

ABSTRACT

of the dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in 6D060700
Biology

BAKHBAYEVA SAULE ALIBEKOVNA

LIVER STRUCTURE UNDER CONDITIONS OF PERIPHERAL TUMOR GROWTH AND CORRECTION BY LITHIUM CARBONATE

Urgency of the topic: It is known that hepatocarcinoma (HC) is one of the most common, aggressive and drug-resistant tumors in humans. (Shen, Cao 2012). Liver is the most common organ of distant metastases in tumor growth with various localization. Liver cancer is one of the most aggressive tumors in humans, characterized by low survival rate. Liver has many functions, including detoxification, production of various hormones and proteins, storage of vitamins. It plays a key role in the regulation of blood sugar, production and secretion of bile, ketone bodies, and regulation of lipid metabolism. (Silantyeva, N.T., 2016). Furthermore, liver, as the central organ of detoxification and metabolism, is most susceptible to the toxic effects of malignant growth products. It is known that various lithium compounds (lithium chloride, lithium carbonate) can affect signaling pathways and cell cycle regulation. It was revealed that lithium acting by suppressing the activity of kinase- 3β glycogen synthase can affect the development of apoptosis, the activity of vascular growth factor, chemotaxis of neutrophils, and contribute to an increase in circulating CD34 + hematopoietic stem cells. Also, lithium compounds are considered as potential agents of targeted therapy (Di Salvo D.N., 2012) capable of slowing tumor growth. There are no data in the literature on the effect of lithium on the liver structure when it is used as an antitumor drug. In connection with the steady increase in oncological morbidity, it is relevant to study structural changes in the liver as a result of tumor growth in distant organs, with the aim of correcting its condition to maintain homeostasis of the body.

The purpose and objectives of the study. The aim of this research is to study the liver structure in conditions of distant tumor growth and the use of lithium carbonate as an antitumor drug.

In accordance with the purpose of the study the following **objectives** were set:

1. To study the liver structure of CBA mice in normal conditions.
2. To study structural changes in the liver in the dynamics of peripheral tumor growth modeling.
3. To study the ultrastructure of hepatocytes in the dynamics of peripheral tumor growth.
4. To study structural changes in the liver and hepatocytes when using lithium carbonate per os.
5. To study structural changes in the liver and hepatocytes with the introduction of lithium carbonate along the periphery of tumor growth.

Scientific novelty. New data are presented for the first time on structural changes developing in the liver when modeling distant tumor growth - hepatocarcinoma-29 in the thigh muscle tissue in experimental animals. It was established that under conditions of distant tumor growth, there are structural changes that develop in the liver: a decrease in the volume and numerical density of hepatocytes, an increase in the volume density of sinusoid spaces, an increase in the size of liver prelymphatics – Disse's spaces, swelling of sinusoidal endothelial cells, an increase in the gaps of the lymphatic vessels of the portal tracts. The observed structural changes in various parts of the lymphatic drainage of the liver under conditions of distant tumor growth indicate an increase in the processes of lymph formation associated with the presence of toxic metabolites in the blood.

It was observed that structural signs develop by the 30th day of tumor development in hepatocytes, indicating a violation of the protein-synthetic and energy function of cells. There is a decrease in the volume density of the hepatocyte cytoplasm, the volume density of the cisterns of the granular endoplasmic reticulum, mitochondria and the numerical density of attached and free polysomal ribosomes. The results obtained indicate a developing insufficiency of the secretory function of the liver in conditions of peripheral tumor growth.

An increase in the volume density of lysosomal structures in the dynamics of tumor growth was established for the first time. Electron microscopy revealed all stages of intracellular autophagic degradation: the presence of autophagosomes, autophagolysosomes and secondary lysosomes in the cytoplasm of hepatocytes. Fragments of cytoplasm, glycogen rosettes, mitochondria, fragments of the endoplasmic reticulum with ribosomes were found in autophagosomes. The data obtained indicate that non-selective autophagy develops to maintain intracellular hepatocyte homeostasis, as well as energy and trophic homeostasis of the body in conditions of distant tumor growth in the liver.

It was found that with the introduction of lithium carbonate along the periphery of tumor growth and the oral administration of lithium carbonate, there is an increase in the volume density of mitochondria, glycogen, cisterns of the granular endoplasmic reticulum, numerical densities of attached and free polysomal ribosomes, which indicates the correction of the protein-synthetic and energy function of hepatocytes.

Key points for thesis defense and conclusions:

1. In conditions of distant tumor growth in the liver, there is a decrease in the volume fraction of parenchyma cells and an increase in the stromal component of the organ, indicating an increase in lymphopoiesis.

2. In conditions of distant tumor growth in hepatocytes, there is a development of structural signs of impaired protein-synthetic, energy function of cells, which reflect the developing insufficiency of the secretory function of the liver.

3. When modeling peripheral tumor growth in hepatocytes, the process of non-selective autophagy develops to maintain intracellular hepatocyte homeostasis, as well as energy and trophic homeostasis of the body.

4. The oral administration of lithium carbonate and the administration of lithium carbonate along the periphery of tumor growth have a corrective effect on the structure of the liver and the ultrastructure of hepatocytes.

Theoretical and practical relevance.

The results of the study contribute to fundamental lymphology, cell biology and morphology, and may have applied and practical significance.

It has been established that under conditions of distant tumor growth, the following structural changes develop in the liver: dysfunction of the protein-synthetic and energy functions of cells, an increase in the processes of lymphopoiesis in the organ, insufficiency of the secretory function of the liver. The oral administration of lithium carbonate and the administration of lithium carbonate along the periphery of tumor growth have a corrective effect on the structure of the liver and the ultrastructure of hepatocytes.

The results found practical application in the laboratory of physiology of the project system of Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences in Novosibirsk (Russia), in the laboratory of physiology of the lymphological system of the Institute of Human and Animal Physiology of the Science Committee of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan in Almaty (Kazakhstan), and it was introduced into the curriculum of S. Toraighyrov Pavlodar State University in the course “Cell Biology” for students of the major “5B060700 Biology”.

The main provisions of the thesis are included in the course of lectures for students of S. Toraighyrov PSU, Pavlodar.

Practical evaluation of the work. The main research results were presented and discussed at international scientific conferences: international conference “Problems of studying the conservation of biodiversity and biological resources and their use”, Almaty (Kazakhstan), 2016; International morphological scientific and practical competition-conference of students and young scientists “Morphological sciences - the fundamental basis of practical medicine”, dedicated to the memory of Professor M. Ya. Subbotina, Novosibirsk (Russia), 2016; III International scientific and practical conference “Fundamental scientific research: theoretical and practical aspects”, Kuzbass (Russia), 2017; II International morphological scientific and practical competition-conference of students and young scientists “Morphological sciences - the fundamental basis of medicine”, dedicated to the memory of Professor M. A. Samoteikina, Novosibirsk (Russia), 2017; International scientific and practical conference “IX Toraighyrov readings”, Pavlodar (Kazakhstan), 2017; International conference on lymphology, Bishkek (Kyrgyzstan), 2018; XIII International scientific and practical conference “Lymphology: from basic research to medical technology”, Novosibirsk (Russia), 2018; International scientific and practical conference “Actual problems of ecology and nature management of Pavlodar region”, Pavlodar (Kazakhstan), 2018.

The relationship of this work with other scientific and research works and various state and international programs. This work was supported by a grant from JSC Center for International Programs, Agreement No. 4141 dated December 26,

2016 (Kazakhstan), and budget funding from the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a branch of the Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, No. 0324-2019-045-S-02.

Publications: 14 works were published on the topic of the dissertation, including 4 articles in journals recommended by Education Oversight Committee of the Ministry of Education and Science of RK, 2 articles in an international scientific publication having a non-zero impact factor on the Scopus information database, 8 articles in materials of international conferences.

The structure and scope of work on the topic. The dissertation consists of introduction, three chapters, findings, conclusion, list of references. The total volume of the manuscript is 116 pages, including 18 tables and 30 figures. The list of references includes 293 sources and annexes.

БАХБАЕВА САУЛЕ АЛИБЕКОВНАНЫҢ
6D060700 – «Биология» мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
ғылыми дәрежесін алу үшін

**ҚАШЫҚТАҒЫ ІСІКТІҢ ӨСУІ ЖАҒДАЙЫНДАҒЫ БАУЫРДЫҢ
ҚҰРЫЛЫМДЫҚ ӨЗГЕРІСТЕРІ ЖӘНЕ ЛИТИЙ
КАРБОНАТЫМЕН ТҮЗЕТУ**

тақырыбы бойынша ұсынылған диссертациялық жұмысының

АНДАТПАСЫ

Зерттеудің өзектілігі.

Гепатиокорцинома (ГК) – адамда ең жиі кездесетін агрессиялы ісіктің бірі және оның дәрі-дәрмектерге сезімталдығы жоғары болып табылады (Shen, Cao 2012). Әр түрлі қашықтағы ісіктердің өсуі мен дамуы кезінде метастаздардың ең көп таралған мүшесі - бауыр. Бауырдың қатерлі ісігі - адамның өмір сүру деңгейін төмендетуімен сипатталатын агрессивті ісіктердің бірі. Бауырда уытсыздандыру, түрлі гормондар мен ақуыздарды өндіру, дәрумендерді сақтау сияқты көптеген қызметтері бар. Ол қандағы қантты, өт және кетон денелерінің шығарылуы мен секрециясын, липидтердің алмасуын реттеуде маңызды рөл атқарады (Силантьева Н.Т. 2016). Сонымен қатар, бауыр уыттандыру мен метаболизмнің орталық мүшесі болуы себепті қатерлі ісіктің өсу өнімдерінің уытты әсеріне өте сезімтал. Әр түрлі литий қосылыстары (литий хлориді, литий карбонаты) жасушаның белгі беру жолдары мен жасуша циклінің реттелуіне әсер етуі мүмкін екендігі белгілі. Литий тұздары киназа синтазасының гликогені-3 β белсенділігін тежеу арқылы жасушаның саралануын және апоптоздың дамуына, тамырларының өсу факторына, нейтрофилдердің хемотаксисына, CD34 + гемопозтикалық айналымдағы бағаналы жасушалардың көбеюіне ықпал етеді. Сондай-ақ, литий қосылыстарын ісіктің өсуін бәсеңдетуге қабілетті болуына байланысты таргентті препарат ретінде қолданады, бірақ оның бауыр құрылымына әсер етуі зерттелмеген (Di Salvo D.N. 2012). Әдебиеттерде литийдің бауырдың құрылымына әсері жайлы, ісіктің дамуын тежегіш ретінде қолданылатындығы жайлы деректер жоқ. Қатерлі ісіктердің белсенді өсуіне байланысты, қашықтағы ісіктің дамуы барсында ағзаның гомеостазын сақтау мақсатында, бауырдың құрылымдық өзгерістердің зерттеу өзекті болады.

Зерттеудің мақсаты мне міндеттері. Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайындағы бауырдың құрылымдық өзгерістерін анықтау және ісікті түзету препараты ретінде литий карбонатын қолдану.

Қойылған мақсатқа сәйкес келесі **міндеттер қойылды:**

1. СВА желілі тышқандардың қалыпты жағдайдағы бауырдың құрылымын анықтау.
2. Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайындағы бауырдың құрылымдық өзгерістерінің динамикасын зерттеу.

3. Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайындағы бауырдың ультрақұрылымдық өзгерістерінің динамикасын анықтау.

4. Литий карбонатын per os жағдайындағы бауырдың және гепатоциттердің құрылымдық өзгерістерін анықтау.

5. Литий карбонатын инъекция арқылы енгізудегі бауырдың және гепатоциттердің құрылымдық өзгерістерін анықтау.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы, алғаш рет тәжірибелік жануарлардың сан бұлшықет ұлпасына модельденіп егілген, гепатокарцинома-29 қатерлі ісігінің гепатоциттердің құрылымдық өзгерістері туралы деректер алынды. Қашықтағы ісік өсуі кезінде бауырда құрылымдық өзгерістері пайда болады: гепатоциттердің көлемі мен сандық тығыздығының төмендеуі, синусоидальды кеңістіктердің көлемдік тығыздығының артуы, бауырдың лимфаалдының көлемінің ұлғаюы - Диссе кеңістігі, синусоидальды эндотелия жасушаларының ісінуі, портал трактілерының лимфа тамырларының люминесценциясының жоғарылауы анықталды. Бауырдың лимфалық дренажының қашықтағы ісіктердің өсуі жағдайында әр түрлі бөліктерінде байқалған құрылымдық өзгерістер қандағы уытты метаболиттердің болуымен байланысты лимфа процестерінің өсуін көрсетеді.

Гепатоциттердегі ісіктің 30-шы тәулігінде жасушалардың ақуыз-синтетикалық және энергетикалық қызметтерінің бұзылғанын куәландыратын құрылымдық белгілердің дамуы көрсетілген. Гепатоциттердің цитоплазмасы, гранулярлық эндоплазмалық тор цистерналарының көлемді тығыздығы, митохондрий және тіркелген және еркін полисомалық рибосомалардың сандық тығыздығы төмендейді. Алынған нәтижелер перифериялық ісік өсу жағдайында бауырдың секреторлық қызметінің дамуының жеткіліксіздігі туралы куәландырады.

Қашықтағы ісіктің өсу динамикасында лизосомалық құрылымдардың көлемді тығыздығының өсуі көрсетілген. Электрондық микроскопия әдісімен жасушаішілік аутофагиялық тозудың барлық кезеңдері анықталды: цитоплазмада гепатоциттердің аутофагоспен, аутофаголизосомамен және екінші лизосомамен болуы анықталды. Аутофагосомаларда цитоплазма фрагменттері, гликогеннің розеткалары, митохондрия, рибосомасы бар эндоплазмалық ретикулум фрагменттері байқалды. Алынған мәліметтер бауырда қашықтағы ісік өсу жағдайында гепатоциттердің жасушаішілік гомеостазын, сондай-ақ ағзаның энергетикалық және трофикалық гомеостазасын қолдау үшін селективті емес аутофагия дамитынын куәландырады.

Алғашқы рет литий карбонатын инъекция және per os арқылы енгізу кезінде митохондрия, гликоген, түйіршікті эндоплазмалық тордың цистерналарының көлемдік тығыздығының жоғарылауы, тіркелген және еркін полисомалық рибосомалардың сандық тығыздығының өсуі гепатоциттердің ақуыз-синтетикалық және энергетикалық қызметінің түзілуі анықталған.

Қорғауға ұсынылатын негізгі мәліметтер.

1. Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайындағы бауырдың паренхималы жасушаларының көлемдік үлесінің азаюы және лимфа түзілу процестерінің

өскенін куәландыратын органның стромальді компонентінің артуы орын алады.

2. Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайындағы гепатоциттерде жасушаның ақуыз-синтетикалық және энергетикалық бөлімдерінің құрылымдық ұйымдасуының бұзылуы байқалады.

3. Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайындағы гепатоциттердің ішіндегі жасушалық гомеостазын, сондай-ақ ағзаның энергетикалық және трофикалық гомеостазын сақтау үшін селективті емес аутофагия үрдісі дамиды.

4. Литий карбонатын per os және инъекция арқылы енгізу барысында бауырдың құрылымына және гепатоциттердің ультрақұрылымына түзетуші әсер етеді.

Теориялық және тәжірибелік мәнділігі

Зерттеудің нәтижелері қолданбалы лимфология, жасушалық биология және морфологияға үлесін қосып, қолданбалы мәнге ие болуы мүмкін.

Қашықтағы ісіктің өсуі жағдайында бауырдың құрылымдық өзгерістерінің дамиты белгілі: жасушаның ақуыз-синтетикалық және энергетикалық, мүшеде лимфатүзілудің артуы, бауырдағы сөл бөлуінің жетіспеушілігі белгіленді. Литий карбонатын per os және инъекция арқылы енгізуінде бауыр құрылымына және гепатоциттердің ультрақұрылымына түзетуші ықпалын жасайды.

Қорғауға ұсынылатын негізгі мәліметтер: алынған нәтижелер РҒА СБ Цитология және генетика институтының филиалы Клиникалық эксперименталдық лимфология ғылыми зерттеу институтының физиологиялық проекттік жүйесінің зертханасы (Новосибирск, Ресей) ғылыми-зерттеу жұмыстарының тәжірибесінде, С. Торайғыров атындағы Павлодар мемлекеттік университетінің «5В060700-Биология» мамандығы бойынша оқытылатын студенттердің оқу жоспарындағы «Жасушалық биология» пәнінің дәріс курсына енгізілген, ҚР БҒМ ҒК адам және жануарлар физиологиясының ғылыми зерттеу институтындағы (Алматы, Қазақстан) ғылыми-зерттеу жұмыстарында қолданылуда.

Зерттеу нәтижелерін **апробациялау**. Зерттеудің негізгі нәтижелері халықаралық конференцияларда ұсынылды және талқыланды: халықаралық конференция «Биоалуантүрлілікті және биоресурстарды сақтау және оларды пайдалану» Қазақстан, Алматы, 2016; профессор М. Я. Субботинді еске алуға арналған халықаралық студенттер мен жас ғалымдардың морфологиялық ғылыми-тәжірибелік конкурс-конференция, «Морфология ғылымы - тәжірибелік медицинаның іргелі негізі» - Россия, Новосибирск, 2016; III ғылыми-практикалық конференция «Ғылыми зерттеудің іргесі: теорияның және тәжірибенің аспектілері», Россия, Кузбасс, 2017; Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция «IX Торайғыров оқулары». – Қазақстан, Павлодар, 2017; нөлдік емес импакт-факторы бар халықаралық журналда ақпараттық базасына (Scopus базасы) тіркелген шетел журналында жарыққа шыққан ғылыми мақала «Autophagy in Hepatocytes during Distant Tumor Growth». Bulletin of Experimental Biology and Medicine. Нидерланды 2018; «The influence of lithium carbonate salts on the structural organization of cells and vessels

in the development of experimental hepatocarcinoma». European Biotechnology Congress Nanotechnology Нидерланды, 2018; Лимфологиядан халықаралық конференция. Киргизия, Бишкек, 2018; халықаралық конференция «Ultrastructural organization of hepatocytes in distant tumor growth», «Bioinformatics of genome regulation and structure/systems biology Systems biology and biomedicine» SBioMed-2018, Новосибирск, Россия, 2018; XIII халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция «Лимфология: іргекалау зерттеулерден медициналық технологиялар». Россия, Новосибирск, 2018; халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция «Павлодар облысының экологиялық және табиғатты пайдаланудағы өзекті мәселелері». Қазақстан, Павлодар, 2018; ҚР Білім және ғылым министрлігінің Білім және Ғылым саласындағы бақылау Комитеті ұсынған журналдарда: «Astana Medical Journal», Астана Медициналық журналы, Қазақстан, Астана, 2019; «Л. Н. Гумилев атындағы ЕМУң Хабаршысы», «Биологические науки» топтамасы, 2019; «Вестник КарГУ», «Биологические науки» топтамасы, Қазақстан, Қарағанды, 2019.

Ұсынылған жұмыстың басқа ғылыми зерттеу жұмыстарымен және әр түрлі мемлекеттік және халықаралық бағдарламалармен байланысы.

Жұмыс АҚ «Халықаралық бағдарламалар орталығы» гранты 2016 жылдың 26 желтоқсанының №4141 келісім-шарты бойынша және РФА СБ КЭЛҒЗИ ЦЖГИ филиалының бюджеттік қаржыландыруымен № 0324-2019-045-С-02 орындалды.

Жарияланымдар: Диссертация тақырыбы бойынша 14 ғылыми жұмыс, Қазақстан Республикасы Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті министрлігі ұсынған ғылыми жарияланымдарда 4 мақала, Scopus мәліметтер базасына енгізілген халықаралық ғылыми басылымдарда 2 мақала, халықаралық конференциялар материалдарында 8 мақала басылымда жарияланды.

Жұмыстың көлемі мен құрылымы: диссертациялық жұмыстың құрымына негізгі 116 бет, нормативтік сілтемелер, анықтамалар, белгілеулер мен қысқартулар, кіріспе, үш бөлім, қорытынды, пайдаланылған әдебиеттер тізімі-293, кесте-18, суреттер-30 және қосымшалар кіреді.

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: Известно, что гепатиокорцинома (ГК) является одним из распространенных, 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-3 β , может оказывать влияние на развитие апоптоза, активность фактора роста сосудов, хемотаксис нейтрофилов, способствовать увеличению 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 соответствии 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 свидетельствуют 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 ретикула 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 лаборатории физиологии лимфологической системы 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 международной 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 «IX Торайгыровские чтения». – Павлодар, 2017; на международной конференции по лимфологии. Бишкек Киргизия.2018; на XIII международной научно-практической конференции «Лимфология: от фундаментальных исследований 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.