

РИБАЛЬЧЕНКО

Володимир Корнійович – доктор біологічних наук, професор, завідувач науково-дослідного сектору мембранології і цитології Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка

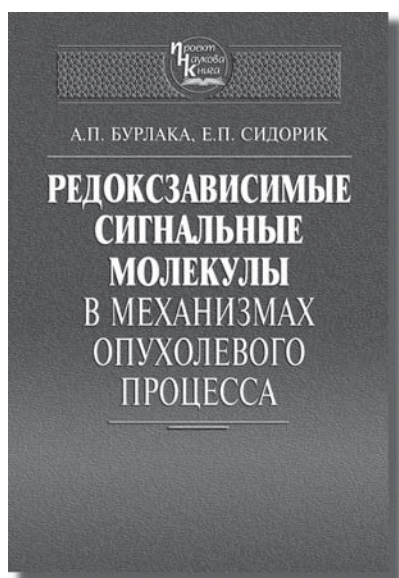
РЕДОКСЗАЛЕЖНІ СИГНАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ В МЕХАНІЗМАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Рецензія на книгу А.П. Бурлака, Е.П. Сидорик «Редоксзависимые сигнальные молекулы в механизмах опухолевого процесса»

Монографію присвячено розкриттю загальних ланок редоксзалежних механізмів канцерогенезу. Вперше доведено, що супероксидні радикал-аніони ініціюють процеси проліферації і метастазування, забезпечуючи міграцію, екстравазацію клітин пухлини і ріст мікрометастазів. Розроблені на цій основі нові технології відновлення редокс-стану клітин можуть сприяти оптимізації профілактики та регулювання пухлинного процесу.

Автори монографії «Редоксзависимые сигнальные молекулы в механизмах опухолевого процесса» (Київ: Наукова думка, 2014) Анатолій Павлович Бурлака і Євген Петрович Сидорик на основі результатів багаторічних експериментальних і клінічних досліджень, використовуючи сучасну методологію, сформулювали нову концепцію взаємовідносин організму і пухлини, що ґрунтується на якісних і кількісних змінах у редокс-стані мітохондріальних білкових електронтранспортних комплексів (FeS-білки) та перепрограмуванні енергетичного метаболізму, який ініціює розвиток злоякісних пухлин. Із зазначеного випливає, що для відновлення редокс-стану FeS-білків у мітохондріях та перенесення електронів до центрів спряження біологічного окиснення з фосфорилуванням у разі набуття клітинами злоякісних ознак необхідно використовувати сполуки з донорно-акцепторними властивостями.

Починаючи з 1960 р. і дотепер в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України в різнопланових експериментах застосовують метод ЕПР у режимі низькотемпературної стабілізації біологічних зразків (77–4,2 К) та з використанням спінових уловлювачів для вивчення механізмів хімічного, радіаційного та гормонального канцерогенезу; в умовах антиканцерогенних впливів (ре-



гуляторів проліферації і диференціювання клітин); для діагностики та контролю ефективності лікування злоякісних новоутворень. Результати було отримано із застосуванням різних моделей злоякісних пухлин у тварин, які індукувалися хімічними сполуками: 2-ацетиламінофлуореном; 4-диметиламіноазобензолом і N-діетилнітрозоаміном (пухлини печінки); 7,12-диметилбензантраценом (пухлини молочних залоз); 3-метилхолантреном і бенз(а)піреном (пухлини легень), а також під дією малих доз зовнішнього та внутрішнього (радіонукліди) опромінення, наприклад у зв'язку з аварією на ЧАЕС. У досліджах на тваринах, які перебували в 30-кілометровій зоні відчуження протягом двох років, автори вперше отримали нову інформацію про роль радикальних форм кисню та оксиду азоту у формуванні в органах ушкоджень, що ініціюють канцерогенез. До заслуг дослідників слід віднести й те, що вони показали важливість стану негемових залізо-сірчаних білків у мембранах мітохондрій органів тварин у механізмі радіаційного ушкодження в умовах впливу на організм малих доз іонізуючого випромінювання. Встановлено, що вираженість змін у функціонуванні електронтранспортних ланцюгів мітохондрій та системи детоксикації в тканинах органів тварин корелює з дозовим навантаженням радіації. Автори довели, що супероксидні радикали й оксид азоту, генеровані пухлиноасоційованими нейтрофілами і мітохондріями, відіграють провідну роль у механізмі метастазування злоякісних пухлин у людини.

У монографії А.П. Бурлаки і Є.П. Сидорика наведено нові дані про природу злоякісних пухлин. На всіх стадіях розвитку злоякісних пухлин досліджено:

- стан електронтранспортного ланцюга мітохондрій (FeS-білки) — $g = 1,94$; флаво- і убісеміхінонні радикали — $g = 2,003$;
- комплекси FeS-білків з NO — $g = 2,03$;
- системи детоксикації клітин (каталітичний цикл цитохрому P-450) — $g = 2,25$ і $g = 2,42$;
- маркерний сигнал ЕПР комплексу цитохрому P-450 з NO;

- компоненти крові — $g = 2,05$ (церулоплазмін), $g = 4,25$ (трансферин) і $g = 6,0$ (метгемоглобін);

- комплекс гемоглобіну з NO $g_{\text{сеп}} = 2,01$.

Отримано дані про якісні та кількісні зміни в редокс-стані мітохондрій, які формуються при енергетичному перепрограмуванні функціонування електронтранспортного ланцюга в клітинах органів-мішеней тварин при хімічному та радіаційному канцерогенезі і в разі розвитку пухлин у людини. Маркерним сигналом ЕПР розвитку злоякісних пухлин різного генезису та локалізації є триплетний сигнал ЕПР з $g_{\text{сеп}} = 2,007$. При канцерогенезі у тварин і при пухлинах молочних залоз, шлунка та кишечника людини виявлено пряму кореляційну залежність між сформованими дефектами в електронтранспортному ланцюзі мітохондрій, зростанням швидкості генерування супероксидних радикалів, швидкістю накопичення окисних пошкоджень ДНК, активацією матриксних металопротеїназ та васкулярно-ендотеліального фактора росту, що формує злоякісний генотип і фенотип клітин. У майбутньому регуляторний вплив на mitO_2^{\bullet} клітин пухлин для запуску мітоптозу-аптоптозу стане персоніфікованим таргетним алгоритмом лікування онкологічних хворих.

У дослідженнях тканин пухлин та органів на різних експериментальних моделях автори монографії відкрили панель біофізичних маркерів, що характеризують пухлинний процес (супероксидні радикал-аніони, оксид азоту, NO-FeS-білки, 8-oxodGu, убісеміхінон, триплетний сигнал ЕПР з $g_{\text{сеп}} = 2,007$, NO-цитохром P-450). Маркерні сигнали ЕПР знайдено також і у хворих зі злоякісними новоутвореннями молочних залоз, шлунка та кишечника. Використовуючи можливості методу ЕПР у режимі низькотемпературної стабілізації біологічних зразків (77 K), А.П. Бурлака і Є.П. Сидорик розробили технологію одномоментної реєстрації металовмісних білків у крові онкологічних хворих, а саме церулоплазміну, NO-церулоплазміну, трансферину, NO-Нб, вільного заліза, для моніторингу контролю

ефективності лікування та прогнозування перебігу захворювання.

Відкриття Є.К. Завойським явища електронного парамагнітного резонансу, розроблення радіоспектрометрів та їх застосування для вирішення проблем онкології дозволило авторам встановити фундаментальні закономірності природи раку і окреслити нові шляхи для реалізації персоніфікованого регулювання пухлинного процесу. Результати власних досліджень автори узагальнили в монографіях «*Биофизика рака*» (1976), «*Проблемы канцерогенеза и антиканцерогенеза*» (1979), «Радикальні форми кисню та оксиду азоту

при пухлинному процесі» (2006). Слід також зауважити, що один із перших у світі симпозиумів, присвячених проблемі антиканцерогенезу, було організовано та проведено у Києві в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Рецензована монографія є пріоритетним, оригінальним науковим виданням, у якому вперше розкрито роль редоксзалежних сигнальних молекул у патогенезі злоякісної трансформації клітин і яке слугує джерелом подальшого фундаментального пошуку підходів до регуляції і профілактики раку.