

УДК 557.115.3: 616-006.6

Н-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІН ІНГІБУЄ ПРОЛІФЕРАЦІЮ ТРАНСФОРМОВАНИХ КЛІТИН ТА МОДУЛЮЄ АКТИВНІСТЬ МІТОХОНДРІАЛЬНИХ ЕНЗИМІВ У НОРМАЛЬНИХ І ТРАНСФОРМОВАНИХ КЛІТИНАХ

Т. О. ХМЕЛЬ, Н. М. ГУЛА, В. С. АСМОЛКОВА, Г. Й. ЛАВРЕНЧУК

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail ngula@biochem.kiev.ua

В роботі вивчали вплив *N*-стеароїлетаноламіну (*NSE*) на проліферацію різних за типом трансформованих клітин та досліджували в них активність мітохондріальних ензимів електронного транспортування, сукцинатдегідрогенази (*СДГ*) і гліцерофосфатдегідрогенази (*ГФДГ*) за дії *NSE*.

Інкубація клітин лінії лімфоїдної лейкемії L1210 миші та трансформованих фібробластів мишей лінії L929 з *NSE* призводить до гальмування росту клітин і знижує рівень виживання їх, що не пов'язано з активацією апоптотичного механізму загибелі клітин. Вперше показано, що додавання *NSE* до культурального середовища зменшує активність *СДГ* і підвищує активність *ГФДГ* у клітинах лінії L929, що порушує баланс *ГФДГ/СДГ* у трансформованих фібробластах і впливає на енергетичний метаболізм клітин. Результати дослідження дають підставу припустити, що *N*-стеароїлетаноламін гальмує проліферацію трансформованих клітин шляхом модуляції активності ензимів електронного транспортування.

Ключові слова: *N*-стеароїлетаноламін, ендоканабіноїди, сукцинатдегідрогеназа, гліцерофосфатдегідрогеназа, пухлинний ріст.

Природні сполуки ендоканабіноїди, до яких відносять *N*-ацилетаноламіни (*NAE*), що виявлені в багатьох біологічних об'єктах, описано як мінорні біологічно активні ліпідні молекули, які виконують регуляторну роль у життєдіяльності клітини.

Сьогодні вже чітко визначено, що *NAE* здатні впливати на процеси розвитку пухлини. Інгібіторна активність канабіноїдів показана для низки злоякісних пухлин. Ці сполуки виявляють антипроліферативний ефект [1], інгібують адгезію [2] і міграцію ракових клітин [3,4]. У попередніх роботах нашого відділу було показано, що *NAE* з насиченими ланцюжками, зокрема *N*-стеароїлетаноламін, здатні пригнічувати ріст карциноми Льюїс і гальмувати розвиток метастазів у легенях мишей-пухлиноносіїв [5,6]. Проведений комплекс досліджень показав, що *NSE* справляє різноспрямовані ефекти на злоякісні та умовно нормальні тканини в організмі пухлиноносія, внаслідок чого в організмі розвивається «послаблена» пухлина, а біохімічні показники сусідніх з пухлиною умовно нормальних тканин змінюються в бік нормалізації. Постає питання щодо шляхів реалізації таких ефектів.

Вивчення молекулярних механізмів, які лежать в основі антипроліферативного ефек-

ту ендоканабіноїдів, показало, що анандамід і його стабільні аналоги здатні затримувати клітинний цикл ракових клітин через зниження активності циклінзалежної кінази-2 (*Cdk2*), активацію «чекпоінтів» (*Chk1*) та модуляцію експресії і активності ключових регуляторних протеїнів *S*-фази клітинного циклу [7]. Низка робіт вказує на те, що ендоканабіноїди здатні індукувати загибель трансформованих клітин – апоптоз – шляхом зв'язування з канабіноїдними [8] та ванілоїдними (*TRPV*) рецепторами [9,10]. Але існують гіпотези, що активація апоптозу або некрозу за дії канабіноїдів може бути опосередкована позарецепторним механізмом, а саме через дисфункцію мітохондрій [11,12]. Показано, що агоністи канабіноїдних рецепторів здатні модулювати активність мітохондріальних комплексів [13], тетрагідроканабінол знижує мембранний потенціал мітохондрій та сприяє енергетичному виснаженню клітин лінії A549 аденокарциноми легені людини [14]. Ліганди ванілоїдних рецепторів також описані як мітохондріальні інгібітори [8]. Дані сучасних досліджень свідчать про участь у канцерогенезі ядерних рецепторів, peroxisome proliferator activated receptors (*PPAR*) [15–17], лігандами яких є *N*-ацилетаноламіни [18]. Відомо, що *PPAR* здатні індукувати апоп-

тоз в експериментальних моделях раку, що супроводжується генерацією активних форм кисню [19] та порушеннями в дихальному ланцюгу мітохондрій [20,21]. Однак не з'ясовано, якими шляхами реалізуються вищезазначені ефекти: відбувається це шляхом прямої чи опосередкованої дії NAE. В дослідженнях Scatena R. et al. [22] показано, що деякі агоністи PPAR проявляють біологічну активність незалежно від ядерних рецепторів, а анандамід, як з'ясували Patsos H.A. et al. [23], здатен індукувати загибель клітин лінії HT 29 і HCA27/C29 (colorectal carcinoma cells) не за механізмами апоптозу чи некрозу, а шляхом метаболізму канабіноїда за дії циклооксигенази-2 (COX-2) до простагландинетаноламіду. В ряді робіт встановлено, що ефекти ендоканабіноїдів, анандаміду і канабідіолу реалізуються через активацію Wnt-сигнального шляху [24,25].

Інформація стосовно ролі N-стеароїлетаноламіну в функціонуванні клітини та його участі в канцерогенезі, дуже обмежена. Як зазначалося вище, в експериментах *in vivo* нами показано, що NSE гальмує ріст і метастазування карциноми Льюїс [6]. Є також дані, що у клітинах C6 гліоми щурів NSE шляхом інгібування активності амідогідролази жирних кислот (FAAH) [26] запобігає деградації анандаміду, описаного як проапоптотичний агент. Відомо, що біологічні ефекти ендоканабіноїдів та їхніх синтетичних аналогів можуть відрізнитись залежно від їхньої структури, а також від типу клітин [27]. Метою даної роботи було вивчення чутливості до дії NSE інших типів клітин, а саме клітинної лінії лімфолейкозу L1210, клітинної лінії трансформованих фібробластів мишей L929 та культури нормальних ембріональних клітин і дослідити можливість впливу NSE на функціонування мітохондрій.

Матеріали і методи

Для досліджень було обрано такі типи трансформованих клітин: суспензійні клітини лінії L1210 лейкоцитів миші (♀ № 234, сублінія 212, лінія DBA) та культура трансформованих фібробластів мишей лінії L929. Обидві клітинні лінії отримані з Клітинного банку ліній клітин людини та тварин Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р. Є. Кавецького НАН України (Київ).

Паралельно досліджували дію NSE на первинній культурі нормальних ембріональних клітин.

Ембріональні клітини щурів отримували в асептичних умовах з новонароджених щурів

віком до 1-ї доби шляхом механічного подрібнення і ензиматичного оброблення (0,25%-м розчином трипсину та версену у співвідношенні 1 : 1) їхньої м'язової тканини та подальшого культивування виділених клітин згідно зі стандартними методами роботи з клітинними штамми [28]. Культивування клітин здійснювали у поживному середовищі RPMI – 1640 (Sigma, США) з додаванням 10%-ї ембріональної телячої сироватки та антибіотиків (гентаміцин із розрахунку 10 мкг/мл). Клітини вирощували при температурі 37 °С у вигляді моношару на покривних скельцях розміром 16×8 мм. В експеримент брали клітини у стадії логарифмічного росту.

N-стеароїлетаноламін (NSE) синтезували у відділі біохімії ліпідів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна [29]. Розчин NSE готували шляхом його розведення в етанолі до повного розчинення та доведення культуральним середовищем до необхідної концентрації. Кінцева концентрація етанолу в культуральному середовищі дорівнювала 0,01%.

Оцінювали життєздатність клітин у культурі за рівнем проліферативної активності. Щоденно, протягом 4 діб відбирали клітини і готували препарати для аналізу під мікроскопом. У забарвленому препараті досліджуваних клітин (барвники: 1%-й розчин трипанового синього, Sigma; гематоксилін-еозин) здійснювали підрахунок живих і мертвих клітин.

Рівень апоптозу визначали за кількістю апоптотичних клітин культури в каналі протокового цитофлуориметра FACStar Plus фірми Becton Dickinson (США). Рівень апоптозу оцінювали за апоптотичним індексом, який визначали як співвідношення кількості апоптотичних клітин до загальної кількості клітин (6000) і виражали у відносних одиницях.

Рівень активності мітохондріальних ензимів сукцинатдегідрогенази (1.3.99.1, СДГ) та α -гліцерофосфатдегідрогенази (sn-глицерол-3-фосфат: акцептор – оксидоредуктаза, 1.1.99.5, ГЦФ) у культурі нормальних ембріональних та трансформованих фібробластів визначали за цитохімічним методом Р. П. Нарцисова (1969), адаптованим до культур клітин.

Активність ензимів визначали за кількістю клітин з певним числом зерен формазану (0–9 зерен формазану у клітині – низька ензиматична активність, 10–19 зерен формазану – середня активність, понад 20 – висока активність відповідного ензиму), що утворився внаслідок ензиматичної реакції. Цитохімічний показник загальної ензиматичної активності клітин (у вигляді індекса) розраховували за формулою:

$$I = a + 2b + 3c,$$

де I – показник ензиматичної активності в 50 клітинах, a , b і c відповідні проценти клітин з низькою, помірною та високою активністю ензиму.

Співвідношення α -ГФДГ/СДГ визначали за кількістю клітин із середньою активністю ензиму (10–19 зерен формазану).

Статистичне оброблення одержаних результатів здійснювали за допомогою t -критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Проведені дослідження показали, що за умов інкубації клітин лімфоїдної лейкемії мишей L1210 з NSE вже через 24 год спостерігається виражене гальмування проліферації клітин (рис. 1, А). Максимальний ефект NSE виявляється через 48 год після його додавання до клітинного середовища в концентрації 10^{-5} М.

Для з'ясування пригнічення проліферації клітин вивчали життєздатність клітин шляхом підрахунку кількості живих і мертвих клітин. На рис. 1, Б представлено криві виживання L1210-клітин, які інкубували за різних концентрацій NSE та контрольних клітин L1210. Розрахунки проводили за формулою $Surv = (NT - ND)/NT \times 100 \%$, де $Surv$ – показник життєздатності клітин, NT – загальна кількість клітин, а ND – кількість мертвих клітин на момент дослідження.

Як видно, виживання клітин знижується за дії NSE вже через 24 год. Найбільш вираже-

ний ефект спостерігається через 48 год після додавання NSE до інкубаційного середовища. Одержані результати вказують на здатність NSE гальмувати проліферацію лейкемічних клітин мишей, що, можливо, відбувається внаслідок активації апоптотичної загибелі клітин.

Наступна серія експериментів була проведена з метою з'ясування чи впливає NSE на ріст нормальних ембріональних клітин. На рис. 2 показано, що за 48 годин інкубації клітин з NSE в концентрації 10^{-5} М спостерігається гальмування росту ембріональних клітин, у той час як через 96 год ефект гальмування нівелюється. Культивування клітин з меншими концентраціями NSE, навпаки, призводить до підвищення кількості клітин у порівнянні з інтактним контролем.

З клітинною лінією L929 трансформованих фібробластів мишей було одержано протилежний ефект: на 4-у добу культивування клітин з NSE (10^{-7} М) виявлено гальмування росту трансформованих фібробластів (рис. 3). Цей ефект не був пов'язаний з активацією апоптотичної загибелі клітин, оскільки різниця в кількості апоптотичних клітин у контролі та після оброблення NSE не була вірогідною.

Отже, NSE в залежності від його концентрації в культуральному середовищі по-різному впливає на процеси росту як у трансформованих, так і в нормальних клітинах.

В результаті проведених досліджень та за матеріалами наших попередніх робіт можна зробити висновок, що NSE гальмує ріст трансформованих клітин, різних за типом, за раху-

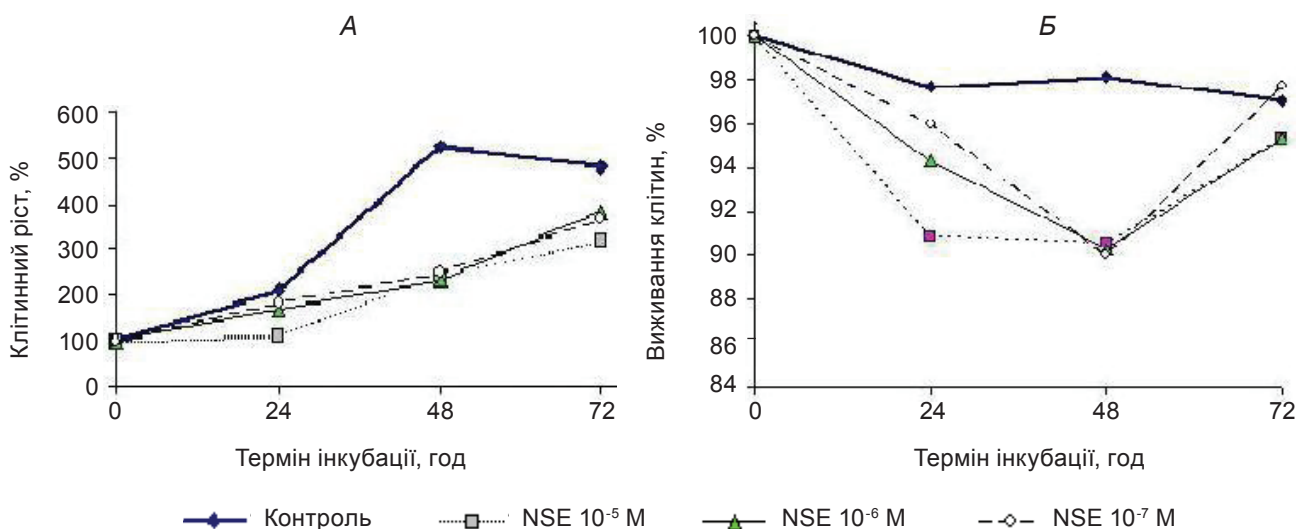


Рис. 1. Вплив N-стеароїлетаноламіну на кінетику росту клітин лімфоїдної лейкемії мишей (L1210) за різних концентрацій речовини в культуральному середовищі

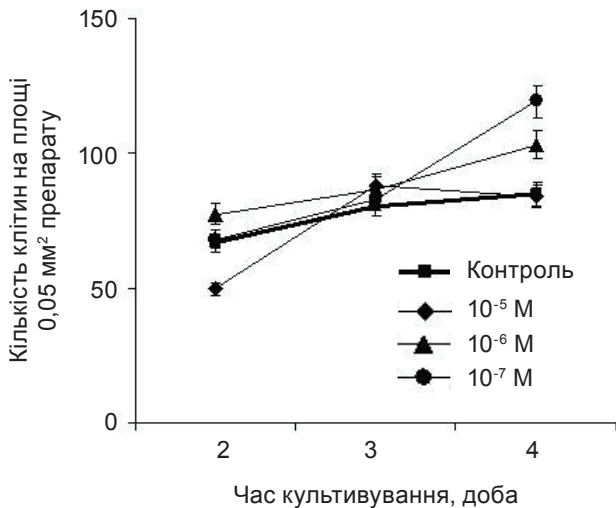


Рис. 2. Кінетика росту ембріональних клітин в інтактному контролі та за різних концентрацій NSE в культуральному середовищі (10^{-5} , 10^{-6} та 10^{-7} М)

нок зменшення виживання клітин, але при цьому не спостерігається активація апоптозу. Очевидно, що загибель трансформованих клітин у разі дії NSE відбувається за іншим механізмом.

Відомо, що однією з причин загибелі клітини є порушення електронного транспортування [30,31], яке призводить до зниження рівня АТФ. Сьогодні вже добре відомо, що сукцинатдегідрогеназа (СДГ) або мітохондріальний комплекс II ланцюга перенесення електронів, до складу якого входить 4 субтипи (А, В, С, D) на внутрішній мітохондріальній мембрані, відіграє дуже важливу роль в енергетичному метаболізмі клітини як нормальної, так і неопластичної. СДГ розташовані на перехрещенні транспортування електронів та циклу трикарбованих кислот. Показано, що зміни активності сукцинатдегідрогенази призводять до порушень дихання, відповідних змін у реакціях гліколізу, а також до активації фосфорилування сигнальних протеїнів, с-jun амінотермінальної кінази і р38-кінази; рівень активних форм кисню (АФК) при цьому не змінюється [32]. Існує велика кількість праць, в яких показано ключову роль АФК у регуляції дихального ланцюга та функціонуванні мітохондрій. Підвищення рівня вільних радикалів призводить до індукції апоптозу та до гальмування туморогенезу [33–35]. Guzu R. D. et al. показали, що тригерною складовою генерації АФК є мутації тільки в СДГ-В-типу, а генетичні зміни в СДГ-А не впливають на

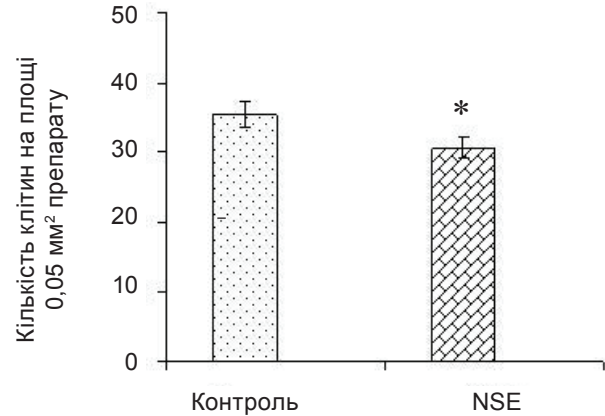


Рис. 3. Вплив *N*-стеароїлетаноламіну (10^{-7} М) на виживання трансформованих клітин лінії L929 на 4-ту добу культивування. Тут і на рис. 4, 5 * вірогідно по відношенню до контролю, $P < 0,05$

продукцію АФК [36]. Можливо в цьому і полягає відповідь на суперечливі дані дослідників. Як з'ясувалось, мутації в ядерному кодуванні субтипів СДГ та генів, які кодують інші мітохондріальні комплекси, спостерігаються за багатьох патологічних станів, в тому числі в парагангліомах [37] і феохромоцитомах [38].

Окрім СДГ потенціальним генератором АФК у мітохондріях є FAD-залежний фермент гліцерофосфатного шунта – мітохондріальна гліцерофосфатдегідрогеназа (ГФДГ), яка координує процеси дихання і гліколізу та регулює перенесення електронів через гліцерофосфатний шунт. ГФДГ виявлена в багатьох тканинах організму, але рівень її активності в них різний. Так, значна кількість ГФДГ експресована у плаценті, сім'яниках, мозку, фібробластах, а в серці, м'язах та печінці експресія ГФДГ дуже незначна і мало впливає на перебіг енергетичних процесів у клітинах. Відомо, що за деяких патологічних станів, у тому числі канцерогенезі, спостерігається підвищення експресії ГФДГ [39]. Механізм продукції супероксидних радикалів за дії ГФДГ мало вивчений. Показано, що в мітохондріях бурої жирової тканини за участі гліцерофосфатдегідрогенази рівень АФК у 3 рази вищий порівнянно з генерацією АФК за участі сукцинатдегідрогенази [40].

Враховуючи дані літератури, доцільно було дослідити дію NSE на активність вищезазначених ферментів. Цитохімічний показник ензиматичної активності визначали в нормальних ембріональних клітинах і у трансформованих фібробластах лінії L929.

У культурі ембріональних клітин показано, що за введення в середовище NSE (10^{-7} М)

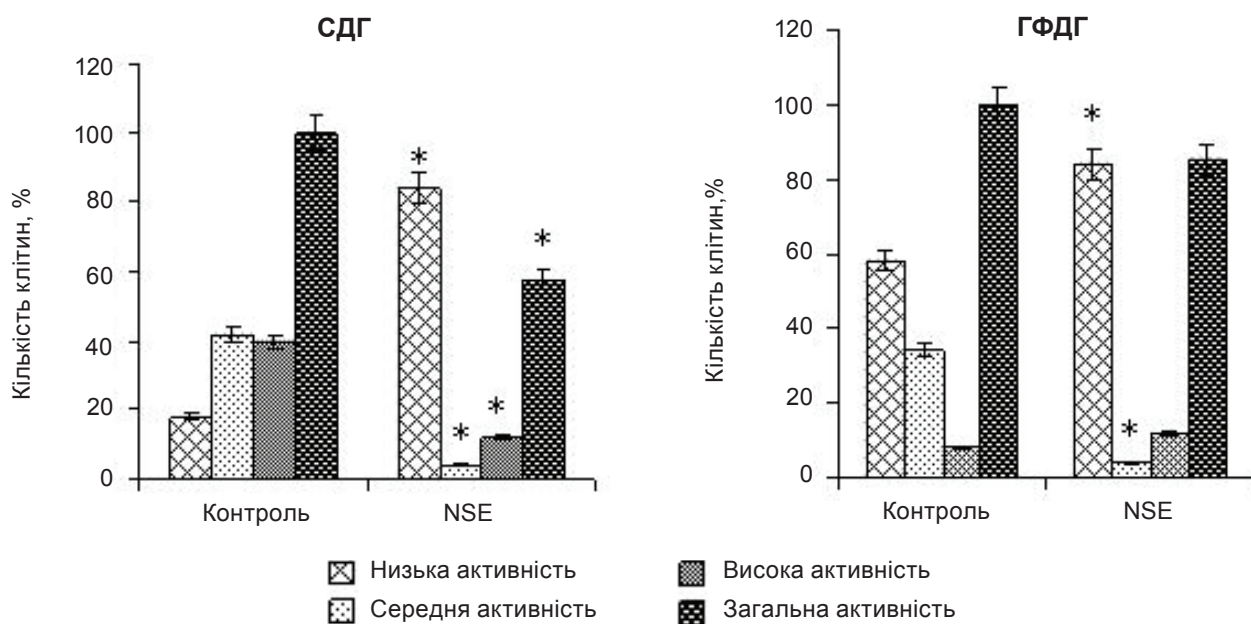


Рис. 4. Розподіл клітин (у %) за величиною активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) та гліцерофосфатдегідрогенази (ГФДГ) у культурі ембріональних клітин на 4-ту добу культивування з *N*-стеароїлетаноламіном (10^{-7} M)

на 4-у добу культивування спостерігається зменшення загальної активності сукцинатдегідрогенази за рахунок дозозалежного зменшення кількості клітин із середньою і високою активністю. Відсоток клітин із низькою активністю СДГ зростає відносно інтактних клітин

у контролі (рис. 4). В цей самий час загальна активність α -ГФДГ також знижується за рахунок зменшення кількості клітин із середньою активністю ензиму, але відсоток клітин із низькою та високою активністю, навпаки, підвищується.

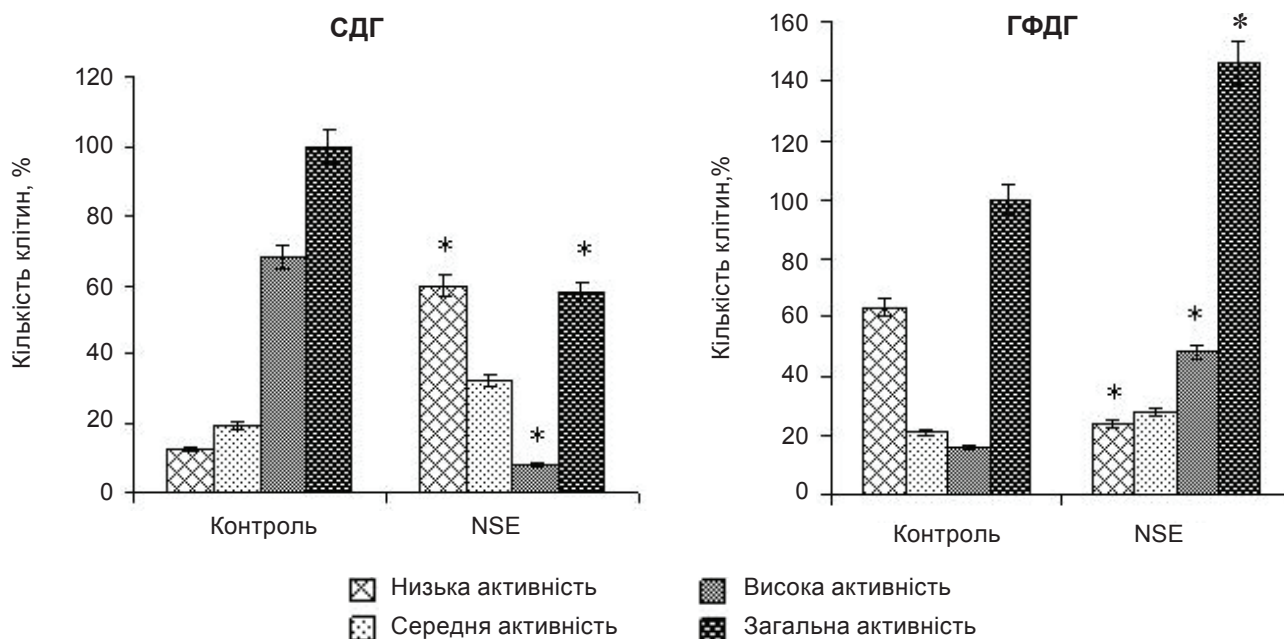


Рис. 5. Розподіл клітин (у %) за величиною активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) та гліцерофосфатдегідрогенази (ГФДГ) у культурі трансформованих клітин лінії L929 на 4-ту добу культивування з *N*-стеароїлетаноламіном (10^{-7} M)

У трансформованих клітинах лінії L929 NSE сприяє зростанню загальної активності α -ГФДГ, порівняно з інтактними клітинами, а активність СДГ при цьому знижується за рахунок збільшення кількості клітин із низькою активністю (рис. 5).

Отже, і в ембріональних, і у трансформованих фібробластах за дії NSE спостерігається зниження активності сукцинатдегідрогенази. Ідентичний вплив NSE на різні типи клітин, нормальні і трансформовані, дає можливість припустити, що механізми, за якими реалізуються біологічні ефекти N-стеароїлетаноламіну, пов'язані з його впливом на СДГ і, врешті решт, на енергетичний метаболізм клітини, генерацію АФК, функціонування мітохондрій та виживання клітини. Ймовірно, активація PPAR-рецепторів, лігандами яких є N-ацил-етаноламіни, може призводити до змін у транскрипції генів СДГ і ГФДГ та їх трансляції. Як показано, активація PPAR-альфа, індукована проліфераторами пероксисом, призводить до сильної активації транскрипції генів, які кодують компоненти для системи β -окислення в пероксисомах та цитохрому P-450 [41]. Хоча мітохондрії мають власну ДНК і апарат протеїнового синтезу, СДГ кодується ядерною ДНК та імпортується в мітохондрію разом з іншими протеїнами, необхідними для росту і функціонування мітохондрій. У процесі спрямованого транспортування протеїнів використовується енергія у вигляді АТР, а для перенесення протеїнів всередину мітохондрії необхідна наявність електрохімічного градієнта на внутрішній мембрані, який утворюється у процесі електронного транспортування і регулюється мітохондріальною ГФДГ.

Цікавим результатом наших досліджень є підвищення активності ГФДГ у трансформованих клітинах за дії NSE. В попередніх роботах ми показали, що NSE знижує активність каталази у клітинах карциноми Льюїс і, таким чином, послаблює антиоксидантний захист пухлини проти активних форм кисню. На сьогодні за результатами досліджень можна припустити, що NSE, підвищуючи активність ГФДГ у трансформованих клітинах, спонукає до зростання рівня АФК, яке призводить до порушень функціонування мітохондрій та впливає на проліферацію і виживання трансформованих клітин. Як зазначають Tomas Mгасек зі співавт. [42], мітохондріальна ГФДГ відіграє ключову роль у продукуванні актив-

Відносна кількість клітин (% від загальної кількості клітин) з середньою активністю α -ГФДГ і СДГ у нормальних ембріональних клітинах і трансформованих клітинах L929

Ензими	Ембріональні клітини	L929	
		без NSE	+ NSE
α -ГФДГ	34	21	28
СДГ	42	19,2	32
α -ГФДГ/СДГ	0,8	1,09	0,8

них форм кисню за умов, коли електронний транспорт дихального ланцюга блоковано. Такий шлях генерації АФК може мати місце як у разі генетичної дисфункції компонентів дихального ланцюга, так і за умов канцерогенезу. Вже давно Otto Warburg [43] звернув увагу на те, що розвиток пухлини супроводжується незворотними порушеннями мітохондріального дихання. Підтверджують цю гіпотезу і сучасні дослідження [44]. Останнім часом сукцинатдегідрогеназа розглядається як супресор пухлин [45], а співвідношення активностей ГФДГ/СДГ використовують у медичній практиці як діагностичний показник для деяких захворювань [46,47].

У таблиці показано, що у клітинах лінії L929 співвідношення кількості клітин із середньою активністю α -ГФДГ/СДГ вище, в порівнянні з нормальними ембріональними клітинами. При культивуванні трансформованих клітин з NSE (10^{-7} М) на 4-у добу коефіцієнт α -ГФДГ/СДГ змінюється в бік показників нормальних клітин. Цей факт дає можливість припустити, що N-стеароїлетаноламін здатен порушувати енергетичний баланс у трансформованих клітинах і, таким чином, впливати на виживання клітин та їхню проліферацію.

Узагальнюючи результати досліджень, слід відзначити, що N-стеароїлетаноламін здатен гальмувати проліферацію різних за типом трансформованих клітин. Зниження рівня виживання клітин не пов'язано з активацією апоптозу. За умов інкубації клітин з NSE спостерігаються зміни активності мітохондріальних ензимів: сукцинатдегідрогенази і α -гліцерофосфатдегідрогенази. Це дає можливість припустити, що за дії NSE гальмування проліферації клітин відбувається шляхом пригнічення енергетичного метаболізму в досліджуваних клітинах.

**N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИН
ИНГИБИРУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИЮ
ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ КЛЕТОК
И МОДУЛИРУЕТ АКТИВНОСТЬ
МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ
ЭНЗИМОВ В НОРМАЛЬНЫХ И
ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ КЛЕТКАХ**

*Т. А. Хмель, Н. М. Гулая, В.С. Асмолкова,
Г. И. Лавринчук*

Институт биохимии им. А. В. Палладина
Национальной академии наук Украины;
e-mail ngula@biochem.kiev.ua

В работе изучали влияние N-стеароилэтанолamina (NSE) на пролиферацию разных типов трансформированных клеток и исследовали в них активность митохондриальных энзимов электронного транспорта, сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ).

Инкубация клеток линии L1210 лейкемических лимфоцитов мышей и линии L929 трансформированных фибробластов мышей в присутствии NSE приводит к задержке клеточного роста и снижает уровень выживания этих клеток, что не связано с активацией апоптоза. Впервые показано, что добавление NSE в культуральную среду снижает активность СДГ и увеличивает активность ГФДГ в клетках линии L929, что нарушает баланс ГФДГ/СДГ в трансформированных фибробластах и влияет на энергетический метаболизм клеток. Результаты исследований дают возможность предположить, что N-стеароилэтаноламин тормозит пролиферацию трансформированных клеток за счет модулирования активности энзимов электронного транспорта.

Ключевые слова: N-стеароилэтаноламин, эндоканнабиноиды, сукцинатдегидрогеназа, глицерофосфатдегидрогеназа, опухолевый рост.

**N-STEAROYLETHANOLAMINE
INHIBITS THE PROLIFERATION
OF TRANSFORMED CELLS AND
MODULATES ACTIVITY OF
MITOCHONDRIAL ENZYME ACTIVITY
IN NORMAL AND TRANSFORMED
CELLS**

*T. O. Khmel, N. M. Gula, V. S. Asmolkova,
G. I. Lavrinchuk*

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Science of Ukraine
e-mail ngula@biochem.kiev.ua

S u m m a r y

The N-stearoylethanolamine (NSE) influence on the proliferation of different cell types and the activity of mitochondrial electron transport enzymes, succinatedehydrogenase (SDG) and glycerophosphate-dehydrogenase (GFDG), in transformed cells under the action of NSE was studied.

The incubation of the cells of mouse leukemic lymphocyte cell line L1210 and transformed mouse fibroblasts L929 with NSE caused the inhibition of cell growth and decreased the survival level of cells, but this effect was not associated with apoptotic cell death. It was shown for the first time that NSE addition to the cultural medium decreased the SDG activity and increased the GFDG activity in L929 cells. That leads to the SDG/GFDG imbalance in transformed fibroblasts and affects the cell energy metabolism. The results of the work suggest that N-stearoylethanolamine inhibited the transformed cell proliferation due to modulation of the activity of electron transport enzymes.

Key words: N-stearoylethanolamine, endocannabinoids, succinatedehydrogenase, glycerophosphatedehydrogenase, tumor growth.

1. De Petrocellis L., Melck D., Palmisano A. et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 1998. – **95**, N 14. – P. 8375–8380.
2. Song Z. H., Zhong M. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2000. – **294**, N 1. – P. 204–20.
3. Blázquez C., Casanova M. L., Planas A. et al. // FASEB J. – 2003. – **17**, N 3. – P. 529–531.
4. Grimaldi C., Pisanti S., Laezza C. et al. // Exp. Cell. Res. – 2006. – **312**, N 4. – P. 363–373.
5. Гуляя Н. М., Смирнов И. М., Шмалько И. П. и др. // Укр. біохім. журн. – 1993. – **65**, № 6. – P. 96–101.
6. Гула Н. М., Хмель Т. О., Клімашевський В. М. // Там само. – 2006. – **78**, № 2. – С. 97–105.
7. Laezza C., Pisanti S., Crescenzi E., Bifulco M. // FEBS Lett. – 2006. – **580**, N 26. – P. 6076–6082.
8. Casanova M. L., Blázquez C., Martínez-Palacio J. et al. // J. Clin. Invest. – 2003. – **111**, N 1. – P. 43–50.
9. Maccarrone M., Lorenzon T., Bari M., Melino G. et al. // J. Biol. Chem. – 2000. – **275**, N 41. – P. 31938–31945.
10. Contassot E., Wilmotte R., Tenan M. J. // Neuropathol. Exp. Neurol. – 2004. – **63**, N 9. – P. 956–963.
11. Athanasiou A., Smith P.A., Vakilpour S. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007. – **354**, N 1. – P. 50–55.
12. Morimoto S., Tanaka Y., Sasaki K. et al. // J. Biol. Chem. – 2007. – **282**, N 28. – P. 20739–20751.
13. Athanasiou A., Clarke A. B., Turner A. E. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2007. – **364**, N 1. – P. 131–137.
14. Sarafian T. A., Kouyoumjian S., Khoshaghideh F. et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2003. – **284**, N 2. – P. 298–306.
15. Pozzi A., Capdevila J. H. // J. Biol. Chem. – 2007. – **282**, N 24. – P. 17685–17695.
16. Nagata D., Yoshihiro H., Nakanishi M. // Cancer Detect. Prev. – 2008. Sep 11. [Epub ahead of print].
17. Bility M. T., Devlin-Durante M. K., Blazanin N. et al. // Carcinogenesis. – 2008. [Epub ahead of print].
18. Artmann A., Petersen G., Hellgren L. I. et al. // Biochim. Biophys. Acta. – 2008. – **1781**, N 4. – P. 200–212.
19. Kim K. Y., Ahn J. H., Cheon H. G. // Mol. Pharmacol. – 2007. – **72**, N 3. – P. 674–685.
20. Scatena R., Bottoni P., Martorana G. E. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – **319**, N 3. – P. 967–973.
21. Scatena R., Martorana G. E., Bottoni P., Giardina B. I. // UBMB Life. – 2004. – **56**, N 8. – P. 477–482.
22. Scatena R., Bottoni P., Giardina B. // PPAR Res. – 2008. [Epub ahead of print]
23. Patsos H. A., Hicks D. J., Dobson R. R. // Gut. – 2005. – **54**, N 12. – P. 1741–1750.
24. Demorrow S., Francis H., Gaudio E. et al. // Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol. – 2008. [Epub ahead of print].
25. Esposito G., De Filippis D., Carnuccio R. et al. // J. Mol. Med. – 2006. – **84**, N 3. – P.253–258.
26. Maccarrone M., Pauselli R., Di Rienzo M., Finazzi-Agrm A. // Biochem. J. – 2002. – **366**, N 1. – P. 137–144.
27. Burstein S., Salmonsén R. // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – **16**, N 22. – P. 9644–9651.
28. Адамс Р. Методи культури кліток для біохіміків. / Под. ред. д.б.н. В. Ю. Полякова. – Москва: Мир, 1983. – 262 с.
29. Пат. 77278 UA 5 МПК А61К 31/13; А61К31/13; А61Р37/08. Препарат для пригнічення алергічних реакцій та неспецифічного запалення, спосіб його одержання і спосіб його використання / Н. М. Гула, С. В. Комісаренко, А. А. Чумак, М. В. Артамонов, О. Д. Жуков, О. Ф. Мегель, Ю. І. Петрова, Н. Л. Кіндрок. – Заявл. 15.10.2006; Опубл. 15.11.2006. Бюл. №11.
30. Gholami A., Kassis R., Real E. et al. // J. Virol. – 2008. – **82**, N 10. – P. 4774–4784.
31. Kwong J. Q., Henning M. S., Starkov A. A., Manfredi G. // J. Cell. Biol. – 2007. – **179**, N 6. – P. 1163–1177.
32. Cervera A. M., Apostolova N., Crespo F. L. et al. // Cancer Res. – 2008. – **68**, N 11. – P. 4058–4067.
33. Dong L. F., Low P., Dyason J. C. et al. // Oncogene. – 2008. – **27**, N 31. – P. 4324–4335.
34. Slane B. G., Aykin-Burns N., Smith B.J. et al. // Cancer Res. – 2006. – **66**, N 15. – P.7615–7620.
35. Ishii T., Yasuda K., Akatsuka A. et al. // Cancer Res. – 2005. – **65**, N 1. – P. 203–209.
36. Guzy R.D., Sharma B., Bell E. et al. // Mol. Cell Biol. – 2008. – **28**, N 2. – P. 718–731.
37. Baysal B.E., Ferrell R.E., Willett-Brozick J.E. et al. // Science. – 2000. – **7**, N 5454. – P. 848–851.
38. Gimm O., Armanios M., Dziema H. et al. // Cancer Res. – 2000. – **60**, N 24. – P. 6822–6825.

39. Chowdhury S. K., Gemin A., Singh G. // *Biochem Biophys. Res. Commun.* – 2005. – **333**, N 4. – P. 1139–1145.
40. Vrbacký M., Drahotá Z., Mráček T., et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – **1767**, N 7. – P. 989–997.
41. Yeldandi A. V., Rao M. S., Reddy J. K. // *Mutat Res.* – 2000. – **448**, N 2. – P. 159–177.
42. Mráček T., Pecinová A, Vrbacký M. et al. // *Arch Biochem Biophys.* – 2009. – **481**, N 1. – P. 30–36.
43. Warburg O. // *The Metabolism of Tumours* / London, England, Constable; 1930.
44. Kiebish M.A., Han X., Cheng H. // *J. Lipid. Res.* – 2008. Aug 13. [Epub ahead of print]
45. Gottlieb E., Tomlinson I. P. // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – **5**, N 11. – P. 857–866.
46. Пат. 2022542 RU, 5051158/14; А61F9/00, А61N5/06. Способ лечения начальной стадии центральной инволюционной хориоретинальной / Э. М. Миронова, Н. Б. Доктор, Ю. А. Комах, С. А. Борзенко, Е. Б. Зиновьева. – Заявл. 03.07.1992; Опубл. 15.11.1994.
47. Пат. 2007150 RU, 4906010/14; А61J9/00. Способ определения показаний к сквозной кератопластике. / З. И. Мороз, В. М. Шищенко, Ю. А. Комах, С. А. Борзенко. – Заявл. 11.12.1990; Опубл. 15.02.1994.

Отримано 26.11.2008