

УДК 57.083.3:547.474.64:615.273.015.44  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-65-72>



## Иммуномодулирующее действие литиевой соли гамма-лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты *in vitro*

Плотников Е.В.<sup>1,2</sup>, Третьякова М.С.<sup>1,3</sup>, Кривошеков С.В.<sup>4</sup>, Колобовникова Ю.В.<sup>4</sup>, Белоусов М.В.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634021, г. Томск, ул. Алеутская, 4

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

<sup>4</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – изучение иммуномодулирующих свойств литиевой соли гамма-лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты (LiAc) на нормальные лейкоциты крови и злокачественные лейкозные клетки *in vitro*.

**Материалы и методы.** В качестве тест-систем использованы лимфоциты и нейтрофилы периферической крови здоровых доноров, а также злокачественные клетки линии ТНР-1 (моноцитарная лейкопения человека). Для оценки пролиферативной активности использовалась реакция бластной трансформации лимфоцитов. Изучение антипролиферативного действия выполнено методом включения меченого 3Н-тимидина. Цитотоксические эффекты препарата исследованы с помощью аламарового теста. Изучение влияния на фагоцитарную активность выполнено с помощью метода оценки функциональной активности нейтрофилов при фагоцитозе бактерий.

**Результаты.** LiAc оказал дозозависимое влияние на клетки-мишени, что проявилось в антипролиферативном и цитотоксическом действии в отношении лейкозных клеток и стимулирующем действии в отношении фагоцитирующих нейтрофилов.

**Заключение.** LiAc может рассматриваться как перспективный препарат, обладающий иммуномодулирующими свойствами, включая супрессивное влияние на пролиферативную активность лейкозных клеток и стимулирующее действие на нейтрофильно-макрофагальное звено иммунитета.

**Ключевые слова:** соли лития, иммуностимулятор, нейтрофилы, лимфоциты, моноцитарный лейкоз, антипролиферативный эффект, фагоцитоз

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

✉ Плотников Евгений Владимирович, [plotnikov.e@mail.ru](mailto:plotnikov.e@mail.ru)

Для цитирования: Плотников Е.В., Третьякова М.С., Кривошеков С.В., Колобовникова Ю.В., Белоусов М.В. Иммуномодулирующее действие литиевой соли гамма-лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты *in vitro*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):65–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-65-72>.

## Immunomodulatory effect of lithium salt gamma-lactone 2,3-dehydro-L-gulonic acid *in vitro*

Plotnikov E.V.<sup>1,2</sup>, Tretyakova M.S.<sup>1,3</sup>, Krivoshchekov S.V.<sup>4</sup>, Kolobovnikova Y.V.<sup>4</sup>, Belousov M.V.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk Polytechnic University  
30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Science  
4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634021, Russian Federation

<sup>3</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences  
5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

<sup>4</sup> Siberian State Medical University  
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

**The aim** of this work was to study the immunomodulatory effects of lithium salt gamma-lactone of 2,3-dehydro-L-gulonic acid (LiAc) on healthy blood leukocytes and leukemia cells *in vitro*.

**Materials and methods.** Peripheral blood lymphocytes and neutrophils obtained from healthy donors, as well as THP-1 cells (human monocytic leukemia) were used as test systems. To assess the proliferative activity, lymphocyte blast transformation was used. The antiproliferative effect was studied by the 3H-thymidine incorporation assay. Cytotoxic effects were studied using the Alamar Blue test. The effect on the phagocytic activity was studied using the method for assessing the neutrophil function during bacterial phagocytosis.

**Results.** LiAc exerted a dose-dependent effect on target cells, including antiproliferative and cytotoxic effects on leukemia cells and a stimulating effect on neutrophils in phagocytosis.

**Conclusion.** LiAc can be considered as a promising drug with immunomodulatory effects, including a suppressive effect on the proliferative activity of leukemia cells and a stimulating effect on immune mechanisms mediated by neutrophils and macrophages.

**Keywords:** lithium salts, immunostimulant, neutrophils, lymphocytes, monocytic leukemia, antiproliferative effect, phagocytosis

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Plotnikov E.V., Tretyakova M.S., Krivoshchekov S.V., Kolobovnikova Y.V., Belousov M.V. Immunomodulatory effect of lithium salt gamma-lactone 2,3-dehydro-L-gulonic acid *in vitro*. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):65–72. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-65-72>.

## ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система человека представляет собой сложный саморегулируемый механизм, обеспечивающий специфическую и неспецифическую защиту

как от внешних патогенов, так и от внутренних угроз, в том числе злокачественных клеток. При этом эффективный иммунный ответ подразумевает известный баланс иммунной активации для элиминации антигена и иммуносупрессии, предотвращающей

повреждение собственных здоровых тканей. Этот баланс поддерживается взаимодействием макрофагов, регуляторных Т-клеток, индукцией хемокинов, цитокинов, антител, экспрессией соответствующих рецепторов, процессов ингибирования и пролиферации эффекторных клеток.

Таким образом, здоровое функционирование иммунитета поддерживается внутренними иммуностимулирующими и иммуносупрессивными механизмами [1]. Обеспечить внешнее регулирующее влияние на иммунитет – сложная задача, и в настоящее время достигается применением иммуномодуляторов, т.е. препаратов, которые могут стимулировать, ингибировать или регулировать компоненты, или изменять функции иммунной системы [2]. Соединения, обладающие иммуностимулирующим или иммуносупрессивным действием, могут относиться к разным химическим группам и иметь различные биологические мишени. Главным образом, иммуномодулирующие эффекты реализуются через влияние на иммунокомпетентные клетки, процессы созревания, миграции, кооперации, а также взаимодействие этих клеток и их продуктов (цитокинов) с соответствующими мишенями [3].

Многие ксенобиотики и химические соединения обладают однонаправленным иммунотоксическим действием, что проявляется негативным воздействием на функционирование как местного, так и системного иммунитета, а индуцированная иммуносупрессия может привести к увеличению заболеваемости или тяжести инфекционных и онкологических заболеваний [4]. Поэтому изучение иммуномодулирующих свойств перспективных биологически активных соединений является неотъемлемым этапом при разработке новых лекарственных средств на их основе. Вещество, действующее на клеточный иммунитет *in vitro*, при этом будет оказывать комплексное неспецифическое действие на всю иммунную систему в целом из-за высокой взаимосвязанности компонентов.

Значительное количество иммуностимуляторов доступно в настоящее время в качестве пищевых добавок. Однако оценки их влияния на реальный иммунный статус весьма противоречивы. Далеко не для всех иммуностимуляторов выполнены тесты с иммунокомпетентными клетками. Особенно сложно проводить оценки влияния различных растительных стимуляторов ввиду высокой вариабельности состава и сложности выявления действующего агента [5].

Таргетная иммуностимуляция является одним из перспективных подходов к терапии онкозаболеваний, при этом неспецифическая иммуностимуляция рассматривается в качестве поддерживающей терапии [6]. В целом иммунотерапия является наиболее

многообещающим подходом к лечению рака и хорошо сочетается с химиотерапией и иммуностимуляторами для улучшения результатов лечения [7]. Иммуномодуляторы в настоящее время являются важным компонентом для лечения коморбидных патологий, что улучшает прогноз основного заболевания. В последнее время показано, что дисрегуляция иммунной системы может способствовать опухолевой прогрессии [8]. Очевидно, что для эффективной иммунокоррекции требуются препараты, обладающие низкой токсичностью, комплексным иммуномодулирующим действием и хорошо сочетающиеся с известными методами лечения опухолей, в том числе химиотерапией и лучевой терапией.

В данном контексте препараты лития выгодно выделяются ввиду наличия известного иммуотропного компонента действия. Например, карбонат лития широко применяется в психиатрической практике, до сих пор являясь золотым стандартом терапии аффективных расстройств, при этом обладая выраженными иммуностимулирующими свойствами [9, 10]. Литий обладает стимулирующими свойствами в отношении гемопоэза, таким образом является препаратом для восстановления организма после лучевого воздействия [11, 12]. Основной молекулярной мишенью, объясняющей гемопоэтическое действие лития, является воздействие на внутриклеточный фермент гликогенсинтазакиназа-3 (GSK-3) [13].

Изучались роль и позитивные эффекты лития в терапии раковых пациентов, в том числе после лучевого воздействия [14]. Важно отметить способность лития активировать противовирусный иммунитет [15]. В ходе пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020–2021 гг. показана эффективность литиевых препаратов в терапии данного заболевания [16]. Совокупность этих данных создает серьезную основу для углубленного изучения механизмов действия лития и поиск новых ниш его применения, в том числе создание новых литийсодержащих соединений с комплексными свойствами [17].

Однако отметим, что в патогенезе многих социально значимых патологий человека серьезную роль играют окислительные нарушения [18–20]. Окислительный стресс – это фундаментальное явление в биологии, вызывающее целый каскад реакций [21]. Установлено влияние окислительного стресса при аутоиммунных, психических, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях, поэтому коррекция окислительного стресса приемом препаратов-антиоксидантов во многих случаях клинически оправдана [20]. В данном контексте важно получение и изучение свойств новых комплексов лития с антиоксидантной активностью в отношении иммуно-

компетентных клеток, что открывает определенные перспективы в получении препаратов с сочетанной активностью, позволяющих корректировать иммунитет и снижать окислительные нарушения при широком спектре патологий [22–24].

Целью настоящей работы стало исследование влияния литиевой соли гамма-лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты (LiAc) на пролиферативную и функциональную активность нормальных лейкоцитов крови и лейкозных клеток как основа для создания перспективного препарата антиоксиданта с иммуномодулирующей активностью.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для синтеза объекта исследования использовали гамма-лактон 2,3-дегидро-L-гулоновую кислоту (аскорбиновую кислоту) и карбонат лития (марка ACS, Sigma-Aldrich, Германия). Реакцию получения соли проводили при нагревании до 40 °С в деионизированной воде при перемешивании. Продукт реакции промывали и стерилизовали этанолом, затем сушили. Подлинность соединения подтверждалась методами атомно-эмиссионной спектроскопии (АЭС с индуктивно-связанной плазмой iCap 6300 Duo), инфракрасной спектроскопии (Agilent Cary), термогравиметрического анализа (термоанализатор с масс-спектрометрией SDQT 600, Thermo Electron Corp.). Элементным анализом найдено 33% (С), 5,33% (Н), 8,1% (Li<sub>2</sub>O); теоретически вычислено 33,03% (С), 5,05% (Н), 8,21% (Li<sub>2</sub>O). Содержание воды в соли составило 16,15% (теоретическое – 16,51%). Продукт реакции соответствовал общей формуле LiC<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O<sub>6</sub>·2H<sub>2</sub>O. Полученный порошок упаковывали в герметичные пробирки и использовали в экспериментах.

Изучение влияния синтезированного препарата лития на иммунные клетки крови человека проведено *in vitro* в реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ). Метод основан на оценке трансформации и пролиферации лимфоцитов при воздействии на них различных антигенов и митогена фитогемагглютинина (ФГА). Лимфоциты получены из препаратов цельной крови здоровых доноров. Лимфоциты выделяли градиентным центрифугированием и ресуспендировали на стандартной среде RPMI 1640, содержащей 20% эмбриональной бычьей сыворотки, L-глутамин, стрептомицин. Аликвоты по 0,1 мл ( $2 \times 10^6$  клеток/мл) смеси клеток помещали в микрокультуральные планшеты. Препарат добавляли в планшет в концентрациях 0,1 мг/мл – 0,001 мг/мл с ФГА или без него. Культуральные планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37 °С в атмосфере 5%-й CO<sub>2</sub>. В качестве положительного

контроля использовали стимуляцию ФГА, индуцирующего пролиферативный ответ клеток. Для этого мононуклеары ( $2 \times 10^5$  клеток на лунку) в культуральной среде вносили в лунки 96-луночного плоскодонного планшета в присутствии ФГА (конечная концентрация – 15 мкг/мл). Клетки инкубировали аналогично опытной группе 72 ч при 37 °С с 5%-й CO<sub>2</sub>.

В последние 24 ч процесса культивирования в каждую лунку опытной и контрольной групп добавляли по 1 мКи [3H]-тимидина. Клетки собирали на фильтры из стекловолокна (Seaton, Ind. Sterling, VA) и определяли количество включенного [3H]-тимидина с помощью жидкостного сцинтилляционного β-счетчика (Delta 300, model 6891, TM Analytic Inc., Netherlands).

Фагоцитарную активность нейтрофилов изучали методом фагоцитоза [25]. Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов гепаринизированную венозную кровь отмывали средой 199 путем центрифугирования проб. В качестве фагоцитарного субстрата использовали грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus* – H209. В суспензию лейкоцитов добавляли бактерии. Исследуемое соединение добавляли в микрокультуральные планшеты в различной концентрации (0,1–0,001 мг/мл). Образцы помещали на 30 мин в инкубатор и встряхивали каждые 10 мин. После инкубации клетки фиксировали формалином. Затем центрифугировали, чтобы сделать мазок с параметром, определяющим фагоцитоз. Мазки окрашивали по Романовскому – Гимзе и подсчитывали следующие показатели. Процент активных нейтрофилов рассчитывали как количество нейтрофилов, положительных на *S. aureus* в пересчете на 100 нейтрофилов. Поглотительную способность нейтрофилов характеризовали через фагоцитарное число, которое рассчитывали как общее число клеток *S. aureus*, поглощенных на 100 положительных нейтрофилов и деленное на 100, что дает среднее число микробов, поглощенное одним активным нейтрофилом.

В эксперименте использовали линию клеток моноцитарного лейкоза ТНР-1 в концентрации  $2 \times 10^5$  клеток на лунку в полной культуральной среде RPMI 1640, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки, L-глутамин, и антибиотики. Клетки вносили в лунки 96-луночных планшетов с плоским дном в 100 мкл среды. После этого вносили LiAc в диапазоне доз от 0,1 до 0,001 мг/мл. Затем в каждую лунку добавляли по 1 мКи [3H]-тимидина. Клетки инкубировали в течение 24 ч при 37 °С с 5%-й CO<sub>2</sub>. Клетки собирали на фильтры из стекловолокна (Seaton, Ind. Sterling, VA) и определяли количество включенного [3H]-тимидина с помощью жидкостного сцинтилляционно-

го β-счетчика (Delta 300, model 6891, TM Analytic Inc., Netherlands).

В качестве биологического объекта для клеточных тестов на цитотоксичность *in vitro* использовали моноцитарного лейкоза линии ТНР-1 и нормальные мононуклеарные клетки периферической крови человека. Цитотоксичность исследуемого препарата оценивали на клеточных культурах с использованием аламарового теста. Клетки культивировали в полной среде RPMI 1640, обогащенной эмбриональной бычьей сывороткой, L-глутамином и антибиотиками, и высевали в 96-луночный планшет по 20 тыс. клеток на лунку (в 180 мкл среды). Затем в каждую лунку добавляли препарат в соответствующей концентрации (в диапазоне доз 0,1–0,001 мг/мл). Дополнительные лунки использовали для необработанного контроля (отрицательный контроль) и контроля мертвых клеток (положительный контроль). Затем планшет помещали в инкубатор с 5%-й CO<sub>2</sub> и температурой 37 °С. Через 48 ч инкубации в каждую лунку добавляли по 20 мкл реагента Alamar Blue. Планшет снова помещали в инкубатор на 4 ч. Затем измеряли оптическую плотность при 570 нм (с вычитанием фона при 620 нм). Жизнеспособность клеток оценивали по формуле (ОП образца – ОП положительного контроля)/(ОП отрицательного контроля – ОП положительного контроля) и выражали в процентах от выживших клеток.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение интенсивности бластной трансформации лимфоцитов после внесения в культуру клеток LiAc позволило установить наличие супрессивного влияния препарата на лимфопролиферацию в зависимости от концентрации. Так, доза 0,1 мг/мл оказала достоверное ингибирование клеточной пролиферации более чем на 60% от контрольной группы (рис. 1).

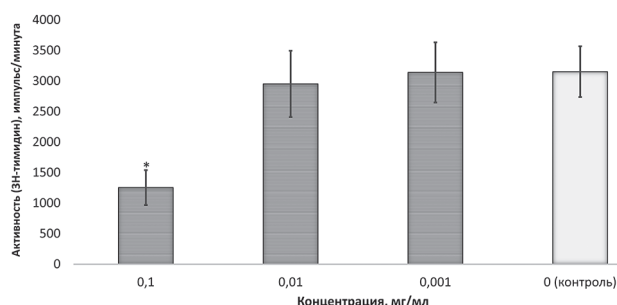


Рис. 1. Влияние LiAc на ФГА-стимулированную пролиферацию лимфоцитов (по включению 3H-тимидина (имп/мин)). Здесь и на рис. 2, 3 данные представлены как  $M \pm SD$ . \* достоверное отличие от контроля,  $p \leq 0,05$

Изучение влияния препарата на функциональную активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови доноров проведено на модели незавершенного фагоцитоза. Результаты исследований влияния препарата на фагоцитарную активность представлены в таблице.

Таблица

Влияние LiAc на фагоцитарную активность нейтрофилов, $M \pm SD$				
Показатель	Контроль	0,1 мг/мл	0,01 мг/мл	0,001 мг/мл
Процент активных нейтрофилов, %	56 ± 3	61 ± 4	67 ± 5*	55 ± 4
Поглотительная способность нейтрофилов, бак. ед.	4,2 ± 0,2	4,9 ± 0,2*	5,1 ± 0,5*	4,2 ± 0,3

Примечание. Достоверное отличие от контроля,  $p \leq 0,05$ .

Из материалов таблицы 1 видно, что после воздействия LiAc повышается процент активных нейтрофилов, способных фагоцитировать стафилококки на 15–20%, и в таких же пределах возрастает поглотительная способность нейтрофилов в диапазоне доз 0,1–0,01 мг/мл.

Как видно из таблицы 1, LiAc не оказывает существенного влияния на фагоцитарную активность во всех дозировках, но показатель полноты фагоцитоза в низких концентрациях несколько увеличивается. Повышается процент активных нейтрофилов. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии угнетающего действия на фагоцитирующие клетки крови в этом диапазоне доз.

Результаты оценки цитотоксического действия препарата на лейкозные клетки ТНР-1 показаны на рис. 2.

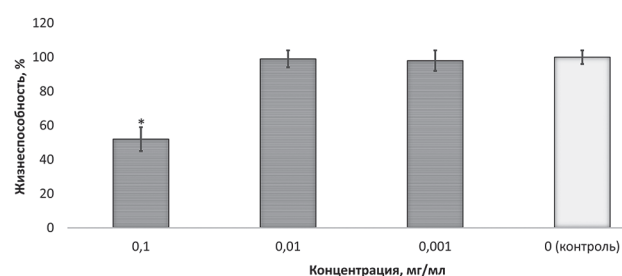


Рис. 2. Цитотоксического действия LiAc на лейкозные клетки ТНР-1

Результаты оценки антипролиферативного действия LiAc на лейкозные клетки показаны на рис. 3. Исследование биоактивности на модели лейкозных клеток ТНР-1 позволило подтвердить наличие антипролиферативного действия препарата.



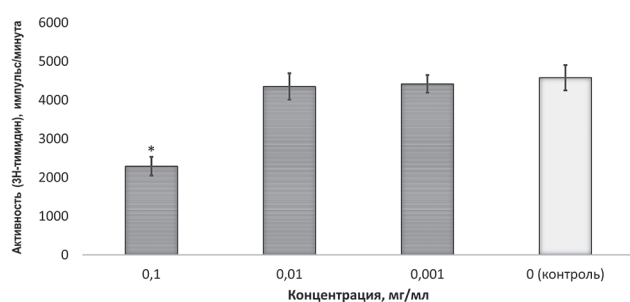


Рис. 3. Влияние LiAc на пролиферативную активность клеток линии THP-1 по включению 3H-тимидина (имп/мин)

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты выявили заметное антипролиферативное влияние препарата на ФГА-стимулированные лимфоциты в реакции РБТЛ (см. рис. 1). Влияние на лимфоциты достоверно отмечено в высоких дозировках 0,1 мг/мл. Антипролиферативное действие на митоген-стимулированной популяции лимфоцитов под влиянием испытуемого препарата коррелирует с ранее показанным действием аскорбиновой кислоты [26]. Однако здесь не наблюдалось стимулирующего влияния на активность фагоцитов. В нашем исследовании выявлено стимулирующее влияние на показатели фагоцитоза (см. таблицу). Этот феномен характеризует комплексные свойства LiAc. При этом отмечено увеличение нескольких параметров, включая процент активных нейтрофилов и поглотительную способность нейтрофилов в диапазоне концентраций 0,1–0,01 мг/мл. При меньших дозах достоверного влияния не регистрировалось. Стимулирование параметров фагоцитоза может иметь определенную интерполяцию на клеточный иммунитет в целом.

На основании этого можно прогнозировать наличие мягкого иммуностимулирующего действия *in vivo*. Это в целом коррелирует с литературными данными по стимулирующему действию лития на гемопоэз, и в частности на гранулоцитопоэз [27]. Иммуностимуляция опосредованная литием может использоваться в случае лейкопении различного генеза [28] и даже иммунодефицитах [29]. Однако механизмы индукции гемопоэза в случае использования солей лития в первую очередь обусловлены действием катиона. Анионный компонент соли обеспечивает наличие новых свойств, например антиоксидантных, антигипоксантных, и также участвует в регуляции гемопоэза [30]. При этом отметим, что есть исследования, показывающие цитотоксическое действие антиоксидантов [31, 32]. *In vitro* данный эффект доказан нами при использовании LiAc, (см. рис.

2), где показано дозозависимое снижение жизнеспособности популяции лейкозных клеток. Эти данные подтверждаются на других видах опухолевых клетках и в тестировании *in vivo* при раке печени [33]. В работе К. Pollireddy и соавт. показано ингибирующее действие аскорбата на опухоли поджелудочной железы [34].

Проведенное нами изучение действия LiAc на модели лейкозных клеток THP-1 с включением меченого тимидина подтвердило наличие выраженного антипролиферативного эффекта на активно делящихся злокачественных клетках (см. рис. 3). Так, уровень ингибирования пролиферации злокачественных клеток по включению 3H-тимидина через 24 ч после воздействия препарата в концентрации 0,1 мг/мл снижался с  $4\,579 \pm 327$  имп/мин от исходного (в контроле) до  $2\,293 \pm 241$  имп/мин (59% от контрольных значений). Более низкие концентрации препарата (0,001–0,01 мг/мл) заметного супрессивного влияния на клетки не оказали ( $p < 0,05$ ).

Очевидно, что внутриклеточные механизмы установленного антипролиферативного и цитотоксического действия неспецифические к типу клеток и в целом обусловлены амбивалентным действием, характерным для аскорбатов, которые проявляет антиоксидантное действие только в малых концентрациях. Стоит также учитывать, что высокие антиоксидантные параметры вещества *in vitro* не всегда отражают эффекты, получаемые *in vivo*, ввиду ограниченности методики оценки [35]. Воздействие аскорбатов в высоких дозах приводит к прооксидантной реакции и повышению внутриклеточного уровня активных форм кислорода, в первую очередь перекиси водорода [36]. Это воздействие можно рассматривать как основной неспецифический компонент, ответственный за антипролиферативную активность препарата. В данном случае дуализм действия *in vitro* проявляется в дозозависимом снижении жизнеспособности и пролиферации клеток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат проявил значимый дозозависимый супрессивный эффект на активно делящиеся клетки. Подавление отмечено на опухолевых линиях и на стимулированных к делению лимфоцитах в реакции бластной трансформации. Наблюдается неспецифическое супрессивное действие комплекса лития в высоких концентрациях. При этом показано стимулирующее влияние на нейтрофильные лейкоциты, играющие важную роль в противоинфекционной резистентности организма. Полученные данные позволяют рассматривать применение LiAc для создания препаратов, обладающих иммуномодулирующей активностью.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Bartolucci S., Piccirillo C.A. Immune regulation in human health and disease. *eLS*. 2017;2017:1–17. DOI: 10.1002/9780470015902.a0000952.pub2.
- Маркова Т.П. Иммунотропные препараты и адаптогены. *РМЖ*. 2019;8(1):60–64.
- Романцов М.Г., Шульдякова О.Г., Коваленко А.Л. Иммуномодуляторы с противовирусной активностью. *Современные проблемы науки и образования*. 2004;1:29–33.
- Bou Zerdan M., Moussa S., Atoui A., Assi H.I. Mechanisms of immunotoxicity: stressors and evaluators. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(15):8242. DOI: 10.3390/ijms22158242.
- IRTA. Review of immune stimulator substances/agents that are susceptible of being used as feed additives: mode of action and identification of end-points for efficacy assessment. *EFSA Supporting Publications*. 2015;12(12):905E. DOI: 10.2903/sp.efsa.2015.EN-905.
- Gomez-Cadena A., Barreto A., Fioretino S., Jandus C. Immune system activation by natural products and complex fractions: a network pharmacology approach in cancer treatment. *Cell Stress*. 2020;4(7):154–166. DOI: 10.15698/cst2020.07.224.
- Wang J.S., Wang H.J., Qian H.L. Biological effects of radiation on cancer cells. *Mil. Med. Res.* 2018;5(1):20. DOI: 10.1186/s40779-018-0167-4.
- Candeias S.M., Gaipf U.S. The Immune system in cancer prevention, development and therapy. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2016;16(1):101–107. DOI: 10.2174/1871520615666150824153523.
- Won E., Kim Y.K. An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(12):2679. DOI: 10.3390/ijms18122679.
- Losenkov I.S., Plotnikov E.V., Epimakhova E.V., Bokhan N.A. Lithium in the psychopharmacology of affective disorders and mechanisms of its effects on cellular physiology. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova*. 2020;120(11):108–115. DOI: 10.17116/jnevro2020120111108.
- Ferenzstajn-Rochowiak E., Rybakowski J.K. The effect of lithium on hematopoietic, mesenchymal and neural stem cells. *Pharmacological Reports*. 2016;68(2):224–230. DOI: 10.1016/j.pharep.2015.09.005.
- Hager E.D., Dziambor H., Winkler P., Höhmann D., Maccholdt K. Effects of lithium carbonate on hematopoietic cells in patients with persistent neutropenia following chemotherapy or radiotherapy. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2002;16(2):91–97. DOI: 10.1016/s0946-672x(02)80034-7.
- Kast R.E. How lithium treatment generates neutrophilia by enhancing phosphorylation of GSK-3, increasing HIF-1 levels and how this path is important during engraftment. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(1):23–26. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705872.
- Greenberg D.B., Younger J., Kaufman S.D. Management of lithium in patients with cancer. *Psychosomatics*. 1993;34(5):388–394. DOI: 10.1016/s0033-3182(93)71841-1.
- Rybakowski J.K. Antiviral, immunomodulatory, and neuroprotective effect of lithium. *J. Integr. Neurosci.* 2022;21(2):68. DOI: 10.31083/jjin2102068.
- Qaswal A.B., Suleiman A., Guzu H., Harb T.A., Atiyat B. The Potential Role of Lithium as an Antiviral Agent against SARS-CoV-2 via Membrane Depolarization: Review and Hypothesis. *Scientia Pharmaceutica*. 2021;89(1):11. DOI: 10.3390/SCIPHARM89010011.
- Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D., Korotkova E., Dorozhko E. et al. Antioxidant and immunotropic properties of some lithium salts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2016;6(1):086–089. DOI: 10.7324/JAPS.2016.600115.
- Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D. et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging*. 2018;13:757–772. DOI: 10.2147/cia.s158513.
- Plotnikov E., Korotkova E., Voronova O., Sazhina N., Petrova E., Artamonov A. et al. Comparative investigation of antioxidant activity of human serum blood by amperometric, voltammetric and chemiluminescent methods. *Arch. Med. Sci.* 2016;12(5):1071–1076. DOI: 10.5114/aoms.2015.50234.
- Olefir Y., Romanov B., Kukes V., Sychev D., Prokofiev A., Parfenova O. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of socially significant human diseases and ways of its drug correction. *Medical News of the North Caucasus*. 2021;16(4):450–455. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16109.
- Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180-3. DOI:10.1016/j.redox.2015.01.002.
- Plotnikov E., Korotkova E., Voronova O., Dorozhko E., Bohan N., Plotnikov S. Lithium-based antioxidants: electrochemical properties and influence on immune cells. *Physiology and Pharmacology*. 2015;19(2):107–113.
- Plotnikov E., Korotkova E., Voronova O. Lithium Salts of krebs cycle substrates as potential normothymic antioxidant agents. *J. Pharm. Bioallied. Sci.* 2018;10(4):240–245. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs\_140\_18.
- Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int. J. Biomed. Sci.* 2008;4(2):89–96.
- Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М: Медицина, 1996:240.
- Belin S., Kaya F., Duisit G., Giacometti S., Ciccolini J., Fontés M. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with the inhibition of genes necessary to cell cycle progression. *PLoS One*. 2009;4(2):e4409. DOI: 10.1371/journal.pone.0004409.
- Joyce R.A. Sequential effects of lithium on haematopoiesis. *British Journal of Haematology*. 1984;56(2):307–321. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1984.tb03958.x.
- Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant*. 2009;18(9):951–975. DOI: 10.3727/096368909x471251.
- Galicchio V.S., Hughes N.K., Tse K.F., Ling J., Birch N.J. Effect of lithium in immunodeficiency: improved blood cell formation in mice with decreased hematopoiesis as the result of LP-BM5 MuLV infection. *Antiviral Res.* 1995;26(2):189–202. DOI: 10.1016/0166-3542(94)00075-j.
- Agathocleous M., Meacham C.E., Burgess R.J., Piskounova E., Zhao Z., Crane G.M. et al. Ascorbate regulates hematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. *Nature*. 2017;549(7673):476–481. DOI: 10.1038/nature23876.

31. Sotler R., Poljšak B., Dahmane R., Jukić T., Pavan Jukić D., Rotim C. et al. Prooxidant activities of antioxidants and their impact on health. *Acta Clin. Croat.* 2019;58(4):726–736. DOI: 10.20471/acc.2019.58.04.20.
32. Carocho M., Ferreira I.C. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem. Toxicol.* 2013;51:15–25. DOI: 10.1016/j.fct.2012.09.021.
33. Wan J., Zhou J., Fu L., Li Y., Zeng H., Xu X. et al. Ascorbic acid inhibits liver cancer growth and metastasis in vitro and in vivo, independent of stemness gene regulation. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12:726015. DOI: 10.3389/fphar.2021.726015.
34. Polireddy K., Dong R., Reed G., Yu J., Chen P., Williamson S. et al. High dose parenteral ascorbate inhibited pancreatic cancer growth and metastasis: mechanisms and a phase I/IIa study. *Sci. Rep.* 2017;7(1):17188. DOI: 10.1038/s41598-017-17568-8.
35. Kotha R.R., Tareq F.S., Yildiz E., Luthria D.L. Oxidative Stress and Antioxidants – A Critical Review on in vitro Antioxidant Assays. *Antioxidants.* 2022;11(12):2388. DOI: 10.3390/antiox11122388.
36. Mastrangelo D., Pelosi E., Castelli G., Lo-Coco F., Testa U. Mechanisms of anti-cancer effects of ascorbate: Cytotoxic activity and epigenetic modulation. *Blood Cells Mol. Dis.* 2018;69:57–64. DOI: 10.1016/j.bcmd.2017.09.005.

## Вклад авторов

Плотников Е.В., Третьякова М.С. – разработка концепции и дизайна эксперимента, выполнение экспериментов. Кривошеков С.В. – получение, очистка и оценка качества образцов LiAc, обсуждение результатов. Белоусов М.В., Плотников Е.В. – анализ результатов, интерпретация данных, написание рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации. Колобовникова Ю.В. – обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

## Информация об авторах

**Плотников Евгений Владимирович** – канд. хим. наук, доцент, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ; ст. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, plotnikov.e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4374-6422>

**Третьякова Мария Сергеевна** – аспирант, Исследовательская школы химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ; инженер, НИЦ «Онкотераностика»; мл. науч. сотрудник, лаборатория биологии опухолевой прогрессии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, trremar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5040-931X>

**Кривошеков Сергей Владимирович** – канд. хим. наук, доцент кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, руководитель НОЛ химико-фармацевтических исследований, г. Томск, ksv\_tsu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5505-7141>

**Колобовникова Юлия Владимировна** – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры патофизиологии, СибГМУ, г. Томск, kolobovnikova.julia@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7156-2471>

**Белоусов Михаил Валерьевич** – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтического анализа, СибГМУ; профессор Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск, mvb63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>

✉ Плотников Евгений Владимирович, plotnikov.e@mail.ru

Поступила в редакцию 22.02.2023;  
одобрена после рецензирования 07.09.2023;  
принята к публикации 14.09.2023