



© О.А. Князева^{1,3}, Е.А. Киреева², А.И. Уразаева², С.И. Уразаева²,
 И.Г. Конкина³

Антистрессовые и противоопухолевые свойства глюконатов 3D-металлов на модели стрессового расстройства у мышей BALB/C с миеломой

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы», г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

³Уфимский институт химии — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

© Olga A. Knyazeva^{1,3}, Elena A. Kireeva², Albina I. Urazaeva²,
 Sabina I. Urazaeva², Irina G. Konkina³

Antistress and Antitumor Properties of 3D-metal Gluconates in a Stress Disorder Model in BALB/C Mice with Myeloma

¹Akmulla Bashkir State Pedagogical University, Ufa, the Russian Federation

²Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Ufa, the Russian Federation

³Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, the Russian Federation

Введение. Ранее на модели мышинной миеломы *in vivo* было показано противоопухолевое действие глюконатов 3d-металлов (MeGl). Известно, что развитию рака способствует фактор стресса. Представляет интерес оценить антистрессовое действие MeGl.

Цель. Оценить антистрессовые и противоопухолевые свойства композиции глюконатов 3d-металлов и глюконата марганца на модели мышинной миеломы Sp 2/0 Ag14 *in vivo* при стрессовом расстройстве у мышей.

Материалы и методы. В работе использовали мышей линии BALB/c, композицию соединений 3d-металлов (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) с глюконовой кислотой (MeGl) и глюконат марганца (MnGl), которые синтезировали в УФИХ УФИЦ РАН. Препаратом сравнения служил флуоксетин. Миелому вызывали путем инъектирования в брюшную полость мышей 10⁶ клеток штамма Sp 2/0 Ag14 за сутки до начала терапии. Стрессовое расстройство моделировали путем ежедневного десятиминутного контакта с запахом кошачьей мочи. Для оценки действия перорально вводимых в течение трех недель соединений исследовали показатели поведенческих реакций мышей в открытом поле (ОП) и степени регрессии миеломы по торможению прироста массы тела (ТПМ), торможению развития асцита (ТРА) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ). Эксперимент проводили в семи группах по 14 особей в каждой: 1 — интактные; 2 — контроль-стресс; 3 — контроль-миелома; 4 — миелома + стресс; 5 — миелома + стресс + флуоксетин; 6 — миелома + стресс + MeGl; 7 — миелома + стресс + MnGl.

Результаты. После курса введения композиции глюконатов 3d-металлов и глюконата марганца у мышей 6-й и 7-й групп, по сравнению с 4-й группой, показатели регрессии увеличивались до 53,1 % и 59,8 % (ТПМ), 58,1 % и 64,5 % (ТРА), 179,8 % и 197,8 % (УПЖ). В 5-й группе данные показатели были значительно ниже:

Introduction. Previous studies have demonstrated the antitumor activity of 3d-metal gluconates (MeGl) *in vivo* using a murine myeloma model. Given the established role of stress as a contributing factor in cancer progression, investigating the potential antistress effects of MeGl is of significant interest.

Aim. To assess the anti-stress and antitumor effects of 3d-metal gluconate compositions and manganese gluconate in the Sp2/0-Ag14 murine myeloma model under stress-induced conditions *in vivo*.

Materials and methods. The study used BALB/c mice, a composition of 3d-metal compounds (Mn, Fe, Co, Cu, Zn) with gluconic acid (MeGl) and manganese gluconate (MnGl), synthesized at the Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, RAS. Fluoxetine was used as the reference compound. Myeloma was induced via intraperitoneal injection of 10⁶ Sp2/0-Ag14 cells one day prior to treatment initiation. Stress disorder was modeled daily 10-minute exposure to cat urine odor. The compounds' effects were evaluated after three weeks of oral administration by assessing behavioral responses in the open field (OF), and myeloma regression parameters including inhibition of body weight gain (IBWG), inhibition of ascites development (IAD), life expectancy increase (LEI). The study included seven experimental groups (n=14/group): 1 — intact; 2 — control-stress; 3 — control-myeloma; 4 — myeloma + stress; 5 — myeloma + stress + fluoxetine; 6 — myeloma + stress + MeGl; 7 — myeloma + stress + MnGl.

Results. Following treatment with either the 3d-metal gluconate complex and manganese gluconate in groups 6 and 7, all regression parameters increased compared to groups 4 to 53.1 % and 59.8 % (IBWG), 58.1 % and 64.5 % (IAD), 179.8 % and 197.8 % (LEI). Group 5 showed substantially lower efficacy across all parameters: 21.1%; 26.9%; 23.2%.

21,1 %, 26,9 %, 23,2 %. Показатели эмоциональности и двигательной активности в 7-й группе достигали уровня интактных животных, лишь незначительно превосходя по ним результаты терапии в 6-й группе. При этом оба препарата, по сравнению с флуоксетином, продемонстрировали значительно больший, не только противоопухолевый, но и антистрессовый эффект.

Выводы. Введение мышам BALB/c с миеломой на фоне хронического стресса композиции глюконатов 3d-металлов и глюконата марганца, наряду с тормозящим действием на рост опухоли, оказывает корригирующее антистрессовое влияние.

Ключевые слова: глюконаты 3d-металлов; мыши BALB/c; миелома Sp 2/0 Ag14; стрессовое расстройство; поведенческие реакции; опухолевая регрессия

Для цитирования: Князева О.А., Киреева Е.А., Уразаева А.И., Уразаева С.И., Конкина И.Г. Антистрессовые и противоопухолевые свойства глюконатов 3d-металлов на модели стрессового расстройства у мышей BALB/c с миеломой. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 844-852.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2226

✉ Контакты: Князева Ольга Александровна, olga_knyazeva@list.ru

Введение

Эпидемиологические и клинические исследования убедительно указывают на связь между хроническим стрессом и повышенным риском заболеваемости раком и смертности от него [1]. Значительную роль в развитии многих заболеваний, в т. ч. онкологических, играет фактор стресса, поскольку он способствует угнетению гуморальных и клеточных звеньев системы иммунитета, участвующих в противоопухолевой защите [2, 3, 4], что показано и в наших собственных исследованиях [5]. Стрессорное влияние связано со сложным взаимодействием между нервной, эндокринной и иммунной системами, рассматриваемыми как реакция на стресс, которая охватывает активацию симпатoadrenalовой системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и иммунной системы [6, 7], приводя к нейроиммуноэндокринным нарушениям: выбросу глюкокортикоидных гормонов, вызывающих изменения в пролиферации клеток, повышению продукции провоспалительных цитокинов [7], а также развитию окислительного стресса, цитолитической активности [8], снижению синтеза антител [5].

Хронический стресс может способствовать развитию и прогрессированию рака, а также резистентности к проводимой терапии через постоянное высвобождение гормонов стресса, которые вызывают подавление иммунитета, воспалительные реакции, повреждение ДНК, подавление функции белка p53, влияют на микросреду опухоли [9]. Нами выявлена корреляционная зависимость между показателями нейроиммуноэндокринной системы и опухолевой прогрессии [5]. Хронический стресс способен реструктурировать лимфатические сети внутри и вокруг опухолей, обеспечивая пути распространения

Notably, Group 7 restored emotionality and motor activity to near-intact levels, with marginally superior outcomes compared to Group 6. Both experimental compounds demonstrated significantly enhanced antitumor and anti-stress effects relative to fluoxetine treatment.

Conclusion. In BALB/c mice with modeled myeloma under chronic stress conditions, administration of either the 3d-metal gluconates or manganese gluconate demonstrated dual therapeutic effects: significant tumor growth inhibition coupled with marked anti-stress activity.

Keywords: 3d metal gluconates; BALB/c mice; myeloma Sp 2/0 Ag14; stress disorder; behavioral reactions; tumor regression

For Citation: Olga A. Knyazeva, Elena A. Kireeva, Albin I. Urazaeva, Sabina I. Urazaeva, Irina G. Konkina. Antistress and antitumor properties of 3d-metal gluconates in a stress disorder model in BALB/c mice with myeloma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 844-852.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2226

опухолевых клеток [10]. Поэтому ранняя антистрессовая терапия имеет большое значение в лечении онкологических больных [11, 12].

Известно, что для модулирования компонентов иммунной системы, включая и врожденный и адаптивный иммунитет, используются металлсодержащие соединения [13]. В предыдущих исследованиях нами были изучены иммуномодулирующие свойства глюконатов 3d-металлов [8], а при изучении их противоопухолевой активности наибольший эффект был обнаружен для глюконата марганца [14, 15]. О соединениях марганца известно, что они используются в качестве супрессоров неопластических процессов [16], а также об их важной роли в синтезе и обмене нейромедиаторов [17], таких как ацетилхолин, гамма-аминомасляная кислота, дофамин. Поэтому была выдвинута гипотеза о механизме противоопухолевого действия глюконата марганца, связанного с его антистрессовыми свойствами. Для подтверждения этого предположения в данной работе были проведены экспериментальные исследования, цель которых: оценить антистрессовые и противоопухолевые свойства композиции глюконатов 3-d металлов и глюконата марганца на модели мышинной миеломы Sp 2/0 Ag14 *in vivo* при экспериментальном стрессовом расстройстве у мышей.

Материалы и методы

Мыши линии BALB/c (n = 98, m = 25–28 г) были получены из питомника лабораторных животных филиала ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ (Республика Башкортостан, Чишминский район, село Горный), помещены в виварий ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, где их содержание, вывод из эксперимента, а также отбор материала

для исследований осуществляли в соответствии со всеми требованиями биомедицинской этики, в согласии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Животных по 14 особей содержали в отдельных пластиковых клетках с площадью дна 1 125 см², покрытого деревянными стружками при 20–25 °С, 60–65 % влажности и 12-ти часовом световом дне. В рационе питания использовали стандартный корм для лабораторных животных и очищенную воду без ограничения. Вывод ослабленных животных из эксперимента осуществляли путем цервикальной дислокации — одного из допустимых методов безболезненной эвтаназии для грызунов, также безопасного для персонала.

Глюконаты 3d-металлов были синтезированы в лаборатории физико-химических методов анализа Уфимского института химии УФИЦ РАН [18].

Эксперимент проводили в семи группах: 1 — контроль-интактные; 2 — контроль-стресс (моделирование стрессового расстройства); 3 — контроль-миелома (моделирование экспериментальной миеломы); 4 — контроль миелома + стресс (моделирование стрессового расстройства в сочетании с трансплантацией миеломы); 5 — миелома + стресс + флуоксетин (введение препарата сравнения флуоксетина при экспериментальной миеломе и стрессовом расстройстве); 6 — миелома + стресс + MeGl (введение мышам композиционного состава из пяти глюконатов металлов (MnGl, FeGl, CoGl, CuGl, ZnGl) при моделировании миеломы и стрессового расстройства); 7 — миелома + стресс + MnGl (введение глюконата марганца при моделировании миеломы и стрессового расстройства). Каждую из групп животных, численность которых составляла 14 особей, формировали путем случайной выборки из общего количества мышей.

Миелому моделировали путем однократно введения 10⁶ на мышью клеток штамма Sp2/0 Ag14 в брюшную полость.

Из большого количества различных экспериментальных моделей на животных, на которых можно наблюдать симптомы хронического стрессового расстройства, была выбрана методика ежедневного в течение трех недель 10-ти минутного контакта с запахом естественного хищника — кошачьей мочи [19]. Для этого в центр клеток с мышами групп 2, 4, 5, 6 и 7 помещали пропитанную мочой вату в пластиковом боксе. На период эксперимента остальные клетки с животными переносили в соседнюю комнату.

Одновременно в 5-й группе сравнения вводили препарат антидепрессивного действия флуоксетин (Биоком АО, Россия) — селективный ингибитор обратного захвата серотонина, сни-

мающий чувство страха и напряжения в рекомендуемой, согласно инструкции, дозе 0,4 мг/кг. В 6-й группе мышам вводили композицию из пяти соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой (MnGl, FeGl, CoGl, CuGl, ZnGl) и в 7-ой группе — глюконат марганца. Доза вводимых соединений составляла 3,6 мг/кг. Все препараты вводили с помощью желудочного зонда по 0,2 мл водного раствора. Во всех остальных группах животные получали такое же количество дистиллированной воды.

Для оценки действия соединений на состояние центральной нервной системы мышей исследовали их поведенческие реакции в открытом поле (ОП), представленном квадратной пластиковой клеткой с дном площадью 1 м², расчерченным на 25 равных квадратов. Освещение ОП осуществляли с помощью 100 Вт лампы, подвешенной на 1,5 м от дна. Для тестирования каждое из животных по очереди помещали в центр ОП и производили регистрацию формы поведения, записывая на камеру в течение 5 мин. Определяли количество пересеченных линий квадратов (горизонтальная двигательная активность), подъем на задние лапы (вертикальная двигательная активность), заглядывание за край «поля» (ориентировочно-исследовательская активность), количество актов груминга и дефекаций (эмоциональные реакции).

Степень регрессии миеломы оценивали по показателям торможения прироста массы тела (ТПМ), торможения развития асцита (ТРА) и увеличения продолжительности жизни (УПЖ), которые рассчитывали относительно контрольной группы № 4, исходя из рекомендаций [20] по соответствующим формулам:

$$\text{ТПМ} = [(\text{ПМТ}_{\text{№4}} - \text{ПМТ}_0) / \text{ПМТ}_{\text{№4}}] \times 100 (\%),$$
 где ПМТ_{№4} — прирост массы тела в контрольной группе № 4, г; ПМТ₀ — прирост массы тела в группах 3/5/6/7, г;

$$\text{ТРА} = [(\text{ОА}_{\text{№4}} - \text{ОА}_0) / \text{ОА}_{\text{№4}}] \times 100 (\%),$$
 где ОА_{№4} — объем асцита в контрольной группе № 4, мл; ОА₀ — объем асцита в группах 3/5/6/7, мл;

$$\text{УПЖ} = [(\text{СПЖ}_0 - \text{СПЖ}_{\text{№4}}) / \text{СПЖ}_{\text{№4}}] \times 100 (\%),$$
 где СПЖ_{№4} — средняя продолжительность жизни в группе № 4, сут.; СПЖ₀ — средняя продолжительность жизни в группах 3/5/6/7, сут.

Мышей взвешивали перед началом и после окончания (на 22 сут.) терапии. Объем асцита (ОА) определяли также на 22-е сут. от начала введения препаратов. Для этого асцитическую жидкость осторожно отсасывали с помощью шприца из брюшной полости, при этом мыши оставались живы. Средние величины продолжительности жизни мышей рассчитывали по результатам наблюдений в течение трех мес. Исследование в открытом поле проводили на 22-е сут. — перед взвешиванием и забором асцитической жидкости.

Статистический анализ проводили непараметрическими методами с применением программы «Statistica 10,0». Для описания количественных признаков в малых выборках применяли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_1 - Q_3). Для определения статистической значимости различий количественных показателей между группами использовали непараметрический критерий Манна — Уитни для двух независимых групп. Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты оценки поведенческой активности животных представлены в табл. 1.

Из данных таблицы видно, что у мышей 2-й группы (контроль-стресс), по сравнению с 1-й группой (контроль-интактные), снижались горизонтальная двигательная активность в 1,3 раза, вертикальная двигательная активность — в 1,6 раза, ориентировочно-исследовательская двигательная активность — в 2 раза. Эмоциональные реакции, напротив, повышались: количество умываний (груминг) — в 3,7 раза, количество дефекаций — в 1,5 раза ($p < 0,05$).

У мышей с миеломой (3-я группа) горизонтальная, вертикальная и ориентировочно-исследовательская двигательная активность также снижались — каждый из параметров в 1,5 раза относительно 1-й группы. По сравнению со 2-й группой показатели вертикальной и ориентировочно-исследовательской двигательной активности возрастали в 1,1 и 1,4 раза. Эмоциональные реакции: груминг и количество дефекаций увеличивались относительно 1-й группы в 2,7 и 1,6 раза соответственно. Количество умываний снижалось, по сравнению со 2-й группой, в 1,3 раза ($p < 0,05$).

В 4-й группе мышей с миеломой и стрессовым расстройством показатели горизонтальной, вертикальной и познавательной двигательной активности снижались еще больше: относительно 1-й группы соответственно в 2,3; 1,8 и 2,7 раза, по сравнению с 3-й группой, в 1,5, 1,2 и 1,8 раза. Эмоциональные реакции: груминг и количество дефекаций увеличивались в 4,9 и 4,5, по сравнению с 1-й группой, и в 1,8 и 2,8 раза, по сравнению с 3-й группой ($p < 0,05$).

После введения глюконата марганца (7-я группа) и композиции глюконатов 3-d металлов (6-я группа) наблюдались изменения показателей в сторону нормы: увеличение горизонтальной, вертикальной, ориентировочно-исследовательской активности и снижение эмоциональной активности. Горизонтальная двигательная активность увеличивалась соответственно в 2,2 и 2,1 раза, вертикальная двигательная активность в

обеих группах — в 1,5 раза, ориентировочно-исследовательская двигательная активность — в 2,5 и 2,2 раза. При этом эмоциональные реакции в 7-й и 6-й группах снижались относительно 4-й группы в сторону нормы в 3,3 и 3,6 раза (груминг), в 3,9 и 5,4 раза (количество дефекаций) ($p < 0,05$).

Препарат сравнения флуоксетин оказался менее эффективным: по показателям горизонтальной, вертикальной, ориентировочно-исследовательской активности — в 1,3, 1,2, 1,3 раза, а показателям эмоциональной активности — в 1,8 (6-я группа) и 1,9 раза (7-я группа) по грумингу, в 1,6 (6-я группа) и 2,3 раза (7-я группа) по количеству дефекаций ($p < 0,05$).

Показатели опухолевого роста и выживаемости мышей представлены в табл. 2.

Как видно из данных, размещенных в табл. 2 у мышей 4-й контрольной группы (миелома + стресс) наблюдались наиболее высокие показатели прироста массы тела и объема асцита при самой низкой средней продолжительности жизни. Поэтому все расчеты показателей опухолевой регрессии были выполнены относительно этой группы. В результате было показано, что в 3-й группе животных с миеломой без стресса показатели торможения прироста массы тела (ТПМ), торможения развития асцита (ТРА) и увеличения продолжительности жизни (УПЖ) были выше показателей 4-й группы на 17,7 %, 23,7 % и 15,8 % соответственно. После курса введения композиции глюконатов 3-d металлов и глюконата марганца у мышей 6-й и 7-й групп показатели регрессии увеличивались соответственно до 53,1 % и 59,8 % (ТПМ), 58,1 % и 64,5 % (ТРА), 179,8 % и 197,8 % (УПЖ). При этом в 5-й группе, в которой вводили препарат сравнения флуоксетин, данные показатели были значительно ниже: 21,1 %, 26,9 %, 23,2 %.

Обсуждение

Исследование противоопухолевого действия композиции глюконатов 3d-металлов (6-я группа) и глюконата марганца (7-я группа) проводили на модели хронического стресса у мышей с экспериментальной миеломой, воздействие которого обычно приводит к значительной иммуносупрессии и различным нарушениям в системе иммунитета, что способствует развитию воспаления, тесно связанному с хроническими заболеваниями, включая рак [21]. Хронический стресс, как было показано нами ранее [5], переходит в депрессию, вызывает повышение уровня стресс-гормона кортизола и другие изменения нейроиммунэндокринной системы, имеющие корреляционную связь с показателями опухолевой прогрессии.

Таблица 1. Показатели теста «Открытое поле» у мышей BALB/c с экспериментальной миеломой Sp2/0 Ag 14 на фоне хронического стресса после введения глюконатов 3d-металлов в сравнении с другими группами

Группы мышей (n = 14)	Статистический показатель	Показатели теста «Открытое поле» (количество актов)				
		Пересеченные квадраты	Вертикальная стойка	Заглядывание за край «поля»	Груминг	Количество дефекаций
1. Контроль Интактные	Me [Q ₁ -Q ₃]	42,1 [36,5–46,7] ^{2,3,4,5}	19,3 [18,0–20,6] ^{2,3,4,5}	12,0 [10,4–13,3] ^{2,3,4,5}	3,1 [2,6–3,2] ^{2,3,4,5,6,7}	1,2 [1,0–1,2] ^{2,3,4,5,6}
2. Контроль стресс	Me [Q ₁ -Q ₃]	33,6 [27,2–35,6] ^{1,4,6,7}	11,9 [10,5–13,2] ^{1,3,6,7}	6,0 [5,3–6,6] ^{1,3,5,7}	11,4 [10,1–12,7] ^{1,3,4,5,7}	1,8 [1,6–2,0] ^{1,4,5,6,7}
3. Контроль миелома	Me [Q ₁ -Q ₃]	28,1 [26,6–30,1] ^{1,4,6,7}	13,2 [12,5–16,7] ^{1,2,4,6}	8,2 [6,9–9,1] ^{1,2,4,6,7}	8,5 [7,1–9,2] ^{1,2,4,6,7}	1,9 [1,8–2,2] ^{1,4,6,7}
4. Контроль миелома + стресс	Me [Q ₁ -Q ₃]	18,4 [15,4–19,9] ^{1,2,3,5,6,7}	10,7 [10,2–11,3] ^{1,3,5,6,7}	4,5 [3,8–4,7] ^{1,3,5,6,7}	15,3 [13,6–15,6] ^{1,2,3,5,6,7}	5,4 [4,4–5,6] ^{1,2,3,5,6,7}
5. Миелома + стресс + флуоксет	Me [Q ₁ -Q ₃]	30,4 [27,6–32,1] ^{1,4,6,7}	14,1 [13,0–15,2] ^{1,4,6,7}	8,7 [7,6 – 9,9] ^{1,2,4,6}	8,3 [6,9–9,0] ^{1,2,4,6,7}	2,3 [2,2 – 2,5] ^{1,2,4,6,7}
6. Миелома + стресс + MeGl	Me [Q ₁ -Q ₃]	39,8 [39,4–42,6] ^{2,3,4,5}	16,4 [15,4–19,1] ^{2,3,4,5}	11,2 [10,0–11,9] ^{3,4,5}	4,6 [4,0–5,0] ^{1,2,3,4,5}	1,4 [1,2–1,6] ^{1,2,3,4,5,7}
7. Миелома + стресс + MnGl	Me [Q ₁ -Q ₃]	39,3 [35,9–44,5] ^{2,3,4,5}	16,2 [13,8–17,0] ^{2,4,5}	9,9 [8,5–10,6] ^{2,3,4}	4,3 [4,0–4,4] ^{1,2,3,4,5}	1,0 [0,9–1,1] ^{2,3,4,5,6}

¹⁻⁷ значимость различий по сравнению с группами №№ 1–7, p < 0,05 по критерию Манна – Уитни на 22-е сутки после начала эксперимента.

Table 1. Open field test performance in BALB/c mice bearing Sp2/0-Ag14 myeloma under chronic stress conditions following 3d-metal gluconate administration showed significant improvement compared to other groups

Groups of mice (n = 14)	Statistical indicator	Open Field Test Scores (number of acts)				
		Intersected squares	Vertical stand	Peeking beyond the edge of the field	Grooming	Number of defecations
1. Control intact	Me [Q ₁ -Q ₃]	42.1 [36.5–46.7] ^{2,3,4,5}	19.3 [18.0–20.6] ^{2,3,4,5}	12.0 [10.4–13.3] ^{2,3,4,5}	3.1 [2.6–3.2] ^{2,3,4,5,6,7}	1.2 [1.0–1.2] ^{2,3,4,5,6}
2. Control stress	Me [Q ₁ -Q ₃]	33.6 [27.2–35.6] ^{1,4,6,7}	11.9 [10.5–13.2] ^{1,3,6,7}	6.0 [5.3–6.6] ^{1,3,5,7}	11.4 [10.1–12.7] ^{1,3,4,5,7}	1.8 [1.6–2.0] ^{1,4,5,6,7}
3. Control myeloma	Me [Q ₁ -Q ₃]	28.1 [26.6–30.1] ^{1,4,6,7}	13.2 [12.5–16.7] ^{1,2,4,6}	8.2 [6.9–9.1] ^{1,2,4,6,7}	8.5 [7.1–9.2] ^{1,2,4,6,7}	1.9 [1.8–2.2] ^{1,4,6,7}
4. Control myeloma + stress	Me [Q ₁ -Q ₃]	18.4 [15.4–19.9] ^{1,2,3,5,6,7}	10.7 [10.2–11.3] ^{1,3,5,6,7}	4.5 [3.8–4.7] ^{1,3,5,6,7}	15.3 [13.6–15.6] ^{1,2,3,5,6,7}	5.4 [4.4–5.6] ^{1,2,3,5,6,7}
5. Myeloma + stress + fluoxetine	Me [Q ₁ -Q ₃]	30.4 [27.6–32.1] ^{1,4,6,7}	14.1 [13.0–15.2] ^{1,4,6,7}	8.7 [7.6–9.9] ^{1,2,4,6}	8.3 [6.9–9.0] ^{1,2,4,6,7}	2.3 [2.2–2.5] ^{1,2,4,6,7}
6. Myeloma+ stress+ MeGl	Me [Q ₁ -Q ₃]	39.8 [39.4–42.6] ^{2,3,4,5}	16.4 [15.4–19.1] ^{2,3,4,5}	11.2 [10.0–11.9] ^{3,4,5}	4.6 [4.0–5.0] ^{1,2,3,4,5}	1.4 [1.2–1.6] ^{1,2,3,4,5,7}
7. Myeloma+ stress+ MnGl	Me [Q ₁ -Q ₃]	39.3 [35.9–44.5] ^{2,3,4,5}	16.2 [13.8–17.0] ^{2,4,5}	9.9 [8.5–10.6] ^{2,3,4}	4.3 [4.0–4.4] ^{1,2,3,4,5}	1.0 [0.9–1.1] ^{2,3,4,5,6}

¹⁻⁷ All intergroup comparisons (Groups 1-7) demonstrated statistically significant differences (Mann-Whitney U test, p<0.05) at day 22 post-treatment.

Таблица 2. Показатели опухолевого роста и выживаемости мышей BALB/c с экспериментальной миеломой Sp2/0 Ag 14 на фоне хронического стресса после введения препаратов относительно контрольной группы «миелома+стресс»

Показатели опухолевой регрессии	Статистич. показатель	Группы мышей				
		№3 Контроль миелома	№4 Контроль миелома+ стресс	№5 Миелома+ стресс+ флуоксет.	№6 Миелома+ стресс+ MeGl	№7 Миелома+ стресс+ MnGl
Масса тела исходная, г	M ± m	26,4 ± 1,7	26,3 ± 1,5	26,7 ± 2,0	26,5 ± 1,8	26,6 ± 1,9
Прирост массы тела (ПМТ), г	Me [Q ₁ -Q ₃]	17,2 [16,4-18,3] ^{4,6,7}	20,9 [19,2-21,5] ^{3,5,6,7}	16,5 [15,2-17,3] ^{4,6,7}	9,8 [8,7-10,6] ^{3,4,5}	8,4 [7,2-9,1] ^{3,4,5}
Торможение прироста массы тела (ТПМ), %		17,7	0	21,1	53,1	59,8
Объем асцита (ОА), мл	Me [Q ₁ -Q ₃]	7,1 [6,3-7,8] ^{4,6,7}	9,3 [8,4-10,1] ^{3,5,6,7}	6,8 [6,0-7,5] ^{4,6,7}	3,9 [3,2-4,6] ^{3,4,5}	3,3 [2,7-3,8] ^{3,4,5}
Торможение развития асцита (ТРА), %		23,7	0	26,9	58,1	64,5
Средняя продолжительность жизни (СПЖ), сут.		26,4 [23-30]	22,8 [22-25]	28,1 [24-33]	63,8 [44-90]	67,9 [45-90]
Увеличение продолжительности жизни (УПЖ),%		15,8	0	23,2	179,8	197,8

¹⁻⁷ значимость различий, по сравнению с группами №№ 1-7, p < 0,05 по критерию Манна – Уитни через 3 недели (ТПМ, ТРА) и 3 месяца (УПЖ).

Table 2. Tumor progression and survival outcomes in BALB/c mice with Sp2/0-Ag14 myeloma under chronic stress: Treatment effects versus control group “myeloma + stress”

Tumor regression indicators	Statistical indicator	Groups of mice				
		No 3 Control myeloma	No 4 Control myeloma+ stress	No 5 Myeloma+ stress+ fluoxetine	No 6 Myeloma+ stress+ MeGl	No 7 Myeloma+ stress+ MnGl
Body weight initial, g	M ± m	26.4 ± 1.7	26.3 ± 1.5	26.7 ± 2.0	26.5 ± 1.8	26.6 ± 1.9
Body weight gain (BWG), g	Me [Q ₁ -Q ₃]	17.2 [16.4-18.3] ^{4,6,7}	20.9 [19.2-21.5] ^{3,5,6,7}	16.5 [15.2-17.3] ^{4,6,7}	9.8 [8.7-10.6] ^{3,4,5}	8.4 [7.2-9.1] ^{3,4,5}
Body weight gain inhibition (BWGI),%		17.7	0	21.1	53.1	59.8
Ascites volume (AV), ml	Me [Q ₁ -Q ₃]	7.1 [6.3-7.8] ^{4,6,7}	9.3 [8.4-10.1] ^{3,5,6,7}	6.8 [6.0-7.5] ^{4,6,7}	3.9 [3.2-4.6] ^{3,4,5}	3.3 [2.7-3.8] ^{3,4,5}
Ascites development inhibition (ADI), %		23.7	0	26.9	58.1	64.5
Average life expectancy (ALE), days		26.4 [23-30]	22.8 [22-25]	28.1 [24-33]	63.8 [44-90]	67.9 [45-90]
Life expectancy increase (LEI), %		15.8	0	23.2	179.8	197.8

¹⁻⁷ significance of differences compared to groups No. 1-7, p < 0,05 according to the Mann-Whitney criterion after 3 weeks (BWGI, ADI) and 3 months (LEI).

При стрессовом расстройстве у мышей с миеломой наблюдались более глубокие отклонения поведенческих реакций от нормы, что позволило использовать данную модель для лучшей оценки противоопухолевого действия вводимых препаратов. В качестве препарата сравнения, как и в предыдущих исследованиях, нами был выбран антидепрессант флуоксетин (5-я группа). Из данных литературы известно, что антидепрессанты используются в терапии рака в комбинации с противоопухолевыми препаратами [22]. Противоопухолевый эффект флуоксетина на рост рака легких, вызванный хроническим стрессом показан в публикациях [23].

После курса введения MeGl и MnGl значения показателей опухолевой регрессии в обеих группах значительно превышали таковые в группах 3, 4 и 5. При этом показатели эмоциональности и двигательной активности в 7-й группе достигали уровня интактных животных, лишь незначительно превосходя по ним результаты терапии в 6-й группе. Кроме того, оба препарата продемонстрировали значительно больший, не только противоопухолевый, но и антистрессорный эффект, по сравнению с препаратом сравнения флуоксетином.

Таким образом, ежедневное введение в течение трех недель мышам BALB/c с миеломой на

фоне хронического стресса глюконата марганца тормозит развитие опухолевого процесса и оказывает корректирующее влияние на их поведенческие реакции, что может свидетельствовать о том, что механизм его противоопухолевого действия связан со стабилизирующим влиянием на нейроиммунную систему. Учитывая тот факт, что полученные результаты для композиционного состава незначительно отличаются от результатов для глюконата марганца, можно сделать осторожное предположение о том, что антистрессовое действие в 6-й группе обусловлено присутствием в композиции именно глюконата марганца.

Антистрессовые свойства являются важным, но, очевидно, не единственным фактором противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов, т. к. препарат с антистрессовыми свойствами, в нашем исследовании это флуоксетин, проявил лишь слабое тормозящее действие. Как известно [24], а также ранее показано нашими исследованиями [14, 15], механизмы противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов связаны и с их иммуномодулирующими и проапоптотическими свойствами.

Заключение

У мышей с экспериментальной миеломой при стрессорной нагрузке показатели опухолевой прогрессии наиболее выражены.

Введение композиции глюконатов 3d-металлов и глюконата марганца мышам BALB/c с экспериментальной миеломой на фоне хронического стресса, наряду с корректирующим влиянием на поведенческие реакции, оказывает тормозящее действие на рост опухоли.

Антистрессовые свойства глюконатов 3d-металлов, оказывая стабилизирующее действие на нейроиммунную систему, очевидно, обуславливают один из механизмов их противоопухолевого действия.

Приведенные в работе данные, как литературные, так и экспериментальные, позволяют сделать вывод о необходимости более глубокого изучения механизмов противоопухолевого действия глюконатов 3d-металлов с целью включения в курс терапии на ранней стадии онкологических заболеваний в рамках комплексного междисциплинарного подхода, включающего психофармакологическое лечение.

Благодарность

Синтез и физико-химическое исследование глюконатов 3d-металлов выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского

федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Acknowledgement

The synthesis and physico-chemical characterization of 3d-metal gluconates were conducted using the facilities of the Center for Collective Use «Chemistry» (Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center, RAS) and the Regional Center for Collective Use «Agidel» (Ufa Federal Research Center, RAS).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования № 123011300044-5.

Funding

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education No 123011300044-5.

Соблюдение правил биоэтики

Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдались в соответствии с требованиями документа «Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. СЕД 123». Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (Заключение Экспертного совета по биомедицинской этике от 24.10.2024).

Compliance with the rules of bioethics

All procedures involving laboratory animals were conducted in strict accordance with the ethical principles outlined in the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). The study protocol was reviewed and approved by the Biomedical Ethics Committee of Bashkir State Medical University (Expert Council Conclusion No. [if applicable], dated 24.10.2024).

Участие авторов

Князева О.А. — разработка дизайна исследования, анализ данных и их интерпретация, написание текста статьи; Киреева Е.А. — участие в постановке эксперимента, выполнение статистической обработки результатов; Уразаева А.И., Уразаева С.И. — участие в постановке эксперимента и сборе материала, перевод статьи; Конкина И.Г. — синтез глюконатов 3d-металлов, участие в обсуждении результатов исследования, написании и редактировании статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Knyazeva O.A. conceptualized the study, analyzed and interpreted the data, and wrote the original draft; Kireeva E.A. participated in experimental design, performed statistical analysis, and contributed to the statistical processing of the results; Urazaeva A.I. and Urazaeva S.I. assisted in experimental setup, collected samples, and translated the manuscript into English;

Konkina I.G. synthesized 3d-metal gluconates, contributed to results discussion, and drafted and edited the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work and final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Moore J.X., Andrzejak S.E., Bevel M.S., et al. Exploring racial disparities on the association between allostatic load and cancer mortality: A retrospective cohort analysis of NHANES, 1988 through 2019. *SSM Popul. Health.* 2022; 19(1): 101185.-DOI: 10.1016/j.ssmph.2022.101185.
- Sakthivel S., Sundareswaran L., Wankupar W., et al. Stress effect on humoral and cell mediated immune response: Indispensable part of corticosterone and cytokine in neutrophil function. *Trials in Vaccinology.* 2016; 5: 61-70.-DOI: 10.1016/j.trivac.2016.04.0020.
- Котелкина А.А., Кострова О.Ю., Меркулова Л.М., et al. Клеточный состав тимуса крыс при сочетанном воздействии канцерогена и стресса. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2019; 8(2): 47-54.-DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-2-47-54. [Kotelkina A.A., Kostrova O.Yu., Merkulova L.M., et al. Cellular composition of rat thymus under combined effects of carcinogen and stress. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2019; 8(2): 47-54.-DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-2-47-54 (In Rus)].
- Seiler A., Fagundes C.P., Christian L.M. The impact of everyday stressors on the immune system and health. In: Choukèr, A. (eds) *Stress challenges and immunity in space.* Springer, Cham. 2020; 71-92.-DOI: 10.1007/978-3-030-16996-1_6.
- Князева О.А., Уразаева А.И. Противоопухолевое действие аэрофитотерапии: экспериментальное исследование. М.: Издательский дом Академии Естествознания. 2020: 104.-DOI: 10.17513/np.403. [Knyazeva O.A., Urazaeva A.I. 3d-metalgluconates: effect on oxidative and immunohomeostasis, use in immunodeficiency therapy. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2020: 104.-DOI: 10.17513/np.403 (In Rus)].
- Godoy L.D., Rossignoli M.T., Delfino-Pereira P., et al. A Comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. *Front. Behav. Neurosci.* 2018; 12: 127.-DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00127.
- Petrinović S.V., Milošević M.S., Marković D., Momčilović S. Interplay between stress and cancer - A focus on inflammation. *Front Physiol.* 2023; 20(14): 1119095.-DOI: 10.3389/fphys.2023.1119095.
- Князева О.А., Уразаева С.И., Конкина И.Г. Глюконаты 3d-металлов: влияние на окислительный иммунный гомеостаз, использование в терапии иммунодефицита. Москва: Издательский дом Академии Естествознания. 2021: 122.-DOI: 10.17513/np.448. [Knyazeva O.A., Urazaeva S.I., Konkina I.G. 3d-metalgluconates: effect on oxidative and immunohomeostasis, use in immunodeficiency therapy. Moscow: Publishing House of the Academy of Natural Sciences. 2021; 122.-DOI: 10.17513/np.448. (In Rus)].
- Dai S., Mo Y., Wang Y., et al. Chronic stress promotes cancer development. *Front. Oncol.* 2020; 10: 1492.-DOI: 10.3389/fonc.2020.01492.
- Le C., Nowell C., Kim-Fuchs C., et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun.* 2016; 7: 10634.-DOI: 10.1038/ncomms10634.
- Chan C., Ng C., Taib N., et al. Course and predictors of post-traumatic stress disorder in a cohort of psychologically distressed patients with cancer: a 4-year follow-up study. *Cancer.* 2018; 124(2): 406-416.-DOI: 10.1002/cncr.30980.
- Матреницкий В.Л. Психотравма диагноза, дистресс и депрессия у пациентов как факторы прогрессии онкозаболевания, способы их профилактики и терапии. *Клінічна онкологія.* 2020; 1(37): 1-9. [Matrenitsky V.L. Psychotrauma of diagnosis, distress and depression in patients as factors of cancer progression, methods of their prevention and therapy. *Clinical Oncology.* 2020; 1(37): 1-9 (In Rus)].
- Lawrence D.A., McCabe Jr M.J. Immunomodulation by metals. *Int Immunopharmacol.* 2002; 2(2-3): 293-302.-DOI: 10.1016/s1567-5769(01)00180-1.
- Князева О.А., Киреева Е.А., Мусина Л.Р., et al. Влияние глюконатов марганца, меди и цинка на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови мышей BALB/c с индуцированной миеломой Sp 2/0 Ag 14. *Современные проблемы науки и образования.* 2022; 4: 117.-DOI: 10.17513/spno.31952. [Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Musina L.R., et al. The effect of manganese, copper and zinc gluconates on the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils of BALB/c mice with induced myeloma Sp 2/0 Ag 14. *Modern Problems of Science and Education.* 2022; 4: 117.-DOI: 10.17513/spno.31952 (In Rus)].
- Князева О.А., Киреева Е.А., Уразаева А.И., Конкина И.Г. Противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c. *Вопросы онкологии.* 2024; 70(1): 62-68.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68. [Knyazeva O.A., Kireeva E.A., Urazaeva A.I., Konkina I.G. Antitumor effect of manganese, copper and zinc gluconates on the Sp2/0 Ag14 myeloma model in BALB/c mice. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2024; 70(1): 62-68.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68 (In Rus)].
- Hernroth B., Holm I., Gondikas A., Tassidis H. Manganese inhibits viability of prostate cancer cells. *Anticancer Res J.* 2018; 38(1): 137-145.-DOI: 10.21873/anticancer.12201.
- Нотова С.В., Казакова Т.В., Маршинская О.В. Изучение химических форм меди и марганца в живом организме. *Животноводство и кормопроизводство.* 2020; 103(1): 47-64.-DOI: 10.33284/2658-3135-103-1-47. [Notova S.V., Kazakova T.V., Marshinskaya O.V. The study of the chemical forms of copper and manganese in a living organism. *Animal Husbandry and Feed Production.* 2020; 103(1): 47-64.-DOI: 10.33284/2658-3135-103-1-47 (In Rus)].
- Конкина И.Г., Иванов С.П., Князева О.А., et al. Физико-химические свойства и фармакологическая активность глюконатов Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) и Zn(II). *Химико-фармацевтический журнал.* 2002; 1: 18-25.-DOI: 10.30906/0023-1134-2002-36-1-18-21. [Konkina I.G., Ivanov S.P., Knyazeva O.A., et al. Physico-chemical properties and pharmacological activity of gluconates Mn(II), Fe(II), Co(II), Cu(II) and Zn(II)]. *Pharmaceutical Chemistry Journal = Himiko-Farmaceuticheskij Zhurnal.* 2002; 1: 18-25.-DOI: 10.30906/0023-1134-2002-36-1-18-21 (In Rus)].
- Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Манухина Е.Б., et al. Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2017; 103(7): 808-818.-DOI: 10.1134/S0869813919070045. [Kondashevskaya M.V., Tseilikman V.E., Manukhina E.B. et al. Violation of the morphofunctional

- state of the adrenal glands in experimental post-traumatic stress disorder in rats: correlation with behavioral markers. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2017; 103(7): 808-818.-DOI: 10.1134/S0869813919070045 (In Rus)].
20. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К., et al. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ. Под ред. Р.У. Хабриева. Москва: Медицина. 2005: 637-651. [Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K., et al. Methodological guidelines for the study of the antitumor activity of pharmacological substances. Ed. by R.U. Khabriev. Moscow: Medicine. 2005: 637-651 (In Rus)].
 21. Petrinović S.V, Milošević M.S, Marković D., Momčilović S. Interplay between stress and cancer - A focus on inflammation. *Front Physiol*. 2023; 14: 1119095.-DOI: 10.3389/fphys.2023.1119095.
 22. Zheng Yu., Chang X., Huang Yu., He D. The application of antidepressant drugs in cancer treatment. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023; 157(1): 113985.-DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113985.
 23. Yang Z., Li Z., Guo Z., Ren Yu., et al. Antitumor effect of fluoxetine on chronic stress-promoted lung cancer growth via suppressing kynurenine pathway and enhancing cellular immunity. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 685898.-DOI: 10.3389/fphar.2021.685898.
 24. Yuan K., Zhang C., Pan X., et al. Immunomodulatory metal-based biomaterials for cancer immunotherapy. *Journal of Controlled Release*. 2024; 375: 249-268.-DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.09.008.

Поступила в редакцию / Received / 07.12.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 07.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Ольга Александровна Князева / Olga A. Knyazeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-4784>; eLibrary SPIN: 3828-3978; Researcher ID (WOS): G-3457-2017; Author ID (Scopus): 7006637251.

Елена Альфредовна Киреева / Elena A. Kireeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6289-4722>; eLibrary SPIN: 6289-4722; Author ID (Scopus): 57773344700.

Альбина Ильясовна Уразаева / Albina I. Urazaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3876-453X>; eLibrary SPIN: 6486-2187.

Сабина Ильясовна Уразаева / Sabina I. Urazaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6417-8671>; eLibrary SPIN: 9239-6795; Author ID (Scopus): 57773169000.

Ирина Григорьевна Конкина / Irina G. Konkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4159-5867>; eLibrary SPIN: 8191-0337; Researcher ID (WOS): J-3927-2016; Author ID (Scopus): 6602467544.

