

chronic obstructive pulmonary disease // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2011. – Vol. 65, № 1. – P. 82-88.

33. Ng T.P., Niti M., Tan W.C. et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167, № 1. – P. 60-67.

34. Perera P.N., Armstrong E.P., Sherrill D.L. et al. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality // *COPD.* – 2012. – Vol. 9, № 2. – P. 131-141.

35. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B. et al. Mortality in COPD: role of comorbidities // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28, № 6. – P. 1245-1257.

36. Wagena E.J., Arridell W.A., Wouters E.F.M. et al. Are patients with COPD psychologically distressed? // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 242-248.

#### Сведения об авторах

Козлов Евгений Вячеславович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и терапии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8 (391) 246 93 70; e-mail: kev-pulmonolog@mail.ru.

## Оригинальные исследования



© ИНЖЕВАТКИНЕ В., САВЧЕНКО А. А., СЛЕПОВ Е. В., ХЛЕБОПРОС Р. Г.

УДК 612.017+616-006+577.1

### АКТИВНОСТЬ НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ ЛИМФОЦИТОВ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ $1 \times 10^4$ КЛЕТОК АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

Е. В. Инжеваткин<sup>1</sup>, А. А. Савченко<sup>3</sup>, Е. В. Слепов<sup>3</sup>, Р. Г. Хлебопрос<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; <sup>2</sup> Красноярский научный центр СО РАН, Председатель Президиума – академик РАН В. Ф. Шабанов; <sup>3</sup> ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН, и. о. директора – д. м. н., проф. С. В. Смирнова.

**Цель исследования.** Изучить активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ основных метаболических путей лимфоцитов крови у мышей с асцитной карциномой Эрлиха в процессе роста опухоли, после введения в организм мышей  $1 \times 10^4$  опухолевых клеток.

**Материалы и методы.** Мышам внутрибрюшинно инокулировали клетки асцитной карциномы Эрлиха, после чего, через равные промежутки времени, из крови выделяли лимфоциты, в которых определяли активность ряда ключевых НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ. Одновременно оценивали динамику заболеваемости и смертности животных.

**Результаты.** Выявлены различия в активности ферментов у мышей с растущей опухолью и у мышей, у которых после введения клеток опухоли болезнь не развивалась.

**Заключение.** Вероятно, обнаруженные изменения активности изучаемых ферментов в лимфоцитах у мышей обусловлены нарушением механизмов регуляции метаболизма у погибших животных.

**Ключевые слова:** асцитная карцинома Эрлиха, лимфоциты, метаболизм.

### ACTIVITY NAD (P)-DEPENDENT DEHYDROGENASES OF MICE LYMPHOCYTES AFTER INJECT WITH $1 \times 10^4$ EHRlich ASCITES TUMOR CELLS

E. V. Inzhevatkin<sup>1</sup>, A. A. Savchenko<sup>3</sup>, E. V. Slepov<sup>3</sup>, R. G. Khlebopros<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University; <sup>2</sup> Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; <sup>3</sup> Scientific research institute of medical problems of the North Siberian branch under the Russian Academy of Medical Sciences

**The purpose of the study.** To study the activity of NAD (P)-dependent dehydrogenases of main metabolic pathways of blood lymphocytes of mice with Ehrlich ascites carcinoma in the process of tumor growth after injecting into the mice  $1 \times 10^4$  tumor cells.

**Materials and Methods.** The mice are intraperitoneally inoculated with Ehrlich ascites tumor cells, and then, at regular intervals, lymphocytes were extracted from blood, in which was determined the activity of several key NAD (P)-dependent dehydrogenases. Simultaneously was evaluated the dynamics of morbidity and mortality of animals.

**Results.** Were identified the differences in enzyme activity in mice with growing tumors and in mice in which tumor cells after injection were not developed.

**Conclusion.** Probably, the changes in the activity of the studied enzymes in mice lymphocytes are caused by a violation the mechanisms of damage the metabolism in dead animals.

**Key words:** Ehrlich ascites carcinoma, lymphocytes, metabolism.

### Введение

Ключевую роль в защите организма от злокачественных новообразований играет иммунная система, в связи с чем функциональное состояние клеток иммунной системы имеет для организма важнейшее значение. Между тем, возможность эффективной реализации клеткой своих функций зависит от ее метаболизма, поскольку именно биохимические процессы обеспечивают клетку необходимой энергией и субстратами [9, 12]. Изучив, каким образом изменяется интенсивность метаболических реакций лимфоцитов при онкологическом заболевании, можно получить принципиальную возможность для разработки способов коррекции клеточного метаболизма и оптимизации методов терапии злокачественных новообразований.

В то же время экспериментальные исследования в области онкологии сопряжены с рядом трудностей, одной из которых является подбор адекватной модели опухолевого роста *in vivo*. В классической экспериментальной модели в случае перевиваемых опухолей в организм животных вводится значительное количество ( $1 \times 10^6$  и более) клеток опухоли. При этом уровень заболеваемости и смертности составляет 100%, а опухолевый рост характеризуется большой скоростью. В случае использования такой модели невозможно получить адекватного представления о ранних стадиях опухолевого роста, поскольку в организме сразу оказывается большое количество опухолевых клеток, что не происходит в реальных условиях спонтанного возникновения опухоли.

В данной работе мы вводили в организм животного меньшее количество,  $1 \times 10^4$  клеток опухоли. При этом уровень заболеваемости и смертность оказываются ниже ста процентов, а продолжительность жизни заболевших животных значительно больше, чем в классической модели. Это позволило приблизить условия эксперимента к условиям, сопутствующим спонтанному возникновению опухоли в организме [1].

Таким образом, целью данной работы стало исследование НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ основных метаболических путей лимфоцитов крови у мышей с асцитной карциномой Эрлиха в процессе роста опухоли после введения в организм мышей  $1 \times 10^4$  опухолевых клеток.

### Материалы и методы

В работе использовались мыши ICR в количестве 60 особей в равном соотношении полов с массой тела 20-23 г, в возрасте около 2,5 мес., полученные в питомнике Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Кольцово, Новосибирская обл.). Клетки асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) инокулировали в брюшную полость животных в количестве  $1 \times 10^4$  клеток на одно животное в 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Перед инокуляцией клетки трижды отмывались в физиологическом растворе от асцитной жидкости животного-донора путем чередования циклов центрифугирования – ресуспендирования.

Кровь у мышей брали из хвостовой вены в объеме 200 мкл. Лимфоциты выделяли из крови мышей в градиенте фиколл-урографина ( $\rho = 1,083$  г/мл) и отмывали от плазмы крови в охлажденном физиологическом растворе путем трехкратного чередования циклов центрифугирования и последующего ресуспендирования. Гомогенизирование клеток осуществляли, как это описано в работе Г.А. Кочетова [2].

С помощью биолюминесцентного метода в полученном экстракте определяли активность НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ соответственно), малатдегидрогеназы (МДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), глутатионредуктазы (ГР), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ (НАДГДГ и НАДФГДГ соответственно). Активность МДГ, ЛДГ, НАДГДГ и НАДФГДГ определялась как для прямых, так и для обратных реакций (соответственно, Обр. МДГ, Обр. ЛДГ, Обр. НАДГДГ, Обр. НАДФГДГ). Активность ферментов выражали в ферментативных единицах ( $1E = 1$  мкмоль/мин) на  $1 \times 10^4$  клеток [4, 5].

Для полученных данных определяли медиану и перцентили (25; 75). Проверку гипотезы о статистической достоверности различия выборок проводили с помощью критерия Манна – Уитни [3].

### Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлены данные по кинетике смертности животных при введении  $1 \times 10^4$  клеток АКЭ. Смертность животных с признаками опухоли в данном опыте составила 43%, а период наибольшей смертности наблюдался с 45-х по 70-е сут после прививки опухоли. В дальнейшем, по истечении 100 сут после прививки опухоли, оставшиеся животные выводились из эксперимента путем дислокации шейных позвонков, после чего проводилось их вскрытие для исследования на наличие опухоли в организме. У всех животных, доживших до 100 сут, опухоль отсутствовала.

На рис. 2 представлены данные по активности исследованных ферментов в лимфоцитах мышей, доживших до 100-х сут после введения опухолевых клеток. Как следует из представленных данных, в активности НАДИЦДГ, одного из ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), выявлены незначительные колебания на протяжении всех сут эксперимента за исключением 45-х сут, когда наблюдается значительное повышение уровня активности. Реакция, катализируемая данным ферментом, наряду с цитратсинтазной реакцией, является одной из наиболее медленных в ЦТК и может лимитировать общую скорость потока метаболитов через цикл [6]. Следовательно, в результате пусть даже небольшого изменения активности НАДИЦДГ может меняться скорость прохождения субстратов через ЦТК, по крайней мере, на данном участке, что, в свою очередь, способно оказывать значительное влияние на энергетическую обеспеченность клетки.

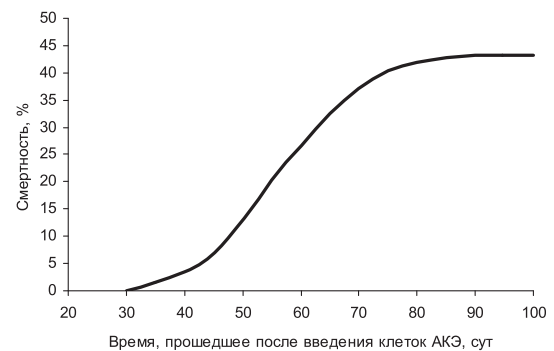


Рис. 1. Кинетическая кривая смертности мышей при введении  $1 \times 10^4$  клеток АКЭ.

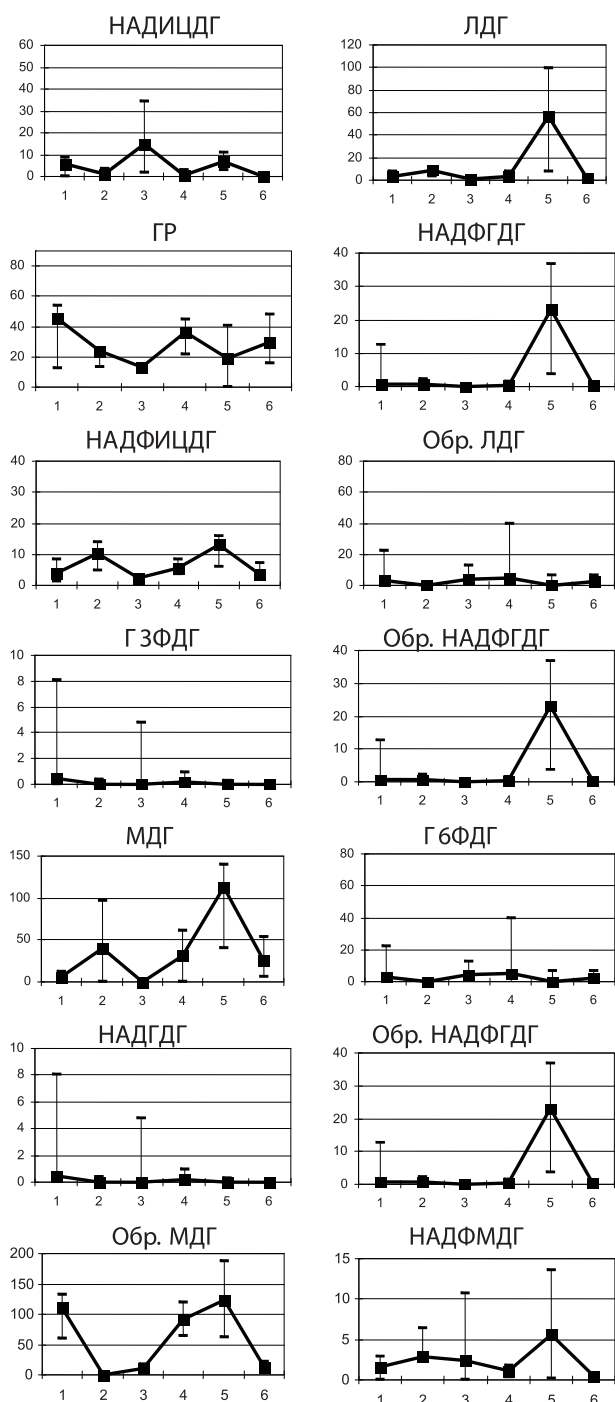


Рис. 2. Активность ферментов мышей с асцитной карциномой Эрлиха в динамике роста опухоли. Доза вводимой опухоли –  $1 \times 10^4$  клеток. Все мыши выжили в ходе эксперимента.

Примечание:

По оси абсцисс – время после инокуляции (1 – до инокуляции, 2 – 30 дней после инокуляции, 3 – через 45 дней, 4 – через 60 дней, 5 – через 70 дней, 6 – через 100 дней).

По оси ординат – активность ферментов, у.е./  $1 \times 10^4$  клеток.

Активность НАДФИЦДГ подвержена постоянным колебаниям, повышаясь на 30-е и 70-е сут, достигая к 70-м сут максимальных значений, и снижаясь на 45-е и 100-е сут. В силу своей преимущественно внемитохондриальной локализации этот фермент обычно не принимает участия в работе ЦТК. Считается, что в норме его физиологическая

роль состоит в регенерации НАДФН. Однако при снижении интенсивности субстратного потока и недостатке водорода в митохондриях, НАДФИЦДГ может включаться в ЦТК в качестве вспомогательного фермента, катализирующего образование  $\alpha$ -кетоглутарата [13].

Подобные изменения характерны и для МДГ, которая, как известно, является одним из важнейших ферментов ЦТК и участвует в регуляции субстратного потока по циклу. Причем амплитуда колебаний активности МДГ в несколько раз больше чем у НАДФИЦДГ. Так, на 70-е сут эксперимента детектируется максимальное значение, в 20 раз превышающее исходный уровень. Активность МДГ для обратной реакции с 30-х по 70-е сут эксперимента повышается, но к 100-м сут снижается. Можно предположить, что эти данные отражают периодическое возникновение в клетках предпосылок к повышению интенсивности аэробных энергетических процессов.

Активность ЛДГ повышается на 70-е сут, но к 100-м сут возвращается к исходному уровню. Активность ЛДГ для обратной реакции испытывает незначительные колебания, для которых в целом характерна противоположная картина по сравнению с колебаниями активности ЛДГ. Это отражает согласованность процессов аэробного и анаэробного гликолиза, что, несомненно, должно иметь благоприятное значение для энергетического обмена в целом.

Через 30 сут после введения клеток опухоли активность Г6ФДГ снижается. Однако к 45-м сут она восстанавливается до исходных значений. После этого наблюдается снижение активности фермента до минимума, фиксируемого в эксперименте на 70-е сут, с последующим незначительным повышением к 100-м сут.

Г6ФДГ является иницирующим ферментом пентозофосфатного пути (ПФП) и фактически участвует в перераспределении части глюкозы с энергетических нужд клетки на пластические процессы. В результате деятельности ферментов ПФП, в том числе Г6ФДГ, в больших количествах образуется НАДФН, необходимый для регенерации восстановленного глутатиона – важного эндогенного антиоксиданта [8, 15]. Кроме того, одним из продуктов ПФП является рибозо-5-фосфат. Следовательно, замедление работы ПФП может уменьшать способность клетки к синтезу нуклеотидов. В то же время снижение интенсивности работы ПФП, несомненно, будет способствовать увеличению в клетке количества глюкозы, доступной для использования в реакциях энергетического обмена.

Сходную с Г6ФДГ роль поставщика НАДФН выполняет и другой цитоплазматический фермент – НАДФМДГ [6]. Как следует из данных, представленных на рис. 2, у выживших животных активность НАДФМДГ через 30 сут после инокуляции опухоли незначительно повышается с возвращением к 45-м сут до начального уровня. К 70-м сут после инокуляции АКЭ наблюдается значительное повышение активности данного фермента с последующим возвращением к первоначальному уровню. Если справедливо предположение о возникновении в это время предпосылок для активизации ЦТК, то часть малата может быть использована для воспроизводства НАДФН.

Активность ГР – фермента антиоксидантной системы, подвержена колебаниям в течение всего исследуемого

периода. Сначала, к 45-м сут после введения клеток опухоли, активность фермента снижается, затем, к 60-м сут, восстанавливается до первоначального уровня. Как известно, ГР катализирует регенерацию восстановленного глутатиона – важного эндогенного антиоксиданта [7, 11, 14]. Очевидно, что снижение активности этого фермента снижает способность клетки противостоять процессам свободнорадикального окисления биомакромолекул.

Активность ГЗФДГ в течение исследуемого периода существенно не менялась. Этот фермент катализирует превращение глицерол-3-фосфата, предшественника триацилглицеролов, в диоксиацетонфосфат, тем самым вовлекая его в гликолиз. Поэтому данные по активности этого фермента позволяют определить характер взаимоотношений между липидным и энергетическим обменом. Кроме того, ГЗФДГ является ферментом глицерофосфатного челночного механизма [10]. Необходимость в работе этого механизма определяется тем, что НАДН, образующийся в цитоплазме, самостоятельно не может проникать в митохондрии. Функция глицерофосфатного челночного механизма заключается в переносе водорода с образованного в цитоплазме НАДН на флавиновый кофермент, который, в свою очередь, на уровне коэнзима Q вводит приобретенные им вместе с водородом электроны в дыхательную цепь. Сохранение на постоянном уровне активности этого фермента свидетельствует о стабильности названных процессов что, по-видимому, отражает достаточность функционирования энергетических систем клетки.

На стыке между энергетическим и пластическим направлениями обмена находятся также ферменты НАДГДГ и НАДФГДГ, обеспечивающие поступление в ЦТК субстратов аминокислотного обмена. В ходе обратных реакций, катализируемых этими дегидрогеназами, из аммония и глутарата синтезируется глутаминовая кислота. Таким образом, измеряя активность данных ферментов для прямой и обратной реакции, можно оценить интенсивность субстратного потока с ЦТК на аминокислотный обмен и обратно. Как видно из представленных данных, активность НАДГДГ постепенно снижается, достигая к 45-м сут минимальных значений, после чего возрастает до начальных значений на 70-е сут и затем снижается к 100-м сут. Изменения активности НАДГДГ для обратной реакции имеют противоположный характер: через 30 сут после инокуляции опухоли активность фермента понижается с дальнейшим трехкратным повышением к 70-м сут эксперимента. После этого наблюдается значительное снижение активности. Активность НАДФГДГ и Обр. НАДФГДГ изменяется схожим, с НАДГДГ и Обр. НАДГДГ, образом. По-видимому, для лимфоцитов через 70 сут после введения АКЭ характерно усиление обмена субстратами между реакциями энергетического и пластического белкового обмена.

Таким образом, в лимфоцитах тех животных, которым вводилось  $1 \times 10^4$  клеток опухоли, но у которых опухоль не сформировалась, активность большинства из исследованных ферментов, изменяясь после введения в организм опухолевых клеток, к окончанию исследованного периода возвращается, или, по крайней мере, приближается к первоначальным значениям, которые были зафиксированы до введения опухоли.

Результаты исследования активности ферментов лимфоцитов животных, погибших в интервале от 70-х до 100-х суток после прививки опухоли, представлены на рис. 3.

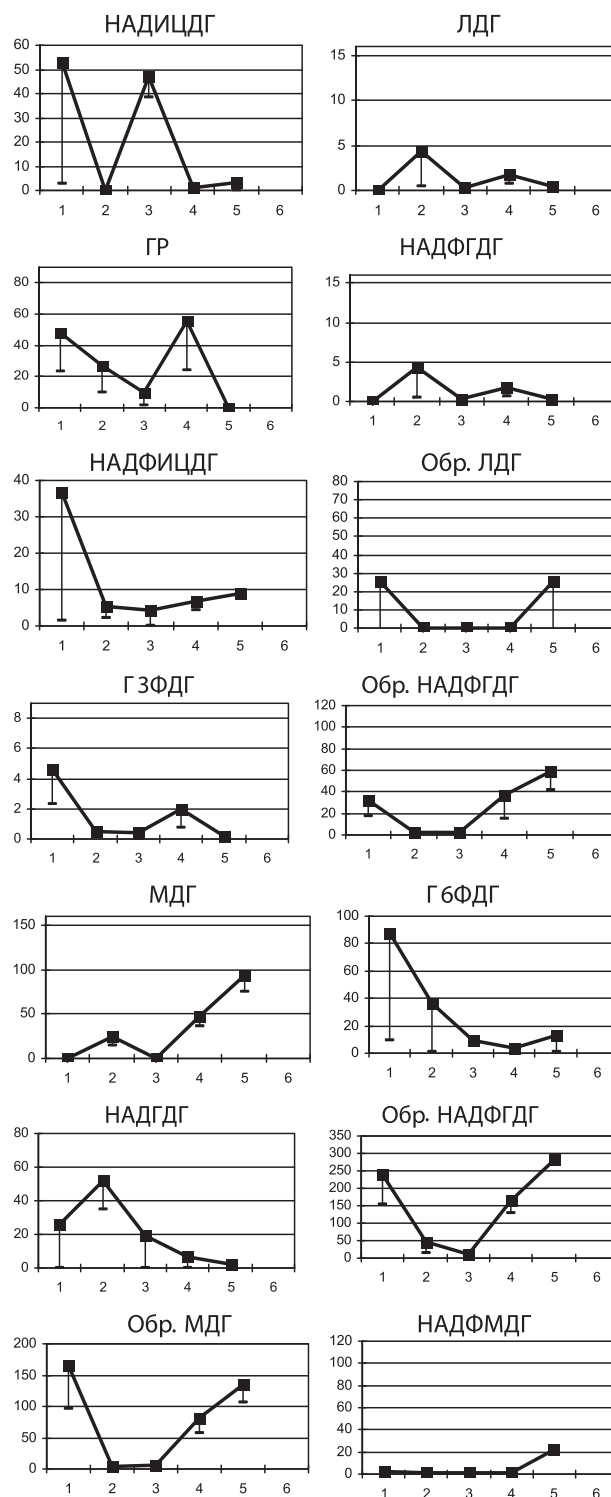


Рис. 3. Активность ферментов мышей с асцитной карциномой Эрлиха в динамике роста опухоли. Доза вводимой опухоли –  $1 \times 10^4$  клеток. Все мыши погибли в интервале от 70 до 100 суток.

Примечание:

По оси абсцисс – время после инокуляции (1 – до инокуляции, 2 – 30 дней после инокуляции, 3 – через 45 дней, 4 – через 60 дней, 5 – через 70 дней, 6 – через 100 дней).

По оси ординат – активность ферментов, у.е./  $1 \times 10^4$  клеток.



Как следует из этих данных, резкие изменения испытывает активность НАДИЦДГ. Через 30 сут после прививки опухоли активность фермента резко падает. Однако уже через 15 сут активность восстанавливается до исходного уровня. Еще через 14 сут активность фермента снова падает до крайне низкого уровня, на котором и остается до конца жизни животного.

Для Обр. МДГ и Обр. НАДГДГ, а также НАДФИЦДГ после достижения минимальных показателей к 30-м сут характерен рост активности. Активность Обр. МДГ повышается до уровня, фиксируемого до начала эксперимента, активность Обр. НАДГДГ превышает начальный уровень в 2 раза. Активность НАДФИЦДГ в 2 раза превышает минимальные значения. Активность НАДФГДГ и Обр. НАДФГДГ снижается к 45-м сут после введения опухоли, после чего наблюдается рост активности.

Для активности ЛДГ характерны колебания на протяжении всего периода жизни мыши после инокуляции клеток АКЭ. Так, повышение активности на 30-е сут. после введения опухоли, сменяется снижением до нормального уровня к 45-м сут. Еще через 15 сут. снова наблюдается рост активности с последующим новым понижением. Минимальный уровень активности Обр. ЛДГ, достигаемый на 30-е сут. эксперимента, сохраняется в течение мес. и только к 70-м сут. повышается до исходного уровня.

На 30-е сут. после введения клеток опухоли повышается активность НАДГДГ и МДГ. К 45-м сут. активность этих ферментов приходит к начальному уровню. В дальнейшем наблюдается значительное повышение активности МДГ, продолжающееся вплоть до 70-х сут., а активность НАДГДГ постепенно снижается практически до нулевых значений. Активность НАДФМДГ в данной группе мышей сохраняется на одном уровне в течение 2 мес эксперимента, повышаясь к 70-м сут.

Минимум активности Г6ФДГ приходится на 60-е сут. эксперимента. В целом, к моменту смерти мышей активность данного фермента падает в 9 раз по отношению к начальному уровню. На протяжении полутора месяцев после прививки опухоли снижается активность ГР. После этого, к 60-м сут., исходные показатели восстанавливаются. Активность фермента резко падает к моменту смерти мыши.

Активность ГЗФДГ снижается с момента прививки опухоли, сохраняется низкой до 45-х сут., и в дальнейшем повышается к 60-м сут. К 70-м сут. эксперимента активность фермента снижается до очень низких значений.

### Заключение

Рассматривая полученные результаты в целом, можно сделать вывод, что активность ряда ферментов, а именно: МДГ, НАДФГДГ как в прямой, так и в обратной реакциях, НАДФМДГ, НАДИЦДГ, Обр. НАДГДГ и ГР у погибших и выживших животных изменялась в течение исследованного периода сходным образом. Нужно только отметить существенную разницу в амплитудах изменений для НАДИЦДГ и ГР – амплитуды колебаний активности которых были выше у впоследствии погибших животных. Активность других ферментов – ЛДГ для прямой и обратной реакций, ГЗФДГ, НАДФИЦДГ, НАДГДГ и Г6ФДГ в лимфоцитах выживших и погибших мышей изменялась различным образом. При этом амплитуды колебаний активности ферментов в лимфоцитах погибших мышей также были, как правило, значительно выше

амплитуд колебаний активности ферментов лимфоцитов выживших животных. По-видимому, это объясняется нарушением механизмов регуляции метаболизма у погибших животных.

### Литература

1. Инжеваткин Е.В., Неговорова В.А., Савченко А.А., Слепков В.А., Слепов Е.В., Суховольский В.Г., Хлебопрос Р.Г. Пороговые эффекты в управлении популяционной динамикой раковых клеток в организме // Проблемы управления. – 2008. – № 5. – С. 73-79.
2. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии. – М.: Высшая школа, 1980. – 272 с.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 351 с.
4. Савченко А.А. Биолюминесцентное определение активности НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ лимфоцитов // Лабораторное дело. – 1991. – № 11. – С. 22-25.
5. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высококчувствительное определение активности дегидрогеназ человека биолуминесцентным методом // Лабораторное дело. – 1989. – № 11. – С. 23-25.
6. Северин Е.С. Биохимия / Под ред. Е.С. Северин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 768 с.
7. Ballatori N., Krance S. M., Notenboom S., Shi S., Tieu K., Hammond C. L. // Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases // Biol. Chem. – 2009. – Vol. 390, № 3. – P. 191-214.
8. Cappai, G., Songini, M., Doria, A., Cavallerano, J. D., Lorenzi, M. Increased prevalence of proliferative retinopathy in patients with type 1 diabetes who are deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1539-1542.
9. DeBerardinis R. J., Thompson C.B. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? // Cell. – 2012. – Vol. 148, № 6. – P. 1132-1144.
10. Kelly T.J., Souza A.L., Clish C.B., Puigserver P. A hypoxia-induced positive feedback loop promotes hypoxia-inducible factor 1 stability through miR-210 suppression of glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like // Molecular and cellular biology. – 2011. – Vol. 31, № 13. – P. 2696-2706.
11. Kilburn L., Okcu M.F., Wang T., Cao Y., Renfro-Spelman A., Aldape K.D., Gilbert M.R., Bondy M. Glutathione s-transferase polymorphisms are associated with survival in anaplastic glioma patients // Cancer. – 2010. – Vol. 116, № 9. – P. 2242-2249.
12. Rabinovich G.A., Gabrilovich D., Sotomayor E.M. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells // Ann. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 267-296.
13. Reitman Z. J., Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism // Journal of the National Cancer Institute. – 2010. – Vol. 102, № 13. – P. 932-941.
14. Sánchez-Valle V., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review // Cur. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19, № 28. – P. 4850-4860.
15. Stanton R.C. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, NADPH, and Cell Survival // IUBMB Life. – 2012. – Vol. 64, № 5. – P. 362-369.

### References

1. Inzhevatin E.V., Negovorova V. A., Savchenko A.A., Slepков V.A., Slepov V.A., Sukhovolskiy V.G., Khlebopros R.G. Threshold effects in the control of population dynamics of cancer cells

in the body // The Problems of Control. – 2008. – № 5. P. 73-79.

2. Kochetov G.A. A practical guide to enzymology. – M.: High School, 1980. – P. 272

3. Lakin G.F. Biometry. – M.: High School, 1990. – P. 51

4. Savchenko A. A. Bioluminescent determination of the activity of NAD- and NADP-dependent glutamate dehydrogenase lymphocytes // Laboratory work. – 1991. – № 11. – P. 22-25.

5. Savchenko A.A., Sunstova L.N. Highly sensitive determination of the dehydrogenases activity of human by bioluminescent method // Laboratory work. – 1989. – № 11. – P. 23-25.

6. Severin E.S. Biochemistry / Ed. E.S. Severin. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – P. 768

7. Ballatori N., Krance S. M., Notenboom S., Shi S., Tieu K., Hammond C. L. // Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases // Biol. Chem. – 2009. – Vol. 390, № 3. – P. 191-214.

8. Cappai, G., Songini, M., Doria, A., Cavallerano, J. D., Lorenzi, M. Increased prevalence of proliferative retinopathy in patients with type 1 diabetes who are deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1539-1542.

9. DeBerardinis R. J., Thompson C.D. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? // Cell. – 2012. – Vol. 148, № 6. – P. 1132-1144.

10. Kelly T.J., Souza A.L., Clish C.B., Puigserver P. A hypoxia-induced positive feedback loop promotes hypoxia-inducible factor 1 stability through miR-210 suppression of glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1-like // Molecular and cellular biology. – 2011. – Vol. 31, № 13. – P. 2696-2706.

11. Kilburn L., Okcu M.F., Wang T., Cao Y., Renfro-Spelman A., Aldape K.D., Gilbert M.R., Bondy M. Glutathione S-transferase polymorphisms are associated with survival in anaplastic glioma patients // Cancer. – 2010. – Vol. 116, № 9. – P. 2242-2249.

12. Rabinovich G.A., Gabrilovich D., Sotomayor E.M.

Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells // Ann. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 267-296.

13. Reitman Z. J., Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism // Journal of the National Cancer Institute. – 2010. – Vol. 102, № 13. – P. 932-941.

14. Sánchez-Valle V., Chávez-Tapia N.C., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review // Cur. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19, № 28. – P. 4850-4860.

15. Stanton R.C. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, NADPH, and Cell Survival // IUBMB Life. – 2012. – Vol. 64, № 5. – P. 362-369.

### Сведения об авторах

Инжеваткин Евгений Владимирович – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: inscience@mail.ru.

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3 г; тел. 8(391) 2280683; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.

Слепов Евгений Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера СО РАМН.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 3 г; тел. 8(391) 2280683; e-mail: slepov99@mail.ru

Хлебоброс Рем Григорьевич – доктор физико-математических наук, профессор, исполнительный директор Международного научного центра исследований экстремальных состояний организма при Президиуме Красноярского научного центра СО РАН.

Адрес: 660036, г. Красноярск, Академгородок, стр. 50; тел. 8(391)2431448; e-mail: olikru@yandex.ru.

© КИТ О. И., ФРАНЦИЯНЦ Е. М., НИКИПЕЛОВА Е. А., КОМАРОВА Е. Ф.

УДК 616.345-006.6-021.3-031.14:612.015

## СОСТОЯНИЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, Е. А. Никипелова, Е. Ф. Комарова

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт  
Министерства здравоохранения РФ, директор – д. м. н., проф. О. И. Кит.

**Цель исследования.** Изучение некоторых показателей системы ПОЛ-АО в ткани рака прямой и сигмовидной кишки.

**Материалы и методы.** В образцах тканей опухоли, перифокальной зоны и линии резекции, полученных от 73 больных (43 женщин и 30 мужчин) с первичными аденокарциномами (st III) сигмовидного и прямого отделов толстой кишки методом иммуноферментного анализа изучали уровень малонового диальдегида (МДА), активность глутатионпероксидазы (ГПО) и супероксиддисмутазы (СОД), активность каталазы, содержание диеновых конъюгатов (ДК), витаминов Е и А.

**Результаты.** В тканях опухолей обнаружена репрессия свободнорадикального окисления, выражающаяся в снижении содержания первичных и вторичных продуктов липопероокисления, и разнонаправленность изменений ферментов антиокислительной защиты в прямой и сигмовидной кишке. В перифокальной зоне опухоли различных отделов толстой кишки отмечено нарушение соотношения в системе ПОЛ – антиоксиданты, отражающие по некоторым показателям изменения в самой злокачественной опухоли, т.е. по протеканию свободнорадикальных процессов она занимает как бы промежуточное положение между опухолью толстой кишки и тканью по линии резекции.

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают патогенетическую значимость изменения активности процессов свободнорадикального окисления для роста и развития злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** рак прямой и сигмовидной кишки, свободнорадикальные процессы.