

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

## ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИТИЯ В НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ: АНАЛИЗ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ И НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ЛИТИЯ НА МЫШИНОЙ МОДЕЛИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

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

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

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

<sup>3</sup>Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН

Новосибирск, Российская Федерация

**Введение.** Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – форма бинарной лучевой терапии, основанная на способности нерадиоактивного изотопа  $^{10}\text{B}$ , накопленного в опухоли, захватывать тепловые нейтроны с образованием  $\alpha$ -частицы и ядра лития, длина пробега которых сопоставима с размером клетки, что позволяет таргетно воздействовать на опухолевые клетки. В настоящее время одной из основных проблем успешного проведения БНЗТ является достижение необходимых показателей концентрации бора в крови и клетках опухоли в определенный период времени, с этой целью ведутся активные исследования новых типов препаратов адресной доставки бора. Совершенно иным подходом к проведению нейтронозахватной терапии (НЗТ) может стать переход на новую реакцию, с использованием атомов других элементов вместо бора, в частности лития. Многолетний опыт использования лития (Li) в медицине и накопленные сведения о его токсичности в настоящее время позволяют предположить возможность его применения в качестве альтернативы бора для НЗТ. Отличительной чертой Li-НЗТ, определяющей ее уникальность, является то, что вся энергия ядерной реакции  ${}^6\text{Li}(n,\alpha){}^3\text{H}$  должна выделяться внутри клетки, содержащей ядро лития. Это свойство потенциально делает Li-НЗТ методикой действительно избирательного уничтожения клеток злокачественных опухолей.

**Цель исследования.** Определить концентрации лития в опухоли, окружающих тканях и отдаленных от опухолевого роста органов экспериментальных животных с меланомой В16 и проанализировать потенциальную нефротоксичность лития в используемых дозировках.

**Материал и методы исследования.** В работе использовали клеточную линию меланомы кожи мыши В16 и мышей-самцов линии С57BL/6. Для индукции роста опухоли, клетки В16 вводили экспериментальным животным ( $1 \times 10^6$ ) подкожно в паховую область, после чего были сформированы 11 экспериментальных групп (n=5): контрольная группа; группы мышей, получавших однократно карбонат лития в дозе 300 мг/кг (группы «Li-300») или 400 мг/кг (группы «Li-400») per os. Забор биологического материала осуществляли через 15, 30, 90, 180 минут и 7 дней после введения лития. Для исследования цитотоксичности карбоната лития *in vitro* использовали МТТ-тест. Оценку накопления лития в органах проводили с применением атомно-эмиссионного спектрометра с индуктивно-связанной плазмой. Аутопсийный материал (почка) проводили по стандартной методике для выполнения гистологического исследования и трансмиссионной электронной микроскопии. Для оценки различий использовали непараметрические критерии Манна–Уитни с помощью статистического пакета Statistica 6.0. Статистически значимыми различия считали при  $P < 0,05$ .

**Результаты.** Отношение концентраций лития в опухоли/крови было самым высоким через 30 минут для обеих групп, и составляло 1,86 для группы Li-300 и 2,01 для группы Li-400. Максимальное соотношение концентраций лития в опухоли/окружающей нормальной ткани находилось в диапазоне 1,74-2,34. Через 7 дней после введения карбоната лития концентрация Li во всех исследуемых органах не отличалась от значений в контрольной группе, что свидетельствует о полной элиминации лития. Абсолютный максимум поглощения лития среди всех исследованных органов наблюдался в почках. Тем не менее, исследование тканей почки с использованием окрашивания реактивом Шиффа и электронно-микроскопического исследования срезов почки показали, что однократное введение карбоната лития в дозах 300 или 400 мг/кг не приводит к какому-либо острому повреждению почек.

**Выводы.**  ${}^6\text{Li}$  может быть альтернативой  $^{10}\text{B}$  в реакции захвата нейтронов. Наше исследование показало безопасность применения карбоната лития в исследованных дозировках и достаточные соотношения опухоль/кровь и опухоль/окружающие нормальные ткани.

Исследование выполнено при поддержке РФФ (проект № 19-72-30005).