

АПОПТОЗ КЛЕТОК ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ-29 ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КАРБОНАТА ЛИТИЯ *IN VIVO*

© 2020 г. Ю. С. Таскаева^{1,2, *}, И. С. Гогаева^{1,2}, Н. П. Бгатова¹

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, 630060 Россия

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, 630090 Россия

*E-mail: inabrite@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.12.2019 г.

После доработки 20.12.2019 г.

Принята к публикации 25.12.2019 г.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) характеризуется как крайне гетерогенный и злокачественный тип рака печени, развитие которого сопровождается рядом генетических мутаций в сигнальных путях, участвующих в процессах пролиферации, роста и гибели опухолевых клеток. На моделях различных типов опухолей было показано, что соли лития способны стимулировать апоптоз, поэтому цель настоящей работы заключалась в изучении способности карбоната лития влиять на развитие апоптоза в клетках ГЦК-29 *in vivo*. Методами световой и трансмиссионной электронной микроскопии показано, что в клетках ГЦК-29 через 23 сут после ежедневного введения экспериментальным животным 20 мМ карбоната лития в мышечную ткань бедра по периферии опухоли развиваются типичные морфологические признаки апоптоза. Методом иммунофлуоресценции выявлено, что после введения лития в клетках ГЦК-29 значительно повышались уровни каспазы-3 и про-апоптотического белка Bad, при этом снижались уровни анти-апоптотического белка Bcl-2. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что карбонат лития способствует развитию апоптоза клеток ГЦК-29 *in vivo*. Комбинированное использование карбоната лития и химиотерапевтических препаратов может позволить таргетно воздействовать на различные клеточные сигнальные пути в клетках ГЦК для усиления про-апоптотического лекарственного потенциала и преодоления устойчивости опухолевых клеток к апоптозу.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома-29, карбонат лития, морфология, апоптоз

DOI: 10.31857/S0041377120040069

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – рак, встречающийся более чем в 90% случаев всех первичных новообразований печени и являющийся основной причиной смерти от онкологического заболевания в мире (Balogh et al., 2016; Galle, 2017). Развитие ГЦК сопровождается рядом генетических мутаций, вызывающих изменения в сигнальных путях Wnt/beta-catenin, p53, PI3K/Ras, а также при возникновении окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикула (Sung et al., 2012).

Эти пути являются основными внутриклеточными сигнальными каскадами, участвующими в процессах пролиферации, роста и гибели опухолевых клеток. При этом для ГЦК особенно характерны молекулярные изменения, влияющие на процессы апоптоза: мутации в гене-супрессоре опухоли P53 (TP53), повышение уровней трансформирующего ростового фактора β , появление анти-апоптотического

фенотипа и устойчивость к апоптозу, опосредованному рецепторами смерти (Ito et al., 1991; Lee et al., 2001; Hussain et al., 2007; Fabregat, 2009). Дисбаланс про- и анти-апоптотических сигналов, нарушение процессов клеточной гибели и пролиферации в ГЦК определяют необходимость поиска таргетной химиотерапии, направленной на усиление апоптоза ГЦК (Moreno-Càceres, Fabregat, 2015).

В последние годы активно исследуется способность солей лития влиять на рост и развитие опухолей различной локализации (Таскаева, Бгатова, 2019). Выявлено, что литий блокирует пролиферацию опухолевых клеток за счет остановки клеточного цикла на границе фаз G₂/M (Erdal et al., 2005; Tsui et al., 2012), индуцирует апоптоз (Li et al., 2015) и способствует развитию аутофагии в опухолевых клетках (O'Donovan et al., 2015). Основные эффекты лития связаны, прежде всего, с его способностью ингибировать фермент киназу гликогенсинтазы 3 β (GSK-3 β), регулирующую процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза опухолевых клеток (Quiroz et al., 2004). Ранее нами было показано, что в эксперимен-

Принятые сокращения: ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; GSK-3 β – киназа гликогенсинтазы 3 β ; PBS – натрий-фосфатный буферный раствор.