является, подчеркнем, стандартной моделью для исследования противоопухолевых свойств соединений). В этом смысле в настоящей работе получены уникальные результаты, вносящие существенный вклад в оценку противоопухолевого действия солей лития.

Таблица 6. Динамика относительного роста карциномы легких Льюис в экспериментальных группах – средний относительный объем опухоли, отн. ед. (M±SD)

Table 6. Dynamics of relative Lewis lung carcinoma growth in experimental groups – average relative tumor volume, relative units (M±SD)

Срок наблюдения, сут / Observation period, days	Группа / Group		
	Контроль / Control	Аскорбат лития (5 мг/кг/сут) // Lithium ascorbate (5 mg/kg/day)	Карбонат лития (5 мг/кг/сут) // Lithium carbonate (5 mg/kg/day)
7	1,00 (n=13)	1,00 (n=14)	1,00 (n=15)
10	6,24±1,88 (n=13)	3,68±0,82* (n=14)	4,43±1,39* (n=15)
13	9,21±2,87 (n=13)	6,06±1,79* (n=14)	7,30±3,09 (n=15)
17	26,50±7,77 (n=13)	17,56±1,77* (n=13)	19,96±4,98* (n=14)
21	35,75±10,63 (n=13)	25,69±4,30* (n=13)	28,02±6,42* (n=14)

Примечание. * Статистически достоверное различие с контролем ($p < 0,05$).

Note. * Significant difference with control group ($p < 0,05$).

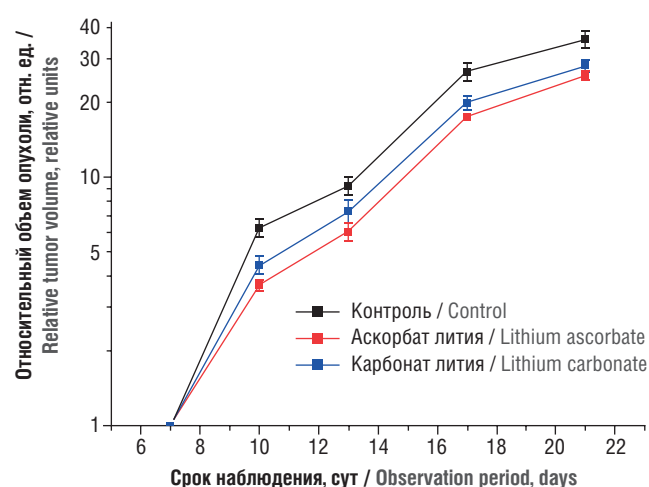


Рисунок 1. Кривые относительного роста карциномы легких Льюис. Относительный объем опухолевых узлов (по оси Y) представлен в логарифмической шкале

Figure 1. Lewis lung carcinoma relative growth curves. The relative tumor node volume (Y axis) is presented on a logarithmic scale

Возможно, отсутствие воспроизводимых и надежных результатов по противоопухолевым эффектам солей лития у животных связано с тем, что практически все исследования такого рода используют только неорганические соли лития (карбонат, хлорид). Между тем неорганические соли лития вообще и карбонат лития в частности характеризуются сниженным всасыванием внутрь клеток (в отличие от солей с органическими анионами, для которых имеются соответствующие транспортные каналы [4]). В настоящем исследовании показано, что противоопухолевые свойства аскорбата лития более выражены, чем в случае карбоната лития при использовании в том же количестве (в расчете на элементный литий).

Помимо собственно противоопухолевого действия нейропротекторные эффекты таких органических солей лития, как аскорбат [1, 4], весьма важны для защиты нервной системы пациентов, проходящих химиотерапию веществами с выраженным нейротоксичным побочным действием. Полученные результаты открывают перспективы для дальнейших доклинических исследований аскорбата лития на других моделях опухолей и использования солей лития в качестве адъювантной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Таблица 7. Среднее число легочных метастазов в экспериментальных группах на 21-е сутки роста карциномы легких Льюис, n (M±SD)

Table 7. The average number of pulmonary metastases in the experimental groups on Day 21 of Lewis lung carcinoma growth, n (M±SD)

Метастазы / Metastases	Группа / Group		
	Контроль (n=13) / Control (n=13)	Аскорбат лития (n=13) / Lithium ascorbate (n=13)	Карбонат лития (n=14) / Lithium carbonate (n=14)
Крупные / Large	4,7±4,2	9,6±9,3	4,3±4,1
Малые / Small	17,3±8,8	24,6±9,6	22,3±12,7
Всего / Total	22,0±12,5	34,2±15,7	26,6±15,4

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

При зондировании мышей с моделью КЛЛ LiAsc в дозах 1 и 5 мг/кг/сут проявляет устойчивую тенденцию к торможению роста КЛЛ при отсутствии антиметастатического действия. При субхроническом введении LiAsc животным-опухоленосителям в ежедневной дозе 10 мг/кг не отмечено торможения роста КЛЛ.

При субхроническом введении LiAsc и Li₂CO₃ животным в ежедневной дозе 5 мг/кг регистрируется противоопухолевый эффект, проявляющийся торможением роста КЛЛ.

Наиболее выраженное и стабильное действие оказывает LiAsc: при его субхроническом воздействии индекс ТРО составляет 30–40%. Антиметастатического эффекта обоих препаратов в дозе 5 мг/кг/сут не наблюдается.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гоголева И.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Нейробиологическая роль солей лития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122 (11): 17–23. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211117>.
2. Vidali S., Aminzadeh-Gohari S., Vatrinet R., et al. Lithium and not acetoacetate influences the growth of cells treated with lithium acetoacetate. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (12): 3104. <https://doi.org/10.3390/ijms20123104>.
3. Cousins D.A., Squarcina L., Boumezbear F., et al. Lithium: past, present, and future. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7 (3): 222–4. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30365-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30365-7).
4. Torshin I.Y., Gromova O.A., Ostrenko K.S., et al. Lithium ascorbate as a promising neuroprotector: fundamental and experimental studies of an organic lithium salt. *Molecules*. 2022; 27 (7): 2253. <https://doi.org/10.3390/molecules27072253>.
5. Härtel C., Strunk T., Bucsky P., Schultz C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine*. 2004; 27 (4–5): 101–6. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.02.004>.
6. Cha J., Roomi M.W., Ivanov V., et al. Ascorbate supplementation inhibits growth and metastasis of B16FO melanoma and 4T1 breast cancer cells in vitamin C-deficient mice. *Int J Oncol*. 2013; 42 (1): 55–64. <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1712>.
7. Kurbacher C.M., Wagner U., Kolster B., et al. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett*. 1996; 103 (2): 183–9. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(96\)04212-7](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04212-7).
8. Mikirova N., Riordan N., Casciari J. Modulation of cytokines in cancer patients by intravenous ascorbate therapy. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 14–25. <https://doi.org/10.12659/MSM.895368>.
9. Carr A.C., Cook J. Intravenous vitamin C for cancer therapy –

REFERENCES:

1. Gogoleva I.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., et al. A systematic analysis of neurobiological roles of lithium. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova / The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122 (11): 17–23 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212211117>.
2. Vidali S., Aminzadeh-Gohari S., Vatrinet R., et al. Lithium and not acetoacetate influences the growth of cells treated with lithium acetoacetate. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (12): 3104. <https://doi.org/10.3390/ijms20123104>.
3. Cousins D.A., Squarcina L., Boumezbear F., et al. Lithium: past, present, and future. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7 (3): 222–4. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30365-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30365-7).
4. Torshin I.Y., Gromova O.A., Ostrenko K.S., et al. Lithium ascorbate as a promising neuroprotector: fundamental and experimental studies of an organic lithium salt. *Molecules*. 2022; 27 (7): 2253. <https://doi.org/10.3390/molecules27072253>.
5. Härtel C., Strunk T., Bucsky P., Schultz C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine*. 2004; 27 (4–5): 101–6. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.02.004>.
6. Cha J., Roomi M.W., Ivanov V., et al. Ascorbate supplementation inhibits growth and metastasis of B16FO melanoma and 4T1 breast cancer cells in vitamin C-deficient mice. *Int J Oncol*. 2013; 42 (1): 55–64. <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1712>.
7. Kurbacher C.M., Wagner U., Kolster B., et al. Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett*. 1996; 103 (2): 183–9. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(96\)04212-7](https://doi.org/10.1016/0304-3835(96)04212-7).
8. Mikirova N., Riordan N., Casciari J. Modulation of cytokines in cancer

- identifying the current gaps in our knowledge. *Front Physiol*. 2018; 9: 1182. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01182>.
10. Kawano K., Hattori Y., Iwakura H., et al. Adrenal tumor volume in genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging. *Exp Ther Med*. 2012; 4 (1): 61–4. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.564>.
11. Хабриев Р.В. (ред.) Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд. М.: Медицина; 2005: 832 с.
12. Таскаева И.С., Бгатова Н.П. Соли лития в экспериментальной онкологии (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (5): 12–8. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190502>.
13. Erdal E., Ozturk N., Cagatay T., et al. Lithium-mediated down-regulation of PKB/Akt and cyclin E with growth inhibition in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer*. 2005; 115 (6): 903–10. <https://doi.org/10.1002/ijc.20972>.
14. Zubčić V., Rinčić N., Kurtović M., et al. GANT61 and lithium chloride inhibit the growth of head and neck cancer cell lines through the regulation of GIL3 processing by GSK3β. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (17): 6410. <https://doi.org/10.3390/ijms21176410>.
15. de Araujo W.M., Robbs B.K., Bastos L.G., et al. PTEN overexpression cooperates with lithium to reduce the malignancy and to increase cell death by apoptosis via PI3K/Akt suppression in colorectal cancer cells. *J Cell Biochem*. 2016; 117 (2): 458–69. <https://doi.org/10.1002/jcb.25294>.
16. Costabile V., Duraturo F., Delrio P., et al. Lithium chloride induces mesenchymal-to-epithelial reverting transition in primary colon cancer cell cultures. *Int J Oncol*. 2015; 46 (5): 1913–23. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2911>.
17. Lee J.H., Kim S.W., Kim J.H., et al. Lithium chloride protects against sepsis-induced skeletal muscle atrophy and cancer cachexia. *Cells*. 2021; 10 (5): 1017. <https://doi.org/10.3390/cells10051017>.

- patients by intravenous ascorbate therapy. *Med Sci Monit*. 2016; 22: 14–25. <https://doi.org/10.12659/MSM.895368>.
9. Carr A.C., Cook J. Intravenous vitamin C for cancer therapy – identifying the current gaps in our knowledge. *Front Physiol*. 2018; 9: 1182. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01182>.
10. Kawano K., Hattori Y., Iwakura H., et al. Adrenal tumor volume in genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging. *Exp Ther Med*. 2012; 4 (1): 61–4. <https://doi.org/10.3892/etm.2012.564>.
11. Khabriev R.Yu. (Ed.) Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 2005: 832 pp. (in Russ.).
12. Taskaeva I.S., Bgatova N.P. Lithium salts in experimental oncology (review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 12–8. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190502>.
13. Erdal E., Ozturk N., Cagatay T., et al. Lithium-mediated down-regulation of PKB/Akt and cyclin E with growth inhibition in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer*. 2005; 115 (6): 903–10. <https://doi.org/10.1002/ijc.20972>.
14. Zubčić V., Rinčić N., Kurtović M., et al. GANT61 and lithium chloride inhibit the growth of head and neck cancer cell lines through the regulation of GIL3 processing by GSK3β. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (17): 6410. <https://doi.org/10.3390/ijms21176410>.
15. de Araujo W.M., Robbs B.K., Bastos L.G., et al. PTEN overexpression cooperates with lithium to reduce the malignancy and to increase cell death by apoptosis via PI3K/Akt suppression in colorectal cancer cells. *J Cell Biochem*. 2016; 117 (2): 458–69. <https://doi.org/10.1002/jcb.25294>.
16. Costabile V., Duraturo F., Delrio P., et al. Lithium chloride induces

mesenchymal-to-epithelial reverting transition in primary colon cancer cell cultures. *Int J Oncol.* 2015; 46 (5): 1913–23. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2911>.

17. Lee J.H., Kim S.W., Kim J.H., et al. Lithium chloride protects against sepsis-induced skeletal muscle atrophy and cancer cachexia. *Cells.* 2021; 10 (5): 1017. <https://doi.org/10.3390/cells10051017>.

Сведения об авторах

Фролова Дарья Евгеньевна – научный сотрудник отделения интеллектуальных систем ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия), ассистент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иваново, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-9276>; РИНЦ SPIN-код: 6668-6245.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., ведущий научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Расташанский Вячеслав Валериевич – аналитик, ООО «Нормофарм» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5694-3643>.

Филимонова Марина Владимировна – д.м.н., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией радиационной фармакологии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Обнинск, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-4746>; Scopus Author ID: 36894092800; РИНЦ SPIN-код: 3344-9998.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

About the authors

Daria E. Frolova – Researcher, Department of Intelligent Systems, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia); Assistant Professor, Chair of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2360-9276>; RSCI SPIN-code: 6668-6245.

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Vyacheslav V. Rastashansky – Analyst, Normofarm LLC (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5694-3643>.

Marina V. Filimonova – Dr. Med. Sc., Dr. Biol. Sc., Professor, Head of Laboratory of Radiation Pharmacology, Tsyba Medical Radiological Research Center – branch of Scientific Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9690-4746>; Scopus Author ID: 36894092800; RSCI SPIN-code: 3344-9998.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Leading Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.