

ОСОБЕННОСТИ УРОВНЕЙ АКТИВНОСТИ ОКСИДОРЕДУКТАЗ В КЛЕТКАХ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ И ПОЛИМОРФИЗМ GSTM1 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.А. Савченко, П.В. Лапешин, Е.В. Маркова, Ю.А. Дыхно, М.Н. Московских, И.Н.

Денисов, Н.В. Ушакова, Е.В. Слепов

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН,
Красноярская государственная медицинская академия,
Красноярский государственный университет, Красноярск, Россия

В настоящее время рак легкого занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости. При этом рост заболеваемости связывают не только с улучшением диагностики и общим старением населения, но и с повышением степени загрязнения окружающей среды и генетическими факторами. Среди генетических факторов наибольшее значение имеют протоонкогены, а также гены «предрасположенности». Рядом исследований показано, что полиморфизм гена GSTM1 (глутатион-S-трансферазы M1) – фермента биотрансформации ксенобиотиков служит фактором риска развития рака легкого. Большой интерес представляет фенотипическое проявление полиморфизм гена GSTM1 на уровне клеточного метаболизма. Связано это с тем, что система катаболизма ксенобиотиков с одной стороны использует субстратные и энергетические ресурсы клетки, с другой стороны, осуществляя биотрансформацию ксенобиотиков, защищает метаболическую систему от воздействия патогенных факторов.

Целью исследования явилось изучение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в клетках опухолевой ткани у больных раком легкого в зависимости от полиморфизма гена GSTM1.

На базе торакального отделения Красноярского краевого онкологического центра обследовано 30 больных мужского пола с раком легкого. Ткань легкого забиралась во

время операции. Определение активности дегидрогеназ в опухолевой и здоровой ткани легкого проводили биолюминесцентным методом. Анализ генетического полиморфизма GSTM1 гена проводили методом мультиплексной ПЦР.

При исследовании особенностей уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в здоровой и опухолевой ткани легкого у больных раком легкого с различным генотипом в отношении гена GSTM1 обнаружено, что в клетках здоровой ткани при “нулевом генотипе” статистически достоверно повышены уровни глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Кроме того, в клетках здоровой ткани при GSTM1 0/0 значительно снижены уровни активности НАДН-зависимых реакций лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и малатдегидрогеназы (МДГ), но при повышении активности НАД-зависимой реакции МДГ и НАДИЦДГ.

В клетках опухолевой ткани у больных раком легкого с генотипом GSTM1 0/0 по сравнению с показателями больных с генотипом GSTM1+ значительно снижена активность ГР, но повышены уровни анаэробной реакции ЛДГ и НАДН-зависимой реакции МДГ.

При сравнительном исследовании уровней активности оксидоредуктаз в здоровой и опухолевой ткани легкого в зависимости от GSTM1-генотипа установлено, что у больных с генотипом GSTM1+ в клетках опухолевой ткани по сравнению с клетками здоровой ткани увеличена активность НАДФМДГ и ГР, но снижены уровни НАДН-зависимых реакций ЛДГ и МДГ. В то же время у больных с генотипом GSTM1 0/0 в клетках опухолевой ткани по сравнению с клетками здоровой ткани снижена активность Г6ФДГ, НАДФМДГ, ГР и НАД-зависимой реакции МДГ, но при повышении уровней НАДН-зависимых реакций ЛДГ и МДГ.

Таким образом, установлено, что в клетках здоровой ткани легкого при генотипе GSTM1 0/0 выявляется повышенная активация ферментов определяющих ряд пластических процессов (Г6ФДГ и НАДФМДГ) и дегидрогеназ цикла трикарбоновых

кислот (МДГ и НАДИЦДГ). Так как, при этом обнаружено снижение уровней активности анаэробной реакции ЛДГ и НАДН-зависимой реакции МДГ можно предположить, что клетки здоровой ткани при генотипе GSTM1 0/0 являются более аэробны (за счет ингибирования терминальных стадий гликолиза и активации реакций цикла Кребса), в них повышена активность анаболических реакций липидного обмена и пластических процессов, определяемых продуктами пентозофосфатного цикла. В то же время при перерождении здоровой ткани легкого в раковую в метаболической системе клеток легочной ткани происходят обратные процессы в зависимости от полиморфизма гена GSTM1: при генотипе GSTM1+ – ингибирование гликолиза, при активация реакций липидного анаболизма и ГР, тогда как при генотипе GSTM1 0/0 – снижение активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ, характеризующих различные реакции пластического обмена и МДГ, отражающей интенсивность субстратного потока по лимонному циклу, при повышении уровней терминальных реакций гликолиза.