

Касатова А. И.<sup>1,2</sup>, Таскаева Ю. С.<sup>1,2,3</sup>, Разумов И. А.<sup>2,4</sup>, Бгатова Н. П.<sup>2,3</sup>, Таскаев С. Ю.<sup>1,2</sup>

## ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И НАКОПЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СОЛЕЙ ЛИТИЯ В КЛЕТКАХ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА SK-MEL-28

(Научный руководитель — д.ф.-м.н. Таскаев С. Ю.)

<sup>1</sup>Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

<sup>4</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН

Новосибирск, Российская Федерация

**Введение.** Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – это форма бинарной лучевой терапии, основанная на высокой способности нерадиоактивного изотопа  $^{10}\text{B}$  поглощать тепловой нейтрон. Продукты реакции  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$   $\alpha$ -частица и ядро  $^7\text{Li}$  имеют высокий темп торможения и малую длину пробега, таким образом, большая часть выделенной энергии (84%) ограничивается размером одной клетки. В 93% ядро  $^7\text{Li}$  испускает  $\gamma$ -квант, длина пробега его составляет порядка 10 см в биологическом объекте, и он уносит с собой 16% энергии реакции  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ . Альтернативным изотопом, имеющим большее сечение поглощения тепловых нейтронов, является  $^6\text{Li}$ . На начальных этапах развития нейтронозахватной терапии (НЗТ) литий считался токсичным, поэтому традиционно для проведения исследований НЗТ использовались препараты бора. Литий активно применяется в психиатрической практике на протяжении уже более 60 лет, и остается препаратом первой линии для лечения биполярного аффективного расстройства. Использование лития для литий-нейтронозахватной терапии (ЛиНЗТ) может быть перспективным направлением в терапии онкологических заболеваний, однако в настоящее время данные о возможностях накопления лития в опухолевых клетках ограничены единичными исследованиями.

**Цель исследования.** Определить цитотоксичность и накопление лития клетками меланомы кожи человека SK-Mel-28 при их инкубации с карбонатом, цитратом и хлоридом лития.

**Материал и методы исследования.** Эксперименты выполнены на клеточной культуре меланомы кожи человека SK-Mel-28, полученной в ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН. Цитотоксичность карбоната, цитрата и хлорида лития определяли при помощи МТТ-теста. Препараты добавляли в диапазоне концентраций лития в растворе от 10 до 640 мкг/мл и инкубировали в течение 24 часов. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре при длине волны 595 нм. Определение накопления лития клетками проводили при помощи атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП). Клетки инкубировали в среде с солями лития с концентрацией лития 40 мкг/мл в течение 24 часов. Пробоподготовку проводили методом мокрого озоления с использованием концентрированной азотной кислоты при температуре 90 °С.

**Результаты.** Карбонат лития не оказывал токсического действия в диапазоне концентраций лития 10–160 мкг/мл. Аналогичный результат был получен в группе хлорида лития. В группе цитрата лития концентрация 160 мкг/мл статистически значимо снижала процент выживаемости клеток по сравнению с контрольной группой и составила 90%. Повышение концентрации снизило выживаемость SK-Mel-28 до 75%. Максимальная концентрация лития в группе хлорида лития привела к снижению выживаемости клеток до 77%. Выживаемость клеток снизилась в 2 раза в экспериментальной группе карбоната лития с концентрации лития 640 мкг/мл.

Максимальное накопление лития клетками SK-Mel-28 было отмечено после инкубации с цитратом лития и составило 0,47 мкг/10<sup>6</sup> клеток. В группе карбоната лития накопление лития составило 0,46 мкг/10<sup>6</sup>. Концентрация лития при инкубации с хлоридом лития составила 0,36 мкг/10<sup>6</sup> клеток. Эти данные соотносятся с результатами накопления бора при инкубации с борфенилаланином, который в настоящее время используют для проведения клинических испытаний по БНЗТ в Японии и Китае.

**Выводы.** Соли лития в концентрациях лития 40 и 80 мкг/мл, требуемых для успешной литий-нейтронозахватной терапии, показали свою безопасность *in vitro* на клеточной культуре меланомы кожи человека SK-Mel-28. Концентрация лития в клетках сопоставима с концентрацией бора при применении борфенилаланина. Применение селективных агентов доставки лития может повысить его накопление. Стоит также отметить, что для ЛиНЗТ

необходимы препараты, обогащенные  ${}^6\text{Li}$ . Дальнейшие эксперименты с применением таких препаратов позволят оценить возможность литий-нейтронозахватной терапии.

Исследование выполнено при поддержке РФФ (проект № 19-72-30005) с использованием оборудования ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» ФИЦ ИЦиГ СО РАН и проекта Министерства образования и науки РФ (RFMEFI62117X0015).