

## КЛЕТКИ-МИШЕНИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЛИТИЯ В ГЕТЕРОГЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ГЕПАТОКАРЦИНОМЫ-29

© Ю. С. Гаврилова,<sup>1</sup> Н. П. Бгатова, А. О. Соловьева, К. Э. Трифонова,  
А. П. Лыков, Ю. И. Бородин, В. И. Коненков

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск, 630060;  
<sup>1</sup>электронный адрес: [inabrite@yandex.ru](mailto:inabrite@yandex.ru)

Рак печени является одной из агрессивных и гетерогенных опухолей человека. Препараты лития блокируют пролиферацию и вызывают апоптоз клеток гепатокарциномы, но не вызывают гибели всей популяции опухолевых клеток. Целью исследования стало выявление морфологических типов клеток-мишеней различных форм лития при воздействии на гепатокарциному-29. С помощью МТТ-теста была определена жизнеспособность клеток гепатокарциномы-29 и выявлено ее дозозависимое снижение при введении исходных и наноразмерных форм карбоната и цитрата лития. На основании морфологических критериев пяти стадий дифференцировки клеток гепатокарциномы-29 были определены клетки-мишени солей лития. Показано, что клетками-мишенями цитрата лития исходной и наноразмерной форм являются пролиферирующие клетки I и II стадий дифференцировки, а карбоната лития наноразмерной формы — дифференцированные клетки IV и V стадий дифференцировки. Выявлено, что клетки гепатокарциномы-29 наиболее чувствительны к повреждающему действию наноразмерных форм солей лития по сравнению с их исходными формами, что дает возможность более эффективного воздействия на опухолевый рост.

**Ключевые слова:** соли лития, наноразмерные формы лития, гепатокарцинома-29, клетки-мишени.

**Принятые сокращения:** ГК-29 — гепатокарцинома-29, GSK 3 $\beta$  — гликогенсинтазакиназа 3 $\beta$ .

Гепатокарцинома является одной из наиболее агрессивных опухолей человека и, несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, остается пятой по распространенности и третьей по уровню смертности патологией в мире, обусловленной наличием резистентности к проводимой химиотерапии (Zhou et al., 2015). Одним из важных факторов развития устойчивости к терапии является гетерогенность популяции опухолевых клеток (Cassidy et al., 2015). Опухолевую гетерогенность могут обуславливать различные причины, связанные с действием клеточных (генетических, эпигенетических) и неклеточных (стромальных) факторов (Alizadeh et al., 2015; Cassidy et al., 2015). Разнообразие опухолевых клеток может быть связано с нестабильностью генома (Li, Wang, 2015) и влиянием микроокружения (Cassidy et al., 2015; Li, Wang, 2015). Теория «раковых стволовых клеток» (cancer stem cells) (Цынкаловский и др., 2008) предполагает развитие опухоли в виде двух различных популяций клеток. Первая, меньшая по численности, содержит злокачественные раковые стволовые клетки, длительно живущие, способные к миграции, самообновлению и дифференцировке (Ma et al., 2008; Khan et al., 2015). Вторая популяция составляет большую часть опухоли и представлена частично дифференцированными опухолевыми клетками (Ma et al., 2008). Для разработки способов подавления опухолевого роста актуальными являются исследования возможности направленного воздействия на различные типы опухолевых клеток.

При разработке методов таргетной терапии опухолей используют средства с разными механизмами действия, в том числе влияющие на клеточный цикл. Одним из направлений исследований в данной области является использование солей лития для индукции апоптоза и ареста клеточного цикла опухолевых клеток в фазе G<sub>2</sub>+M (Hosseini et al., 2012). Соединения лития рассматривают как потенциальные агенты таргетной терапии, способные замедлить рост опухоли. В частности, было показано, что применение наноразмерных частиц карбоната лития приводит к блокированию опухолевого роста гепатокарциномы (Бгатова и др., 2014). Однако авторам указанной работы не удалось полностью подавить опухолевую прогрессию, что может быть связано с гетерогенностью гепатокарциномы (Ma, Chan, 2008).

В связи с этим целью настоящего исследования стало выявление морфологических типов клеток-мишеней различных форм солей лития при воздействии на гепатокарциному-29.

### Материал и методика

Гепатокарциному-29 (ГК-29) получили и верифицировали сотрудники Института цитологии и генетики СО РАН (Каледин и др., 2009). Клетки ГК-29 культивировали в ростовой питательной среде RPMI с содержанием 10 % сыворотки крови плодов коровы в CO<sub>2</sub>-ин-

кубаторе при 37 °С. Посевная концентрация составляла  $2.0 \cdot 10^6$  клеток в 1 мл.

В качестве ингибиторов опухолевого роста использовали карбонат лития (Chemetal, Германия) и цитрат лития (ООО «Компонент-Реактив», Россия) в виде исходной и наноразмерной форм. Наноразмерные формы солей лития получали из исходных форм путем механоактивации образцов в мельнице-активаторе планетарного типа АГО-2С (Исупов и др., 2013). Размер частиц солей лития определяли с помощью электронного микроскопа (JEM 1400, Япония), он составил 10 нм.

Цитотоксичность препаратов оценивали с помощью МТТ-теста, позволяющего выявить количество жизнеспособных клеток по изменению оптической плотности раствора (Sylvester, 2011). Данный метод основан на способности митохондриальных дегидрогеназ клеток восстанавливать МТТ-реагент (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид) (Sigma, США) до фиолетового кристаллического формазана, растворимого в диметилсульфоксиде (ДМСО). Таким образом, количество образовавшегося формазана прямо пропорционально количеству метаболически активных клеток, а интенсивность окрашивания напрямую отражает их жизнеспособность.

Клетки ГК-29 рассеивали в 96-луночные культуральные планшеты в концентрации  $20\text{—}30 \cdot 10^3$  клеток на лунку и инкубировали в течение 24 ч при 37 °С во влажной среде, содержащей 5 % двуокиси углерода (стандартные условия). Далее в планшеты вносили препараты лития в широком диапазоне концентраций (от 0.00001 до 20 мМ) и культивировали клетки в присутствии солей лития в течение 24 ч при стандартных условиях. В качестве контроля использовали лунки с клетками ГК-29 с питательной средой без добавления препарата. Затем в каждую лунку добавляли МТТ-реагент в конечной концентрации 250 мкг/мл, инкубировали клетки в течение 4 ч, далее добавляли по 100 мкл ДМСО в каждую лунку. После растворения кристаллов формазана (через 60 мин) определяли значения оптической плотности субстрата в лунках с помощью микропланшетного фотометра Multiskan FC (ThermoScientific, США) при длине волны 620 нм. Долю (в %) жизнеспособных опухолевых клеток вычисляли по формуле (оптическая плотность раствора опыта / оптическая плотность раствора контроля)  $\cdot 100$ .

Для выявления морфологии клеток-мишеней солей лития нами были выбраны 2 концентрации препаратов — 5 и 10 мМ, при которых оставалось как минимум 40 % жизнеспособных опухолевых клеток. В качестве контроля использовали интактные клетки ГК-29 (контроль). Для светооптического исследования клеточную взвесь ГК-29 фиксировали в 4%-ном растворе параформальдегида, приготовленном на среде Хенкса, дофиксировали в течение 1 ч в 1%-ном растворе  $\text{OsO}_4$  (тетроксид осмия) (Sigma, США) на фосфатном буфере (рН 7.4), обезвоживали в растворах этилового спирта 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 с помощью светового микроскопа LEICA DME (Германия).

Морфометрический анализ проводили с помощью компьютерной программы ImageJ (Wayne Rasband, США). Определяли диаметры ядер и цитоплазмы, объемы ядер и цитоплазмы и ядерно-цитоплазматическое отношение опухолевых клеток ГК-29. Всего исследовали

756 клеток. Согласно полученным ранее данным (Бгатова и др., 2015), по величине ядерно-цитоплазматического соотношения клетки можно выделить пять стадий дифференцировки. Для клеток каждой стадии были определены средние значения (М) и стандартные отклонения (SD) ядерно-цитоплазматического отношения. Достоверность различий между выделенными стадиями дифференцировки клеток ГК-29 определяли с помощью пакета программного обеспечения Statistica 6.0, с использованием *U*-критерия Манна—Уитни при уровне достоверности 95 % ( $p < 0.05$ ).

Использованные реактивы: 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолиум бромид, тетроксид осмия (Sigma, США); эпон (Serva, Германия).

## Результаты

С помощью МТТ-теста оценивали жизнеспособность клеток ГК-29 и выявили ее дозозависимое снижение при воздействии различных форм карбоната и цитрата лития (рис. 1). При концентрациях солей лития менее 5 мМ меньшую долю жизнеспособных клеток ГК-29 отмечали при добавлении в питательную среду карбоната лития исходной и наноразмерной форм. При концентрации солей лития 5 и 10 мМ более выраженный эффект на жизнеспособность клеток наблюдали при использовании исходной и наноразмерной форм цитрата лития, нежели карбоната лития. В частности, при культивировании клеток ГК-29 с исходной формой цитрата лития в дозах 5 и 10 мМ доля жизнеспособных клеток составила 66 и 40 % соответственно (рис. 1). Для выявления морфологических типов клеток ГК-29, за счет которых происходит снижение доли жизнеспособных клеток, были выбраны концентрации солей лития 5 и 10 мМ.

Согласно полученным ранее данным о распределении клеток ГК-29 на стадии дифференцировки и на основании выделенных морфологических критериев пяти стадий дифференцировки (Бгатова и др., 2015), клетки ГК-29 всех исследуемых групп были разделены на пять типов в зависимости от величины ядерно-цитоплазматического индекса (ЯЦИ) (рис. 2, а). Эти значения составили для I стадии —  $0.49 \pm 0.08$ ; II —  $0.34 \pm 0.03$ ; III —  $0.25 \pm 0.03$ ; IV —  $0.15 \pm 0.03$ ; V —  $0.07 \pm 0.02$ . Анализ распределения опухолевых клеток по стадиям дифференцировки в контрольной группе показал, что клетки I стадии составляли 7.5 % от общего числа, II — 14.5, III — 30.8, IV — 33.9 и V — 13.2 %. Добавление солей лития в среду изменяло это соотношение (рис. 2, б, в).

При культивировании клеток ГК-29 с солями лития в дозе 5 мМ отмечали уменьшение доли клеток II стадии дифференцировки при использовании исходной формы цитрата лития и снижение доли клеток I—III стадий дифференцировки при воздействии наноразмерной формы цитрата лития (рис. 3, а). Соотношение различных типов клеток ГК-29 не изменялось при добавлении в среду исходной формы карбоната лития в такой же дозе, а при воздействии карбоната лития наноразмерной формы наблюдали снижение доли клеток I стадии дифференцировки (рис. 3, б).

При культивировании клеток ГК-29 с цитратом лития в дозе 10 мМ исходной и наноразмерной форм происходило снижение доли клеток I—III стадий дифференцировки (рис. 3, в). При воздействии карбоната лития исходной формы не наблюдали значительных отличий в со-

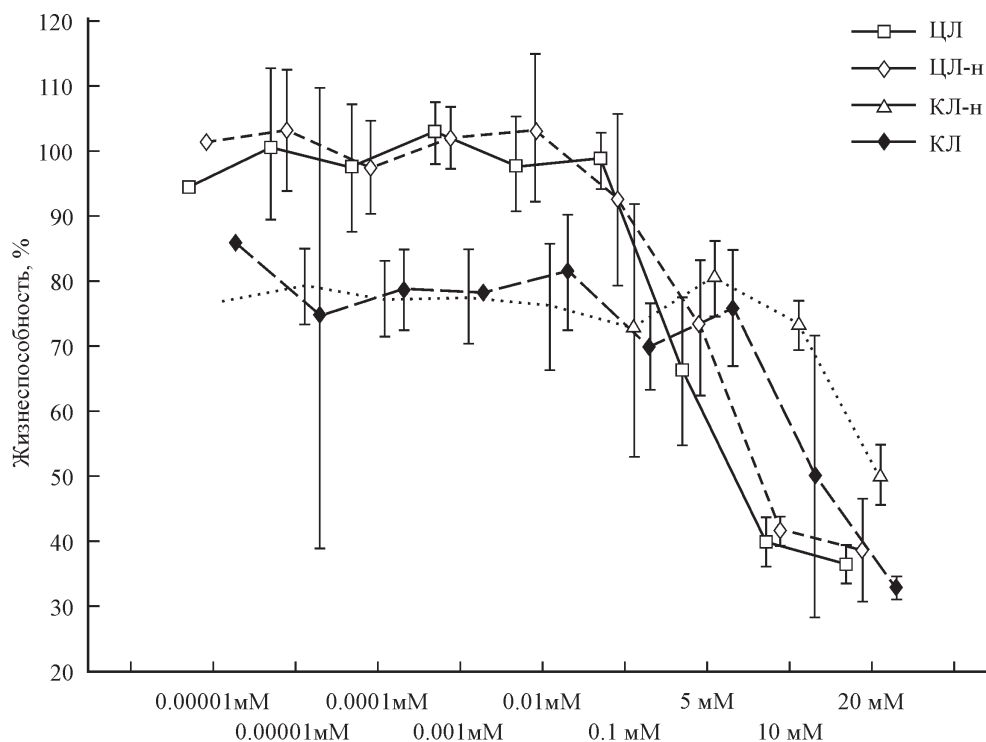


Рис. 1. Жизнеспособность клеток гепатокарциномы-29 при действии различных форм солей лития по результатам МТТ-теста. ЦЛ — цитрат лития, исходная форма; ЦЛ-н — цитрат лития, наноразмерная форма; КЛ — карбонат лития, исходная форма; КЛ-н — карбонат лития, наноразмерная форма.

отношении клеток разного типа по сравнению с группой контроля (рис. 3, з). Данные о жизнеспособности клеток (50 %) при их культивировании с 10 мМ концентрацией карбоната лития исходной формы (рис. 1) показывают, что гибель клеток ГК-29 не зависела от стадии дифференцировки. При введении наноразмерной формы карбоната лития в дозе 10 мМ не было выявлено клеток IV и V стадий дифференцировки (рис. 3, з).

### Обсуждение

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о дозозависимом снижении жизнеспособности клеток ГК-29 при их культивировании с различными формами солей лития.

Использование морфологических критериев стадий дифференцировки клеток ГК-29 (Бгатова и др., 2015) способствовало выявлению клеток-мишеней, наиболее чувствительных к воздействию различных форм лития. Ими оказались клетки I—II стадии дифференцировки, уменьшение доли которых в большей степени отмечали при использовании наноразмерных форм цитрата лития в концентрациях 5 и 10 мМ. Введение наноразмерных частиц карбоната лития в дозе 10 мМ приводило к элиминации клеток IV и V стадий дифференцировки. Ранее было показано (Бгатова и др., 2015), что преобладающим пулом клеток ГК-29 являются диплоидные пролиферирующие

клетки I—III стадий, с наибольшими значениями ядерно-цитоплазматического индекса. Клетки IV и V стадий были отнесены к дифференцированным клеткам, имеющим ограниченные потенции к делению. Следовательно, клетками-мишенями цитрата лития преимущественно являются малодифференцированные пролиферирующие клетки, а карбоната лития — дифференцированные клетки ГК-29. Выявленные различия между действием наноразмерных форм цитрата и карбоната лития и их исходными формами, вероятно, можно объяснить известным фактом о большей реакционной способности наночастиц по сравнению с исходным веществом (Tee et al., 2015).

В литературе обсуждаются различные механизмы гибели клеток опухоли при воздействии солей лития. Имеются сведения о влиянии лития на пролиферацию опухолевых клеток и индукцию апоптоза (Hosseini et al., 2012; Li et al., 2014). Показана способность лития ингибировать внутриклеточный фермент гликогенсинтазакиназу 3β (GSK 3β) (Greenblatt et al., 2010; Freland, Beaulieu, 2012; Hosseini et al., 2012; Li et al., 2014), который играет важную роль в сигнальных путях, вовлеченных в процесс канцерогенеза. В частности, при изучении клеток рака простаты было выявлено, что ингибирование активности GSK 3β повышает чувствительность к фактору некроза опухолесвязанному с апоптоз-индуцирующим лигандом (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL), опосредующему апоптоз в клетках опухоли (Hosseini et al., 2012). Известно, что белок TRAIL, присутствующий в различ-

Рис. 3. Влияние солей лития в различной концентрации на количество клеток гепатокарциномы-29 разных стадий дифференцировки (I—V).

a, в — добавление исходной и наноразмерной форм цитрата лития в дозах 5 (a) и 10 (в) мМ; б, з — исходной и наноразмерной форм карбоната лития в дозах 5 (б) и 10 (з) мМ. ЦЛ — цитрат лития, исходная форма; ЦЛ-н — цитрат лития, наноразмерная форма; КЛ — карбонат лития, исходная форма; КЛ-н — карбонат лития, наноразмерная форма.





ных тканях человека, путем связывания со специфическими DR-рецепторами (desou receptor 1, 2, 3, 4, 5) передает сигнал апоптоза в клетку через активацию каспаз 8 и 10 (Lim et al., 2015). Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что литий способен блокировать пролиферацию в опухолевых клетках посредством задержки клеточного цикла в фазе G<sub>2</sub>+M (Hosseini et al., 2012). Также показана способность лития влиять на процессы аутофагии в опухолевых клетках путем ингибирования фермента инозитолмонофосфатазы, участвующего в канцерогенезе (O'Donovan et al., 2015).

Выявленные нами морфологические типы клеток-мишеней различных форм солей лития могут быть связаны с запуском разных механизмов клеточной гибели.

Таким образом, использование морфологических критериев пяти стадий дифференцировки клеток ГК-29 позволило определить клетки-мишени различных форм солей лития. К клеткам-мишеням цитрата лития можно отнести преимущественно малодифференцированные клетки I—II стадии дифференцировки, уменьшение доли которых в большей степени отмечали при использовании наноразмерной формы цитрата лития. При воздействии исходной формы карбоната лития не выявлено преобладающей элиминации определенного клеточного типа ГК-29. Клетками-мишенями наноразмерной формы карбоната лития преимущественно являются клетки IV и V стадий дифференцировки. Следовательно, клетки ГК-29 наиболее чувствительны к повреждающему действию наноразмерных форм солей лития, которые дают возможность более эффективного влияния на опухолевый рост, по сравнению с их исходными формами.

### Список литературы

- Бгатова Н. П., Бородин Ю. И., Макарова В. В., Пожидаева А. А., Рачковская Л. Н., Коненков В. И. 2014. Влияние наноразмерных частиц карбоната лития на интактную мышечную ткань и опухолевый рост. Бюл. эксперим. биол. мед. 157 (1): 102—108. (Bgatova N. P., Borodin Yu. I., Makarova V. V., Pozhidaeva A. A., Rachkovskaya L. N., Konenkov V. I. 2014. Effects of nanosized lithium carbonate particles on intact muscle tissue and tumor growth. Bull. Exp. Biol. Med. 157 (1): 102—108.)
- Бгатова Н. П., Омелянчук Л. В., Пожидаева А. А., Семешин В. Ф., Лыков А. П., Повешченко О. В., Макарова О. П., Рачковская Л. Н., Бородин Ю. И., Коненков В. И. 2015. Морфологические критерии стадий дифференцировки клеток экспериментальной гепатокарциномы для оценки противоопухолевых средств. Бюл. эксперим. биол. мед. 160 (7): 126—132. (Bgatova N. P., Omelyanchuk L. V., Pozhidaeva A. A., Semeshin V. F., Lykov A. P., Poveshchenko O. V., Makarova O. P., Rachkovskaya L. N., Borodin Yu. I., Konenkov V. I. 2015. Morphological criteria stages of cell differentiation experimental hepatocarcinoma for evaluating anticancer agents. Bull. Exp. Biol. Med. 160 (7): 126—132.)
- Исупов В. П., Еремина Н. В., Булина Н. В. 2013. Механическая активация карбоната лития. Изв. Томск. политехн. ун-та. 322 (3): 29—31. (Isupov V. P., Eremina N. V., Bulina N. V. 2013. Mechanical activation of lithium carbonate. Izvestia of Tomsk Polytechnic University. 322 (3): 29—31.)
- Каледин В. И., Жукова Н. А., Николин В. П., Попова Н. А., Беляев М. Д., Багинская Н. В., Литвинова Е. А., Толстикова Т. Г., Лушников Е. Л., Семенов Д. Е. 2009. Гепатокарцинома-29 — метастазирующая перевиваемая опухоль мышей, вызывающая кахексию. Бюл. эксперим. биол. мед. 148 (12): 664—669. (Kaledin V. I., Zhukova N. A., Nikolin V. P., Popova N. A., Belyaev M. D., Baginskaya N. V., Litvinova E. A., Tolstikova T. G., Lushnikova E. L., Semenov D. E. 2009. Hepatocellular carcinoma-29 — metastatic transplantable tumor of mice, causing cachexia. Bull. Exp. Biol. Med. 148 (12): 664—669.)
- Цынкаловский О. Р., Зайденов В. А., Пахотных А. С., Андрианов В. А. 2008. Использование «side population» для выделения стволовых клеток в нормальных и опухолевых тканях. Мед. иммунол. 10 (4—5): 319—326. (Tsyngalovskiy O. R., Zaydenov V. A., Pakhotnykh A. S., Andrianov V. A. 2008. The use of «side population» for release of stem cells in normal and tumor tissues. Med. Immunol. 10 (4—5): 319—326.)
- Alizadeh A. A., Aranda V., Bardelli A., Blanpain C., Bock C., Borowski C., Caldas C., Califano A., Doherty M., Elsner M., Esteller M., Fitzgerald R., Korb J. O., Lichter P., Mason C. E., Navin N., Pe'er D., Polyak K., Roberts C. W., Siu L., Snyder A., Stower H., Swanton C., Verhaak R. G., Zenklusen J. C., Zuber J., Zucman-Rossi J. 2015. Toward understanding and exploiting tumor heterogeneity. Nat. Med. 21: 846—853.
- Cassidy J. W., Caldas C., Bruna A. 2015. Maintaining tumor heterogeneity in patient-derived tumor xenografts. Cancer Res. 75: 2963—2968.
- Freland L., Beaulieu J. M. 2012. Inhibition of GSK-3 $\beta$  by lithium, from single molecules to signaling networks. Front. Mol. Neurosci. 5: 14—21.
- Greenblatt D. Yu., Ndiaye M., Chen H., Kunnimalaiyaan M. 2010. Lithium inhibits carcinoid cell growth *in vitro*. Amer. J. Transl. Res. 2: 248—253.
- Hosseini G., Zavareh V. A., Fard P. S. 2012. Combined Treatment of androgen-independent prostate cancer cell line DU145 with chemotherapeutic agents and lithium chloride: effect on growth arrest and/or apoptosis. Avicenna J. Med. Biotechnol. 4: 75—87.
- Khan I. N., Al-Karim S., Bora R. S., Chaudhary A. G., Saini K. S. 2015. Cancer stem cells: a challenging paradigm for designing targeted drug therapies. Drug Discov. Today. 20: 1205—1216.
- Li H., Huang K., Liu X., Liu J., Lu X., Tao K., Wang G., Wang J. 2014. Lithium chloride suppresses colorectal cancer cell survival and proliferation through ROS/GSK-3 $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway. Oxid. Med. Cell Longev. Doi: 10.1155/2014/241864.
- Li L., Wang H. 2015. Heterogeneity of liver cancer and personalized therapy. Cancer Lett. Doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.018.
- Lim B., Allen J. E., Prabhu V. V., Ma S., Chan K., W., Guan X.-Y. 2008. In search of liver cancer stem cells. Stem Cell Rev. 4: 179—192.
- Lim B., Allen J. E., Prabhu V. V., Talekar M. K., Finberg N. K., El-Deiry W. S. 2015. Targeting TRAIL in the treatment of cancer: new developments. Expert. Opin. Ther. Targets. 19: 1171—1185.
- 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. 10. Doi: 10.1371/journal.pone.0134676.
- Sylvester P. W. 2011. Optimization of the tetrazolium dye (MTT) colorimetric assay for cellular growth and viability. Methods Mol. Biol. 716: 157—168.
- Tee J. K., Ong C. N., Bay B. H., Ho H. K., Leong D. T. 2015. Oxidative stress by inorganic nanoparticles. Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol. Doi: 10.1002/wnan.1374.
- Zhou W., Xu X., Gao J., Sun P., Li L., Shi X., Li J. 2015. TCM matrine induces cell arrest and apoptosis with recovery expression of the hepato-specific miR122a in human hepatocellular carcinoma Hep G2 cell line. Int. J. Clin. Exp. Med. 8: 9004—9012.

Поступила 23 XI 2015

THE TARGET CELLS OF DIFFERENT LITHIUM FORMS IN HETEROGENEOUS  
POPULATION HEPATOCARCINOMA-29

*Yu. S. Gavrilova,<sup>1</sup> N. P. Bgatova, A. O. Solovieva, K. E. Trifonova,  
A. P. Lykov, Yu. I. Borodin, V. I. Konenkov*

Scientific Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, 630060;  
<sup>1</sup> e-mail: inabrite@yandex.ru

Liver cancer is one of the most aggressive and heterogeneous human tumors. Lithium salts are block proliferation and induce apoptosis of hepatocarcinoma cells but do not cause the death of the entire cell population. The aim of the study was to identify the morphological types of target cells of various lithium forms at influence on hepatocarcinoma-29. Using MTT test, the hepatocarcinoma-29 cells viability was determined and a dose-dependent decrease in the viability of the cells exposed to lithium carbonate, lithium citrate and nanosized forms of lithium carbonate and lithium citrate were revealed. Target cells for lithium salts were identified on the basis of morphological criteria of 5 stages of hepatocarcinoma-29 cells differentiation. It has been shown that the target cells for lithium citrate of initial and nanosized forms of are proliferating cells of I and II stages of differentiation, and the target cells for nanosized form of lithium carbonate are the differentiated cells at IV and V stages of differentiation. It has been revealed that hepatocarcinoma-29 cells are most susceptible to the damage effects of nanosized form of lithium salts in comparison to their original forms, which allows better impact on the tumor growth.

**Key words:** lithium salts, nanosized forms of lithium, hepatocarcinoma-29, target cells.

---