

АКТИВНОСТЬ ТКАНЕВЫХ МИКРОСОМАЛЬНЫХ РЕДУКТАЗ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

¹Федорова М.В., ²Созарукова М.М., ³Вознесенский В.И.,
³Харченко А.А., ⁴Проскурнина Е.В.

1 – *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия*

2 – *Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,
Москва, Россия*

3 – *Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва ДЗ города
Москвы, Москва, Россия*

4 – *Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова,
Москва, Россия*

Актуальность. Рак женских половых органов — одна из основных причин смерти женщин во всем мире, при этом наиболее распространенным является рак шейки матки, эндометрия и рак яичников (Campro et al., 2015). Канцерогенез является сложным многокомпонентным и до конца не изученным процессом, одним из важнейших звеньев которого является свободнорадикальный гомеостаз. Во многих исследованиях уровень активных форм кислорода рекомендуют в качестве прогностического фактора при терапии рака яичников (Sun et al., 2019). Одними из важных участников свободнорадикального гомеостаза выделяют микросомальные редуктазы — НАДН-зависимая цитохром b5-редуктаза (CYB5R) и НАДФН-зависимая цитохром P450-редуктаза (CYPOR), которые являются частью цепей микросомального окисления. Важнейшей задачей цепи цитохрома P450 является катализ метаболизма пролекарств, особенно противоопухолевых препаратов (Elahian et al., 2014, Wisniewska et al., 2009). Имеются данные о связи активности CYB5R и интенсивности метастазирования при раке молочной железы (Lund et al., 2015), однако роль микросомальных редуктаз в канцерогенезе, метастазировании и химиорезистентности при раке женских половых органов практически не изучена.

Цель исследования. Разработка методики оценки активности тканевой цитохром b5-редуктазы и цитохром P450-редуктазы и исследование ее клинической информативности при раках женской репродуктивной системы.

Материалы и методы. В группу контроля вошли пациентки с доброкачественными новообразованиями — 9 пациенток с цистаденомой яичников. В группы исследования были включены 42 пациентки с аденокарциномой яичника, 20 пациенток с раком эндометрия, 20 пациенток с раком шейки матки.

Активность CYB5R и CYPOR в образцах ткани исследовали методом хемилюминесценции в присутствии люцегинина и стимулов НАДН и

НАДФН. Образцы тканей были получены интраоперационно. Определяли интенсивность НАДН-и НАДФН-зависимой хемилюминесценции, отражающей активность CYPB5R и CYPOR, соответственно.

Результаты и обсуждение. Разработана аналитическая методика оценки активности тканевых редуктаз CYPB5R и CYPOR методом люцигенин-активированной хемилюминесценции с использованием стимулов НАДН и НАДФН, соответственно. Активность CYPB5R и CYPOR была значимо выше при умеренно- и низкодифференцированных аденокарциномах яичников по сравнению с высокодифференцированными аденокарциномами и цистаденомами. При раке эндометрия также можно выделить группы низкой, умеренной и высокой активности CYPB5R и CYPOR, при этом группу низкой активности составляют низкодифференцированные аденокарциномы, группу средней активности – высокодифференцированные, высокой активности – умеренно дифференцированные. Показано, что при раке шейки матки можно выделить группы низкой и высокой активности CYPB5R и CYPOR, при этом группу высокой активности составляют умеренно дифференцированные аденокарциномы, группу низкой активности – низкодифференцированные аденокарциномы.

Выводы. Активность тканевых микросомальных редуктаз коррелирует с уровнем дифференцировки рака, при этом максимальный уровень активности обнаружен у умеренно дифференцированных опухолей, минимальный — у низкодифференцированных опухолей. Полученные данные свидетельствуют о важной роли микросомальных редуктаз в канцерогенезе.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, тема № 0400-2020-008.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campo, L., Zhang, C., Breuer, E.K. EMT-Inducing Molecular Factors in Gynecological Cancers // BioMed research international – 2015 – P. 420891.
2. Elahian, F., et al., Human cytochrome b5 reductase: structure, function, and potential applications // Critical reviews in biotechnology – 2014 – V. 34 – № 2 – P. 134-143.
3. Lund, R.R., et al., NADH-Cytochrome b5 Reductase 3 Promotes Colonization and Metastasis Formation and Is a Prognostic Marker of Disease-Free and Overall Survival in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer // Molecular & cellular proteomics: MCP – 2015 – V. 14 – № 11 – P. 2988-2999.
4. Sun, C., et al., A reactive oxygen species scoring system predicts cisplatin sensitivity and prognosis in ovarian cancer patients // BMC cancer – 2019 – V. 19 – № 1 – P. 1061.

5. Wisniewska, A., K. Jagiello, and Z. Mazerska, [NADPH-cytochrome P450 reductase, not only the partner of cytochrome P450] // *Postepy biochemii* – 2009 – V. 55 – № 3 – P. 272-278.

СОЧЕТАНИЕ КУРЕНИЯ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CCL5 И ESR1 В ОЦЕНКЕ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Хотько Е.А., Таганович А.Д., Харлап А.Ю.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Г. Минск, Республика Беларусь*

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – мультифакторное заболевание, в развитии которого важное значение имеет курение. Оно способствует формированию очага повреждения в легких за счет направленной миграции иммунокомпетентных клеток с помощью хемокинов и их рецепторов.

Одним из таких хемокинов является CCL5, который регулирует миграцию нейтрофилов, макрофагов и других клеток крови в легкие. Структурные перестройки в гене CCL5 могут привести к изменению продукции хемокина и, тем самым, исказить воспалительный ответ в очаге повреждения. Одной из возможных причин изменения концентрации CCL5 является однонуклеотидный полиморфизм rs2280788. Полиморфный локус rs2280788 характеризуется заменой гуанина (G) на цитозин (C) в промоторе гена. Показано, что данная нуклеотидная замена ассоциирована с увеличенной экспрессией CCL5 *in vitro* [4].

Среди факторов, влияющих на синтез CCL5, выделяют также гормональную регуляцию. В частности, активация эстрогенового рецептора α (ESR1) сопровождается снижением синтеза провоспалительных хемокинов, в том числе CCL5 [3]. При формировании патологического очага в легких альвеолярные макрофаги и эндотелиальные клетки сосудов легких снижают экспрессию ESR1 [1]. Одним из полиморфизмов, влияющих на синтез ESR1, является rs2234693, который характеризуется заменой тимина (T) на цитозин (C) в интронной области. Показано, что полиморфный локус rs2234693 может усиливать альтернативный сплайсинг в процессе созревания соответствующей мРНК [2].

Цель исследования: выявить ассоциацию полиморфизмов rs2280788 гена CCL5 и rs2234693 гена ESR1 с вероятностью возникновения ХОБЛ у жителей Республики Беларусь, а также оценить эффективность прогнозирования риска развития ХОБЛ от носительства генотипов изучаемых полиморфных локусов и индекса курения.

Материал и методы. Материалом для исследования служила ДНК клеток крови 95 человек с ХОБЛ и 95 клинически здоровых лиц.