

СОЛИ ЛИТИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Юлия Сергеевна ТАСКАЕВА^{1,2}, Наталия Петровна БГАТОВА¹

¹ *НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

² *Новосибирский государственный университет 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1*

В последние годы соли лития рассматривают как потенциальные соединения для таргетной терапии, способные замедлить рост опухоли. Имеется большое количество публикаций, свидетельствующих об эффектах лития на сигнальные пути, используемые опухолевыми клетками для роста и развития, и продемонстрировавших возможность его применения в качестве противоопухолевого агента в экспериментальной онкологии. Перспективность применения солей лития для разработки противоопухолевых препаратов связана с тем, что Li имеет две основные внутриклеточные мишени: киназу гликогенсинтазы 3β (glycogen synthase kinase 3β, GSK-3β) и инозитолмонофосфатазу (inositol monophosphatase, IMPase), ингибирование которых может индуцировать гибель раковой клетки путем апоптоза или аутофагии. Показано, что литий вызывает остановку пролиферации опухолевых клеток за счет ареста клеточного цикла в фазе G₂/M, а также стимулирует апоптоз и влияет на развитие аутофагии в опухолевых клетках. В данном обзоре обобщены данные о транспорте лития через клеточные мембраны, охарактеризованы его основные внутриклеточные мишени и представлены результаты исследований, в которых литий применялся в экспериментальной терапии рака различной локализации с акцентом на сигнальные пути, влияющие на рост и метастазирование опухолевых клеток.

Ключевые слова: экспериментальная онкология, соли лития, GSK-3β, IMPase, апоптоз, аутофагия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Таскаева Ю.С., e-mail: inabrite@yandex.ru

Для цитирования: Таскаева Ю.С., Бгатова Н.П. Соли лития в экспериментальной онкологии (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (5): 12–18. doi: 10.15372/SSMJ20190502.

LITHIUM SALTS IN EXPERIMENTAL ONCOLOGY (REVIEW)

Iuliya Sergeevna TASKAEVA^{1,2}, Nataliya Petrovna BGATOVA¹

¹ *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630060, Novosibirsk, Timakov str., 2*

² *Novosibirsk State University 630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1*

Recently, lithium salts have been considered as potential compounds for targeted therapy that can reduce tumor growth. There are a large number of publications indicating the effects of lithium on the signaling pathways used by tumor cells for growth and development, and have demonstrated that lithium can be used as antitumor agent in experimental oncology. The promise of using lithium salts to develop anticancer drugs is related to the fact that lithium has 2 main intracellular targets: glycogen synthase kinase-3β (GSK-3β) and inositol monophosphatase (IMPase), the inhibition of which by lithium can induce cancer cell death by apoptosis or autophagy. Lithium has been shown to block the proliferation of cancer cells by cell cycle arrest in the G₂/M phase, and also stimulates apoptosis and autophagy in cancer cells. This review summarizes data on the transport of lithium across cell membranes, characterizes its main intracellular targets and presents the results of studies in which lithium was used in experimental cancer therapy of various localization with an emphasis on signaling pathways used by cancer cells for growth and metastasis.

Key words: experimental oncology, lithium salts, GSK-3β, IMPase, apoptosis, autophagy.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflict of interest.

Correspondence author: Taskaeva Iu.S., e-mail: inabrite@yandex.ru

Citation: Taskaeva Iu.S., Bgatova N.P. Lithium salts in experimental oncology (review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 12–18. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190502.

Традиционно препараты лития используются в психиатрии для лечения биполярных расстройств – патологии, которая характеризуется сменяющимися циклами депрессии и мании [28]. Тем не менее в последние годы выполняются исследования, демонстрирующие альтернативное применение лития в качестве противоопухолевого агента в экспериментальной онкологии, что обусловлено его способностью влиять на сигнальные пути, от которых зависит рост и развитие опухолевых клеток. В клинической практике принято использование нескольких типов солей лития, различающихся по своим фармакокинетическим характеристикам: Li_2CO_3 , LiCl , $\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$, Li_2SO_4 и др. [3, 24, 30]. Карбонат, хлорид и сульфат лития обладают схожими показателями распределения, биодоступности и полувыведения [3, 24]. Побочные эффекты от применения солей лития дозозависимы и включают в себя тремор пальцев рук, тошноту, головную боль, нарушения функций щитовидной железы и полиурию [30, 35].

По данным литературы, литий способен вызывать остановку пролиферации опухолевых клеток за счет ареста клеточного цикла в фазе G_2/M [12, 43], а также индуцировать апоптоз [1, 22] и влиять на развитие аутофагии в опухолевых клетках [1, 29]. Показано, что соли лития являются селективными ингибиторами киназы гликогенсинтазы $\beta 3$ (glycogen synthase kinase $\beta 3$, GSK- $\beta 3$), участвующей в регуляции клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза опухолевых клеток [34]. Также выявлена способность лития стимулировать аутофагию путем ингибирования инозитолмонофосфатазы (inositol monophosphatase, IMPase) [37, 38].

Y. Cohen et al. изучали взаимосвязь между приемом Li_2CO_3 психиатрическими пациентами и риском развития рака [9]. В исследование включили 609 больных старше 18 лет, получавших карбонат лития по меньшей мере в течение одного года за период с 1959 по 1985 г. Установлено, что риск развития рака среди психиатрических пациентов был ниже, чем в общей популяции, при этом авторы отметили значительную обратную корреляцию между развитием рака и дозой лития. Показана более низкая частота возникновения мезенхимальных опухолей по сравнению с эпителиальными у пациентов, получавших литий. В по-

хожем исследовании L. Martinsson et al. выявили повышенный риск развития респираторного, гастроинтестинального и эндокринного типов рака у пациентов с биполярными расстройствами, не получавших литиевую терапию [26]. R.Y. Huang et al. также установили более высокий риск развития рака у пациентов с биполярными расстройствами, получавших в качестве терапии только антиконвульсанты, по сравнению с пациентами, которым дополнительно назначался литий [19].

Перечисленные ретроспективные исследования позволяют предположить наличие у лития новых и малоизученных свойств, открывающих перспективы его дальнейшего изучения и потенциального использования как средства для терапии рака. Цель данного обзора – систематизировать данные исследований о применении солей лития при экспериментальной терапии рака различной локализации.

Транспорт лития через клеточные мембраны. Литий может входить в клетку несколькими способами, наиболее частый – пассивный транспорт через потенциал-зависимые (voltage-gated class) и потенциал-независимые натриевые каналы (non-voltage-gated epithelial class) [20, 36, 45]. Проницаемость потенциал-зависимых натриевых каналов примерно одинакова для ионов Na^+ и Li^+ [45]. При этом ионный радиус негидратированного лития (0,68 Å) близок к размеру негидратированного магния (0,65 Å), что объясняет конкуренцию между этими ионами в Mg^{2+} -зависимых ферментах и опосредует основные биологические эффекты лития [7, 13, 31, 45]. Основными путями выхода лития из клетки являются Na^+/Li^+ -обратный транспорт и натриево-протонная помпа [20]; в митохондриях Li может проникать через Na^+/Ca^+ -каналы [20].

Клеточные мишени лития. Как сказано выше, за счет конкурентного замещения ионов Mg^{2+} литий ингибирует Mg^{2+} -зависимые ферменты, включая тирозинкиназу, аденилатциклазу, серин-треониновые протеинкиназы, фосфоглюкомутазу, фосфодиэстеразы и многие другие [13, 28, 36]. Кроме того, литий способен оказывать влияние на белки митохондриальной дыхательной цепи, ионные каналы (через которые он проходит сквозь биологические мембраны), а также может регулировать экспрессию некоторых генов, например *Bcl-2* [36]. Тем не менее основные

биологические эффекты лития в клетке связывают с его способностью ингибировать фермент GSK-3 β .

Аденилатциклаза – трансмембранный фермент, катализирующий превращение АТФ в цАМФ и участвующий во множестве клеточных сигнальных путей; предположительно, литий ингибирует аденилатциклазу за счет конкуренции с Mg²⁺, а также за счет ингибирования активирующей фермент субъединицы Gas [28]. *Фосфоглюкомутаза* участвует в обмене глюкозы, катализируя превращение глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат, и для активности нуждается в ионе Mg²⁺, который может быть вытеснен литием [36]. Литий ингибирует *фосфодиэстеразы*, в том числе IMPase, инозитол-полифосфат-1-фосфатазу (inositol polyphosphate-1-phosphatase, IPPase) и другие ферменты этого семейства [4, 7, 17, 33]; среди них именно с IMPase связывают основные эффекты лития в клеточном метаболизме инозитола [41]. Литий ингибирует IMPase также за счет замещения ионов Mg²⁺ [28], что приводит к нарушению метаболизма инозитола. IMPase модулирует сигнальный путь фосфатидинозитола.

Среди семейства *серин-треониновых протеинкиназ* GSK-3 является одной из наиболее изученных и важных мишеней лития. GSK-3 фосфорилирует сериновые или треониновые остатки своего субстрата, что определяет ее биологическую активность в клетке, при этом считается, что GSK-3 является конститутивно активным ферментом [28]. Литий ингибирует GSK-3 не только за счет конкуренции с ионами Mg²⁺, но и за счет повышения фосфорилирования на сериновом остатке 9 этого фермента [36]. GSK-3 существует в виде двух изоформ – GSK-3 α и GSK-3 β , и Li может подавлять активность обеих [13]. Наибольшую функциональную значимость имеет GSK-3 β ; в качестве ее субстрата могут выступать около 100 молекул, что объясняет повсеместную вовлеченность GSK-3 β во множество клеточных сигнальных путей и участие в патогенезе таких распространенных процессов, как рак, нейродегенерация, психические расстройства, диабет [20, 36]. GSK-3 β встречается в цитоплазме, ядре и митохондриях [28], при этом известно, что в митохондриях содержится более высокий уровень нефосфорилированной, активной GSK-3 β по отношению к цитоплазме; таким образом, митохондрии могут быть особенно чувствительны к литию [6, 20]. Основные сигнальные пути, в которые вовлечена GSK-3 β : PI3K/Akt/mTORC1, Ras/Raf/MEK/ERK, Wnt/beta-catenin, Hedgehog, Notch и др. [25, 27].

Применение лития в экспериментальной онкологии. Литий как противоопухолевый агент в последние годы изучается в экспериментальных моделях рака различной локализации. В этих исследованиях оценивается способность лития индуцировать клеточную гибель, снижать пролиферацию, влиять на клеточный цикл, эпителиально-мезенхимальный переход и стимулировать аутофагию при разных типах рака.

Опухоли центральной и периферической нервной системы. J. Zinke et al. на модели медуллобластомы у мышей показали, что литий за счет ингибирования GSK-3 β стабилизирует β -катенин, ингибирует сигнальный путь Hedgehog, тем самым способствуя остановке клеточного цикла в фазе G₂/M и задержке развития опухоли [50]. В комбинации с темозоломидом литий снижал пролиферацию и рост клеток глиобластомы, а также увеличивал их апоптоз, что авторы связывают с активацией сигнального пути NFAT1/FasL вследствие ингибирования GSK-3 β [18]. Применение лекарственной комбинации из лития, вальпроата, циметидина, оланзапина и темозоломида также способствовало угнетению пролиферации и инвазии клеток глиобластомы за счет ингибирования GSK-3 β [15]. J.V. Cockle et al. выявили снижение способности клеток глиомы к миграции при введении лития, опосредованное подавлением активности GSK-3 β и стабилизацией β -катенина [8]; совместное применение лития и специфического пептида токсина скорпиона также способствовало уменьшению пролиферации и миграции клеток глиомы [14].

Лейкозы. L. Li et al. в клетках острого миелоцитарного лейкоза при введении лития выявили остановку клеточного цикла в фазе G₂/M и усиление апоптоза, а также увеличение фосфорилирования GSK-3 β и ингибирование Akt1 [22]; антипролиферативный и проапоптотический потенциал лития в отношении данной формы лейкоза может быть опосредован усилением фосфорилирования ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1/2) и ингибированием GSK-3 β , приводящими к модуляции сигнального пути MEK/ERK (mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase /extracellular signal-regulated kinases) [49]. J. Peixoto-da-Silva et al. в модели хронического миелоцитарного лейкоза также обнаружили, что комбинация лития с нилотинибом индуцирует апоптоз и аутофагию в опухолевых клетках [32].

Опухоли желудочно-кишечного тракта. Литий подавляет жизнеспособность и миграцию клеток рака пищевода за счет ингибирования GSK-3 β и снижения фосфорилирования STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)

[16]. В исследовании de Araujo et al. литий снижал пролиферацию клеток рака толстой кишки за счет остановки клеточного цикла в фазе G₂/M и в дозе 50 мМ вызывал апоптоз, эффект не зависел от GSK-3β [11]. В то же время D. Trnski et al. показали подавление пролиферации и гибель клеток рака толстой кишки под влиянием лития, а также повышение экспрессии LC3-II и усиление аутофагии [42], опосредованное ингибированием GSK-3β и подавлением сигнального пути Hedgehog, который также может регулировать аутофагию через Gli1 или Gli2; авторами был сделан вывод, что литий запускал аутофагическую клеточную гибель, поскольку наблюдалось снижение пролиферации, кроме того, предположено, что аутофагия обеспечивала клетки энергией для выполнения апоптоза, что также стимулировало клеточную гибель [42]. Y.S. Maeng et al. в модели рака толстой кишки наблюдали снижение под действием лития лимфангиогенеза и лимфатического метастазирования опухоли, а также экспрессии TGFβ₁ (transforming growth factor-beta-induced protein) в опухолевых клетках; полученные результаты были связаны с ингибированием GSK-3β и сигнального пути TGFβ-Smad [23].

Литий угнетал пролиферацию, усиливал апоптоз и генерацию активных форм кислорода клетками колоректального рака, что могло быть опосредовано его способностью ингибировать GSK-3β, модулировать сигнальный путь NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) за счет опосредованного NF-κB снижения экспрессии Bcl-2 и сурвивина, однако молекулярный механизм участия GSK-3β в регуляции передачи сигналов NF-κB исследован не был [21]. T.R. O'Donovan et al. в моделях колоректального рака *in vivo* показали, что литий в комбинации с оксалиплатином уменьшал объем опухолевой массы, а в комбинации с 5-фторурацилом повышал общую среднюю выживаемость животных [29]. Авторы также выявили, что литий модулирует развитие аутофагии в клетках рака пищевода и способствует клеточной гибели в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом [29]. V. Costabile et al. обнаружили индукцию литием мезенхимально-эпителиального перехода в клетках колоректального рака (снижение экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода Twist1 (Twist-related protein 1), Snail, циклооксигеназы 2, CD44 с одновременным повышением экспрессии E-кадгерина), связанную с ингибированием GSK-3β и модуляцией сигнальных путей Wnt/beta-catenin и NF-κB [10].

Опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны. В исследовании E. Erdal et al. литий ингибировал рост клеток гепатоцеллюлярной карциномы, из-

менял клеточную морфологию (повышение соотношения ядро/цитоплазма; появление многоядерности), способствовал накоплению клеток в фазе G₁/S клеточного цикла [12], при этом гетерогенность клеточной ДНК и кластеризация клеток затрудняли точность их распределения на фазы клеточного цикла; кроме того, литий снижал содержание циклина E (белок, ответственный за переход от фазы G₁ клеточного цикла к фазе S) в некоторых линиях гепатоцеллюлярной карциномы. Авторы связали это с ингибированием белка Akt (protein kinase B) и, таким образом, модуляцией сигнального пути PI3K/Akt. Интересно, что литий подавлял рост (>70 %) девяти из 12 тестируемых линий гепатоцеллюлярной карциномы [12].

Литий повышал уровень каспазы-3, каспазы-8 и p53, стимулируя TRAIL-индуцированный апоптоз (TRAIL – TNF-related apoptosis-inducing ligand) в клетках гепатоцеллюлярной карциномы, которым предписывается устойчивость к этому механизму клеточной гибели, при этом не выявлено подобного влияния на первичные гепатоциты [5]. Н.П. Бгатова и соавт. на модели гепатоцеллюлярной карциномы-29 показали индукцию апоптоза и аутофагии при применении солей лития [1, 2, 40]. X. Wang et al. продемонстрировали, что литий подавляет пролиферацию, жизнеспособность и индуцирует апоптоз в клетках рака поджелудочной железы за счет ингибирования аденилатциклазы и сигнального пути cAMP/PKA [47], а также способствует снижению содержания Gli1 и ингибированию сигнального пути Hedgehog [46].

Опухоли мягких тканей. В комбинации с триоксидом мышьяка литий усиливал активацию каспазы 3/7 и уменьшал экспрессию белка Gli1, что приводило к индукции апоптоза в клетках рабдомиосаркомы [39]. Y. Wang et al. на клетках шванномы выявили снижение пролиферации и индукцию некроптоза при введении лития: он снижал экспрессию основного индуктора некроза TNF-α, увеличивал образование активных форм кислорода и модулировал сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR за счет повышения фосфорилирования GSK-3β и АКТ, что в совокупности играло важную роль в индуцированном литием некроптозе [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований подтверждают способность лития воздействовать на различные сигнальные пути, используемые опухолевыми клетками для роста и развития: PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK, Wnt/β-catenin и другие. Литий влияет на клеточный цикл: вызы-

вает его остановку в фазе G₂/M и может способствовать накоплению опухолевых клеток в фазе G₁/S. Литературные данные о механизмах, за счет которых опосредуется это влияние, противоречивы, предполагается, что ингибирование GSK-3β и модуляция сигнальных путей Hedgehog и PI3K/Akt играют основную роль в развитии описанных изменений в клеточном цикле. Литий вызывает апоптоз в опухолевых клетках за счет ингибирования GSK-3β и аденилатциклазы, модулируя сигнальные пути NFAT1/FasL, MEK/ERK, cAMP/PKA и NF-κB. Кроме того, Li способен индуцировать аутофагию за счет ингибирования IMPase и модуляции сигнального пути фосфатидилинозитола независимо от сигнализации PI3K/AKT/mTOR [37, 38, 44].

Таким образом, основные биологические эффекты солей лития связаны с его способностью ингибировать GSK-3β, а также другие ферменты и белки, влияющие на канцерогенез. Учитывая многолетний опыт использования лития в психиатрии, охарактеризованные его биологические свойства, терапевтические дозы и побочные эффекты, описанные выше результаты исследований открывают новые перспективы для применения солей лития в современной онкологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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; 59 (3): 178–184.
2. Bgatova N.P., Gavrilova Yu.S., Lykov A.P., Solovyeva A.O., Makarova V.V., Borodin Yu.I., Konenkov V.I. Apoptosis and autophagy in hepatocarcinoma cells induced by different forms of lithium salts. *Cell Tissue Biol*. 2017. 11 (4): 261–267. doi: 10.1134/S1990519X17040022.
3. Таскаева Ю.С., Бгатова Н.П. Ультраструктурные изменения в клетках гепатоцеллюлярной карциномы-29 при введении карбоната лития в эксперименте. *Бюл. эксперим. биологии*. 2019; 167 (1): 94–98. *Taskaeva Yu.S., Bgatova N.P.* Ultrastructural changes in hepatocellular carcinoma-29 cells after treatment with lithium carbonate. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019. 167 (1): 87–90. doi: 10.1007/s10517-019-04467-3.
4. Altamura A.C., Gomeni R., Sacchetti E., Smeraldi E. Plasma and intracellular kinetics of lithium after oral administration of various lithium salts. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 12 (1): 59–63.
5. Berridge M.J., Downes C.P., Hanley M.R. Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem. J.* 1982; 206 (3): 587–595. doi: 10.1042/bj2060587.
6. Beurel E., Blivet-Van Eggelpoël M.J., Kornprobst M., Moritz S., Delelo R., Paye F., Housset C., Desbois-Mouthon C. Glycogen synthase kinase-3 inhibitors augment TRAIL-induced apoptotic death in human hepatoma cells. *Biochem. Pharmacol.* 2009; 77 (1): 54–65. doi: 10.1016/j.bcp.2008.09.026.
7. Bijur G.N., Jope R.S. Glycogen synthase kinase-3 beta is highly activated in nuclei and mitochondria. *Neuroreport*. 2003; 14 (18): 2415–2419. doi: 10.1097/00001756-200312190-00025.
8. Can A., Schulze T.G., Gould T.D. Molecular actions and clinical pharmacogenetics of lithium therapy. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014; 123. 3–16. doi: 10.1016/j.pbb.2014.02.004.
9. Cockle J.V., Picton S., Levesley J., Ilett E., Carcaboso A.M., Short S., Steel L.P., Melcher A., Lawler S.E., Brüning-Richardson A. Cell migration in paediatric glioma; characterisation and potential therapeutic targeting. *Br. J. Cancer*. 2015; 112 (4): 693–703. doi: 10.1038/bjc.2015.16.
10. Cohen Y., Chetrit A., Cohen Y., Sirota P., Modan B. Cancer morbidity in psychiatric patients: influence of lithium carbonate treatment. *Med. Oncol.* 1998. 1. 32–36.
11. Costabile V., Duraturo F., Delrio P., Rega D., Pace U., Liccardo R., Rossi G.B., Genesisio R., Nitsch L., Izzo P., de Rosa M. Lithium chloride induces mesenchymal-to-epithelial reverting transition in primary colon cancer cell cultures. *Int. J. Oncol.* 2015; 46 (5): 1913–1923. doi: 10.3892/ijo.2015.2911.
12. 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; 117 (2): 458–469. doi: 10.1002/jcb.25294.
13. Erdal E., Ozturk N., Cagatay T., Eksioğlu-Demiralp E., Ozturk M. Lithium-mediated downregulation of PKB/Akt and cyclin E with growth inhibition in hepatocellular carcinoma cells. *Int. J. Cancer*. 2005; 115 (6): 903–910. doi: 10.1002/ijc.20972.
14. Freland L., Beaulieu J.M. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 5: 14. doi: 10.3389/fnmol.2012.00014.
15. Fu Y., Jiao Y., Zheng S., Liang A., Hu F. Combination of lithium chloride and pEGFP-N1-BmK CT effectively decreases proliferation and migration of C6 glioma cells. *Cytotechnology*. 2016; 68 (2): 197–202. doi: 10.1007/s10616-014-9768-2.
16. Furuta T., Sabit H., Dong Y., Miyashita K., Kinoshita M., Uchiyama N., Hayashi Y., Hayashi Y., Minamoto T., Nakada M. Biological basis and clinical study of glycogen synthase kinase-3β-targeted therapy by drug repositioning for glioblastoma. *Oncotarget*. 2017; 8 (14): 22811–22824. doi: 10.18632/oncotarget.15206.

16. Gao S., Li S., Duan X., Gu Z., Ma Z., Yuan X., Feng X., Wang H. Inhibition of glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3 β) suppresses the progression of esophageal squamous cell carcinoma by modifying STAT3 activity. *Mol. Carcinog.* 2017; 56 (10): 2301–2316. doi: 10.1002/mc.22685.
17. Hallcher L.M., Sherman W.R. The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J. Biol. Chem.* 1980; 255 (22): 10896–10901.
18. Han S., Meng L., Jiang Y., Cheng W., Tie X., Xia J., Wu A. Lithium enhances the antitumour effect of temozolomide against TP53 wild-type glioblastoma cells via NFAT1/FasL signalling. *Br. J. Cancer.* 2017; 116 (10): 1302–1311. doi: 10.1038/bjc.2017.89.
19. Huang R.Y., Hsieh K.P., Huang W.W., Yang Y.H. Use of lithium and cancer risk in patients with bipolar disorder: population-based cohort study. *Br. J. Psychiatry.* 2016; 209 (5): 393–399. doi: 10.1192/bjp.bp.116.181362.
20. Jakobsson E., Argüello-Miranda O., Chiu S.W., Fazal Z., Kruczek J., Nunez-Corrales S., Pandit S., Pritchett L. Towards a unified understanding of lithium action in basic biology and its significance for applied biology. *J. Membr. Biol.* 2017; 250 (6): 587–604. doi: 10.1007/s00232-017-9998-2.
21. Li H., Huang K., Liu X., Liu J., Lu X., Tao K., Wang G., Wang J. Lithium chloride suppresses colorectal cancer cell survival and proliferation through ROS/GSK-3 β /NF- κ B signaling pathway. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2014; 2014: 241864. doi: 10.1155/2014/241864.
22. 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; 12 (10): 805–810. doi: 10.7150/ijms.12429.
23. Maeng Y.S., Lee R., Lee B., Choi S.I., Kim E.K. Lithium inhibits tumor lymphangiogenesis and metastasis through the inhibition of TGF β 1 expression in cancer cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 20739. doi: 10.1038/srep20739.
24. Malhi G.S., Tanious M., Das P., Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2012; 46 (3): 192–211. doi: 10.1177/0004867412437346.
25. Mancinelli R., Carpino G., Petrungero S., Mammola C.L., Tomaipitina L., Filippini A., Facchiano A., Ziparo E., Giampietri C. Multifaceted roles of GSK-3 in cancer and autophagy-related diseases. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017; 2017: 4629495. doi: 10.1155/2017/4629495.
26. Martinsson L., Westman J., Hällgren J., Ösby U., Backlund L. Lithium treatment and cancer incidence in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016; 18 (1): 33–40. doi: 10.1111/bdi.12361.
27. McCubrey J.A., Steelman L.S., Bertrand F.E., Davis N.M., Sokolosky M., Abrams S.L., Montalto G., D’Assoro A.B., Libra M., Nicoletti F., Maestro R., Basecke J., Rakus D., Gizak A., Demidenko Z.N., Cocco L., Martelli A.M., Cervello M. GSK-3 as potential target for therapeutic intervention in cancer. *Oncotarget.* 2014; 5 (10): 2881–2911. doi: 10.18632/oncotarget.2037.
28. Mota de Freitas D., Levenson B.D., Goossens J.L. Lithium in medicine: mechanisms of action. *Met. Ions Life Sci.* 2016; 16: 557–584. doi: 10.1007/978-3-319-21756-7_15.
29. 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; 10 (8): e0134676. doi: 10.1371/journal.pone.0134676.
30. Oruch R., Elderbi M.A., Khattab H.A., Pryme I.F., Lund A. Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 740: 464–473. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.06.042.
31. Pasquali L., Busceti C.L., Fulceri F., Papparelli A., Fornai F. Intracellular pathways underlying the effects of lithium. *Behav. Pharmacol.* 2010; 21 (5-6): 473–492. doi: 10.1097/FBP.0b013e32833da5da.
32. Peixoto-da-Silva J., Calgarotto A.K., Rocha K.R., Palmeira-Dos-Santos C., Smaili S.S., Pereira G.J.S., Pericole F.V., da Silva S. Duarte A., Saad S.T.O., Bincoletto C. Lithium, a classic drug in psychiatry, improves nilotinib-mediated antileukemic effects. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 99: 237–244. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.027.
33. Phiel C.J., Klein P.S. Molecular targets of lithium action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41: 789–813. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.789.
34. Quiroz J.A., Gould T.D., Manji H.K. Molecular effects of lithium. *Mol. Interv.* 2004; 4 (5): 259–272. doi: 10.1124/mi.4.5.6.
35. Richman L.S., Dzierba A.L., Connolly K.A., Bryan P.M., Chandra S. Artificial lithium toxicity: a case report and review of the literature. *J. Pharm. Pract.* 2015; 28 (5): 479–481. doi: 10.1177/0897190015587698.
36. Roux M., Dosseto A. From direct to indirect lithium targets: a comprehensive review of omics data. *Metallomics.* 2017; 9 (10): 1326–1351. doi: 10.1039/c7mt00203c.
37. Sade Y., Toker L., Kara N.Z., Einat H., Rapoport S., Moechars D., Berry G.T., Bersudsky Y., Agam G. IP3 accumulation and/or inositol depletion: two downstream lithium’s effects that may mediate its behavioral and cellular changes. *Transl. Psychiatry.* 2016; 6 (12): e968. doi: 10.1038/tp.2016.217.
38. Sarkar S., Floto R.A., Berger Z., Imarisio S., Cordenier A., Pasco M., Cook L.J., Rubinsztein D.C. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase. *J. Cell Biol.* 2005; 170 (7): 1101–1111. doi: 10.1083/jcb.200504035.

39. Schleicher S.B., Zaborski J.J., Riester R., Zenkner N., Handgretinger R., Kluba T., Traub F., Boehme K.A. Combined application of arsenic trioxide and lithium chloride augments viability reduction and apoptosis induction in human rhabdomyosarcoma cell lines. *PLoS One*. 2017; 12 (6): e0178857. doi: 10.1371/journal.pone.0178857.
40. Taskaeva Iu., Bgatova N. Ultrastructural and immunofluorescent analysis of lithium effects on autophagy in hepatocellular carcinoma cells. *Asian Pac. J. Cancer Biol*. 2018; 3 (3): 83–87. doi: 10.22034/APJCB.2018.3.3.83.
41. Toker L., Agam G. Lithium, inositol and mitochondria. *ACS Chem. Neurosci*. 2014; 5 (6): 411–412. doi: 10.1021/cn5001149.
42. Trnski D., Sabol M., Gojević A., Martinić M., Ozretić P., Musani V., Ramić S., Levanat S. GSK3 β and Gli3 play a role in activation of Hedgehog-Gli pathway in human colon cancer – Targeting GSK3 β downregulates the signaling pathway and reduces cell proliferation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2015; 1852 (12): 2574–2584. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.09.005.
43. Tsui M.M., Tai W.C., Wong W.Y., Hsiao W.L. Selective G2/M arrest in a p53 (Val135)-transformed cell line induced by lithium is mediated through an intricate network of MAPK and β -catenin signaling pathways. *Life Sci*. 2012; 91 (9-10): 312–321. doi: 10.1016/j.lfs.2012.07.027.
44. Vicencio J.M., Ortiz C., Criollo A., Jones A.W., Kepp O., Galluzzi L., Joza N., Vitale I., Morselli E., Tailler M., Castedo M., Maiuri M.C., Molgó J., Szabadkai G., Lavandro S., Kroemer G. The inositol 1,4,5-trisphosphate receptor regulates autophagy through its interaction with Beclin 1. *Cell Death Differ*. 2009; 16 (7): 1006–1017. doi: 10.1038/cdd.2009.34.
45. Vosahlikova M., Svoboda P. Lithium – therapeutic tool endowed with multiple beneficiary effects caused by multiple mechanisms. *Acta Neurobiol. Exp. (Wars.)*: 2016; 76 (1): 1–19.
46. Wang X., Fang Z., Wang A., Luo C., Cheng X., Lu M. Lithium suppresses Hedgehog signaling via promoting ITCH E3 ligase activity and Gli1-SUFU interaction in PDA cells. *Front. Pharmacol*. 2017; 8: 820. doi: 10.3389/fphar.2017.00820.
47. Wang X., Luo C., Cheng X., Lu M. Lithium and an EPAC-specific inhibitor ESI-09 synergistically suppress pancreatic cancer cell proliferation and survival. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*: 2017; 49 (7): 573–580. doi: 10.1093/abbs/gmx045.
48. Wang Y., Zhang Q., Wang B., Li P., Liu P. LiCl treatment induces programmed cell death of schwannoma cells through AKT- and MTOR-mediated necroptosis. *Neurochem. Res*. 2017; 42 (8): 2363–2371. doi: 10.1007/s11064-017-2256-2.
49. Zassadowski F., Pokorna K., Ferre N., Guidez F., Llopis L., Chourbagi O., Chopin M., Poupon J., Fenaux P., Ann Padua R., Pla M., Chomienne C., Cassinat B. Lithium chloride antileukemic activity in is GSK-3 and MEK/ERK dependent. *Leukemia*. 2015; 29 (12): 2277–2284. doi: 10.1038/leu.2015.159.
50. Zinke J., Schneider F.T., Harter P.N., Thom S., Ziegler N., Toftgård R., Plate K.H., Liebner S. β -Catenin-Gli1 interaction regulates proliferation and tumor growth in medulloblastoma. *Mol. Cancer*. 2015; 14: 17. doi: 10.1186/s12943-015-0294-4.

Сведения об авторах:

Таскаева Ю.С., ORCID: 0000-0002-2812-2574, e-mail: inabrite@yandex.ru

Бгатова Н.П., д.б.н., проф., ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: n_bgatova@ngs.ru

Information about authors:

Taskaeva Iu.S., ORCID: 0000-0002-2812-2574, e-mail: inabrite@yandex.ru

Bgatova N.P., doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0002-4507-093X, e-mail: n_bgatova@ngs.ru