

6. Furchgott, R. F.: The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1984, 24: 175-197;
7. Limbird, L. E.: Receptors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. *FASEB J.* 1988, 2: 2686-2695;
8. Guyton, A. C., Hall, J.E. : *Medical Physiology. Tenth Edition.* 2000. Philadelphia: W.B. Saunders Company;
9. Bertram, C. E., M. A. Hanson: Animal model and programming of the metabolic syndrome. *Brit. Med. Bull.* 60, 2001:103-121;
10. Cines, D. B. et al.: Endothelial Cells in Physiology and in Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood*, May 15, 1998, Vol 91, no. 10: 3527-3561;
11. King, H., Aubert, R. F., Herman, W. H.: Global burden of diabetes, 1995-2025, prevalence, numerical estimation and projections. *Diabetes Care* 1998, 21: 1414-1431.

#### Резюме

### ЭНДОТЕЛИЙ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ — ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Rutowski J.A., Novotny J., Stanciak J.*

Эндотелий — однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей. Еще недавно эндотелий считался простым структурным барьером, который просто модулировал проникновение веществ через стенку сосу-

да, обеспечивая поры соответствующего размера. Во многом в результате прогресса в технологии культивирования тканей, в настоящее время показано, что эндотелиальные клетки осуществляют многочисленные метаболические функции.

*Ключевые слова:* Эндотелий, эндотелиальные клетки, эндокринный орган, сосудистая система, NO, простаглицлин, дисфункция эндотелия, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.

#### Резюме

### ЕНДОТЕЛІЮ І ДИСФУНКЦІЯ ЭНДОТЕЛІЮ - НАСЛІДКИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я І РИЗИК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

*Rutowski J.A., Novotny J., Stanciak J.*

Ендотелій - одношаровий пласт плоских клітин мезенхимного походження, що вистилає внутрішню поверхню кровеносних і лімфатичних судин, серцевих порожнин. Ще недавно ендотелій вважався простим структурним бар'єром, який просто модулював проникнення речовин через стінку суду, забезпечуючи пори відповідного розміру. Багато в чому в результаті прогресу в технології культивування тканин, в даний час показано, що ендотеліальні клітини здійснюють численні метаболічні функції.

*Ключові слова:* Ендотелій, ендотеліальні клітини, ендокринний орган, судинна система, NO, простаглицлін, дисфункція ендотелію, атеросклероз, серцево-судинні захворювання.

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.092 + 006

## ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО И НУКЛЕОТИДНОГО ОБМЕНОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЭКСПРЕССИИ CD 34 В АДЕНОКАРЦИНОМЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Шатова О.П., Хилько Д.А., Хомутов Е.В., Зинкович И.И., Седаков И.Е., Скоробогатова З.М.**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

В данном исследовании изучена взаимосвязь между уровнем экспрессии CD 34 в опухоли молочной железы и активностью ферментов обмена углеводов и нуклеотидов. Установлена статистически значимая связь между активностью тимидинфосфорилазы в сыворотке крови и показателем экспрессии CD 34 в аденокарциноме молочной железы. Тимидинфосфорилаза и CD 34 участвуют в неоангиогенезе и взаимосвязаны со степенью лимфогенного метастазирования.

*Ключевые слова:* рак молочной железы, CD 34, обмен углеводов и нуклеотидов.

Ангиогенез является эссенциальным процессом при опухолевом росте [1]. Известно, что уровень экспрессии ангиогенных факторов (VEGF и CD 34) коррелирует с выживаемостью онкобольных [2]. CD 34 используется как показатель ангиогенеза при опухолевом росте [3], скорость которого связана с количеством опухолевых стволовых клеток в неоплазме.

Важная роль в опухолевом росте принадлежит особенностям состояния обмена углеводов и нуклеотидов [4] как в опухолевой ткани, так и во всем организме. В тканях аденокарциномы молочной железы происходит усиление гликолитического и прямого окисления глюкозы [5]. Ключевым ферментом гликолиза является лактатдегидрогеназа (ЛДГ) продуктом которой является сигнальная молекула – лактат. Регуляторным ферментом пентозо-фосфатного пути (ПФП) или прямого окисления глюкозы является глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ). ПФП обеспечивает клетку субстратами, необходимыми для биосинтетических реакций, который играет принципиальную роль в реализации программ пролиферации клеток [6]. Аденозиндезаминаза (АДА) – ключевой фермент обмена пуриновых нуклеотидов, катализирует реакцию дезаминирования аденозина до инозина. Известно, что в опухолевой ткани концентрация аденозина повышена, что обуславливает аденозинергичекую иммуносупрессию [7]. Тимидинфосфорилаза (ТФ) – ключевой фермент катаболизма пиримидиновых нуклеотидов, обратимо превращает нуклеозид в азотистое основание и дезоксирибозу-1-фосфат, обладает ангиогенной активностью [8].

#### Материалы и методы

Исследование проведено на материале, полученном от 49 женщин с аденокарциномой молочной железы на разной стадии заболевания (возраст от 23 до 73 лет). Активность ключевых ферментов обмена углеводов и нуклеотидов определяли спектрофотометрически (спектрофотометр Specord-200). Активность ЛДГ определяли с помощью коммерческого набора «LDH-50» (Pliva-Lachema, Чехия). Активность Г6ФДГ определяли по приросту НАДФН в инкубационной среде. Метод определения АДА основан на изменении оптической плотности реакционной смеси при длине волны 248 нм, обусловленном накоплением продукта дезаминирования аденозина – инозина. Активность ТФ определяли на длине волны максимального поглощения продукта реакции – тимидина [8]. Опреде-

ление CD 34 проводили иммуногистохимическим методом, подсчет выполняли в 200 стандартных полях. Все исследования проводились при согласии больных, отборы проб осуществлялись под непосредственным контролем лечащих врачей. Статистический анализ результатов проведен с использованием лицензионного пакета прикладных программ Statistica-6.0 (StatSoft).

#### Результаты и их обсуждение

При проведении корреляционного анализа, нами установлена статистически значимая связь между уровнем экспрессии CD 34 в опухолевой ткани аденокарциномы и метастазированием в регионарные лимфатические узлы (N) –  $r = 0,76$  (при  $p = 0,028$ ). При наличии высокого уровня экспрессии данного кластера дифференцировки, можно предполагать более распространенный уровень поражения лимфатических узлов.

Установлено, что уровень экспрессии CD 34 коррелирует с активностью фермента катаболизма аденозина (АДА) в смежных околоопухолевых тканях –  $r = 0,75$  (при  $p = 0,033$ ). Чем выше экспрессия CD 34 в опухолевой ткани аденокарциномы молочной железы, тем выше активность АДА в смежных с опухолью тканях. Что может быть обусловлено, с одной стороны, ответной реакцией на увеличение внеклеточного аденозина при опухолевой прогрессии, с другой стороны клетки которые экспрессируют CD 34 могут гиперэкспрессировать и АДА. Из литературных данных известно, что активность АДА выше при низкой степени дифференцировки клеток. То есть, активность ключевого фермента катаболизма пуриновых нуклеотидов является маркером дифференцировки клеток [12].

Отмечена тесная положительная связь между активностью ТФ сыворотки крови и уровнем экспрессии CD 34 в аденокарциноме, коэффициент Спирмена ( $r$ ) = 0,82 (при  $p < 0,05$ ). При разделении группы наблюдения на 2 подгруппы по уровню экспрессии CD 34: первая – с высокой экспрессией (90-130), вторая – с низкой экспрессией (30-70) установлено, что активность ТФ (с трансферазной активностью) в сыворотке крови у первой группы выше, чем у второй и составляет  $28,7 \pm 0,76$  нмоль/(мин\*мг) и  $21,2 \pm 1,61$  нмоль/(мин\*мг) соответственно, различия статистически значимы при  $p = 0,001$ . Таким образом, чем выше активность сывороточной ТФ, тем выше уровень экспрессии CD 34 в узле опухоли молочной железы. Известно, что ТФ обладает ангиогенной актив-

ностью, а описанная нами статистически значимая связь ТФ с CD 34, позволяет нам рассматривать активность данного фермента в сыворотке крови, как показатель ангиогенеза в опухолевом узле. Интересно, что для ферментов углеводного обмена не установлено статистически значимых отличий активностей при различном уровне экспрессии CD 34 в аденокарциноме молочной железы.

#### Выводы

Показатель активности ТФ в сыворотке крови отражает уровень экспрессии CD 34 в аденокарциноме молочной железы, который в свою очередь коррелирует с метастазированием в регионарные лимфатические узлы.

#### Литература

1. Correlation between P53 expression and CD34 angiogenic factor in Tunisian breast cancer / A. Fourat, F. Khomsi, M. El. May [et al.] // Tunis Med. – 2007 - V.85, №2. – P.105-108.
2. VEGF expression predicts survival in patients with peritoneal surface metastases from mucinous adenocarcinoma of the appendix and colon / J. M. Logan-Collins, A. M. Lowy, T. M. Robinson-Smith [et al.] // Ann.Surg.Oncol.- 2008 - V.15, №3. – P.738-744
3. Cytophotometric expressions of CASPASE-3 and CD-34 in breast cancer / F. S. dos Passos, R. M. Cuenca, O. Malafaia [et al.] // Rev.Col.Bras.Cir. – 2008 - V.36, №5. – P.406-412.
4. Dickens F. The metabolism of normal and tumour tissue: The respiratory quotient, and the relationship of respiration to glycolysis / F. Dickens, F. Simer // Biochem. J. - 1930. - V. 24, №5. - P. 1301-1326.
5. Silencing of TKTL1 by siRNA inhibits proliferation of human gastric cancer cells in vitro and in vivo / W. Yuan, S. Wu, J. Guo [et al.] // Cancer Biol.Ther. – 2010. - V. 9 – P. 710-716.
6. Modulation of pentose phosphate pathway during cell cycle progression in human colon adenocarcinoma cell line HT29 / P. Vizan, G. Carraz-Vizan, S. az-Moralli [et al.]// Int. J. Cancer. - 2009. - V. 124, №12. - P. 2789-2796.
7. Hypoxia - a d e n o s i n e r g i c immunosuppression: tumor protection by T regulatory cells and cancerous tissue hypoxia / M.V. Sitkovsky, J. Kjaergaard,

D. Lukashev [et al.] // Clin. Cancer Res. - 2008. - V. 14, № 19. - P. 5947-5952.

8. Лактатдегидрогеназная, аденозиндезаминазная и тимидинфосфорилазная активности крови и тканей при опухолях молочной железы / О.П. Шатова, Б.Г. Борзенко, И.И. Зинкович [и др.] // Укр. Біохм. Журнал. - 2009. - Т. 81, №4. - С. 88-93.

#### Резюме

#### ОСОБЛИВОСТІ ВУГЛЕВОДНОГО ТА НУКЛЕОТІДНОГО ОБМІНІВ ПРИ РІЗНІЙ ЕКСПРЕСІЇ CD 34 В АДЕНОКАРЦИНОМІ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

*Шатова О.П., Хілько Д.А., Хомутов Є.В.,  
Зінкович І.І., Седаков І.Є.,  
Скоробогатова З.М.*

У даному дослідженні вивчений взаємозв'язок між рівнем експресії CD 34 в пухлині молочної залози і активністю ферментів обміну вуглеводів і нуклеотидів. Показаний статистично значимий зв'язок між активністю тимідинфосфорилази в сироватці крові і показником експресії CD 34 в аденокарциномі молочної залози. Тимідинфосфорилаза та CD 34 беруть участь в неоангіогенезі і взаємозв'язані з мірою лімфогенного метастазування.

*Ключові слова: рак молочної залози, CD 34, обмін вуглеводів і нуклеотидів.*

#### Summary

#### FEATURES CARBOHYDRATES AND NUCLEOTIDES METABOLISM AT VARIOUS EXPRESSION CD 34 IN BREAST CANCER

*Shatova O., Khilko D., Khomutov Eu.,  
Zinkovych I., Sedakov I.,  
Skorobogatova Z.*

In the given research the interrelation between CD 34 expression levels upon breast cancer and activity of enzymes of carbohydrates and nucleotides metabolism were studied. Statistically significant relation between the activity of thymidine phosphorylase in blood serum and an indicator of CD 34 expression in adenocarcinoma of breast cancer have been shown. Thymidine phosphorylase and CD 34 participate in neoangiogenesis and are interconnected with lymphogenic metastasis degree.

*Key words: Breast cancer, CD 34, metabolism of carbohydrates and nucleotides.*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*