

**Досымбекова Р.С.<sup>1</sup>, Тунгушбаева З.Б.<sup>1</sup>, Шарипов К.О.<sup>2</sup>,  
Таскаева Ю.С.<sup>3</sup>, Соловьева А.О.<sup>3</sup>, Бгатова Н.П.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті,  
Қазақстан, Алматы қ., e-mail: dos.raushan@mail.ru

<sup>2</sup>«Ұлттық медицина университеті» Акционерлік Қоғамы, Қазақстан, Алматы қ.

<sup>3</sup>Клиникалық және эксперименттік лимфология ғылыми-зерттеу институты –  
Ресей ғылым академиясының Сібір бөлімшесінің цитология және генетика институтының  
Федералдық зерттеу орталығы, Ресей, Новосібір қ.

## **ГЕПАТОКАРЦИНОМА-29 ЖАСУШАЛАРЫНДАҒЫ ГЕТЕРОГЕНДІЛІК ЖӘНЕ БАЗАЛЬДЫ АУТОФАГИЯ**

Зерттеу тақырыбымыз қазіргі заманғы эксперименттік онкологияның өзекті бағыты – қатерлі ісік жасушасының тіршілігін сақтап қалудағы және жойылудағы аутофагияның рөлін зерттеу мәселесі болып табылады. Бұл жұмыстың мақсаты гепатокарцинома-29 популяциясының жасушалық гетерогендігін және ісік жасушаларының тіршілігін сақтап қалу тәсілі ретінде аутофагияның дамуын зерттеу болды. Жұмыстың ғылыми маңыздылығы ісік жасушаларының тіршілігін сақтап қалу тәсілі болып табылатын гепатокарцинома жасушаларының белгілі бір типтерінде базальды аутофагияның дамуы туралы бұрын белгісіз фактілерді анықтау болып табылады. Осы зерттеудің жаңалығы ісік жасушалары популяциясының өмір сүруіне және аутофагия үрдісінің құрылымдық ерекшеліктері мен белсенділігі туралы мәліметтер алуға ықпал ететін, аутофагия үрдісі дамиды гепатокарцинома жасушаларының типтерін анықтау болып табылады. Жұмыстың практикалық маңыздылығы – гепатокарциномаға таргеттік терапияны қолдануға болатын әдісті дайындау үшін, алынған мәліметтерге талдау жасай отырып, түрлі жасушалық сигналдардың бір мезгілде іске қосылуына мүмкіндік беретін цитостатиктер және аутофагия индукторларымен үйлесімді әсер көрсету арқылы апоптозды және аутофагиялық жасушалық жойылуды ынталандыру.

Зерттеу жұмысы барысында гепатокарцинома-29 (Г-29) жасушаларын көбейтіп, мәліметтер алу үшін жарық және электрондық микроскопия әдістері қолданылды. Алынған мәліметтерді талдау барысында Г-29 жасушалар популяциясына гетерогенділік тән екені анықталды. Гетерогенділік, жасушалардың мөлшері және ядро мен цитоплазманың көлемдік үлесін салыстыру арқылы анықталды. Жасушалардың көлемі мен ядролық-цитоплазмалық арақатынасы туралы алынған мәліметтер бойынша жасушалар бес типке бөлінді, яғни дифференциацияланудың бес сатысына сәйкес келді. Аутофагиялық құрылымдар дифференциацияланудың IV және V сатысындағы жасушаларда анықталды, олар: аутофагосомалар, аутолизосомалар және лизосомалар. Алынған мәліметтер жасушалық биологияға, цитология мен гистологияға, сондай-ақ онкологияға елеулі үлес қоса алады.

**Түйін сөздер:** гепатокарцинома-29, гетерогенділік, жасушалардың жіктелу сатысы, аутофагия.

Dossymbekova R.S.<sup>1</sup>, Tungushbaeva Z.B.<sup>1</sup>, Sharipov K.O.<sup>2</sup>,  
Taskaeva Y.S.<sup>3</sup>, Solovieva A.O.<sup>3</sup>, Bgatova N.P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazakh national pedagogical University named after Abai, Kazakhstan, Almaty, e-mail: dos.raushan@mail.ru

<sup>2</sup>JSC "National medical University", Kazakhstan, Almaty

<sup>3</sup>Research Institute of clinical and experimental lymphology-branch of the Federal research center Institute of Cytology and genetics of the Siberian branch of the Russian Academy of Sciences, Russia, Novosibirsk

### Heterogeneity and basal autophagy in the cells of hepatocarcinoma-29

The topic of research is the current direction of modern experimental oncology – the problem of studying the role of autophagy in the survival and death of a cancer cell. The purpose of this work was to study the cell heterogeneity of the hepatocarcinoma-29 population and the development of autophagy as a way of surviving tumor cells. The scientific significance of the work lies in obtaining previously unknown facts about the development of basal autophagy in certain types of hepatocarcinoma cells, which is a way of surviving tumor cells. The novelty of this study is to identify the types of hepatocarcinoma cells in which the process of autophagy develops, contributing to the survival of the tumor cell population and obtaining data on the structural features and activity of the autophagy process. The practical significance of the work lies in the possibility of using the obtained data for the development of targeted therapy of hepatocarcinoma through the combined use of inducers of autophagy and cytostatics, which will simultaneously use different cellular signaling pathways to stimulate apoptosis and autophagic cell death. The work was performed on the culture of hepatocarcinoma -29 cells using light and electron microscopy. The heterogeneity of the population of cells was revealed, which is determined by the size of the cells and the volume fraction of the nucleus and cytoplasm. In terms of cell volume and nuclear-cytoplasmic ratio, five types of cells are distinguished, corresponding to five stages of differentiation. In the IV and V cells of the differentiation stages, autophagic structures were revealed: autophagosomes, autolysosomes, and lysosomes. The findings make a significant contribution to cell biology, cytology and histology, as well as oncology.

**Key words:** hepatocarcinoma-29, heterogeneity, stages of cell differentiation, autophagy.

Досымбекова Р.С.<sup>1</sup>, Тунгушбаева З.Б.<sup>1</sup>, Шарипов К.О.<sup>2</sup>,  
Таскаева Ю.С.<sup>3</sup>, Соловьева А.О.<sup>3</sup>, Бгатова Н.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казахский национальный педагогический университет имени Абая,  
Казахстан, г. Алматы, e-mail: dos.raushan@mail.ru

<sup>2</sup>АО «Национальный медицинский университет», Казахстан, г. Алматы

<sup>3</sup>Научно-исследовательского институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Россия, г. Новосибирск

### Гетерогенность и базальная аутофагия в клетках гепатокарциномы-29

Тема исследования представляет собой актуальное направление современной экспериментальной онкологии – проблему исследования роли аутофагии в выживании и гибели раковой клетки. Целью данной работы было изучение клеточной гетерогенности популяции гепатокарциномы-29 (Г-29) и развития аутофагии как способа выживания опухолевых клеток. Научная значимость работы заключается в получении ранее неизвестных фактов о развитии базальной аутофагии в определенных типах клеток гепатокарциномы, которая является способом выживания опухолевых клеток. Новизной данного исследования является выявление типов клеток гепатокарциномы, в которых развивается процесс аутофагии, способствующий выживанию популяции опухолевых клеток и получению данных о структурных особенностях и активности процесса аутофагии. Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных данных для разработки таргетной терапии гепатокарциномы путем комбинированного применения индукторов аутофагии и цитостатиков, что позволит одновременно задействовать различные клеточные сигнальные пути для стимуляции апоптоза и аутофагической клеточной гибели. Работа выполнена на культуре клеток гепатокарциномы -29 с использованием методов световой и электронной микроскопии. Выявлена гетерогенность популяции клеток Г-29, которая определяется размерами клеток и объемной долей ядра и цитоплазмы. По объему клеток и ядерно-цитоплазматическому соотношению выделено пять типов клеток, соответствующих пяти стадиям дифференцировки. В клетках IV и V стадий дифференцировки выявлены аутофагические структуры: аутофагосомы, аутолизосомы и лизосомы. Полученные данные вносят значительный вклад в клеточную биологию, цитологию и гистологию, а также онкологию.

**Ключевые слова:** гепатокарцинома-29, гетерогенность, стадии дифференцировки клеток, аутофагия.

## Қысқартулар

Г-29- гепатокарцинома-29.

## Кіріспе

Замануи биология және медицина саласындағы қазіргі кездегі өзекті мәселелердің бірі қатерлі ісік жасушаларының жойылуын туындататын индукциялау әдісін іздестіру мәселе болып отыр. Қатерлі ісік жасушаларының тіршілік циклына бағыттап әсер көрсетуді күрделендіретін ісік жасушалары популяциясындағы гетерогенділік. Жасушаның гетерогенділігін сипаттайтын келесі белгілер: бағаналы қатерлі ісік жасушаларының болуы және жасушалық цикл мен жасушаларда әртүрлі жасушалық жіктелу сатысының жүріп жатуы [1].

Қатерлі ісік жасушалары ішіндегі адамда кездесетін гепатокарцинома, ең бір агрессивті ісіктер қатарына жатады. Басқа қатерлі ісіктер сияқты [2] гепатокарцинома популяциясындағы жасушалар жоғары дәрежедегі гетерогенділікпен сипатталады [3].

Гепатокарциноманың даму себебі жасуша бағдарламасындағы оның жойылуы туралы мәліметінің бұзылуымен өзара байланысты деп саналады [4]. Жасушаның бағдарлама бойынша жойылуының негізгі типтерін дамудың құрамындағы сипаттама бойынша біріктіріп, бірнеше нұсқаларға бөлуге болады: апоптоз, аутофагиялық жойылу және бағдарламалы некроз [5]. Гепатокарцинома жасушаларында некроз, апоптоз және аутофагия дами алады деп есептейді [6]. Некроз жергілікті және жүйелі қабыну процесін жиі ынталандырады. Апоптоз және аутофагия қабыну процесін тудырмайды, сондықтан оларды ісікті емдеуге арналған терапиялық нысаналар ретінде қарастырады [7]. Соңғы уақытта аутофагия үрдісі зерттеушілердің қызығушылығын туындатуда. Аутофагия-жасушаішілік компоненттердің құлдырауы, бұзылуының және жасушадағы синтетикалық үрдістер үшін кейіннен пайдаланудың жасушаішілік механизмі [8]. Бір жағынан, аутофагия ісік жасушаларының өмір сүруіне ықпал етуі мүмкін, ал екінші жағынан ісік жасушаларының аутофагиялық жойылуын туындатуы мүмкін [9]. Алайда қазіргі уақытқа дейін гепатокарцинома жасушаларында базальды аутофагияның болуы туралы дәлелді деректер жоқ.

Бұдан бұрын, морфологиялық белгілердің негізінде гепатокарцинома жасушалары жіктелудің сатыларына сәйкес, 5 түрге бөлінді [10].

1-3 типті жасушалар белсенді көбеюге қабілетті жасушалар болып табылса, ал 4-5 сатыдағы жасушалар жетілген дифференциацияланған жасушалар болып табылады.

Бұл жұмыста гепатокарциноманың гетерогенді популяциясындағы жасушалардың қатерлі ісігі мен өміршеңдігі жасушалардың белгілі бір түрлерінде аутофагияның базальды деңгейімен қолдайтыны туралы гипотеза ұсынылады.

Осы зерттеудің жаңалығы ісік жасушалары популяциясының тіршілігіне және аутофагия процесінің құрылымдық ерекшеліктері мен белсенділігі туралы мәліметтер алуға ықпал ететін, аутофагия үдерісі дамиды гепатокарцинома жасушаларының типтерін анықтау болып табылады. Қойылған міндеттерді шешу үшін нақты морфологиялық белгілердің негізінде ісік жасушаларын жіктелу сатысына сәйкес келетін типтерге бөлу жүргізіледі және олардың мөлшері анықталады. Электрондық микроскопияның көмегімен гепатокарцинома жасушаларының әртүрлі типтерін ультрақұрылымдық ұйымдас-тырылуы зерттелетін болады, аутофагиялық құрылымдардың пайда болуының әртүрлі кезеңдері анықталып, аутофагия үрдісі дамиды жасушалардың нақты түрлері анықталады.

Бұл зерттеудің өзектілігі мен жаңалығы аутофагия үрдістеріне және ол дамиды жасушалардың түрлері туралы білімді, аутофагия индукторлары мен цитостатиктерді пайдаланып, ісіктің осы түрінің таргеттік терапия әдісін құрастырып, оны қолдану, бұл апоптозды және аутофагиялық жасушалық жойылуды ынталандыру үшін бір мезгілде түрлі жасушалық сигналдық жолдарды іске қосуға мүмкіндік береді.

**Зерттеудің мақсаты:** ісік жасушаларының тіршілігін сақтап қалудағы аутофагияның дамуы мен гепатокарцинома-29 популяциясындағы жасушалардың гетерогенділігін қарастыру.

## Зерттеу материалдары мен әдістері

СБ РФА-ның Цитология және генетика институтының (Новосібір қаласы, Ресей) қызметкерлері гепатокарцинома-29 (ГК-29) жасушаларын өндірі және анықтады [11]. ГК-29 жасушаларын құрамында 10% сиыр ұрығының қан сарысуымен RPMI өсуге ықпалы бар қоректік ортада  $\text{CO}_2$  инкубаторында  $37^\circ\text{C}$  культивация жүргізілді. Егіс концентрациясы 1 мл  $2,0 \times 10^6$  мөлшеріндегі жасушаны құрады. Сәулелі оптикалық және электронды-микроскоптармен зерттеу үшін арнайы Хенкс ортада дайындалған

4% параформальдегид ерітіндісінде ГК-29 жасушаларының белгілі мөлшері фиксацияланды, одан кейін 1 сағат фосфаттық буферде (рН 7,4) 1% OsO<sub>4</sub> ерітіндісінде тағы да фиксация жүргізілді, дегидратацияны этил спиртіннің ұлғаю концентрациясында жүргізіп, эпонмен қапталды (Serva, Германия). Қалыңдығы 1 мкм болатын жартылай жіңішке кесінділері Leica EM UC7 (Германия/Швейцария) ультрамикротомында дайындалды, толуидинді көкпен боялып, сәулелі микроскоп “LEICA DME” (Германия) арқылы зерттелді. Қалыңдығы 70-100 нм болатын ультражіңішке кесінділерді сулы ерітіндіде қаныққан уранилацетат және қорғасын цитратымен контрастылығын келтіріп, электронды микроскоппен JEM 1010 (Жапония) зерттелді.

Морфометриялық талдау Image J (Wayne Rasband, АҚШ) компьютерлік бағдарламаның көмегімен жүргізілді. Жарықты микроскопияның көмегімен ядролар мен цитоплазманың диаметрлерін, ядролар мен цитоплазманың көлемін және Г-29 ісік жасушаларының ядролық-цитоплазмалық арақатынасын анықтады. Электронды микроскопияның көмегімен аутофагиялық құрылымдар анықталды. Аутофагосома термині деп органеллалар бар немесе оларсыз интактілі (бұзылған) цитоплазмадан тұратын жасушаның құрылымы, не селективті аутофагияға (митохондрия, пероксисомалар және т.б.) қатысатын және мұндай жағдайда мақсатты жасушалық компоненттерден тұратын құрылым түсінілді. Аутофагосомалар екі параллель мембраналық қабаттың арасында тар электронды мөлдір саңылауы бар. Аутолизосома терминімен бір шекаралық мембранасы бар және бұзылудың әр түрлі сатыларында гетерогенді электрондытығыз цитоплазмалық материал бар везикулдарды білдіреді. Салыстырмалы гомогенді құрамы бар ұсақ, электрондық тығыз құрылымдар лизосома ретінде анықталды. Аутофагосома, аутолизосома және лизосомалардың көлемдік тығыздықтары есептелді.

Алынған нәтижелерге статистикалық өңдеу STATISTICA v. 6 (StatSoft Inc., АҚШ) пакет бағдарламасын қолдану арқылы есептелді. Айырмашылық мағанасын бағалау және дәлелдеу 95% ( $p < 0,05$ ) деңгейін U-критерий Манна-Уитни көрсеткішін қолдану арқылы анықталды.

### **Зерттеу нәтижелері және оларды талдау**

Жұмыс барысы 3 кезеңге бөлінді. Бірінші кезеңде жарықты микроскопияның көмегімен

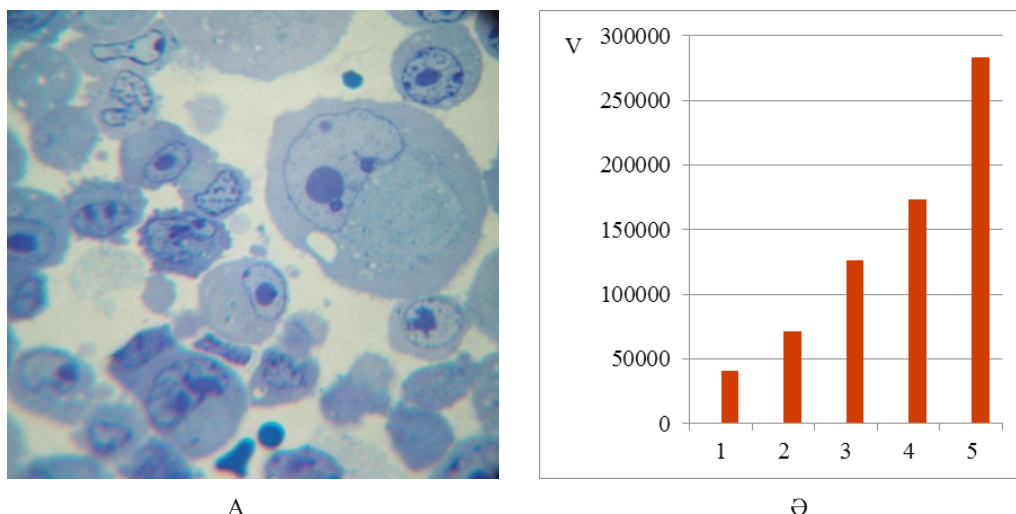
гепатокарцинома-29 гетерогенді популяциясы, бұрын әзірленген морфологиялық белгілерге сәйкес жасушалық типтерге бөлінді. Екінші кезеңде электронды микроскопиясының көмегімен гепатокарцинома жасушаларында аутофагиялық құрылымдар анықталды. Үшінші кезеңде аутофагияның дамуы көбінесе жасушалардың қандай түрлерінде орын алатыны талданды.

Сәулелі оптикалық микроскоппен ГК-29 жасушаларын зерттеу барысында ондағы жасушалармен ядроларының мөлшерлері және цитоплазма құрамы бойынша бір-бірінен ерекшеленетіні анықталды. ГК-29 жасушалары мен олардың ядролары дөңгелек пішінді. Ядроның ішіндегі спиралданған хроматиндер ірі біркелкі емес топталған түрде орналасқан (1А-сурет).

Жасушалардың көлемін өлшеу кезінде берілген параметрлердің өлшемдері бойынша ГК-29 жасушалары 5 типке бөлініп, бір-бірінен ( $p < 0,05$ ) анық ерекшелетіні анықталды. Олардың ішінде ең көп кездескендері көлемі  $41046,6 \pm 5182,60 \text{ мкм}^3$  тең болды, бірінші типтегі ұсақ жасушалар 44% болса. Кездесу жиілігі бойынша екінші типтегі жасушалар 35% болып, екінші орынды иеленді, олардың көлемі  $71049,33 \pm 1435,08 \text{ мкм}^3$  құрады. Үшінші типтегі жасушалардың көлемі  $126027,1 \pm 2638,67 \text{ мкм}^3$  құрап, кездесу жиілігі бойынша 15% болды. Төртінші типтегі жасушалардың кездесу жиілігі 4% және олардың көлемі  $173777,2 \pm 4997,76 \text{ мкм}^3$  тең. Бесінші типтегі алып жасушалардың кездесу жиілігі 2%, ал көлемдері  $283499,7 \pm 38274,66 \text{ мкм}^3$  дейін теңелген (1Ә-сурет).

ГК-29 жасушалары ядролық-цитоплазмалық арақатынасының мөлшері бойынша да бір-бірінен нақты ажыратылып, 5 типке бөлінді ( $p < 0,05$ ). Бірінші типтегі жасушалардың ядролық-цитоплазмалық арақатынасының мөлшері  $0,113 \pm 0,013$  тең болып, кездесу жиілігі 34% құрады. Екінші типтегі жасушалардың ядролық-цитоплазмалық арақатынасының мөлшері  $0,243 \pm 0,007$  тең болса, кездесу жиілігі 41% тең. Үшінші типтегі жасушалардың ядролық-цитоплазмалық арақатынасының мөлшері  $0,43 \pm 0,01$  тең, ал кездесу жиілігі 15%. Төртінші типтегі жасушалардың ядролық-цитоплазмалық арақатынасының мөлшері  $0,609 \pm 0,122$  тең болса, кездесу жиілігі 6% тең.

Бесінші типтегі жасушалардың ядролық-цитоплазмалық арақатынасының мөлшері  $0,947 \pm 0,076$  тең болса, кездесу жиілігі 4% тең болды (2-сурет).



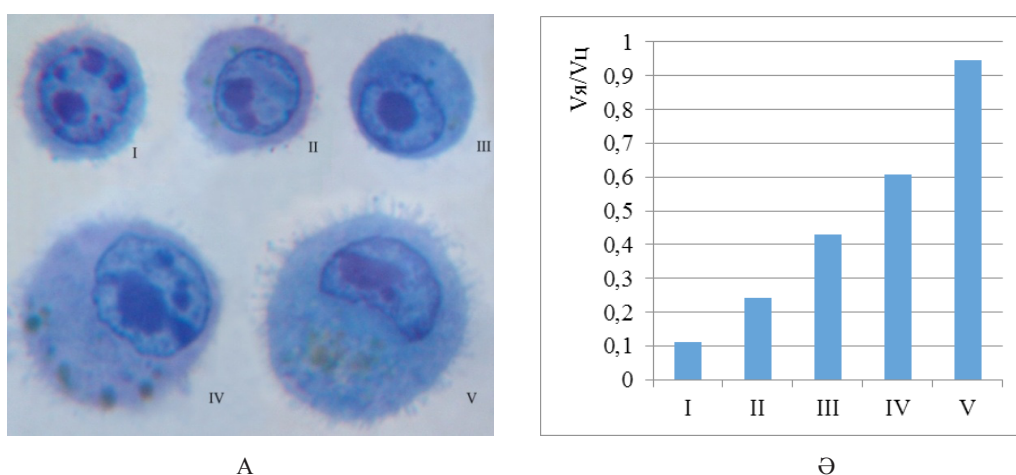
А –ГК-29 жасушаларының әртүрлі мөлшері. Толуидин көгімен боялған. Ұлғайтылған x400.  
 Ә – ГК-29 жасушаларының көлемін мөлшері бойынша бөлу.  
 1-5 – типтегі жасушалар, олардың көлемін мөлшері бойынша негіздеу;  
 V – жасушалардың көлемінің мөлшері, мкм³

**1-сурет** – ГК-29 популяциясының гетерогенділігі

Г-29 жасушаларын ядро-цитоплазмалық мөлшерінің арақатынасы бойынша топтарға бөлгенде, бұрынғы алынған нәтижелер сияқты 5 сатыдағы жасушалардың жіктелуіне сәйкес келеді. Зерттеу барысында Г-29 жасушаларының ішіндегі басымкездесетін бөлігі I-III сатыдағы пролиферация жүріп жатқан диплоидты жасушаларда байқалды, олардың ядро-цитоплазмалық индекстерінің мағанасы жоғары болды.

IV және V сатыдағы жасушалар бөлінуге қабілеттілігі шектелген және жіктелген, ал мөлшері бойынша алып жасушалар көп ядролы полиплоидтар ретіне қарастырылды [10].

Жасушалардың цитоплазмасында жіктелудің бірінші сатысынан бөлінген, окшауланған жеке митохондрия, әлсіз айқын көрінген гранулярлы эндоплазмалық ретикулум мембраналары, бос полисомалық рибосомалар басым болды.

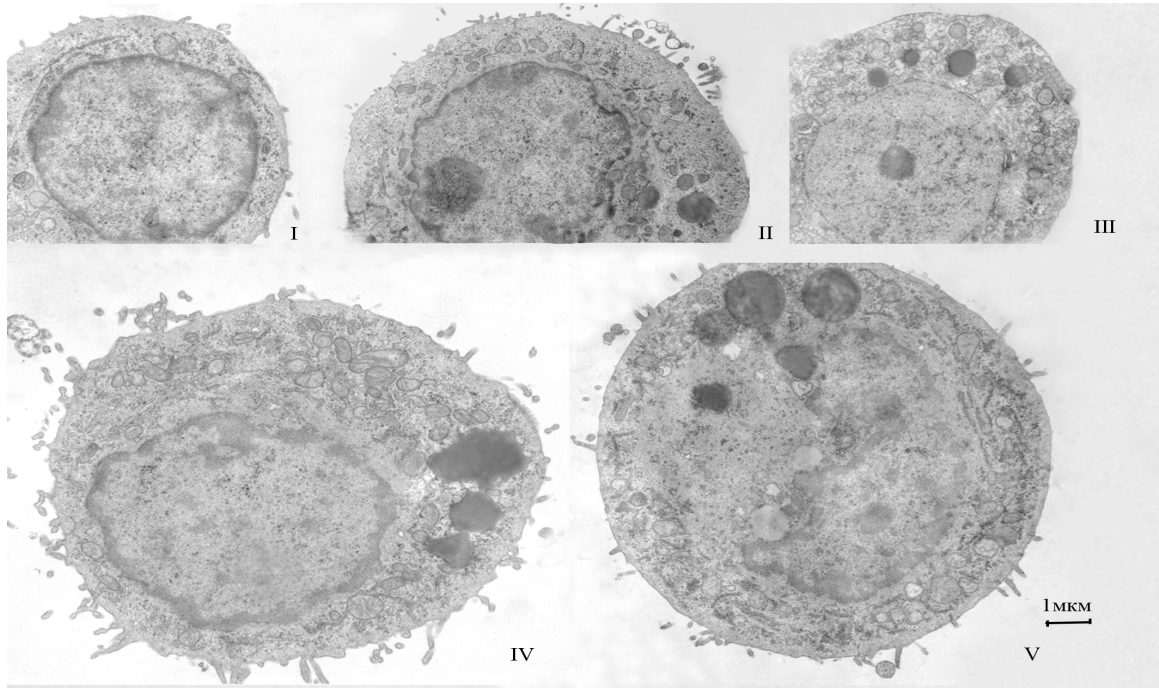


А – I-V – Г-29 жасушаларының морфологиялық типтері  
 Ә – Г-29 жасушаларын типтері бойынша бөлу.  
 Vя/Vц – ядро-цитоплазмалық арақатынасы.

**2-сурет** – Г-29 жасушаларын морфологиялық типі бойынша бөлу

Жіктелудің екінші сатысындағы жасушалардың цитоплазмасында жоғарыда сипатталған органеллалармен қатар, жекелеген липидтік қосылыстар анықталды, бұл ретте түйіршікті эндоплазмалық тор цистерналарының құрамы айтарлықтай өсті. Біз бөлген 3-және 4-сатысындағы жасушаларда цитоплазма үлесінің өсуі, митохондриялардың, гранулярлы эндоплазмалық тор мембраналарының, бекітілген

және еркін полисомалдық кешендердің, лизосома және липидтік қосылыстардың жиналуын атап айтуға болады. Жіктелудің 5-ші сатысына жатқызылған жасушалар цитоплазманың едәуір көлемімен, гранулярлық эндоплазмалық ретикулум және митохондрия мембраналарының аз мөлшерде болуымен, липидтік қосындылардың болуымен және еркін полисомалды кешендердің жоғары санымен ерекшеленді (3-сурет).



**3-сурет** – GK-29 жасушаларын жіктелу сатысына байланысты ультрақұрылымды ұйымдастыру. I, II, III, IV, V – жіктелу сатылары. Ұлғайтылған x4000

Аутофагия, ісік жасушаларының тіршілігін сақтап қалу әдістерінің бірі, жасуша ішілік материалдың қажетіне жаратылатын деградацияны және изоляцияны көрсететін процесс [12]. Біздің зерттеуімізде аутофагия IV және V сатыдағы жіктелген жасушаларда басымырақ байқалды. Олардың цитоплазмасында аутофагосома, аутолизосома және лизосома жасушалары көрініс берді (4-сурет).

Аутофагосомалар екі параллельді мембраналық қабаты бар, олардың арасында жіңішке электронды-мөлдір саңылауы бар және интактілі жасуша ішілік материал бар, дөңгелек құрылым ретінде анықталды.

Аутолизосомалар бір қабатты мембранамен шектелген және құрамында деградацияның (тозудың) әр түрлі сатыларындағы везикулалар

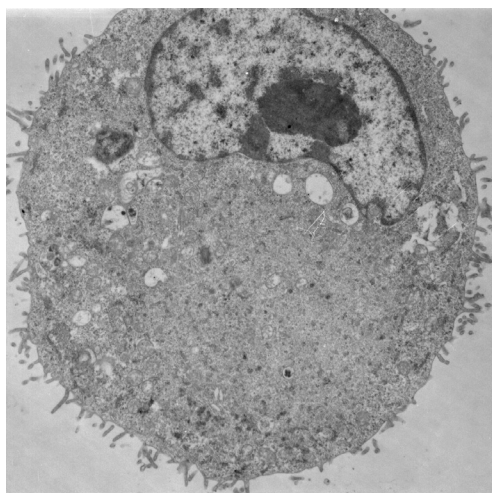
болды. Лизосомалардың құрамы салыстырмалы гомогенді (біртекті) және өлшемдері әртүрлі мен электрондық тығыздығы орташа болды.

GK-29 жасушалар цитоплазмасы көлемінің орта есеппен 0,5% шамасын аутофагиялық құрылым құрады.

Белгілі болғандай, аутофагия ұзақ сақталатын жасушалық ақуыздар мен зақымдалған органеллалардың бұзылуы мен жоюдың эволюциялық консервативті процесі болып табылады [13]. Аутофагияның ісіктің пайда болуына және гомеостаздың сақталуына қарсы әсерлері бар: ол атрофияны туындатып, апоптозды бұғаттау арқылы катерлі ісіктен “қалыпты” жасушаларды қорғай алады, сонымен қатар, химиотерапия сияқты стресс жағдайында әсіресе ісік жасушаларының сақталу жолда-

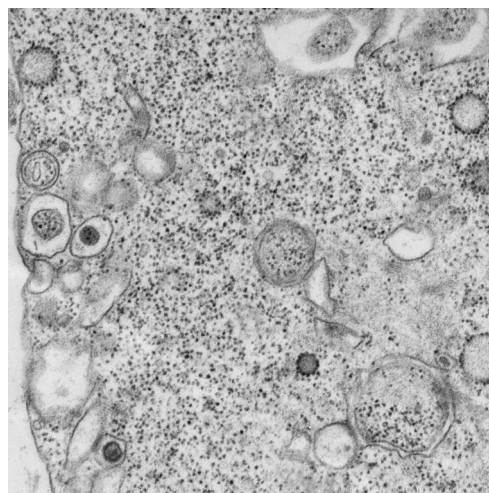
рын қамтамасыз етеді [14]. Аутофагияны іске қосатын белоктардың бірі Beclin-1, басқа Bcl-2 акуыздармен байланысады, ол апоптоздың басталуын шектейді. Апоптоз және аутофагия жүйелері арасындағы байланыстың болуы аутофагосома түзуде маңызды рөл атқаратын Akt 5 акуызының фрагменті жауап беру жүйесін “аутофагиялық”-тан “апоптоздық”-ға ауыстыра алады [15]. Ісік жасушаларының ерекшелігі цитотоксикалық препараттардың әсер етуі кезінде апоптозды болдырмау және аутофагия процесін іске қосуға қабілеті болып табылады [16]. Аутофагия ол тотығу күйзелісі, аштық және ДНҚ зақымдануы-жасушалық күйзелістің түрлі түрлерін женуге көмектесіп, ісік жасушаларының сақталып қалуына ықпал етуі мүмкін [17]. Аутофагия ісік жасушалары үшін сақталып қалу жолы

болғандықтан, аутофагияны бұғаттау обыр терапиясының перспективалық бағыты болып табылады. Ісік жасушасындағы апоптозды немесе аутофагияны анықтайтын реттегіштердің бірі p53 акуызы анықталды. p53 аутофагия процесінің негізгі қатысушыларының бірі LC3 акуыз синтезін реттейтіні анықталды [18]. Белгілі болғандай p53 акуызының синтезінің төмен болуы энуклеирондық жасушаларда аутофагияны тудырады, сондықтан бұл p53 цитоплазмалық белок аутофагияны реттей алатынын көрсетеді. Сонымен қатар p53 акуызы аутофагияны бақылауда екі есе маңызды рөл атқарады. Бір жағынан, ядролық p53 аутофагияны транскрипциялық әсерлер арқылы ынталандыра алады, ал екінші жағынан цитоплазмалық p53 аутофагияның негізгі репрессоры ретінде әрекет ете алады [19].



А

А – жасушаның V сатысында жіктелуі. Цитоплазмада аутолизосома мен лизосоманың болуы (бағыттамалар). Ұлғайтылған x 6000.



Ә

Ә – G-29 жасуша цитоплазмасында аутофагосомдар. Ұлғайтылған x 20000.

#### 4-сурет – ГК-29 жасушасының аутофагиясы

Аутофагия процесінде жасушаның акуыздарының көп бөлігінің тез элиминациясы орын алады, бірақ бір мезгілде жіктелген жасушаның фенотипін тауып алу үшін қажетті акуыздардың трансляциясының жоғарылауы байқалады. Бұл процесс гендер мен реттеуіш белоктардың көптігімен бақыланады және жасушаның бірнеше бөліну циклы бойынша жүреді [20]. Соңғы зерттеулерде селективті аутофагиялық субстрат болып табылатын p62-аутофагия процесінде маңызды рөл атқарады

[21]. Көрсетілгендей, бұл p62 төмен деңгейде жинақталуы, аутофагиялық бұзылуды тудырады [22]. Гепатокарцинома ісіктердің әртүрлі түрлерінің арасында аутофагияға тікелей қатысы бар деп саналады, бұл жануарлардың бауырдың қатерлілісін моделдеу кезінде алынған, жинақталған деректерге және адамның бауырдың қатерлілісінің жасушалық желілеріне негізделген [23,24]. Пролиферациялау, жіктелу және жасушалардың жойылу үрдістерінің өзара әрекеттестігі көпжасушалы ағзалар

тіршілігінің ажырамас бөлігі ретінде қызмет етеді. Осы үдерістер арасындағы тепе-теңдіктің бұзылуы адамның көптеген ауруларының дамуына негіз болады. Олардың молекулалық механизмдерін түсіну жаңадан диагностикалық және терапевтік нысаналарын іздеу үшін қажет. Соңғы онжылдықта аутофагия үрдісі және оның қалыпты жағдайда болуы мен патология кезіндегі жасушалар тіршілігіндегі рөлі үлкен қызығушылық тудырады [25].

Аутофагия қалыпты жағдайда кез келген қалыпты жасушаның өміршеңдігін қамтамасыз етеді. Алайда, белгілі бір жағдайларда аутофагия жасушаның жойылуына әкелуі мүмкін. Аутофагия үрдістерін күшейтуге негізгі ынталандыру қоректік заттардың жетіспеуі, цитоплазмада зақымдалған органеллалардың, жартылай денатурацияға ұшыраған белоктардың және олардың агрегаттарының болуы болып табылады. Аштықтан басқа аутофагияға тотығу немесе уытты күйзеліс қалп етуі мүмкін. Бағдарланған жасушалық жойылудың аутофагиялық түрінде барлық жасушалық органеллалардың “қорытылуы” жүреді. Қалған жасушалық (“қоқыс”) макрофагтармен жұтылады.

Аутофагияның бұзылуы ісіктердің, кардиомиопатияның, бұлшықет және нейродегенеративті аурулардың дамуында рөл атқаратыны белгілі [26]. Аутофагия-ағзаның гомеостазын саралау, дамыту және қолдау үшін қажетті өз жасушалық материалдарын сегрегациялау, ыдырату және рециклдеу (өңдеу) құбылысы [27].

Аутофагия базальды (стимулденбеген) және индукциялық деп ажыратылады. Базальды аутофагия геномда бағдарламаланған жасушада тұрақты және жеткілікті төмен жылдамдықпен өтеді (1 тәулік ішінде 20 митохондрияның біреуі жойылады). Ол ақаулы молекулаларды жою арқылы белоктар мен құрылымдардың сапасын жасуша ішілік бақылаудың рутинді механизмі болып табылады. Индукциялық аутофагия жасушалар мен ағзаға сыртқы әсерлердің және әртүрлі ішкі ынталандыруларға жасушалық жауаптың нысаны болып табылады. Аутофагиялық блогының ағыны нәтижесінде аутофагосомның жинақталуынан, олардың лизосомалармен бірігуінің бәсеңдеуі немесе аутофагоциттелген материалды қорытудан аутофагияның шынайы ынталандыруын (аутофагиалды ағынды) ажырата білу [28]. Лизосомдық протеолизді тежеу арқылы, базальды және индукциялық аутофагия деңгейін сандық анықтау мүмкін, мысалы лейпептинмен [29]. Бұл ретте аутофагияның негізгі маркері әдетте иммуноблотингпен немесе GFP-

LC3 флуоресцентті конструкциясының трансдукциясымен анықталатын, аутофагосом LC3-II (мембранның фосфотидилэтанолламинмен байланысты) ақуыз болып табылады. Ол лизосомада жойылғандықтан, аутофагия индукциясы мен индукциясыз аутофагосомды жинақтауда айырмашылықты ұстай алмауы болып табылады [30]. Аутофагияны бағалау әдістері басқа да әдебиеттер көздерінде берілген [31]. Аутофагия индукциясы әртүрлі ынталандырғыштарды – тотығу күйзелісін, жасушаны энергетикалық немесе қорекпен қамтамасыз етуден айыру, гипоксияны, жасуша ішілік инфекцияны және т. б. тудырады. Ол репаративті (гомеостатикалық, қорғаныш) аутофагия, жасушаның өмір сүруіне ықпал ететін немесе бағдарламалық жасушалық жойылуы түрін қабылдайды. Репаративті аутофагия тотығуды ажырату немесе өткізгіш митохондрияларды жойып, аномальды жиналған немесе агрегацияға бейім ақуыздарды жойып жіберу, субстраттарды деполимерлеу өнімдерін қайтадан пайдаға асыру, энергетикалық балансты толтыру сияқты бірнеше механизмдердің көмегімен жоятын өзгерістерден жасушаларды қорғайтын өзін-өзі реттейтін процесс болып табылады [32]. Репаративті аутофагия уақыт бойы жасушаның қорғаныш реакциясымен шектелген және оның ұзақ ынталандыруы оны бәсеңдеуіне әкелуі мүмкін [33] немесе белоктардың артық бұзылуын болдырмау [34]. Аутофагияның өзін-өзі реттеу механизмдерінің болуына қарамастан, оны жануарларда белсендіру, жасушалар мен ағзаның өмірін жалпы ұзартуға қабілетті мысалы, рапамицин немесе ресвератролдың көмегімен оң әсер ете алады [35]. Аутофагияны сипаттайтын морфологиялық белгілердің белгілі бір жиынтығы бар. Алғашқы сатыларында көптеген вакуольдердің (аутофагосом) қалыптасуы, митохондриялардың және эндоплазмалық ретикулум ауданының азаюы, Гольджи аппаратының ұлғаюы байқалады. Кейбір жағдайларда қарқынды эндоцитоз жүреді. Аутофагияның кейінгі кезеңдерінде аутофагосомдардың саны артады, олардың көпшілігінде липидтердің қосылыстары бар. Ядроның конденсациялануы мүмкін, бірақ бұл міндетті белгі емес [36].

### Қорытынды

Осылайша, осы зерттеудің мақсаты гепатокарцинома-29 популяциясының жасушалық гетерогендігін және ісік жасушаларының тірі қалу тәсілі ретінде аутофагияның дамуын зерттеу болды. Жұмыс гепатокарцино-



ма-29 жасушаларының өсіндісінде жарық және электрондық микроскопия әдістерін пайдалана отырып орындалған. ГК-29 жасушалары популяциясының гетерогендігі анықталды, ол жасушалар мөлшерімен және ядро мен цитоплазманың көлемдік үлесімен анықталады. Сонымен жіктелудің бес сатысына сәйкес, жасушалардың көлемі мен ядролық-цитоплазмалық арақатынасы 5 типке бөлінді. IV және V сатысындағы жіктелген жасушаларда аутофагиялық құрылымдар: аутофагосома, аутолизосома және лизосомалар анықталды. Жұмыстың ғылыми маңыздылығы ісік жасушаларының тірі қалу тәсілі болып табылатын жіктелудің IV және V сатысында гепатокарцинома жасушаларында базальды аутофагияның дамуы туралы бұрын белгісіз фактілерді алу болып табылады. Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы-аутофагия индукторлары мен цитостатиктерді аралас қолдану арқылы гепатокарциноманың таргеттік терапиясын әзірлеу үшін алынған деректерді пайдалану мүмкіндігі болып табылады, бұл апоптозды және аутофагиялық жасушалық жойылуды ынталандыру үшін түрлі жасушалық сигналдық жолдарды бір мезгілде іске қосуға мүмкіндік береді. Алынған деректер жасушалық биологияға, цито-

логия мен гистологияға, сондай-ақ онкологияға елеулі үлес қосады.

### Мүдделер қақтығысы

Барлық авторлар мақаланың мазмұнымен оқып, таныстықан және мүдделер қақтығысы жоқ.

### Алғыс сөз

Мақала авторлары биология ғылымдарының докторы, профессор Бгатова Наталия Петровна клиникалық және эксперименттік лимфология ғылыми-зерттеу институтының, ультрақұрылымдық зерттеу зертханасында гепатокарцинома-29 (ГК-29) жасушаларын өндіріп және анықтап, зерттеу жұмысымызға көмектескені үшін алғысымызды білдіреміз.

### Қаржыландыру көзі

Қаржыландыруды №0301-2018-006 бюджеттік жоба шеңберінде Ресей Федерациясының ғылым және жоғары білім министрлігі ұсынды. Соның негізінде зерттеу жұмысы жасалынып, биылғы жылы жалғастырылуда. Келісім шарт № 075-03-2019-333, 29.01.2019ж.

### Әдебиеттер

- 1 Lu L. C. Tumor heterogeneity in hepatocellular carcinoma: facing the challenges. / L. C. Lu, C. H. Hsu, C. Hsu, A. L. Cheng // *Liver Cancer* – 2016. – № 5. – Vol. 2. – P. 128–38.
- 2 Friemel J. Intratumor heterogeneity in hepatocellular carcinoma. / J. Friemel, M. Rechsteiner, L. Frick, F. Böhm, K. Struckmann, M. Egger, H. Moch, M. Heikenwalder, A. Weber // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – № 21. – Vol. 8. – P. 1951–61.
- 3 Wang K. Cancer stem cells of hepatocellular carcinoma. / K. Wang, D. Sun // *Oncotarget* – 2018. – № 9. – Vol. 33. – P. 23306–23314.
- 4 Thorburn A. Apoptosis and autophagy: regulatory connections between two supposedly different processes. / A. Thorburn // *Apoptosis* – 2008. – № 13. – Vol. 1. – P. 1–9.
- 5 Edinger A. L. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. / A. L. Edinger, C. B. Thompson // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2004. – № 16. – Vol. 6. – P. 663–669.
- 6 Cui J. The role of autophagy in liver cancer: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. / J. Cui, Z. Gong, H. M. Shen // *Biochim. Biophys. Acta* – 2013. – № 1836. – Vol. 1. – P. 15–26.
- 7 Cooper K. F. Till death do us part: the marriage of autophagy and apoptosis. // K. F. Cooper // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2018. – № 1. – Vol. 2. – P. 1–13.
- 8 Roy S. Autophagy and tumorigenesis. / S. Roy, J. Debnath // *Semin. Immunopathol.* – 2010. – № 32. – Vol. 4. – P. 383–96.
- 9 Parzych K. R. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. / K. R. Parzych D. J. Klionsky // *Anti-oxid. Redox. Signal.* – 2014. – № 20. – Vol. 3. – P. 460–73.
- 10 Бгатова Н.П., Омелянчук Л.В., Пожидаева А.А. и др. Морфологические критерии стадий дифференцировки клеток экспериментальной гепатокарциномы для оценки противопухольевых средств. *Бюл. эксперим. биол. мед.* – 2015. – Т. 160, № 7. – С. 126–132.
- 11 Каледин В.И., Жукова Н.А., Николин В.П. и др. Гепатокарцинома-29 – метастазирующая перевиваемая опухоль мышей, вызывающая кахексию // *Бюл. эксперим. биол. мед.* – 2009. – Т. 148, № 12. – С. 664–669.
- 12 Zhi X. Autophagy in cancer. / X. Zhi, Q. Zhong // *F1000Prime Rep.* – 2015. – Vol. 7. – P. 18
- 13 White E. Autophagy, metabolism, and cancer. / E. White, J. M. Mehnert, C. S. Chan // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – № 21. – Vol. 22. – P. 5037–46.

- 14 Ravikumar B. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. / B. Ravikumar, S. Sarkar, J.E. Davies, M. Futter, M. Garcia-Arencibia, Z. W. Green-Thompson et al. // *Physiol. Rev.* – 2010. – № 90. – Vol. 4. – P. 1383–435.
- 15 Nikolettoulou V. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. / V. Nikolettoulou, M. Markaki, K. Palikaras, N. Tavernarakis // *Biochim. Biophys. Acta* – 2013. – № 1833. – Vol. 12. – P. 3448–3459.
- 16 Mukhopadhyay S. Autophagy and apoptosis: where do they meet? // S. Mukhopadhyay, P. K. Panda, N. Sinha, D. N. Das, S. K. Bhutia // *Apoptosis* – 2014. – № 19. – Vol. 4. – P. 555–66.
- 17 Kenific C. M. Cellular and metabolic functions for autophagy in cancer cells. / C. M. Kenific, J. Debnath // *Trends Cell Biol.* – 2015. – № 25. – Vol. 1. – P. 37–45.
- 18 Yu L. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms. / L. Yu, Y. Chen, S. A. Tooze // *Autophagy* – 2018. – № 14. – Vol. 2. – P. 207–215.
- 19 Yang Z. An overview of the molecular mechanism of autophagy. / Z. Yang, D. J. Klionsky // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2009. – Vol. 335. – P. 1–32.
- 20 Suzuki H. Structural biology of the core autophagy machinery. / H. Suzuki, T. Osawa, Y. Fujioka, N. N. Noda // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2017. – Vol. 43. – P. 10–17.
- 21 Ohsumi Y. Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems. / Y. Ohsumi // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2001. – № 2. – Vol. 3. – P. 211–6.
- 22 Mercer T. J. A molecular perspective of mammalian autophagosome biogenesis. / T. J. Mercer, A. Gubas, S. A. Tooze // *J. Biol. Chem.* – 2018. – № 293. – Vol. 15. – P. 5386–5395
- 23 Balogh J. Hepatocellular carcinoma: a review. / J. Balogh, D. 3rd Victor, E. H. Asham, S. G. Burroughs, M. Boktour, A. Saharia et al. // *J. Hepatocell. Carcinoma* – 2016. – № 3. – P.41–53.
- 24 Mazzanti R. Hepatocellular carcinoma: Where are we? / R. Mazzanti, U. Arena, R. Tassi // *World J. Exp. Med.* – 2016. – № 6. – Vol. 1. – P. 21–36.
- 25 Ковалева О.В., Шитова М.С., Зборовская И.Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? // *Клиническая онкогематология* – 2014. – Т.7, №2, С. 103-114
- 26 Levine B., Klionsky D.J. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev. Cell* 2004– Vol. 6(4)– P. 463–77.
- 27 He C., Klionsky D. J. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu. Rev. of Genet.* – 2009.– № 6 – Vol.43.– P. 67–93.
- 28 Maycotte P., Thorburn A.. Autophagy and cancer therapy. *Cancer Biol.* – 2011.– № 1 – Vol.11.– P. 127–137.
- 29 Hamacher-Brady A., Brady N. R., Gottlieb R. A.. The interplay between pro-death and prosurvival signaling pathways in myocardial ischemia/reperfusion injury: apoptosis meets autophagy. *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2006.– № 6 – Vol.20.– P. 445–462.
- 30 Shay J. W., Roninson I. B. Hallmarks of senescence in carcinogenesis and cancer therapy. *Oncogene.* – 2004.– № 2– Vol.23.– P. 2919–2933.
- 31 Klionsky D. J., Cuervo A. M., Seglen P. O. Methods for monitoring autophagy from yeast to human. *Autophagy.* – 2007 – №3– Vol.3.– P.181–206.
- 32 Kroemer G., Marino G., Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol. Cell.* – 2010. – Vol.40.– P.280–293.
- 33 Mizushima N., Yamamoto A., Matsui M., Yoshimori T., Ohsu-mi Y.. In vivo analysis of autophagy in response to nutrient-starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol. Biol. Cell.* – 2004. – № 3–Vol.15.– P. 1101–1011.
- 34 Codogno P., Meijer A. J. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death. *Cell Death Differ.* – 2005.– № 6 –Vol.12. – P. 1509– 1518.
- 35 Harrison D. E., Strong R., Sharp Z. D., Nelson J. F., Ast-le C. M., Flurkey K., Nadon N. L., Wilkinson J. E., Frenkel K., Carter C. S., Pahor M., Javors M. A., Fernandez E., Miller R. A. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* – 2009.– Vol. 460. – P. 392–395.
- 36 Okada H., Mak T.W. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumor cells. *Nat. Rev. Cancer* – 2004.– Vol. 4(8). – P.592–603.

## References

- 1 Bgatova N. P., Omelyanchuk L. V., Pozhidaeva A. A., et al. (2015) Morphological criteria of cell differentiation of experimental hepatocarcinoma for evaluation of antitumor agents. *Bul. experiment. Biol. honey.*, vol. 160, no. 7, pp. 126-132.
- 2 Balogh J. (2016) Hepatocellular carcinoma: a review. *J. Balogh, D. 3rd Victor, E. H. Asham, S. G. Burroughs, M. Boktour, A. Saharia et al. J. Hepatocell. Carcinoma.*, no.3, pp.41–53.
- 3 Cui J. (2013) The role of autophagy in liver cancer: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *J. Cui, Z. Gong, H. M. Shen. Biochim. Biophys. Acta.*, no.1836., vol. 1., pp.15–26.
- 4 Cooper K. F. (2018) Till death do us part: the marriage of autophagy and apoptosis. *K. F. Cooper. Oxid. Med. Cell Longev.*, no. 1, vol. 2, pp. 1–13.
- 5 Codogno P., Meijer A. J. (2005) Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death. *Cell Death Differ.* no.6, vol.12, pp. 1509– 1518.
- 6 Edinger A. L. (2004) Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *A. L. Edinger, C. B. Thompson Curr. Opin. Cell Biol.* no.16, vol. 6, pp. 663–669.

- 7 Friemel J. (2015) Intratumor heterogeneity in hepatocellular carcinoma. J. Friemel, M. Rechsteiner, L. Frick, F. Böhm, K. Struckmann, M. Egger, H. Moch, M. Heikenwalder, A. Weber. *Clin. Cancer Res.* no. 21, vol. 8, pp. 1951–61.
- 8 He C., Klionsky D. J. (2009) Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu. Rev. of Genet.* vol. 43, no. 6, pp. 67–93.
- 9 Hamacher-Brady A., Brady N. R., Gottlieb R. A (2006) The interplay between prodeath and prosurvival signaling pathways in myocardial ischemia, reperfusion injury: apoptosis meets autophagy. *Cardiovasc. Drugs Ther.* vol. 20, no.6, pp. 445–462.
- 10 Harrison D. E., Strong R., Sharp Z. D., Nelson J. F., Ast-le C. M., Flurkey K., Nadon N. L., Wilkinson J. E., Frenkel K., Carter C. S., Pahor M., Javors M. A., Fernandez E., Miller R. A (2009) Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically hetero-geous mice. *Nature.* vol. 460, pp. 392–395.
- 11 Kaledin V. I., Zhukova N. Ah. Nikolin V. P. et al. (2009) Hepatocarcinoma-29 is a metastatic transplantable tumor of mice causing cachexia. *Bul. experiment. Biol. honey.* vol. 148, no. 12, pp. 664–669.
- 12 Kenific C. M. (2015) Cellular and metabolic functions for autophagy in cancer cells. C. M. Kenific, J. Debnath, *Trends Cell Biol.*,no. 25, vol. 1, pp. 37–45.
- 13 Klionsky D. J., Cuervo A. M., Seglen P. O.(2007)Methods for monitoring autophagy from yeast to human. *Autophagy.*, no. 3, vol.3, pp. 181–206.
- 14 Kroemer G., Marino G., Levine B.(2010)Autophagy and theintegrated stress response. *Mol. Cell.* vol. 40, pp. 280–293.
- 15 Kovaleva O. V., Shitova M. S., Zborovskaya I. B. (2014) Autophagy:the way of survival? *Clinical Oncohematology.*vol.7, no. 2, pp. 103–114.
- 16 Lu L. C. (2016) Tumor heterogeneity in hepatocellular carcinoma: facing the challenges. L. C. Lu, C. H. Hsu, C. Hsu, A. L. Cheng. *Liver Cancer*, vol. 2, pp. 128–38.
- 17 Levine B., Klionsky D.J. (2004) Development by self-digestion: molecular mech-anisms and biological functions of autophagy. *Dev. Cell* 6(4), pp. 463–77.
- 18 Mukhopadhyay S. (2014) Autophagy and apoptosis: where do they meet? S. Mukhopadhyay, P. K. Panda, N. Sinha, D. N. Das, S. K. Bhutia *Apoptosis.* no.19. vol. 4, pp. 555–66.
- 19 Mercer T. J. (2018) A molecular perspective of mammalian autophagosome biogenesis. T. J. Mercer, A. Gubas, S. A. Tooze *J. Biol. Chem.* no.293.,vol. 15, pp. 5386–5395.
- 20 Mazzanti R. (2016) Hepatocellular carcinoma: Where are we? R. Mazzanti, U. Arena, R. Tassi. *World J. Exp. Med.* no. 6, vol. 1, pp. 21–36.
- 21 Maycotte P., Thorburn A.(2011) Autophagy and cancer therapy. *Cancer Biol.* no. 1, vol. 11, pp. 127–137.
- 22 Mizushima N., Yamamoto A., Matsui M., Yoshimori T., Ohsu-mi Y. (2004) In vivo analysis of autophagy in response to nutrientstarvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker. *Mol. Biol. Cell.* no.3, vol.15, pp. 1101–1011.
- 23 Nikolettou V. (2013) Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. V. Nikolettou, M. Markaki, K. Palikaras, N. Tavernarakis, *Biochim. Biophys. Acta*, no. 1833, vol. 12, pp. 3448–3459.
- 24 Ohsumi Y. (2001) Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems. Y. Ohsumi. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, no. 2, vol. 3, pp. 211–6.
- 25 Okada H., Mak T.W.(2004) Pathways of apoptotic and non-apoptotic death intumor cells. *Nat. Rev. Cancer*; 4(8), pp.592–603.
- 26 Parzych K. R. (2014) An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. K. R. Parzych D. J. Klionsky. *Antioxid. Redox. Signal.*, no.20, vol. 3, pp. 460–73.
- 27 Roy S. (2010) Autophagy and tumorigenesis. S. Roy, J. Debnath. *Semin. Immunopathol.*,no. 32, vol. 4, pp. 383–96.
- 28 Ravikumar B(2010) Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. B. Ravikumar, S. Sarkar, J. E. Davies, M. Futter, M. Garcia-Arencibia, Z. W. Green-Thompson et al. *Physiol. Rev.*, no. 90, vol. 4, pp. 1383–435.
- 29 Suzuki H. (2017) Structural biology of the core autophagy machinery. H. Suzuki, T. Osawa, Y. Fujioka, N. N. Noda. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, vol. 43, pp. 10–17.
- 30 Shay J. W., Roninson I. B.(2004)Hallmarks of senescence incarcinogenesis and cancer therapy. *Oncogene.* no. 2, vol.23, pp. 2919–2933.
- 31 Thorburn A (2008) Apoptosis and autophagy: regulatory connections between two supposedly different processes. A. . *Apoptosis.*,no.13, vol. 1, pp. 1–9.
- 32 Wang K. (2018) Cancer stem cells of hepatocellular carcinoma. K. Wang, D. Sun. *Oncotarget* ,no. 9, vol. 33, pp. 23306–23314.
- 33 White E. (2015) Autophagy, metabolism, and cancer. E. White, J. M. Mehnert, C. S. Chan. *Clin. Cancer Res.*,no. 21, vol. 22, pp. 5037–46.
- 34 Yu L. (2018) pathway: cellular and molecular mechanisms. L. Yu, Y. Chen, S. A. Tooze. *Autophagy.*, no.14, vol. 2, pp. 207–215.
- 35 Yang Z. (2009) An overview of the molecular mechanism of autophagy. Z. Yang, D. J. Klionsky. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* vol. 335, pp. 1–32.
- 36 Zhi X. (2015) Autophagy in cancer. X. Zhi, Q. Zhong. *F1000 Prime Rep.*, vol. 7, pp. 18