

**Досымбекова Р.С.^{1*}, Бгатова Н.П.², Таскаева Ю.С.²,
Тунгушбаева З.Б.¹, Шарипов К.О.³**

¹Казахский национальный педагогический университет имени Абая,
Казахстан, г. Алматы, e-mail: raushan@mail.ru

²Научно-исследовательского институт клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и
генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Россия, г. Новосибирск

³АО «Национальный медицинский университет», Казахстан, г. Алматы

**ВЛИЯНИЕ КАРБОНАТА ЛИТИЯ
НА УЛЬТРАСТРУКТУРНУЮ ОРГАНИЗАЦИЮ КЛЕТОК
ГЕПАТОКАРЦИНОМЫ-29 В ДИНАМИКЕ
КУЛЬТИВИРОВАНИЯ**

Тема исследования представляет собой актуальное направление современной экспериментальной онкологии – исследование влияния индукторов клеточной гибели на ультраструктурные изменения опухолевых клеток, способствующих развитию апоптоза. Целью данной работы было изучение ультраструктурной организации клеток гепатокарциномы-29 при воздействии карбоната лития в динамике их культивирования. Научная значимость и новизна работы заключается в получении новых данных об ультраструктурной организации клеток гепатокарциномы при воздействии карбоната лития. Новизной данного исследования является выявление последовательных изменений в содержании и структуре цитоплазматических органелл в клетках гепатокарциномы-29 в динамике культивирования при введении карбоната лития. Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных данных для разработки таргетной терапии гепатокарциномы путем комбинированного применения карбоната лития 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. Выявлены изменения объемной плотности цитоплазматических органелл в клетках Г-29 при их культивировании с карбонатом лития. Показано, что карбонат лития оказывает на клетки ГК-29 повреждающее действие, которое нарастает в динамике культивирования. Происходит уменьшение объемной плотности митохондрий, цистерн гранулярной эндоплазматической сети, свободных полисомальных комплексов, при этом возрастают объемные плотности аутофагосом, аутолизосом и лизосом. Полученные данные свидетельствуют, что карбонат лития способствует снижению энергетической и синтетической функций клеток ГК-29, развитию в них катаболических процессов и запуску процессов клеточной гибели. Полученные данные вносят значительный вклад в клеточную биологию, цитологию и гистологию, а также онкологию. Практическое значение итогов работы заключается в том, что на основании выявленных ультраструктурных изменений клеток гепатокарциномы при воздействии карбоната лития, возможна разработка подходов к таргетной терапии данного вида рака.

Ключевые слова: гепатокарцинома-29, ультраструктура, карбонат лития.

**Dossymbekova R.S.^{1*}, Bgatova N.P.², Taskaeva Y.S.²,
Tungushbaeva Z.B.¹, Sharipov K.O.³**

¹Kazakh national pedagogical University named after Abai, Kazakhstan, Almaty, e-mail: raushan@mail.ru

²Research 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

³JSC «National medical University», Kazakhstan, Almaty

**The effect of lithium carbonate on the ultrastructural organization
of cells of hepatocarcinoma-29 in the dynamics of cultivation**

The theme of the study is an actual direction of modern experimental Oncology – the problem of studying the influence of inducers of cell death on ultrastructural changes in tumor cells that contribute to the development of apoptosis. The aim of this work was to study the ultrastructural organization of he-

patocarcinoma-29 cells under the influence of lithium carbonate in the dynamics of their cultivation. The scientific significance and novelty of the work is to obtain new data on the ultrastructural organization of hepatocarcinoma cells under the influence of lithium carbonate. The novelty of this study is to identify consistent changes in the content and structure of cytoplasmic organelles of hepatocarcinoma-29 cells in the dynamics of cultivation with the introduction of lithium carbonate. The practical significance of the work lies in the possibility of using the obtained data for the development of targeted therapy of hepatocarcinoma by the combined use of lithium carbonate and cytostatics, which will simultaneously involve various cellular signaling pathways for the stimulation of apoptosis and autophagic cell death. The work was performed on the culture of hepatocarcinoma cells -29 using light and electron microscopy. Changes in the volume and numerical density of cytoplasmic organelles of G-29 cells in the dynamics of cultivation under the influence of lithium carbonate were revealed. It is shown that carbonate has a damaging effect on the cells of GA-29, which increases in the dynamics of cultivation. There is a decrease in the volume density of mitochondria, tanks of the granular endoplasmic network, free polysomal complexes, while increasing the volume density of autophagosomes, autolysosomes and lysosomes. The data obtained indicate that lithium carbonate contributes to the reduction of energy and synthetic functions of GA-29 cells, the development of catabolic processes in them and the launch of cell death processes. The data obtained make a significant contribution to cell biology, Cytology and histology, as well as Oncology. The practical significance of the results is that on the basis of the identified ultrastructural changes in hepatocarcinoma cells under the influence of lithium carbonate, it is possible to develop approaches to targeted therapy of this type of cancer.

Key words: hepatocarcinoma-29, ultrastructure, lithium carbonate.

Досымбекова Р.С.^{1*}, Бгатова Н.П.², Таскаева Ю.С.²,
Тунгушбаева З.Б.¹, Шарипов К.О.³

¹Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті, Қазақстан, Алматы қ., e-mail: raushan@mail.ru

²Клиникалық және эксперименттік лимфология ғылыми-зерттеу институты –
Ресей ғылым академиясының Сібір бөлімшесінің цитология және генетика институтының
Федералдық зерттеу орталығы, Ресей, Новосібір қ.

³«Ұлттық медицина университеті» акционерлік қоғамы, Қазақстан, Алматы қ.

Литий карбонатының гепатокарцинома-29 жасушаларының ультрақұрылымдық ұйымдасуына культивациялау динамикасы барысында әсері

Зерттеу тақырыбымыз қазіргі заманғы эксперименттік онкологияның өзекті бағыты – апоптоздың дамуына ықпал етіп, ісік жасушаларының ультрақұрылымдық өзгерістерін туындатып, жасушаны жоятын индукторлар әсерін зерттеу мәселесі болып табылады. Бұл жұмыстың мақсаты гепатокарцинома-29 жасушаларын культивациялау динамикасы барысындағы ультрақұрылымдық ұйымдасуына литий карбонатының әсерін зерттеу. Жұмыстың ғылыми маңыздылығы литий карбонаты әсерінен гепатокарцинома жасушаларының ультрақұрылымдық ұйымдасуында туындаған жаңа өзгерістер туралы мәліметтер алу. Осы зерттеудің жаңалығы литий карбонатын енгізу кезінде гепатокарцинома-29 жасушаларының цитоплазмалық органеллаларының құрамы мен құрылымындағы рет-ретімен жүретін өзгерістерді культивациялау динамикасы кезінде анықтау. Жұмыстың практикалық маңыздылығы литий карбонаты мен цитостатиктерді аралас қолдану жолымен гепатокарциномаға таргеттік терапияны жүргізу үшін, алынған деректерді пайдалану мүмкіндігіне негізделеді, бұл апоптозды және аутофагиялық жолмен жасушаның жойылуын ынталандыру үшін түрлі жасушалық сигнал беретін жолдарды бір мезгілде іске қосуға мүмкіндік береді. Жұмыс жарық және электрондық микроскопия әдістерін пайдалана отырып, культивация жүргізілген гепатокарцинома-29 жасушаларында зерттелген. Литий карбонатының әсерінен культивациялау динамикасы кезінде ГК-29 жасушаларының цитоплазмасындағы органеллаларда көлемдік және сандық тығыздықтарында өзгерістер туындағаны анықталды. Карбонат ГК-29 жасушаларын зақымдайды, оның зақымдаушы әсері культивациялау динамикасы кезінде арта түседі. Мысалы, митохондрияларда, түйіршікті эндоплазмалық тор цистерналарында, бос полисомалық кешендердің көлемдік тығыздықтары кеміген, бірақ аутофагосом, аутолизосом және лизосоманың көлемдік тығыздықтары артқан. Алынған мәліметтер литий карбонаты ГК-29 жасушаларының энергетикалық және синтетикалық функцияларының төмендеуіне, олардағы катаболизм процестерінің дамуына және жасушалық жойылу үрдістерінің іске қосылуына ықпал ететінін куәландырады. Алынған деректер жасушалық биологияға, цитология мен гистологияға, сондай-ақ онкологияға елеулі үлес қосады. Жұмыс қорытындыларының практикалық маңыздылығы гепатокарцинома жасушаларында анықталған ультрақұрылымдық өзгерістерді негізге ала отырып, литий карбонатының зақымдаушы әсер көрсетуіне байланысты, обырдың осы түріне таргеттік терапия әдісі дайындалып, қолданылуы мүмкін.

Түйін сөздер: гепатокарцинома-29, ультрақұрылым, карбонат литий.

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) входит в число пяти наиболее злокачественных новообразований человека и занимает одно из лидирующих мест в структуре смертности от онкологических заболеваний [1-3]. Частота гепатоцеллюлярной карциномы достигает 95% среди всех первичных злокачественных новообразований печени [4]. ГЦК является крайне гетерогенным злокачественным новообразованием и характеризуется наличием морфологической, иммунофенотипической и генетической гетерогенности [5].

Актуальным является поиск средств, запускающих процессы гибели клеток гепатокарциномы. В качестве таких агентов могут быть использованы соли лития. Известно, что соли лития могут воздействовать на различные сигнальные пути, используемые опухолевыми клетками для роста и развития, однако в основном эффекты лития связывают с его способностью ингибировать изоформы гликоген синтазы киназы 3 [6-7]. Показано, что литий может оказывать влияние на клеточный цикл, пролиферацию и стимулировать гибель опухолевых клеток [8] и, таким образом, может рассматриваться как потенциальный агент для химиотерапии ГЦК.

В связи с этим, целью данного исследования стала оценка ультраструктурных изменений, происходящих в клетках ГК-29 под влиянием карбоната лития в динамике культивирования.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на культуре клеток гепатокарциномы-29. Гепатокарцинома-29 (ГК-29) была получена и верифицирована сотрудниками Института цитологии и генетики СО РАН [9]. Клетки ГК-29 наращивали в течение 2-3 недель пассированием через мышей-самок СВА (10^6 клеток на мышь). В качестве индуктора клеточной гибели использовали карбонат лития.

Для выявления ранних структурных изменений, запускающих гибель клеток, была выбрана концентрация солей лития 5мМ, при которой в среднем жизнеспособными оставались 50% клеток [8].

Для изучения морфологии, интактные клетки ГК-29 (контроль) и клетки после 1 часа, 24-х и 48 часов инкубации с раствором карбоната лития в дозе 5 мМ фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида (Sigma, США), приготовленном на фосфатном буфере (pH=7,4). Материал дофиксировали в течение 1 часа в 1 % растворе

OsO₄ (осмий тетроксид) (Sigma, США) на фосфатном буфере (pH=7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон (Serva, Германия). Полутонкие срезы толщиной 1 мкм получали на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Германия/Швейцария), окрашивали толуидиновым синим и изучали под световым микроскопом «LEICADME» (Германия). Ультратонкие срезы толщиной 70-100 нм контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400. Морфометрический анализ проводили с помощью компьютерной программы ImageJ (WayneRasband, США). Определяли объемные плотности митохондрий, цистерн эндоплазматического ретикулума, лизосом, аутофагосом и численную плотность свободных полисомальных рибосом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Определяли средние значения (M) и стандартное отклонение (SD). Достоверность различий рассчитывали по U-критерию Манна-Уитни и принимали при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При культивировании клеток ГК-29 в течение 48 часов отмечали изменение объемной плотности митохондрий (рис. 1А). Через 24 часа исследования объемная плотность митохондрий снижалась на 25%, а через 48 часов культивирования она увеличивалась на 13% (рис. 1А). Через 1 час после введения в культуру клеток ГК-29 карбоната лития объемная плотность митохондрий уменьшалась на 12% ($p < 0,05$), через 24 часа данный показатель оставался сниженным по сравнению с контролем на этот срок исследования на 12 ($p < 0,05$), а через 48 часов инкубации уменьшался на 38 ($p < 0,05$). При сравнении величин объемной плотности митохондрий в группах с введениями карбоната лития, было выявлено, что через 24 часа после введения лития объемная плотность митохондрий достоверно не изменялась, а через 48 часов инкубации она снизилась на 30% (рис. 1А).

При культивировании клеток ГК-29 в течение 48 часов отмечали изменение объемной плотности цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума (рис. 1Б). Через 24 часа исследования объемная плотность цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума снизилась на 30%, а через 48 часов культивирования она увеличивалась на 45%, по сравнению с предыдущим сроком исследования (рис. 1Б).

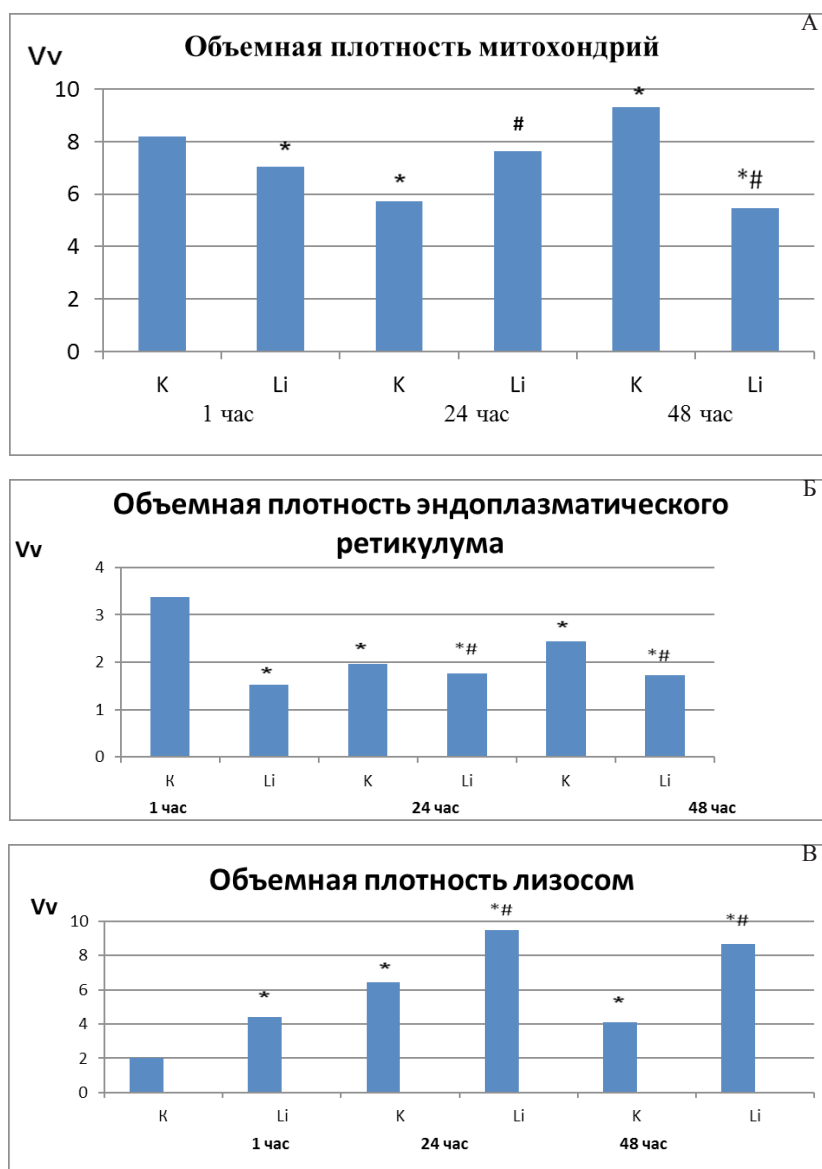


Рисунок 1 – Объемные плотности цитоплазматических органелл гепатокарциномы-29 после воздействия карбоната лития

А – Объемная плотность митохондрий;

Б – объемная плотность эндоплазматического ретикулума;

В – Объемная плотность лизосом. Vv – объемная плотность структур (%).

К – контроль, Li – карбонат лития. 1, 24, 48 час – время после воздействия карбоната лития.

* – достоверные отличия от Контроля (1 час инкубации) – $p < 0,05$,

– достоверные отличия от Контроля (24 и 48 час инкубации) – $p < 0,05$

После введения в культуру клеток ГК-29 карбоната лития, наблюдали снижение объемной плотности цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума. Через 1 час после введения лития объемная плотность цистерн эндоплазматического ретикулума уменьшалась на 53,4% ($p < 0,05$), через 24 часа данный показатель отличался от значения в контроле на этот срок

исследования на 10,2 %, ($p < 0,05$), а через 48 часов инкубации снижался на 29,8 % ($p < 0,05$).

При сравнении величин объемной плотности цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума в группах с введением карбоната лития, было выявлено, что через 24 и 48 часов после введения лития, она сохранялась увеличенной на 13% (рис. 1Б).

При культивировании клеток ГК-29 в течение 48 часов отмечали изменение объемной плотности лизосом. Через 24 часа культивирования объемная плотность лизосом возрастала в 3 раза, а через 48 часов культивирования она снизилась на 24% (рис. 1В).

Воздействие карбоната лития отличалось от значения в контроле приводило к возрастанию в клетках ГК-29 объемной плотности лизосом (рис. 1В). Через 1 час после введения лития объемная плотность лизосом увеличивалась в 2 раза, через 24 часа данный показатель отличался от значения в контроле на этот срок исследования и объемная плотность лизосом увеличивалась на 47,4% ($p < 0,05$), а через 48 часов инкубации возрастала на в 2 раза.

При сравнении величин объемной плотности лизосом в группах с введениям карбоната лития, было выявлено, что через 24 и 48 часов после

введения лития объемная плотность лизосом была увеличенной в 2 раза (рис. 1В).

При культивировании клеток ГК-29 в течение 48 часов отмечали изменение объемной плотности аутофагосом. Через 24 часа исследования объемная плотность аутофагосом снижалась на 30%, а через 48 часов культивирования она увеличивалась на 80% (рис. 2А).

В условиях введения в культуру клеток ГК-29 карбоната лития отмечали возрастание объемной плотности аутофагосом через 24 часа данный показатель увеличился в 4 раза по сравнению с контролем на этот срок исследования. Наибольшее значение данного показателя наблюдали через 48 часов после введения карбоната лития. Величина объемной плотности аутофагосом в данном случае превосходило соответствующее значение и увеличивалась в 17 раз.

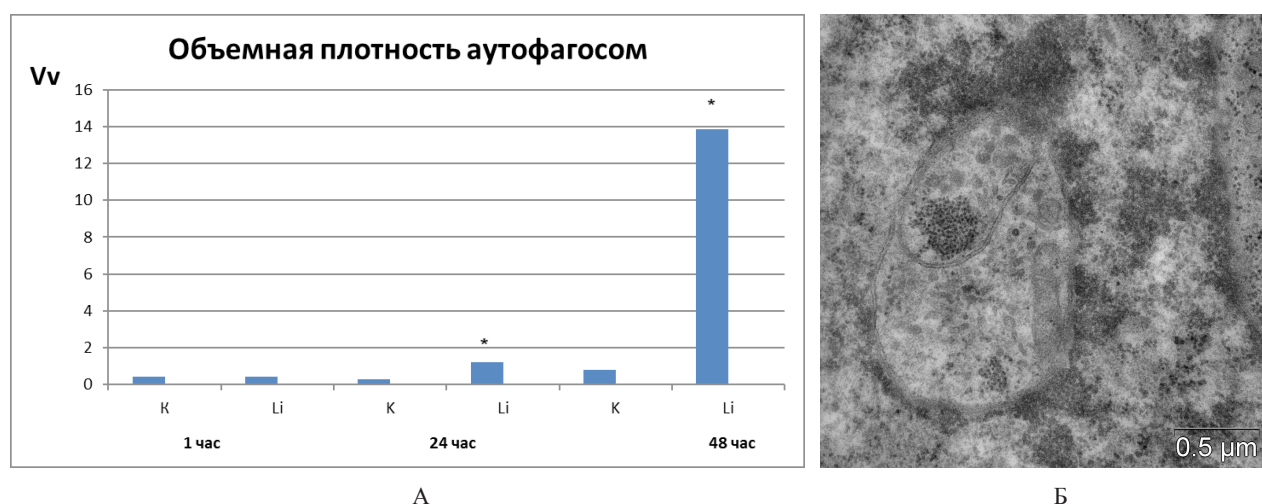


Рисунок 2 – Содержание аутофагосом в цитоплазме клеток гепатокарциномы-29.

А – объемная плотность аутофагосом. Vv – объемная плотность структур (%).

К – контроль, Li – карбонат лития. 1, 24, 48 час – время после воздействия карбоната лития.

* – достоверные отличия от Контроля – $p < 0,05$.

Б – Аутофагосома в цитоплазме клетки гепатокарциномы-29 через 24 часа после инкубации с карбонатом лития.

При сравнении величин объемной плотности аутофагосом в группах с введениям карбоната лития, было выявлено, что через 24 часа после введения лития объемная плотность аутофагосом увеличивалась в 3 раза, а через 48 часов инкубации возрастала в 11 раз (рис. 2А, Б).

При культивировании клеток ГК-29 в течение 48 часов отмечали изменение объемной плотности свободных полисомальных комплексов рибосом. Через 24 часа исследования объем-

ная плотность свободных полисомальных комплексов рибосом возрастала в 2,5 раза, а через 48 часов культивирования она увеличивалась на 31,8% (рис. 3А).

В результате воздействия карбоната лития, в клетках ГК-29 снижалась численная плотность свободных полисомальных комплексов рибосом и возрастало содержание аутолизосом (рис. 3А Б). Через 1 час после введения лития объемная плотность свободных полисомальных комплек-

сов рибосом увеличивалась на 45,1% ($p < 0,05$), через 24 часа данный показатель отличался от значения в контроле на этот срок исследования и уменьшался на 13,3%, а через 48 часов инкубации снижался на 34,9% ($p < 0,05$).

При сравнении величин объемной плотности свободных полисомальных комплексов рибосом в группах с введением карбоната лития, не было выявлено достоверных изменений во все сроки инкубирования. (рис. 3А).

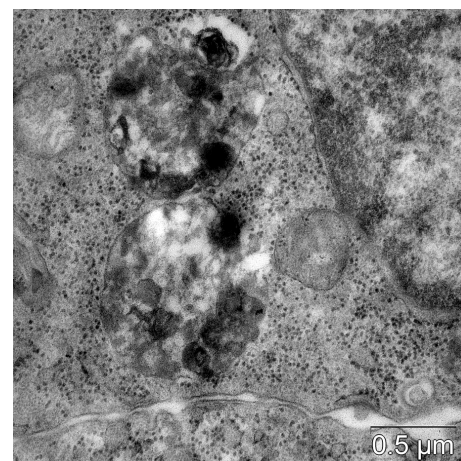
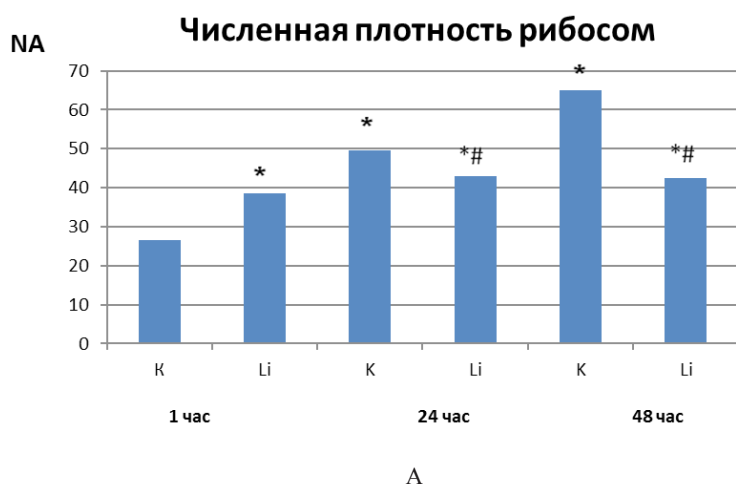


Рисунок 3 – Влияние карбоната лития на ультраструктуру клеток гепатокарциномы-29.

А – Численная плотность свободных полисомальных рибосом. NA – численная плотность структур.

К – контроль, Li – карбонат лития. 1, 24, 48 час – время после воздействия карбоната лития.

* – достоверные отличия от Контроля (1 час инкубации) – $p < 0,05$,

– достоверные отличия от Контроля (24 и 48 час инкубации) – $p < 0,05$.

Б – Аутолизосомы в цитоплазме клетки гепатокарциномы-29 через 48 часов после воздействия карбоната лития.

Ранее нами было показано наличие базальной аутофагии в клетках ГК-29 [11-12]. При введении карбоната лития в культуру ГК-29 отмечали дозозависимое снижение жизнеспособности [8] и развитие аутофагии [10]. Известно, что аутофагия является эволюционно консервативным процессом деградации и утилизации долгоживущих клеточных белков и поврежденных органелл [13].

В данном исследовании нами были выявлены ультраструктурные изменения в клетках ГК-29 в динамике культивирования с карбонатом лития предшествующие развитию аутофагии. Было отмечено снижение объемной плотности митохондрий. Митохондрии являются основными органеллами, в которых образуется АТФ, необходимая для обеспечения энергией все внутриклеточные процессы. Наблюдаемое уменьшение объемных плотностей цистерн гранулярной эндоплазматической сети и свободных полисомальных комплексов свидетельствуют о снижении белок-синтетической функции клеток ГК-29 при воздействии карбоната лития. Как

следствие дефицита энергии и пластических материалов в цитоплазме клеток ГК-29 происходило развитие аутофагии: значительно возрастали объемные плотности аутофагосом и аутолизосом и лизосом. В процессе аутофагии участки цитоплазмы и дефектные органеллы окружаются мембранами, образуя органеллы, называемые аутофагосомами [14].

Таким образом, в клетках ГК-29 в динамике культивирования с карбонатом лития преобладали катаболические процессы, которые могли обусловить развитие отмеченных ранее процессов клеточной гибели [10]. Изменения в сигнальных путях, связанные с аутофагией, часто происходят при различных патологиях, в том числе и злокачественных новообразованиях [15]. Программируемая гибель клеток важнейший физиологический механизм функционирования отдельных клеток, их популяций и организма в целом [16].

Выделяют несколько вариантов программированной клеточной гибели, которые можно объединить по характеру развития в основные

типы: апоптоз, аутофагическую гибель и программированный некроз [17]. Апоптоз и аутофагия не провоцируют воспаление, поэтому их рассматривают как терапевтические мишени для лечения рака [18].

Аутофагическая клеточная гибель – отдельный механизм клеточной гибели, отличающийся от апоптоза и некроза молекулярными и морфологическими изменениями [19]. Предполагается, что в живых системах апоптоз и аутофагическая клеточная гибель могут запускаться одновременно, и наблюдаемые изменения, более характерные для того или иного типа клеточной гибели, будут зависеть от конкретного момента наблюдения. Подобно всем жизненно важным биологическим процессам, программируемая гибель клеток ключ к лечению многих заболеваний [20].

В регуляции апоптоза участвуют молекулы различных сигнальных путей. Одним из них является сигнальный путь Wnt. Неотъемлемым компонентом Wnt-пути является его негативный регулятор – GSK-3 β . Ингибирование GSK-3 β влияет на клеточную пролиферацию и развитие апоптоза при различных типах рака [21] GSK-3 существует в виде двух изоформ – GSK-3 α и GSK-3 β , и обе они могут быть ингибированы с помощью лития [6]. Соли лития традиционно используются для терапии биполярных расстройств, однако в последнее время появляется все больше исследований лития в разных областях экспериментальной онкологии [22]. В последнее время появляются работы, показывающие эффективность использования лития для подавления опухолевого роста [23]. Известно, что литий способен модулировать апоптоз и аутофагию в раковых клетках [24]. Литий индуцирует аутофагию за счет модуляции сигнального

пути фосфоинозитола, путем ингибирования фермента IMPase [25]. Полученные нами данные свидетельствуют, что применение карбоната лития при культивировании клеток ГК-29 способствует запуску механизмов клеточной гибели.

Заключение

Таким образом, карбонат лития оказывает на клетки ГК-29 повреждающее действие, которое нарастает в динамике культивирования. Происходит уменьшение объемной плотности митохондрий, цистерн гранулярной эндоплазматической сети, свободных полисомальных комплексов, при этом возрастают объемные плотности аутофагосом, аутолизосом и лизосом. Полученные данные свидетельствуют, что карбонат лития способствует снижению энергетической и синтетической функций клеток ГК-29, развитию в них катаболических процессов и запуску процесса клеточной гибели.

Конфликт интересов. Все авторы прочитали и ознакомлены с содержанием статьи и не имеют конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность руководителю Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии проф. Летягину А.Ю. за поддержку и содействие в выполнении научной работы и А.О. Соловьевой за оказанную помощь в культивировании клеток гепатокарциномы-29.

Работа выполнена в рамках государственного задания НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН Соглашение № 075-03-2019-333 от 29.01.2019.

Сокращения и обозначения

Г-29- гепатокарцинома-29

Литература

- 1 Galle P.R. Treating hepatobiliary cancers: the oncology way // Dig. Dis. – 2017. – № 35. – Vol.4. – P. 384–386.
- 2 da Motta Girardi D., Correa T.S., Crosara Teixeira M., Dos Santos Fernandes G. Hepatocellular carcinoma: review of targeted and immune therapies // J. Gastrointest. Cancer. – 2018. – № 49. – Vol. 3. – P. 227–236.
- 3 Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Semin Diagn Pathol //Gastroenterology and Hepatology – 2017. – № 2. – Vol.34. – P.153-159. doi: 10.1053/j.semhp.2016.12.011.
- 4 Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома // Гастроэнтерология и гепатология. М. – 2011. – С. 759 – 766.
- 5 Jeng K.S., Chang C.F., Jeng W.J., Sheen I.S., Jeng C.J. Heterogeneity of hepatocellular carcinoma contributes to cancer progression // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2015. – № 94. – Vol. 3. – P. 337–47.
- 6 Freland L., Beaulieu J.M. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks // Front. Mol. Neurosci. – 2012. – Vol. 5. – P. 14.
- 7 Li L., Song H., Zhong L., Yang R., Yang X.Q., Jiang K.L., Liu B.Z. Lithium chloride promotes apoptosis in human leukemia NB4 cells by inhibiting glycogen synthase kinase-3 beta // Int. J. Med. Sci. – 2015. – Vol. 10. – № 12. – P. 805–10
- 8 Гаврилова Ю.С., Братова Н.П., Соловьева А.О., Трифонова К.Э., Лыков А.П., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Клетки-мишени различных форм лития в гетерогенной популяции гепатокарциномы-29 // Цитология. – 2016. – Т. 58. № 3. – С. 186-191.

- 9 Каледин В.И., Жукова Н.А., Николин В.П., Попова Н.А., Беляев М.Д., Багинская Н.В., Литвинова Е.А., Толстикова Т.Г., Лушникова Е.Л., Семенов Д.Е. Гепатокарцинома-29, метастазирующая перевиваемая опухоль мышей, вызывающая кахексию // Бюл. Экспер. Биол. – 2009. – Т. 148. – № 12. – С. 664-669.
- 10 Бгатова Н.П., Гаврилова Ю.С., Лыков А.П., Соловьева А.О., Макарова В.В., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Апоптоз и аутофагия в клетках гепатокарциномы индуцированные различными формами солей лития // Цитология. – 2017. – Т. 59. – № 3. – С. 178-184.
- 11 Бгатова Н.П., Досымбекова Р.С., Рахметова А.М., Бахбаева С.А., Шарипов К.О., Тунгушбаева З.Б., Жумадина Ш.М., Таскаева Ю.С., Макарова В.В., Соловьева А.О., Бородин Ю.И. Клеточная гетерогенность и аутофагия в популяции гепатокарциномы-29 // Вестник Кыргызско-русского славянского университета. Серия медицинские науки. – 2018 – № 9(18). – С. 117-121.
- 12 Досымбекова Р.С., Шарипов К.О., Тунгушбаева З.Б., Таскаева Ю.С., Соловьева А.О., Бгатова Н.П. Гетерогенность и базальная аутофагия в клетках гепатокарциномы-29 // Вестник. Казахский национальный университет им. Аль-Фараби. Серия биологическая. – 2019. – № 1 (78). – С. 140-149.
- 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 Пархитыко А. А., Фаворова Э.П., Хенске О.О. Аутофагия: механизмы, регуляция и роль в развитии опухолей обзор // Биохимия. – 2013. – Т. 78. – № 4. – С. 466–480.
- 15 Рябая, О. О. Егорова А. В., Степанова Е. В. Роль аутофагии в механизмах гибели опухолевых клеток // Успехи современной биологии. – 2015. – Т. 135. – № 2. – С. 177-188.
- 16 Ковалева О.В., Шитова М.С., Зборовская И.Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? // Клиническая онкогематология – 2014. – Т.7. – №2 – С. 103-113
- 17 Edinger A. L. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. / Edinger A.L., Thompson C.B. // Curr. Opin. Cell Biol. – 2004. – Vol. 6. – № 16. – P. 663– 669.
- 18 Zhang, C. Polyphyllin VII induces an autophagic cell death by activation of the JNK pathway and inhibition of PI3K/AKT/mTOR pathway in HepG2 cells. // PLoS One – 2016. – №11. – Vol. 1.
- 19 Thorburn A. Apoptosis and autophagy: regulatory connections between two supposedly different processes. / A. Thorburn // Apoptosis. – 2008. – Vol. 1. – № 13. – P. 1–9.
- 20 Животовский Б.Д. Программируемая гибель клеток-медицине// «Химия и жизнь» Биология. Медицина. – 2014. – №5. – С.68
- 21 de Araujo W.M., Robbs B.K., Bastos L.G., de Souza W.F., Vidal F.C., Viola J.P., Morgado-Diaz J.A. PTEN overexpression cooperates with lithium to reduce the malignancy and to increase cell death by apoptosis via PI3K/Akt suppression in colorectal cancer cells // J. Cell Biochem. – 2016. – Vol. 2. – № 117. – P. 458–69.
- 22 Таскаева Ю.С., Бгатова Н.П. Ультраструктурные изменения в клетках гепатоцеллюлярной карциномы-29 при введении карбоната лития в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019. – Т. 167. – № 1. – С. 94– 98.
- 23 Гаврилова Ю.С., Бгатова Н.П., Лыков А.П., Соловьева А.О., Бородин Ю.И., Коненков В.И. Противоопухолевые эффекты различных форм лития // Российский Биотерапевтический Журнал. – 2016. – Т.15. – №1. – С.21
- 24 O'Donovan T.R., Rajendran S., O'Reilly S., O'Sullivan G.C., McKenna S.L. Lithium modulates autophagy in esophageal and colorectal cancer cells and enhances the efficacy of therapeutic agents in vitro and in vivo // PLoS One. – 2015. – Vol. 8. – № 10. – P.1371
- 25 Berridge M.J., Downes C.P., Hanley M.R. Litium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands // Biochem. J. – 1982. – Vol. 3. – № 206. – P. 587–95.

References

- 1 Bgatova N. P. Gavrilova Yu. S., Lykov A. P., Solovieva A. O., Makarova V. V., Borodin Yu. I., Konenkov V. I. (2017) Apoptosis and autophagy in hepatocarcinoma cells induced by various forms of lithium salts. Cytology., vol. 59, no 3, pp.178-184.
- 2 Bgatova N. P. Dossymbekova R. S., Rakhmetova A. M., Babaeva S. A., Sharipov K. O., Tungushbaev Z. B., Jumadin S. M., Taskaeva, Y. S., Makarov V. V., Soloviev A. A., Borodin Yu. I. (2018) Cellular heterogeneity and autophagy in a population of hepatocarcinoma-29. Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University. Medical Sciences series., no 9(18), pp. 117-121.
- 3 Berridge M.J., Downes C.P., Hanley M.R. (1982) Litium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. Biochem. J., vol. 3, no 206, pp. 587–95.
- 4 da Motta Girardi D., Correa T.S., Crosara Teixeira M., Dos Santos Fernandes G. (2018) Hepatocellular carcinoma: review of targeted and immune therapies. J. Gastrointest. Cancer., no 49, vol. 3, pp. 227–236.
- 5 Dossymbekova R. S., Sharipov K. O., Tungushbayeva Z. B., Taskaeva Yu. S., Solovieva A. O., Bgatova N. P. (2019) Heterogeneity and basal autophagy in hepatocarcinoma cells-29. Bulletin. Kazakh national University. Al-Farabi. Biological series. no 1 (78), pp. 140-149.
- 6 de Araujo W.M., Robbs B.K., Bastos L.G., de Souza W.F., Vidal F.C., Viola J.P., Morgado-Diaz J.A. (2016) PTEN overexpression cooperates with lithium to reduce the malignancy and to increase cell death by apoptosis via PI3K/Akt suppression in colorectal cancer cells J. Cell Biochem., vol. 2, no 117, pp. 458–69.
- 7 Edinger A. L. (2004) Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. Edinger A.L., Thompson C.B. Curr. Opin. Cell Biol., vol. 6, no 16, pp. 663–669.

- 8 Freland L., Beaulieu J.M. (2012) Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front. Mol. Neurosci.*, vol. 5, pp. 14.
- 9 Galle P.R. (2017) Treating hepatobiliary cancers: the oncology way. *Dig. Dis.*, no 35, vol.4. – pp. 384–386.
- 10 Gavrilova Yu. S., Bgatova N. P., Solovieva A. O., Trifonova K. E., Lykov A. P., Borodin Yu. I., Kononkov V. I. (2016) Target cells of various forms of lithium in heterogeneous population of hepatocarcinoma-29. *Cytology.*, vol. 58, no 3, pp. 186-191.
- 11 Gavrilova Yu. S., Bgatova N. P. ... Lykov A. P., Solovieva A. O., Borodin Yu. I., Kononkov V. I. (2016) Antitumor effects of various forms of lithium. *Russian Biotherapeutic Journal.*, vol. 15., no 1, pp. 21.
- 12 Hartke J, Johnson M, Ghabril M. (2017) The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Diagn Pathol . Gastroenterology and Hepatology .*, no 2, vol. 34, pp. 153-159. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.011.
- 13 Hazanov A. I. (2011) Hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology and Hepatology.*, pp. 759 – 766.
- 14 Jeng K.S., Chang C.F., Jeng W.J., Sheen I.S., Jeng C.J. (2015) Heterogeneity of hepatocellular carcinoma contributes to cancer progression. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, no 94, vol. 3, pp. 337–47.
- 15 Kovaleva O. V., Shitova M. S., Zborovskaya I. B. (2014) Autophagy: the way of survival? *Clinical Oncohematology.*, vol.7, no. 2, pp. 103-113.
- 16 Kaledin V. I., Zhukova N. A. Nikolin V. P., Popova N. A. Belyaev M. D., Baginskaya N. In. Litvinova E. A., Tolstikova T.G., Lushnikova, E. L., Semenov D. E. (2009) Hepatocarcinoma-29, metastatic transplantable tumor of mice that causes cachexia . *bull. Exp. Biol.*, vol. 148, no 12, pp. 664-669.
- 17 Li L., Song H., Zhong L., Yang R., Yang X.Q., Jiang K.L., Liu B.Z. (2015) Lithium chloride promotes apoptosis in human leukemia NB4 cells by inhibiting glycogen synthase kinase-3 beta. *Int. J. Med. Sci.*, vol. 10, no 12. pp. 805–10.
- 18 O'Donovan T.R., Rajendran S., O'Reilly S., O'Sullivan G.C., McKenna S.L. (2015) Lithium modulates autophagy in esophageal and colorectal cancer cells and enhances the efficacy of therapeutic agents in vitro and in vivo. *PLoS One.*, vol. 8, no 10, pp. 1371.
- 19 Parhitko A. A., Favorova E. P., Henske O. (2013) Autophagy: mechanisms, regulation and role in tumor development review. *Biochemistry.*, vol. 78, no 4, pp. 466-480.
- 20 Ryaboy, O. O. Egorova, A. V., Stepanova E. V. (2015) the Role of autophagy in the mechanisms of cell death appleholic. *Successes of modern biology.*, vol. 135, no 2, pp. 177-188.
- 21 Thorburn A. (2008) Apoptosis and autophagy: regulatory connections between two supposedly different processes. *Apoptosis.*, vol. 1, no 13, pp. 1–9.
- 22 Taskaeva Yu. S., Bgatova N. P. (2019) Ultrastructural changes in hepatocellular carcinoma-29 cells after administration of lithium carbonate in experiment. *Bulletin of experimental biology and medicine.*, vol. 167, no 1, pp. 94– 98.
- 23 White, E. (2015) Autophagy, metabolism, and cancer. *Clin. Cancer Res.*, no 21, vol. 22, pp. 5037-46.
- 24 Zhang, C. (2016) Polyphyllin VII induces an autophagic cell death by activation of the JNK pathway and inhibition of PI3K/AKT/mTOR pathway in HepG2 cells. *PLoS One .*, no 11, vol. 1.
- 25 Zhivotovsky B. D. (2016) Programmable cell death-medicine. "Chemistry and life" *Biology. Medicine.*, no 5, pp. 68.