**АННОТАЦИЯ**

Диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060700 – «Биология

**БАХБАЕВОЙ САУЛЕ АЛИБЕКОВНЫ**

**СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ПЕРИФИРИЧЕСКОГО ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И КОРРЕКЦИИ КАРБОНАТОМ ЛИТИЯ**

**Актуальность темы**: Изестно, что гепатиокорцинома (ГК) является одним из распространненных, агрессивных и устойчивых к лекарственной терапии опухолей человека (Shen, Cao 2012). Наиболее распространенным органом отдаленных метастазов при опухолевом росте различной локализации является печень. Рак печени является одной из наиболее агрессивных опухолей человека, характеризующейся низкой выживаемостью. Печень обладает множеством функций, включая детоксикацию, продукцию различных гормонов и белков, хранение витаминов. Она играет ключевую роль в регулировании сахара в крови, продукции и секреции желчи, кетоновых тел, регуляции липидного обмена (Силантьева Н.Т., 2016). При этом, печень, как центральный орган детоксикации и метаболизма, в наибольшей степени подвержена токсическому воздействию продуктов злокачественного роста. Известно, что различные соединения лития (хлористый литий, карбонат лития) могут оказывать влияние на сигнальные пути и регуляцию клеточного цикла. Выявлено, что литий действуя через подавление активности гликоген-синтетазы киназы-3β, может оказывать влияние на развитие апоптоза, активность фактора роста сосудов, хемотаксис нейтрофилов, способствовать увеличение циркулирующих CD34+ гемопоэтических стволовых клеток. Так же соединения лития рассматривают как потенциальные агенты таргетной терапии, (Di Salvo D.N., 2012) способные замедлить рост опухоли. В литературе отсутствуют данные о влиянии лития на структуру печени, при его использовании как противоопухолевого препарата. В связи с неуклонным ростом онкологической заболеваемости, актуальным является изучение структурных перестроек в печени в результате опухолевого роста в отдаленных органах, с целью коррекции ее состояния для поддержания гомеостаза организма.

**Цель и задачи исследования.** Целью настоящего исследования является изучение структурной организации печени в условиях отдаленного опухолевого роста и использования карбоната лития, как противоопухолевого препарата.

В соответствие с целью были поставлены следующие **задачи:**

1. Изучить структурную организацию печени мышей линия СВА в условиях нормы.

2.Исследовать структурные изменения в печени в динамике моделирования периферического опухолевого роста.

3. Изучить ультраструктурную организацию гепатоцитов в динамике периферического опухолевого роста.

4. Изучить структурные изменения в печени и гепатоцитах при применении карбоната лития per os.

5. Изучить структурные изменения в печени и гепатоцитах при введении карбоната лития по периферии опухолевого роста.

**Научная новизна.** Впервые представлены новые данные о структурных перестройках, развивающихся в печени при моделировании отдаленного опухолевого роста – гепатокарциномы-29 в мышечной ткани бедра экспериментальных животных. Установлено, что в условиях отдаленного опухолевого роста, в печени развиваются структурные изменения: снижение объемной и численной плотности гепатоцитов, возрастание объемной плотности синусоидальных пространств, увеличение размеров прелимфатиков печени - пространств Диссе, набухание синусоидальных эндотелиальных клеток, возрастание просветов лимфатических сосудов портальных трактов. Наблюдаемые структурные изменения различных звеньев лимфатического дренажа печени в условиях удаленного опухолевого роста свидетельствуют о возрастании процессов лимфообразования, связанных с наличием в крови токсичных метаболитов.

Показано, что к 30-м суткам развития опухоли в гепатоцитах развиваются структурные признаки, свидетельствующие о нарушении белок-синтетической и энергетической функции клеток. Происходит снижение объемной плотности: цитоплазмы гепатоцитов, объемной плотности цистерн гранулярной эндоплазматической сети, митохондрий и численной плотности прикрепленных и свободных полисомальных рибосом. Полученные результаты свидетельствует о развивающейся недостаточности секреторной функции печени в условиях периферического опухолевого роста.

Впервые установлено возрастание объемной плотности лизосомальных структур в динамике опухолевого роста. Методом электронной микроскопии выявлены все стадии внутриклеточной аутофагической деградации: наличие в цитоплазме гепатоцитов аутофагосом, аутофаголизосом и вторичных лизосом. В аутофагосомах наблюдали фрагменты цитоплазмы, розетки гликогена, митохондрии, фрагменты эндоплазматического ретикулума с рибосомами. Полученные данные свидетельствуют, что в условиях отдаленного опухолевого роста в печени развивается неселективная аутофагия для поддержания внутриклеточного гомеостаза гепатоцитов, а также энергетического и трофического гомеостаза организма.

Выявлено, что при введении карбоната лития по периферии опухолевого роста и пероральном введении карбоната лития происходит увеличение объемной плотности митохондрий, гликогена, цистерн гранулярной эндоплазматической сети, численных плотностей прикрепленных и свободных полисомальных рибосом, что свидетельствует о коррекции белок-синтетической и энергетической функции гепатоцитов.

**Основные положения выносимые на защиту и выводы:**

1.В условиях отдаленного опухолевого роста в печени происходит снижение объемной доли клеток паренхимы и увеличение стромального компонента органа, свидетельствующие о возрастании процессов лимфообразования.

2. В условиях отдаленного опухолевого роста в гепатоцитах развиваются структурные признаки нарушения белок-синтетической, энергетической функции клеток, отражающие развивающуюся недостаточность секреторной функции печени.

3. При моделировании периферического опухолевого роста в гепатоцитах происходит развитие процесса неселективной аутофагии для поддержания внутриклеточного гомеостаза гепатоцитов, а также энергетического и трофического гомеостаза организма.

4. Пероральное введение карбоната лития и введение карбоната лития по периферии опухолевого роста оказывает корригирующее влияние на структуру печени и ультраструктуру гепатоцитов.

**Теоретическая и практическая значимость.**

Результаты исследования вносят вклад в фундаментальную лимфологию, клеточную биологию и морфологию и могут иметь прикладное и практическое значение.

Установлено, что в условиях отдаленного опухолевого роста, в печени развиваются структурные изменения: нарушение белок-синтетической и энергетической функции клеток, возрастании процессов лимфообразования в органе, недостаточность секреторной функции печени. Пероральное введение карбоната лития и введение карбоната лития по периферии опухолевого роста оказывает корригирующее влияние на структуру печени и ультраструктуру гепатоцитов

Полученные результаты нашли практическое применение в лаборатории физиологии проектной системы НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН г.Новосибирска (Россия), в лаборатирии физиологии лимфологической ситемы Института физиологии человека и животных КН МОН РК г.Алматы (Казахстан), внедрен в курс учебной программы ПГУ им.С. Торайгырова по дисциплине «Клеточная биология» для студентов специальности «5В060700-Биология».

Основные положения диссертации включены в курс лекций по физиологии для студентов в ПГУ им. С. Торайгырова г. Павлодара.

**Апробация работы.** Основные результаты исследований были представлены и обсуждены на международных научных конференциях:

на междунордной конференции «Проблемы изучения сохранения биоразнообразия и биоресурсов и их использование. Казахстан Алматы, 2016; на международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки - фундаментальная основа практической медицины», посвященной памяти профессора М.Я. Субботина. - (Россия) Новосибирск, 2016; на III международной научно-практической конференции «Фундаментальные научные исследования: теоретические и практические аспекты», (Россия) Кузбасс 2017; на II международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Морфологические науки - фундаментальная основа медицины», посвященной памяти профессора М.А. Самотейкина. - (Россия) Новосибирск, 2017; на международной научно-практической конференции «ІХ Торайгыровские чтения». – Павлодар, 2017; на международной конференции по лимфологии. Бишкек Киргизия.2018; на XIII международной научно-практической конференции «Лимфология: от фундаментальных исследовании к медицинским технологиям». Россия, г. Новосибирск, 2018 г; на международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы экологии и природопользования Павлодарской области». Павлодар 2018;

**Связь данной работы с другими НИР и различными государственными и международными программами.**  Работа выполнена при поддержке гранта АО «Центр международных программ» договор от №4141, от 26 декабря 2016 год (Казахстан) и бюджетного финансирования НИИКЭЛ-филиал ИЦиГ СО РАН № 0324-2019-045-С-02.

**Публикации:** По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ККСОН МОН РК, 2 статья в международном научном издании, имеющей ненулевой импакт-фактор по информационной базе данных Scopus, 8 статей в материалах международных конференций.

**Структура и объем работы по теме**. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка литературы. Общий объем рукописи – 116 страниц, включая 18 таблиц и 30 рисунка. Список использованной литературы включает 293 источников и приложения.