

## ДЕЙСТВИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО РАЗОБЩИТЕЛЯ 2,4-ДИНИТРОФЕНОЛА НА РОСТ ПЕРЕВИВАЕМОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЫШЕЙ Ca755

© 2019 г. Е. Е. Антошина<sup>1</sup>, Т. Г. Горькова<sup>1</sup>, Л. С. Труханова<sup>1</sup>, В. А. Кобляков<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Национальный исследовательский медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, 115478 Россия

\*E-mail: kobliakov@rambler.ru

Поступила в редакцию 05.04.2019 г.

После доработки 28.05.2019 г.

Принята к публикации 31.05.2019 г.

Известно, что ингибиторы митохондриальных функций тормозят рост опухоли. 2,4-Динитрофенол (ДНФ) принадлежит к особой группе веществ, вызывающих разобщение дыхания и фосфорилирования в митохондриях. В результате активируется митохондриальная АТФ-аза и клетки ощущают нехватку АТФ. Ранее различными авторами было показано, что ДНФ стимулирует гибель опухолевых клеток в культуре. В настоящей работе изучали действие ДНФ на рост аденокарциномы молочной железы мышей Ca755, перевитой подкожно. ДНФ в концентрации 200 или 800 г/л давали крысам с питьевой водой. Торможение роста опухоли отмечали при концентрации ДНФ 200 мг/л. При большой концентрации ДНФ (800 мг/л в питьевой воде) торможение роста опухоли наблюдали на ранних сроках, затем оно сменялось ускорением роста. Видимо, ДНФ в дозе 800 мг/л обладает общетоксическим действием на животных, с чем и связано ускорение роста опухоли. Обсуждается возможность использования разобщителей в качестве противоопухолевых агентов в сочетании с ингибиторами гликолиза и (или) цитостатиками.

**Ключевые слова:** аденокарцинома молочной железы мышей Ca755, 2,4-динитрофенол, разобщители, противоопухолевая активность

**DOI:** 10.1134/S0041377119090025

Основные свойства злокачественности — инвазия и метастазирование — реализуются благодаря разрушению межклеточного матрикса. В этом процессе принимают участие металлопротеиназы, активация которых вызвана подкислением межклеточного пространства, обусловленного переходом опухолевых клеток с тканевого дыхания на гликолиз. Переключение на гликолиз в опухолевых клетках происходит не только в условиях гипоксии, что наблюдается и в нормальной ткани, но и при оксигенации. Впервые этот эффект описал в 20-х гг. прошлого столетия Отто Варбург (Warburg, 1924) и поэтому аэробный гликолиз называют “эффект Варбурга”. Основным элементом переключения клеток на гликолиз и продвижения клеток в сторону опухолевой прогрессии является транскрипционный фактор HIF $\alpha$ . Эффективность образования АТФ при гликолизе намного меньше, чем при окислительном фосфорилировании. При окислении одной молекулы глюкозы при митохондриальном дыхании образуются 34 молекулы АТФ, а при гликолизе — только две. Недостающую энергию опухоль компенсирует усилением

активности ферментов гликолиза, в первую очередь, транспортера глюкозы, что приводит к увеличенному потреблению глюкозы опухолью и истощению организма. Поэтому в процессе жизнедеятельности энергообеспечение опухолевых клеток может стать узким местом их функционирования.

Переход опухолевых клеток на гликолиз в большинстве случаев не связан с нарушением митохондриальных функций (Seyfried, Shelton, 2010). Показано, что онкобелки (продукты мутированных онкогенов) ответственны за опухолевую трансформацию и являются активаторами эффекта Варбурга благодаря стабилизации в опухоли транскрипционного фактора HIF $\alpha$ , который стимулирует гликолиз и ингибирует транспорт пирувата в митохондрии (Kobliakov, 2018). Одним из современных подходов к разработке новых методов лечения опухоли является ингибирование гликолиза. Ведутся исследования по использованию в качестве противоопухолевых препаратов ингибиторов различных стадий гликолиза.

Показано, что 2-дезоксиглюкоза, лонидамин, 3-бромпируват, которые ингибируют гексокиназу, фосфорилирующую глюкозу с образованием глюкозо-6-фосфата, тормозят рост экспериментальных

**Принятые сокращения:** ДНФ — 2,4-динитрофенол.