

ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА МИТОХОНДРИЙ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

А. А. КАПЛЯ¹, Л. В. СОРОКИНА², С. В. ХИЖНЯК³

¹Институт биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины, Киев;
e-mail: kaplya@biochem.kiev.ua;

²УНЦ «Институт биологии», Киевский национальный
университет имени Тараса Шевченко, Украина;

³Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины, Киев

В обзоре приведены новейшие представления о роли митохондрий в обеспечении жизнеспособности злокачественных клеток. Рассмотрены вопросы о митохондриальном контроле окислительно-восстановительного гомеостаза клеток, сайтах продуцирования митохондриальных активных форм кислорода (АФК) во внутренней мембране митохондрий и системах антиоксидантной защиты. Проанализированы особенности структурно-функциональной реорганизации митохондрий в клетках злокачественных новообразований, механизмы перепрограммирования энергетического метаболизма, усиления генерации АФК, адаптации к условиям гипоксии и метаболического стресса. На основании данных литературы и проведенных исследований на перевиваемых опухолях сделан вывод, что цитотоксическое действие митокана дихлорацетата натрия (ДХАН) – ингибитора киназы пируватдегидрогеназы – зависит от биологических свойств опухолей и глубины структурно-функциональной реорганизации митохондрий. ДХАН эффективно тормозит рост перевиваемой саркомы 37, однако не влияет на рост и метастазирование карциномы легкого Льюис.

Ключевые слова: митохондрии, злокачественные новообразования, активные формы кислорода, репрограммирование энергетического метаболизма, митоканы, дихлорацетат натрия, саркома 37, карцинома легкого Льюис.

Наряду с ключевой энергетической функцией митохондрии контролируют критические для обеспечения жизнеспособности клеток процессы поддержания окислительно-восстановительного и кальциевого гомеостаза, регуляции путей рецепторне-зависимого апоптоза, реализации механизмов редоксзависимой и Ca^{2+} -зависимой сигнальной трансдукции в контроле ядерной функции [1]. В связи с этим в патогенезе многих заболеваний, включая нейродегенеративные и сердечно-сосудистые, мышечную дистрофию и, наконец, рак, митохондрии претерпевают структурно-функциональную реорганизацию. В случае злокачественных новообразований, генетически обусловленных стойким нарушением механизмов контроля клеточной пролиферации и апоптоза, перестройка митохондрий, частично являющаяся результатом мутаций митохондриального генома, сопровождается взаимосвязанным ком-

плексным репрограммированием энергетического метаболизма митохондрий, его переключением на аэробный гликолиз, структурными изменениями мембранных компонентов и матрикса митохондрий, гиперпродукцией свободных радикалов, адаптацией к условиям гипоксии и метаболического стресса [1–5]. Перспективным направлением противоопухолевой терапии является использование агентов селективного воздействия на митохондрии, основанное на специфике митохондриального метаболизма злокачественных клеток и активации энергетического метаболизма перепрограммированными митохондриями [6, 7].

1. Митохондрии и продукция АФК в клетках

Хотя долгое время митохондрии рассматриваются как главные источники продукции активных форм кислорода (АФК) в клетке в

результате одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода (главным образом в форме супероксидного анион-радикала $O_2^{\cdot-}$ и пероксида водорода H_2O_2), что составляет 3–5% потребленного O_2 в экспериментах *in vitro*, реальный уровень их генерации *in vivo* остается невыясненным [2]. Являясь побочными продуктами аэробного метаболизма, митохондриальные АФК генерируются при функционировании электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) внутренней мембраны митохондрий (ВММ) [8, 9]. В норме продукция митохондриальных АФК – строго контролируемый процесс, играющий важную роль в поддержании окислительного гомеостаза в клетках [10]. С одной стороны, полагают, что высокая протондвижущая сила способствует продукции АФК [2]. В свою очередь, структурно-функциональные нарушения компонентов ЭТЦ, как генетические [3], так и физико-химические, приводящие к замедлению движения электронов по дыхательной цепи, сопровождаются повышением утечки электронов и вероятности взаимодействия с O_2 промежуточных продуктов, содержащих неспаренный электрон (флавиновые радикалы, убисемихинон и др.) [2, 8, 9]. В настоящее время митохондриальные АФК рассматриваются как важные регуляторы физиологических и патофизиологических процессов в клетке как интермедиаты редоксзависимой сигнальной трансдукции или окислительной модификации протеинов митохондрий при окислительном стрессе, гипоксии, воспалении, индукции апоптоза, при злокачественных заболеваниях и др. [2, 10, 11].

Сайты продукции митохондриальных АФК. В митохондриях выделяют, по крайней мере, девять энзиматических систем – потенциальных источников генерации АФК, наиболее интенсивными из которых являются комплексы I и III дыхательной цепи во ВММ [8, 12].

Комплекс I (NADH-КоQ-оксидоредуктаза). Продемонстрирована возможность образования $O_2^{\cdot-}$ изолированным комплексом I со связанным убихиноном в присутствии NADH [11, 13]. В генерации АФК предполагается участие центров, локализованных между FMN- и ротенонсвязывающими сайтами, самостоятельно одного флавина (или в комплексе с радикалом NAD^{\cdot}) и/или железо-серных кластеров N1a и N2 [8, 9]. Количество восстановленного FMN, способного взаимодействовать с молекулярным кислоро-

дом определяется соотношением NADH/NAD⁺ [14]. Генерация $O_2^{\cdot-}$ может происходить также в результате обратного транспорта электронов (RET) против градиента редокс-потенциала от восстановленного убихинона на NAD⁺ матрикса при окислении FAD-зависимых субстратов (сукцинат и α -глицерофосфата) [15, 16]. Ввиду высокой энергозависимости RET при снижении величины трансмембранного потенциала лишь на 10% образование $O_2^{\cdot-}$ уменьшается на 90% [11]. Образованный в комплексе I $O_2^{\cdot-}$ переносится исключительно в митохондриальный матрикс [9].

Комплекс III (убихинон : цитохром-с-оксидоредуктаза). Источником $O_2^{\cdot-}$ является нестабильный радикал убисемихинона $Q^{\cdot-}$, который накапливается при действии антимицина А в Q_o -сайте. Снижение количества функциональноактивного цитохрома с или изменение редокс-состояния КоQ влияет на стабильность убисемихинон-радикала и усиливают генерацию АФК комплексом [17]. В отличие от комплекса I генерация $O_2^{\cdot-}$ в комплексе III относительно не зависит от величины трансмембранного электрохимического потенциала ($\Delta\mu H^+$) [11, 15], а освобождение происходит по обе стороны от ВММ как в матрикс, так и в межмембранное пространство митохондрий [18, 19]. Оттуда супероксид-анион может поступать в цитозоль через порины (потенциалзависимые анионные каналы, VDAC) [20]. При протекании реакции в близком окружении доноров протонов (например, глутамата в АФК-генерирующем сайте) в комплексе III возможно образование также его протонированной мембранопроникающей формы радикала HO_2^{\cdot} [9].

В значительно меньшей степени к генерации АФК проявляет способность флавиносодержащий комплекс II (сукцинатдегидрогеназа, сукцинат : убихинон-оксидоредуктаза), локализованный во ВММ со стороны матрикса и окисляющий сукцинат в фумарат, используя в качестве акцептора электронов убихинон. Генерация $O_2^{\cdot-}$ возможна при окислении FADH₂ при отсутствии субстратов для быстрого переноса электронов [8].

Другие возможные источники АФК митохондрий подразделяются на две группы энзимов, взаимодействующих с NADH матрикса или КоQ во ВММ [11]. В первом случае в дополнение к комплексу I в генерацию $O_2^{\cdot-}$ в присутствии избытка NADH и 2-оксоглутарата может

быть вовлечена α -кетоглутаратдегидрогеназа, а при ограниченном содержании концевых акцепторов электронов NAD^+ – флавиносодержащая дигидролипоамиддегидрогеназа, являющаяся составной частью мультиэнзимных α -кетоглутаратдегидрогеназного и пируватдегидрогеназного комплексов [21]. Образование АФК, сопровождаемое восстановлением КоQ, происходит при участии флавопротеин-КоQ-оксидоредуктазы ВММ со стороны матрикса при окислении жирных кислот [22] или $\text{O}_2^{\cdot-}$ на внешней поверхности ВММ при окислении дигидрооротата в оротат дигидрооротатдегидрогеназой при синтезе пиримидиновых нуклеотидов [23]. В свою очередь, источником H_2O_2 может быть реакция окисления α -глицерофосфата до дигидроксиацетонфосфата, катализируемая расположенной на внешней поверхности ВММ FAD-содержащей дегидрогеназой (акцептор электронов КоQ) – ключевым ферментом в метаболизме липидов, обеспечивающим челночный механизм окисления цитозольного NADH митохондриями и тем самым регенерацию NAD^+ для гликолиза [24]. Величину митохондриального пула H_2O_2 пополняют цитохром- b_5 -редуктаза внешней мембраны митохондрий, эффективно генерирующая $\text{O}_2^{\cdot-}$ при окислении цитозольного NADPH цитохромом b_5 и восстановлении аскорбат-радикала, а также моноаминоксидазы А и В при окислении биогенных аминов [8]. Известно, что моноаминоксидазы являются источником значительного количества H_2O_2 в митохондриях в условиях нехватки кислорода [25].

Таким образом, в митохондриях с наибольшей интенсивностью генерируется супероксид-анион, обладающий коротким временем полужизни (10^{-6} с при $+37^\circ\text{C}$), способный быть посредником в образовании других АФК, а именно дисмутировать в H_2O_2 , который в присутствии восстановленных ионов переходных металлов (например Fe^{2+}) превращается в радикалы OH^{\cdot} и HO_2^{\cdot} в реакциях Фентона и Хабер-Вейса [26]. Собственно, $\text{O}_2^{\cdot-}$ и OH^{\cdot} (наиболее агрессивный радикал) являются мощными окислителями биополимеров и липидов, способными инактивировать ферменты, вызывать повреждение нуклеиновых кислот, модифицировать сигнальные белки, деполимеризировать полисахариды, индуцировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран. Последнее лежит в основе цитотоксического действия $\text{O}_2^{\cdot-}$ и OH^{\cdot} [10, 26].

Система антиоксидантной защиты митохондрий. Избыток АФК в нормальных условиях нейтрализуется системой антиоксидантной защиты митохондрий, определяющей их роль в поддержании гомеостаза АФК в клетке и включающей в себя специализированные ферменты и неферментные антиоксиданты [8].

Семейство металлоферментов супероксиддисмутаз (СОД, супероксид: супероксид-оксидоредуктаза, 1.15.1.1), катализирующих дисмутацию $\text{O}_2^{\cdot-}$ в H_2O_2 и молекулярный кислород: изоферменты Cu,Zn-СОД межмембранного пространства митохондрий и Mn-СОД митохондриального матрикса, защищающая железо-серные кластеры белков ЭТЦ от действия супероксид-аниона [8, 26, 27].

Синергистами СОД выступают глутатионпероксидаза (ГП, глутатион : гидропероксид-оксидоредуктаза, 1.11.1.9) матрикса и межмембранного пространства митохондрий и в незначительных количествах митохондриальная каталаза (H_2O_2 : H_2O_2 -оксидоредуктаза, 1.11.1.6), обеспечивающие детоксикацию продукта реакции СОД H_2O_2 [8, 26]. ГП также обеспечивает нейтрализацию гидропероксидов фосфолипидов, ненасыщенных жирных кислот, холестерина непосредственно в самой мембране с участием восстановленного глутатиона (GSH, L- γ -глутамил-цистеинил-глицин). На долю митохондрий приходится почти 10–12% клеточного пула GSH, однако его митохондриальная концентрация превосходит цитозольную [28]. Из-за отсутствия в митохондриях собственных систем синтеза GSH пополнение его пула осуществляется за счет транспорта из цитозоля специфическими GSH-транслоказами в процессе работы 2-оксоглутаратного и дикарбоксилатного переносчиков [8]. GSH также способен непосредственно взаимодействовать с $\text{O}_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , HOCl , RO^{\cdot} , RO_2^{\cdot} , пероксинитритом и молекулярным кислородом с образованием окисленной формы глутатиона (GSSG) [9], восстановление которого обеспечивается глутатионредуктазой (ГР, 1.8.1.7) митохондриального матрикса [8, 29]. Соотношение GSH/GSSG рассматривается как показатель редокс-состояния клетки [9].

Защиту митохондрий от разнообразных токсинов (пероксидов, ксенобиотиков, электрофильных соединений), в том числе продуктов ПОЛ (типа 4-гидроксиноненаля) обеспечивает глутатион-S-трансфераза (GST, 2.5.1.18), пред-

ставленная в митохондриях несколькими изоформами [30].

Восстановление H_2O_2 и гидропероксидов липидов в митохондриях также обеспечивается пероксиредуксинами 3 и 5 (тиоредоксинзависимыми пероксиредуктазами) с образованием межсубъединичного дисульфидного димера [31]. Регенерацию последнего обеспечивает тиоредоксин, который, в свою очередь, восстанавливается NADPH-зависимой тиоредоксинредуктазой (1.8.1.9) митохондрий. Восстановление дисульфидов протеинов и глутатионилированных протеинов обеспечивается также глутаредоксином [32].

Существование в митохондриях разнообразных источников АФК и многокомпонентной системы антиоксидантной защиты свидетельствует о лабильности системы поддержания гомеостаза АФК при репрограммировании окислительного метаболизма в митохондриях при патофизиологических состояниях, как и о возможности направленной модуляции течения прооксидантных процессов и модификации митохондриального ответа при метаболическом стрессе.

Продукция АФК при опухолевом росте.

Наблюдаемое в клетках злокачественных опухолей угнетение активности дыхательной цепи ВММ, например, как результат нарушений структурной стабильности комплексов ЭТЦ, синтеза мутантных вариантов ее компонентов, ингибирования дыхания гликолизом, потери функциональноактивного цитохрома *c* или при возрастании интенсивности RET, сопровождается увеличением соотношения $NADH/NAD^+$ [14, 33] – фактора, потенцирующего образование $O_2^{\cdot-}$ как комплексом I, так и другими ферментами, взаимодействующими с NADH (например, α -кетоглутаратдегидрогеназой и др.) [21].

Установлена корреляция между снижением способности NADH-КоQ-оксидоредуктазы к окислению NAD^+ -зависимых субстратов (пирувата, глутамата, малата) в результате структурных нарушений или окислительной модификации функциональноактивных групп и повышением уровня генерации АФК комплексом I [9], интенсивность продукции которых возрастает при высоких значениях трансмембранного потенциала на ВММ [34], что характерно для злокачественных опухолей [35, 36].

Образование АФК в ходе RET существенно подавляется при утилизации протонного

градиента, например при синтезе АТФ или при других энергозависимых процессах, например поглощении Ca^{2+} митохондриями, под действием митохондриальных энергодиссипирующих систем – протеинов-разобщителей дыхания и окислительного фосфорилирования [37]. Следует подчеркнуть, что в условиях гипоксии, что является характерным для опухолевых клеток, интенсивный синтез АФК в комплексе I происходит именно в ходе RET [9, 11].

Замедление транспорта электронов по ЭТЦ ВММ в митохондриях опухолевых клеток сопровождается увеличением времени жизни убисемихинон-радикала с образованием значительного количества АФК в комплексах I и III [38, 39]. Также показано, что эндогенный NO регулирует продукцию $O_2^{\cdot-}$, модифицируя редокс-состояние цитохром-*c*-оксидазы в условиях дефицита O_2 [40]. Повышение уровня восстановленности цитохромов $a+a_3$ и $c+c_1$ при воздействии эндогенного NO вносит вклад в механизм поддержания скорости потребления O_2 при низкой его концентрации [40]. Наблюдаемое в некоторых злокачественных опухолях возрастание активности NO-синтазы приводит к ингибированию цитохром-*c*-оксидоредуктазы [41]. Такое ингибирование комплекса IV приводит к усилению генерации супероксид-аниона как фактора усиления мутаций мтДНК, синтеза функционально неполноценных протеинов, модификации митохондриальных протеинов и липидов в опухолевых клетках.

При гипоксии или при оксидативном повреждении структуры фермента сукцинатдегидрогеназы в комплексе II при окислении флавиносемихинон-радикала и отсутствии субстратов для немедленного переноса электронов может происходить переключение состояния фермента от катализа собственной сукцинатдегидрогеназной реакции к фумарат-редуктазной активности, приводящей к возрастанию интенсивности RET [8, 9].

При низком уровне поглощения клетками кислорода необходимость снижения затрат энергии (АТФ) обуславливает потребность ингибирования активности энергоемких ферментов, например Na^+,K^+ -АТФазы. В наших исследованиях выявлено снижение ее активности в зависимости от степени дедифференцировки клеток колоректальной аденокарциномы, определяющей возрастание злокачественности опухолей [42].

В некоторых карциномах установлена даун-регуляция экспрессии этой транспортной АТФазы [43]. Кроме того, показано, что именно митохондриальные АФК также способствуют угнетению активности Na^+ , K^+ -АТФазы путем стимуляции ее эндцитоза [10, 44].

В опухолевых клетках образование в митохондриях АФК и возрастание соотношения NADH/NAD^+ обуславливают активацию протеинкиназы PKB/Akt, фосфорилирующей транскрипционные факторы группы FOXO (forkhead box O), которые вызывают снижение экспрессии Mn-SOD и каталазы митохондрий [45, 46]. Истощение NAD^+ приводит к ингибированию NAD-зависимой деацетилазы – сиртуина 3, продукта гена опухолевого супрессора, деацетилирующего и инактивирующего FOXO [47]. В ОК митохондриальные АФК также содействуют ингибированию фосфатаз, в частности фосфатазы PTEN – антагониста PKB/Akt, и фосфатазы MAP-киназ. В условиях угнетения активности Mn-SOD важно отметить роль митохондриальных АФК в стимуляции активности транскрипционного фактора NF- κ B и инактивации JNK-фосфатаз, результатом чего является формирование резистентности опухолевых клеток к апоптоз-индуцирующим сигналам от фактора некроза опухолей TNF α [48, 49]. Так, для клеток карциномы молочной железы установлено, что повышенная генерация АФК в митохондриях на фоне угнетения активности антиоксидантных энзимов и снижения экспрессии протеинов-опухолевых супрессоров коррелирует с увеличением количества мутаций мтДНК, высоким метастатическим потенциалом и устойчивостью к проапоптотическим стимулам [50].

Таким образом, в нормальных клетках интенсивность генерации O_2^- и H_2O_2 сбалансирована функционированием энзимов антиоксидантной защиты, локализованных непосредственно в митохондриях [8], тогда как в опухолевых клетках наблюдается пространственно-временное нарушение равновесия между функциональной активностью антиоксидантных энзимов и АФК-генерирующих систем митохондрий [51]. Результатом этого может являться усиление дестабилизирующих и повреждающих эффектов АФК по отношению к ЭТЦ ВММ.

2. Репрограммирование путей продукции энергии в опухолевых клетках

Роль гипоксии в прогрессии опухолей. Очевидно, что гипоксия вызывает гибель нормальных клеток путем апоптоза или некроза, однако способствует выживаемости опухолевых клеток через активацию путей гликолиза и ангиогенеза, стимулируя опухолевую прогрессию [5, 52].

Злокачественные новообразования представляют собой пример адаптации клеток к условиям гипоксии. Собственно дисбаланс между высокими темпами пролиферации и недостаточной скоростью васкуляризации, создающий дефицит кислорода и энергетических субстратов, обеспечивает эволюционный отбор опухолевых клонов с адаптациями, благоприятными для сохранения жизнеспособности в этих условиях. В свою очередь, индуцированные гипоксией генетические изменения обеспечивают опухолевую прогрессию в результате клональной селекции [1, 33, 53, 54]. Предложена модель, согласно которой гипоксия в ходе опухолевой прогрессии опосредует отбор клеток со сниженным апоптотическим потенциалом, дефицитом транскрипционного фактора p53 (протеина опухолевого супрессора) или экспрессией его мутантного варианта, сверхэкспрессией антиапоптотического протеина Bcl-2 и проангиогенных факторов (в частности, фактора роста эндотелия сосудов VEGF), что может содействовать формированию более агрессивного опухолевого фенотипа с большей резистентностью к действию противоопухолевых агентов [55, 56].

Наряду с особенностями регуляции клеточного цикла, реализации апоптотических сигналов, аутофагии, функционирования путей сигнальной трансдукции в опухолевых клетках, решающим фактором также является модификация метаболических процессов и путей синтеза АТФ, обеспечивающие рост и жизнеспособность злокачественных опухолей в условиях метаболического стресса [4, 5].

Аэробный гликолиз как механизм адаптации опухолевых клеток к метаболическому стрессу. Характерной особенностью клеток большинства типов злокачественных опухолей является обеспечение энергетических потреб-

ностей в синтезе АТФ даже в аэробных условиях, главным образом, гликолитическим путем [1, 54]. Этот феномен установлен О. Варбургом в 1926 году, показавшим, что в опухолевых образцах независимо от наличия кислорода продуцируется значительно больше молочной кислоты, чем в нормальных клетках. Им была выдвинута гипотеза об угнетении энергетического метаболизма в митохондриях опухолевых клеток как причине усиления интенсивности гликолиза и предпосылке формирования опухолевого фенотипа [57]. Так, уровень генерации АТФ в митохондриях опухолевых клеток, особенно с высокими показателями пролиферативной активности, достигает лишь 50% от общего уровня, тогда как в нормальных клетках он составляет 90% [54, 58]. Такое угнетение энергетического обмена снижает потребность опухолевых клеток в кислороде, поскольку для функционирования митохондрий используется до 70–90% кислорода, потребляемого нормальными клетками [59], а переключение механизма синтеза АТФ на кислороднезависимый гликолитический путь рассматривается в качестве эффективного механизма адаптации опухолевых клеток к метаболическому стрессу в условиях дефицита кислорода [5, 54, 60]. Несмотря на низкую энергетическую эффективность, аэробный гликолиз в опухолевых клетках также рассматривается в качестве механизма защиты клеток от избытка АФК, которые бы образовывались в условиях интенсивного расщепления субстратов в митохондриях [61], и создает предпосылки для инвазии опухолевых клеток в окружающие ткани [62].

Установлено, что использование ингибиторов гликолиза не приводит к компенсаторному усилению функциональной эффективности ЭТЦ ВММ опухолевых клеток [63]. Кроме того, в большинстве злокачественных опухолей не проявляется эффект Пастера – угнетение гликолиза дыханием [52], что свидетельствует о первостепенной роли нарушения функции митохондрий опухолевых клеток в формировании их способности использовать гликолиз как ключевой путь синтеза АТФ. Однако значимость функциональных нарушений митохондрий для биологии опухолевых клеток в настоящее время четко не выяснена [5].

Установлена прямая корреляция между интенсивностью синтеза АТФ в реакциях аэ-

робного гликолиза в опухолевых клетках, их пролиферативной активностью и инвазивным потенциалом [64, 65]. Усиленный гликолиз в клетках злокачественных опухолей приводит к перитуморальному подкислению за счет диффузии избытка ионов водорода в окружающие ткани, что индуцирует гибель нормальных клеток путем некроза или каспазо-опосредованной активации р53-зависимого апоптоза. В свою очередь, внеклеточный ацидоз способствует ангиогенезу, деградации межклеточного матрикса и ингибированию иммунных реакций организма на опухолевые антигены [66]. Избыточная продукция лактата также приводит к его экскреции во внеклеточную среду, а дефект кровотока – к его задержке в опухолевой ткани и изменениям рН опухоли [67].

Известно, что лактат, являясь паракринным регулятором опухолевого роста, влияет на пролиферативный потенциал, течение энергетических процессов в опухолевых клетках, способствует экспрессии в них транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1) [33, 53, 68]. Лактат также индуцирует синтез протеинов, необходимых для адаптации клеток к условиям кислородной недостаточности, в частности гликолитических энзимов и антиапоптотических протеинов [69], и угнетает экспрессию компонентов ЭТЦ митохондрий [70, 71]. Известна способность конечных продуктов гликолиза, в первую очередь лактата, обеспечивать деградацию внеклеточного матрикса и усиливать миграционную активность опухолевых клеток, очевидно, повышая метастатический потенциал злокачественной опухоли [72]. В клетках первичных карцином человека показана корреляция избыточных уровней лактата и высокой активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в опухолях с большей степенью инвазивности и агрессивности [73, 74].

Злокачественные клетки в отличие от нормальных характеризуются гиперполяризацией ВММ со сдвигом в сторону более негативных значений (от -150 до -170 мВ) [35, 36]. Причинами этого могут быть нарушения активности энзимов комплексов ЭТЦ, транспорта электронов этими комплексами, трансмембранного переноса протонов, недостаточность утилизации $\Delta\mu\text{H}^+$, модификация проводимости митохондриальной мембраны [1, 59].

Показано, что изолированные митохондрии гепатоцеллюлярной карциномы характеризуют-

ся более низким уровнем гидролиза АТР, фосфорилирования АDP, транспорта электронов по сравнению с нормальными клетками [75]. Также в митохондриях опухолевых клеток зачастую наблюдается модификация АТР-синтазы F_0F_1 , которая характеризуется снижением V_{\max} , меньшим содержанием β -субъединицы в F_1 -компоненте и/или ассоциирована с ее гиперэкспрессированным протеиновым ингибитором (IF₁) [58], чем объясняется недостаточность утилизации протонного градиента в митохондриях опухолевых клеток.

Утилизация ацетона с образованием цитрата, усиливающая биосинтез холестерина в раковых клетках, и как результат дополнительное включение холестерина во ВММ, обуславливает значительное снижение пассивной протонной проницаемости и потенциалзависимого метаболизма в опухолевых клетках [76].

Таким образом, гиперполяризованность ВММ опухолевых клеток, пониженная протонная проницаемость мембраны при возрастании содержания в ней холестерина, угнетение АТР-синтазной активности способствуют переходу переносчиков электронов в восстановленное состояние [8]. При этом молекулы убихинона, связанные с КоQ-сайтами комплексов I и III, переходят в убисемихинон-радикал, который вступает в альтернативные реакции с молекулярным кислородом с образованием токсичного побочного продукта супероксид-аниона [77].

Несмотря на способность опухолевых клеток выживать и пролиферировать в условиях дефицита кислорода в их микроокружении, в этих клетках поддерживается остаточная активность аэробного дыхания [59]. В связи с этим опухолевые клетки проявляют высокую чувствительность к ингибиторам митохондриального дыхания. Использование ротенона – специфичного ингибитора транспорта электронов в комплексе I приводит к гипергенерации АФК и частичной гибели опухолевых клеток [78, 77].

Нарушение процессов митохондриального дыхания в опухолевых клетках также приводит к возрастанию пула NADH, что инактивирует фосфатазу PTEN (phosphatase and tensin homologue), которая является антагонистом фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и ее мишени PKB/Akt [1]. Активация этих энзимов сигнальной трансдукции обуславливает дополнительную стимуляцию гликолиза и снижение

энергопродукции в митохондриях, что способствует выживанию опухолевых клеток в условиях метаболического стресса и формированию их резистентности к ряду противоопухолевых препаратов [59, 78].

В поддержании состояния аэробного гликолиза в опухолевых клетках важная роль отводится также активации онкогенов (*MYC*, *AKT*, *RAS*) и инактивации опухолевых супрессоров [79]. Повышение экспрессии *AKT* и *MYC* приводит к усилению гликолиза и глутаминолиза, проявляющееся при снижении экспрессии опухолевых супрессоров *P53* и *VHL* [80–82]. Установлено, что потеря функционального протеина p53 приводит к метаболическому сдвигу аэробного дыхания в сторону продукции АТР гликолитическим путем [83]. Есть исследования [82], подтверждающие предположение, что повышение интенсивности аэробного гликолиза в опухолевых клетках происходит в результате мутаций генов, вовлеченных в регуляцию окислительного фосфорилирования (в частности, гена *P53*). В формировании опухолевого фенотипа в условиях гипоксии важная роль принадлежит АФК-опосредованной активации факторов транскрипции: NF- κ B (nuclear factor κ B), AP-1 (activator protein 1), GRP78 (glucose-regulated protein 78) [84].

Роль HIF1 в контроле митохондриального метаболизма при гипоксии и злокачественном росте. Парадоксально, что в условиях гипоксии возрастает продукция митохондриальных АФК, источником которых является главным образом комплекс III ЭТЦ, и которые в свою очередь являются физиологическими регуляторами HIF1 [2]. Стабильность и функционирование HIF1 существенно зависит от содержания кислорода в клеточном окружении и оказывает регуляторное влияние на состояние энергетического метаболизма. При нормоксии лабильная α -субъединица HIF1 гидроксилируется пролилгидроксилазами. Это является сигналом для начала ее убиквитилирования под действием VHL (von Hippel-Lindau) E3-лигазы и дальнейшей протеосомной деградации [85, 86]. АФК могут способствовать стабилизации HIF1 путем ингибирования пролилгидроксилаз [87]. В условиях преобладания гликолиза и нарушения функционирования митохондрий возрастает уровень кетокислот (пирувата, оксалоацетата), которые также способны оказывать ингибирующее воз-

действие на пролилгидроксилазы [88]. В результате, повышается степень ассоциации субъединиц лабильной HIF1 α и конститутивной HIF1 β с образованием активного транскрипционного фактора HIF1 [86, 89].

Важная роль HIF1 в угнетении реакций окислительного фосфорилирования в митохондриях опухолевых клеток определяется его способностью выступать в качестве негативного регулятора синтеза энзимов ЭТЦ и стимулировать экспрессию энзимов гликолиза, регуляторных энзимов, сигнальных молекул и т.п. [5, 72]. Активация HIF1 опосредует активацию в опухолевых клетках экспрессии киназы пируватдегидрогеназы (КПДГ) – ингибитора пируватдегидрогеназного комплекса митохондрий путем фосфорилирования пируватдегидрогеназы (ПДГ) [90, 91], энзимов гликолиза – гексокиназы II и индуцируемой гипоксией изоформы субъединицы M лактатдегидрогеназы, адаптированной к анаэробным условиям, а также VEGF [91–93]. ПДГ конвертирует пируват в ацетил-КоА, который в составе общего пула ацетил-КоА включается в цикл Кребса, в реакциях которого образуются NADH и FADH₂, поставляющие электроны, соответственно, на I та II комплексы дыхательной цепи. ПДГ митохондрий является мишенью регуляторного контроля метаболизма глюкозы, определяющей его завершение на этапе гликолиза в цитозоле с образованием пирувата или лактата, или продолжение в ходе цикла Кребса и окислительного фосфорилирования [94]. КПДГ обеспечивает регуляцию активности мультиферментного комплекса ПДГ, тем самым контролирует интенсивность окисления энергетических субстратов в митохондриях и обеспечивает механизм переключения метаболизма и клеточной адаптации к условиям гипоксии [91]. Субстраты ПДГ: пируват, NAD⁺ и КоА, – являются ингибиторами активности КПДГ, а продукты пируватдегидрогеназной реакции: NADH и ацетил-КоА – ее активаторами. В физиологических условиях баланс в митохондриях NAD⁺/NADH, КоА/ацетил-КоА и пирувата определяет активность КПДГ в зависимости от метаболических потребностей клетки. Известно, что в условиях метаболического стресса в опухолевых клетках происходит HIF1-индуцированная активация экспрессии КПДГ и соответствующее ингибирование ПДГ, ограничение поступления пирувата в митохондрии, снижение интенсив-

ности реакций цикла трикарбоновых кислот и гиперпродукция лактата [1]. Одной из причин снижения уровня пирувата в опухолевых клетках также может быть изменение экспрессии изоформ альдегиддегидрогеназы, приводящее к возрастанию уровня ацетальдегида, который в активном центре ПДГ взаимодействует с декарбоксилированным пируватом с образованием конкурентного ингибитора ПДГ ацетоина – аномального метаболита опухолевых клеток [76, 95].

В опухолевых клетках гексокиназа II приобретает способность связываться с внешней митохондриальной мембраной через поринподобные протеины – потенциалзависимые анионные каналы (VDAC). Установлена корреляция между активностью связанной с митохондриями гексокиназы II и высокой скоростью опухолевого роста [96, 97]. С одной стороны, митохондриальная локализация этого энзима поддерживает высокую интенсивность гликолиза во многих злокачественных опухолях, с другой – опосредует механизм угнетения апоптоза в качестве «гейткипера», обеспечивая бессмертность раковых клеток [98, 99].

HIF1 также является модулятором экспрессии гена и активности цитохромоксидазы; избыток HIF1 приводит к изменениям субъединичного состава энзима путем протеолиза, активируя транскрипцию гена LON митохондриальной протеазы [100]. Сниженная экспрессия проапоптотического протеина p53 в опухолевых клетках обуславливает нарушение сборки цитохромоксидазы в результате недостаточной экспрессии факторов сборки SCO1 та SCO2 [1]. Дефицит функциональной цитохромоксидазы вызывает сдвиг окислительного метаболизма в опухолевых клетках в сторону гликолиза.

Роль реорганизации митохондрий в обеспечении жизнеспособности опухолевых клеток. Наряду с нарушением энергетической функции ремоделирование митохондрий в опухолевых клетках также приводит к проявлению других эффектов, связанных с регуляцией критических для жизнеспособности клетки процессов, связанных с поддержанием кальциевого гомеостаза и АФК–редокс-состояния клетки, апоптозом [1]. Генерируемые в митохондриях АФК регулируют открытие ионных каналов плазматической мембраны, а контролируя [Ca²⁺]_i, митохондрии регулируют Ca²⁺-чувствительные

транскрипционные факторы, что в ряде случаев может способствовать обеспечению устойчивости к апоптозу злокачественных клеток [36]. Инактивация K^+ -каналов плазматической мембраны или негативная регуляция их экспрессии в клетках злокачественных новообразований по сравнению с нетрансформированными клетками приводит к повышению $[K^+]_i$ за счет снижения оттока ионов по градиенту [36]. В результате ингибирующего каспазы изменения $[K^+]_i$, данный эффект способствует угнетению апоптоза в опухолевых клетках [101]. Показано, что клетки злокачественных опухолей характеризуются низкой экспрессией потенциалчувствительных K^+ -каналов (типа $Kv1.5$), находящихся под редокс-контролем, на фоне повышенного митохондриального трансмембранного потенциала, что обоюдно способствует устойчивости к апоптозу [36]. Вектор: митохондрии–продукция АФК– Kv -каналы рассматривается в качестве основополагающего в O_2 -сенсорном механизме во многих тканях и нарушен в злокачественных клетках [36].

Взаимозависимость митохондриальных путей энергетического метаболизма и регуляторных путей апоптоза в клетке создает предпосылки для предположения относительно взаимосвязи нарушений функций митохондрий опухолевых клеток с проявлением их резистентности к действию проапоптотических агентов [102]. Известно, что ряд ферментов гликолиза вовлечены в регуляцию апоптоза, а продукты большинства онкогенов регулируют экспрессию гликолитических ферментов [79]. Например, активация Akt в опухолевых клетках одновременно способствует стимуляции течения гликолитических реакций и формированию резистентности к проапоптотическим стимулам [103], так как Akt активирует гексокиназу II и индуцирует ее транслокацию в митохондриальную мембрану, стабилизируя VDAC в открытом состоянии [79, 103]. Известно, что в состав формирующейся при апоптозе неспецифической MPT-поры вовлечены адениннуклеотидтранслоказа, VDAC и матриксный протеин циклофилин D [1]. Таким образом, Akt усиливает сопряжение гликолиза с окислительным фосфорилированием и препятствует открытию MPT-поры, обеспечивая взаимодействие VDAC-гексокиназа во внешней мембране митохондрий [103]. Также гиперэкспрессия антиапоптотических протеинов семей-

ства Bcl-2 блокирует формирование MPT-пор и освобождение цитохрома *c* [103]. В результате, проапоптотический медиатор цитохром *c* остается связанным на поверхности ВММ за счет электростатических и гидрофобных взаимодействий со специфичным митохондриальным фосфолипидом кардиолипином [1, 103]. В свою очередь показано, что Bcl-2 инактивирует, а цитохром *c* и митохондриальный H_2O_2 активируют Kv -каналы [36, 101].

Таким образом, репрограммирование метаболических процессов в митохондриях опухолевых клеток проявляется в изменении их функциональной направленности от синтеза АТФ к смещению энергетического метаболизма в сторону цитоплазматического гликолиза, в угнетении функциональной активности ферментов дыхательной цепи митохондрий опухолевых клеток, в том числе в результате усиления продукции АФК в условиях кислородной недостаточности, гиперполяризованности ВММ, что содействует обеспечению выживаемости раковых клеток в условиях метаболического стресса, их инвазивному росту и резистентности к апоптоз-индуцирующим стимулам. В то же время, структурная и функциональная реорганизация митохондрий является основой для селективного действия специфических противоопухолевых препаратов.

3. Модификация функционирования митохондрий опухолевых клеток дихлорацетатом натрия

Селективный таргетинг опухолевых клеток митоканом (акроним: митохондрия и канцер), которые избирательно взаимодействуют со специфическими митохондриальными компонентами и/или влияют на регуляцию в них метаболических путей, в конечном счете приводит к гибели опухолевых клеток, характеризующихся дисфункцией митохондрий, обусловленной их структурно-функциональными особенностями по сравнению с нормальными клетками [104–106]. Селективность воздействия митоканов на опухолевые клетки обеспечивает меньшую токсичность по отношению к нормальными клеткам по сравнению со средствами общей химиотерапии [105].

Перспективным митоканом, избирательно модулирующим энергетический метаболизм в клетке, является малотоксичное низкомолекулярное соединение дихлорацетат натрия

(ДХАН) [7], изначально используемое в терапии сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений (при диабете, гиперхолестеринемии), врожденного молочнокислого ацидоза [107, 108], для ослабления ацидоза при трансплантации печени [109], легко проникающее через клеточные мембраны и метаболизирующееся в печени [110]. ДХАН является синтетическим структурным аналогом пирувата и ингибитором митохондриальной КПДГ, связываясь в аллостерическом регуляторном сайте ее R-субъединицы [36, 111].

Возможный механизм действия ДХАН является в исследованиях на модели легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) крыс [112]. Эта патология характеризуется дисбалансом между пролиферацией и апоптозом гладкомышечных клеток, их устойчивостью к апоптозу наряду с угнетением функционирования Кв-каналов и повышением $[K^+]_i$, приводящему к тоническому ингибированию каспаз. В патогенезе ЛАГ важная роль принадлежит митохондриям, поскольку генерируемые ими АФК, а именно H_2O_2 , являются модуляторами активности Кв-каналов, способствуя их открыванию и сопутствующей вазодилатации [113].

Показано, что ДХАН влияет только на гладкомышечные клетки в состоянии гипоксии при ЛАГ, но не в норме [113], где ингибируя КПДГ, усиливает интенсивность окислительного фосфорилирования. Повышение содержания пирувата и ацетил-КоА обеспечивает дополнительное ингибирование КПДГ в гладкомышечных митохондриях при действии ДХАН [112], а увеличение количества ацетил-КоА, поступающего в цикл Кребса, обуславливает возрастание соотношения $NADH/NAD^+$ в матриксе митохондрий и усиление ротенончувствительной [112] генерации АФК комплексом ЭТЦ [113]. Повышенная активность митохондриальной Mn-SOD в миоцитах при ЛАГ обеспечивает эффективную дисмутацию супероксид-аниона в H_2O_2 в высоких концентрациях. Это сопровождается деполяризацией митохондрий, открытием редоксчувствительной митохондриальной апоптотической поры и активацией Kv1.5-каналов [112, 113].

Подобный механизм действия ДХАН, в ряде случаев приводящий к апоптозу, характерен и для ряда опухолевых клеток (глиобластома, рака легких линии A549 и рака молочной

железы [36], рака эндометрия с умеренной инвазивностью и рака простаты [6, 112]), резистентность которых к проапоптотическим сигналам связана с высокой интенсивностью в них аэробного гликолиза и сниженной экспрессией Kv1.5-каналов [6, 114]. Однако противоопухолевый эффект ДХАН в эксперименте не столь универсален. ДХАН неэффективен в случае клеточных линий рака эндометрия высокой инвазивности [114], дифференцированных клеток нейробластомы [6].

Таким образом, до настоящего времени остается открытым вопрос критериев, определяющих чувствительность опухолевых клеток к ДХАН, и механизма его действия на злокачественные опухоли разного гистологического генеза и различающиеся биологическими свойствами.

В связи с этим проведены исследования энергетического метаболизма и окислительных процессов в клетках перевиваемых опухолей мышей разного гистологического генеза – саркомы 37 (С37) и карциномы легкого Льюис (КЛЛ) в кинетике роста *in vivo* и при воздействии ДХАН [115–119]. Установлено торможение роста опухоли и увеличение средней продолжительности жизни при введении ДХАН мышам с С37, но не КЛЛ. ДХАН не оказывал влияния и на метастазирование КЛЛ. Результаты исследования биохимических показателей сыворотки крови мышей свидетельствуют о безопасности использования ДХАН.

Установлено, что в кинетике роста С37 возрастает интенсивность пероксидного окисления липидов на фоне снижения активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты, нейтрализующих супероксид-анион и пероксид водорода, – СОД и каталазы. В опухолях мышей, которым вводили ДХАН, наблюдали дополнительное увеличение содержания вторичных продуктов ПОЛ, в частности, в мембранах митохондрий, снижение в С37 активности СОД, каталазы, ГП и содержания GSH [116]. Показано, что введение ДХАН мышам с перевитой КЛЛ не приводит к интенсификации ПОЛ в опухолях и не влияет на функциональную активность системы антиоксидантной защиты [118].

В результате проведенных исследований выявлено, что стационарная фаза роста С37 характеризуется увеличением содержания лактата в опухоли, угнетением функциональной актив-

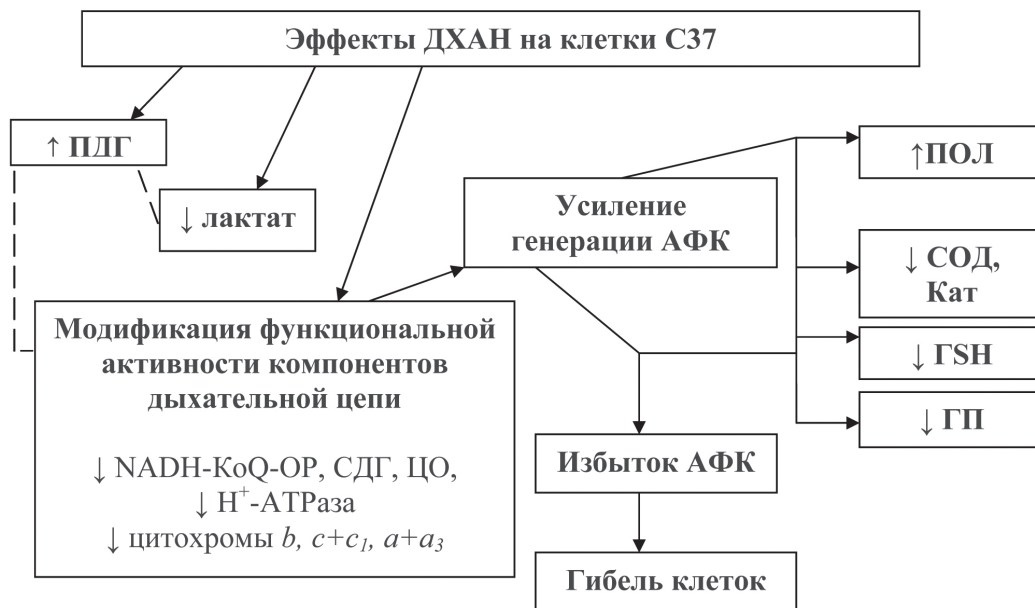


Схема. Влияние дихлорацетата натрия (ДХАН) на клетки саркомы 37 (С37) [по 116, 117]. Примечание: АФК – активные формы кислорода; ПДГ – пируватдегидрогеназа, ПОЛ – пероксидное окисление липидов; СОД – супероксиддисмутаза; Кат – каталаза; GSH – восстановленный глутатион; ГП – глутатионпероксидаза; СДГ – суццинатдегидрогеназа; ЦО – цитохромоксидаза; NADH-КоQ-ОР – НАДН-КоQ-оксидоредуктаза

ности комплексов дыхательной цепи митохондрий опухолей, что не выявлено для КЛЛ. При введении ДХАН мышам с С37 в опухоли увеличивается активность пируватдегидрогеназы и происходит снижение содержания лактата, а также уменьшается активность ферментов дыхательной цепи и снижается содержание цитохромов во ВММ [117]. Наряду с этим имеют место конформационные перестройки протеиновых молекул и изменение структурной упорядоченности липидной фазы ВММ, снижение в ней содержания общих липидов и фосфолипидов [115, 117]. В КЛЛ указанных изменений под действием ДХАН не наблюдали.

Предполагается, что цитотоксический эффект ДХАН на клетки С37 на фоне угнетения активности антиоксидантных ферментов проявляется за счет избытка АФК, генерируемых комплексами дыхательной цепи митохондрий опухоли в результате их структурной дестабилизации и окислительной модификации (схема).

Слабое модифицирующее влияние ДХАН на энергетический метаболизм КЛЛ и невыраженность в этом случае противоопухолевого эффекта агента, возможно, связаны с недостаточной активацией ПДГ митохондрий клеток

карциномы при введении ДХАН. Кроме того, клетки КЛЛ (по сравнению с С37) характеризуются более эффективным функционированием компонентов системы антиоксидантной защиты, что препятствует реализации цитотоксического действия избытка АФК [118, 119]. Возможно также использование клетками КЛЛ другой, в отличие от клеток С37, стратегии адаптации к метаболическому стрессу, в том числе через регуляцию энергетического метаболизма, что может быть связано с отличиями биологических свойств КЛЛ и С37, различающихся, в частности, по скорости роста, способности к метастазированию, разным уровнем зависимости этих опухолей от ангиогенеза.

Таким образом, перспективным направлением в разработке и использовании соединений, способных воздействовать на митохондрии опухолевых клеток является обеспечение дальнейшего окисления метаболитов гликолиза репрограммированными митохондриями путем активации пируватдегидрогеназного комплекса. При этом модификация состояния энергетического метаболизма опухолевых клеток с использованием ДХАН может быть эффективной, как в случае С37, с учетом биологических

особенностей опухолей для индукции гибели клеток при усилении дисбаланса между потребностью в энергии и низкой способностью митохондрий опухолевых клеток к окислительному фосфорилированию при активации процессов поступления пирувата для митохондриального метаболизма. Можно предположить, что использование ДХАН эффективно по отношению к опухолям с повышенной зависимостью от аэробного гликолиза и/или с большим функциональным дефектом митохондрий, глубиной их структурно-функциональной реорганизации.

ПЕРЕПРОГРАМУВАННЯ ЕНЕРГЕТИЧНОГО МЕТАБОЛІЗМУ МІТОХОНДРІЙ В ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕННЯХ

О. А. Капля¹, Л. В. Сорокіна², С. В. Хижняк³

¹Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна
НАН України, Київ;
e-mail: kaplya@biochem.kiev.ua;

²ННЦ «Інститут біології», Київський національний
університет імені Тараса Шевченка, Україна;

³Національний університет біоресурсів
і природокористування України, Київ

В огляді наведено новітні уявлення про роль митохондрий в забезпеченні життєздатності злоякісних клітин. Розглянуто питання про митохондріальний контроль окисно-відновлювального гомеостазу клітин, сайти продукування митохондріальних активних форм кисню (АФК) у внутрішній мембрані митохондрий і системи антиоксидантного захисту. Проаналізовано особливості структурно-функціональної реорганізації митохондрий в злоякісних новоутвореннях, механізми перепрограмування енергетичного метаболізму, підсилення продукування АФК, адаптації до умов гіпоксії та метаболічного стресу. На підставі даних літератури та проведених власних досліджень на перещеплених пухлинах дійшли висновку, що цитотоксична дія мітокану дихлорацетату натрію – інгібітора кінази піруватдегідрогенази – залежить від біологічних властивостей пухлин та глибини структурно-функціональної реорганізації митохондрий. Дихлорацетат натрію ефективно гальмує ріст саркоми 37, однак не впливає на ріст та метастазування карциноми легені Льюїс.

Ключові слова: митохондрії, злоякісні новоутворення, активні форми кисню, репрограмування енергетичного метаболізму, мітокани, дихлорацетат натрію, саркома 37, карцинома легені Льюїс.

REPROGRAMMING OF MITOCHONDRIAL ENERGY METABOLISM IN MALIGNANT NEOPLASMS

A. A. Kaplya¹, L. V. Sorokina²,
S. V. Khyzhnyak³

¹Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: kaplya@biochem.kiev.ua;

²ESC "Institute of Biology", Taras Shevchenko
National University of Kyiv, Ukraine;

³National University of Life and Environmental
Sciences of Ukraine, Kyiv

The novel ideas of fundamental role of mitochondria in the maintenance of viability of malignant cells have been reviewed. The modern state of research is considered in detail, including: mitochondrial control of the cellular redox state, sites of reactive oxygen species (ROS) production in inner mitochondrial membrane and antioxidant protection systems. Specificities of the structural-functional mitochondrial remodelling in malignant tumors, the mechanisms of the energy metabolism reprogramming, enhancement of the ROS production and adaptation to the hypoxic conditions and metabolic stress are analyzed. The available data including our research on transplanted tumors indicate that cytotoxic action of sodium dichloroacetate (the inhibitor of pyruvate dehydrogenase kinase) depends on biological properties of tumors and intensity of structural-functional mitochondrial rearrangement. Dichloroacetate turned out to be effective for sarcoma 37, but not for Lewis lung carcinoma.

Key words: mitochondria, malignant neoplasms, reactive oxygen species, energy metabolism reprogramming, mitocans, sodium dichloroacetate, sarcoma 37, Lewis lung carcinoma.

References

1. Gogvadze V., Orrenius S., Zhivotovsky B. Mitochondria in cancer cells: what is so special about them? *Trends Cell Biology*. 2008; 18(4): 165-173.

2. Finkel T. Signal transduction by mitochondrial oxidants. *J. Biol Chem.* 2012; 287(7): 4434-4440.
3. Gaude E., Frezza C. Defects in mitochondrial metabolism and cancer. *Cancer Metab.* 2014; 2: 2-10.
4. Vaupel P., Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist.* 2004; 9(Suppl. 5): 4-9.
5. Osinsky S., Vaupel P. Tumor microphysiology. Kiev: Naukova Dumka, 2009. 254 p. (In Russian).
6. Michelakis E. D., Webster L., Mackey J. R. Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer. *Br. J. Cancer.* 2008; 99(7): 989-994.
7. McFate T., Mohyeldin A., Lu H., Thakar J., Henriques J., Halim N. D., Wu H., Schell M. J., Tsang T. M., Teahan O., Zhou S., Califano J. A., Jeoung N. H., Harris R. A., Verma A. Pyruvate dehydrogenase complex activity controls metabolic and malignant phenotype in cancer cells. *J. Biol. Chem.* 2008; 283(33): 22700-22708.
8. Andreyev A. Yu., Kushnareva Yu. E., Starkov A. A. Mitochondrial Metabolism of Reactive Oxygen Species. *Biochemistry (Mosc.)*. 2005; 70(2): 200-214.
9. Jezek P., Hlavata L. Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2005; 37(12): 2478-2503.
10. Hamanaka R., Chandel S. Mitochondrial reactive oxygen species regulate cellular signalling and dictate biological outcomes. *Trends Biochem. Sci.* 2010; 35(9): 505-513.
11. Murphy M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009; 417(1): 1-13.
12. Burlaka A. P., Sidorik E. P. Radical oxygen and nitric oxide species in neoplastic process. Kiev: Naukova Dumka, 2006. 228 p. (In Ukrainian).
13. Sazanov L. A. Respiratory complex I: mechanistic and structural insights provided by the crystal structure of the hydrophilic domain. *Biochemistry.* 2007; 46(9): 2275-2288.
14. Hirst J., King M. S., Pryde K. R. The production of reactive oxygen species by complex I. *Biochem. Soc. Trans.* 2008; 36(Pt 5): 976-980.
15. Liu Y., Fiskum G., Schubert D. Generation of reactive oxygen species by the mitochondrial electron transport chain. *J. Neurochem.* 2002; 80(5): 780-787.
16. Adam-Vizi V., Chinopoulos C. Bioenergetics and the formation of reactive oxygen species. *Trends Pharmacol. Sci.* 2006; 27(12): 639-645.
17. Turrens J. F., Alexandre A., Lehninger A. L. Ubisemiquinone is the electron donor for superoxide formation by complex III of heart mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.* 1985; 237(2): 408-414.
18. Han D., Williams E., Cadenas E. Mitochondrial respiratory chain-dependent generation of superoxide anion and its release into the intermembrane space. *Biochem. J.* 2001; 353(Pt 2): 411-416.
19. Muller F. L., Liu Y., Van Remmen H. Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(47): 49064-49073.
20. Han D., Antunes F., Canali R., Rettori D., Cadenas E. Voltage-dependent anion channels control the release of the superoxide anion from mitochondria to cytosol. *J. Biol. Chem.* 2003; 278(8): 5557-5563.
21. Starkov A. A., Fiskum G., Chinopoulos C., Lorenzo B. J., Browne S. E., Patel M. S., Beal M. F. Mitochondrial α -ketoglutarate dehydrogenase complex generates reactive oxygen species. *J. Neurosci.* 2004; 24(36): 7779-7788.
22. Eaton S. Control of mitochondrial beta-oxidation flux. *Prog Lipid Res.* 2002; 41(3): 197-239.
23. Forman H. J., Kennedy J. Dihydroorotate-dependent superoxide production in rat brain and liver: a function of the primary dehydrogenase. *Arch. Biochem. Biophys.* 1976; 173(1): 219-224.
24. Tretter C. L., Takacs K., Hegedus V., Adam-Vizi V. Characteristics of α -glycerophosphate-evoked H_2O_2 generation in brain mitochondria. *J. Neurochem.* 2007; 100(3): 650-663.
25. Kunduzova O. R., Bianchi P., Parini A., Cambon C. Hydrogen peroxide production by monoamine oxidase during ischemia/reperfusion. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 448(2-3): 225-230.
26. Baraboy V. A. Bioantioxidants. Kiev: Kniga plyus, 2006. 462 p. (In Russian).
27. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu. Rev. Biochem.* 1995; 64: 97-112.
28. Kulinsky V. I., Kolesnichenko L. S. Mitochondrial glutathione. *Biochemistry (Mosc.)*. 2007; 72(7): 698-701.

29. Kulinsky V. I., Kolesnichenko L. S. Glutathione system. II. Other enzymes, thiol-disulphide metabolism, inflammation and immunity, functions. *Biomed. Chim.* 2009; 55(4): 365-379. (In Russian).
30. Raza H. Dual localization of glutathione S-transferase in the cytosol and mitochondria: implications in oxidative stress, toxicity and disease. *FEBS J.* 2011; 278(22): 4243-4251.
31. Song I. S., Kim H. K., Jeong S. H., Lee S. R., Kim N., Rhee B. D., Ko K. S., Han J. Mitochondrial Peroxiredoxin III is a Potential Target for Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2011; 12(10): 7163-7185.
32. Lillig C. H., Berndt C., Holmgren A. Glutaredoxin systems. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1780(11): 1304-1317.
33. Lyu B. N., Lyu M. B., Ismailov B. S. The role of mitochondria in development and regulation of the oxidation stress level in norm, in cellular pathologies and tumor cells reversion. *Uspehi Sovrem. Biologii.* 2006; 126(4): 388-398. (In Russian).
34. Votyakova T. V., Reynolds I. J. DeltaPsi(m)-Dependent and -independent production of reactive oxygen species by rat brain mitochondria. *J. Neurochem.* 2001; 79(2): 266-277.
35. Davis S., Weiss M. J., Wong J. R., Lampidis T. J., Chen L. B. Mitochondrial and plasma membrane potentials cause unusual accumulation and retention of rhodamine 123 by human breast adenocarcinoma derived MCF-7 cells. *J. Biol. Chem.* 1985; 260(25): 13844-13850.
36. Bonnet S., Archer S. L., Allalunis-Turner J., Haromy A., Beaulieu C., Thompson R., Lee C. T., Lopaschuk G. D., Puttagunta L., Bonnet S., Harry G., Hashimoto K., Porter C. J., Andrade M. A., Thebaud B., Michelakis E. D. A mitochondria-K⁺-channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell.* 2007; 11(1): 37-51.
37. Koshalova I., Popov V. Mitochondrial proteins-uncouplers. The role in animal kidney and liver mitochondria. Lambert Academic Publishing, 2011. 120 p. (In Russian).
38. Carew J. S., Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Mol. Cancer.* 2002; 1: 1-12.
39. Chatterjee A., Dasgupta S., Sidransky D. Mitochondrial Subversion in Cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2011; 4(5): 638-654.
40. Palacois-Callender M., Quintero M., Hollis V. S., Springett R. J., Moncada S. Endogenous NO regulates superoxide production at low oxygen concentrations by modifying the redox state of cytochrome c oxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(20): 7630-7635.
41. Xu W., Liu L. Z., Loizidou M., Ahmed M., Charles I. G. The role of nitric oxide in cancer. *Cell Res.* 2002; 12(5-6): 311-320.
42. Kaplia A. A., Kudryavceva A. G., Hizhnyak S. V., Osinsky D. S., Dyomin E. N. Na⁺,K⁺-ATPase activity characteristics in human colorectal adenocarcinoma. *Ukr. Biokhim. Zhurn.* 2007; 79(4): 90-96. (In Russian).
43. Kaplia A. A., Morozova V. S. Na⁺,K⁺-ATPase activity in polarized cells. *Ukr. Biokhim. Zhurn.* 2010; 82(1): 5-20. (In Russian).
44. Dada L. A., Chandel N. S., Ridge K. M. Hypoxia-induced endocytosis of Na,K-ATPase in alveolar epithelial cells is mediated by mitochondrial reactive oxygen species and PKC-zeta. *J. Clin. Invest.* 2003; 111(7): 1057-1064.
45. Robey R. B., Hay N. Is Akt the “Warburg kinase”?-Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 2009; 19(1): 25-31.
46. Hedrick S. M. The cunning little vixen: Foxo and the cycle of life and death. *Nat. Immunol.* 2009; 10(10): 1057-1063.
47. He X., Nie H., Hong Y. SIRT2 activity is required for the survival of C6 glioma cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 417(1): 468-472.
48. Meng T. C., Fukada T., Tonks N. K. Reversible oxidation and inactivation of protein tyrosine phosphatases *in vivo*. *Mol. Cell.* 2002; 9(2): 387-399.
49. Kamata H., Honda S., Maeda S., Chang L., Hirata H., Karin M. Reactive oxygen species promote TNFalpha-induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. *Cell.* 2005; 120(5): 649-661.
50. Imanishi H., Hattori K., Wada R., Ishikawa K., Fukuda S., Takenaga K., Nakada K., Hayashi J. Mitochondrial DNA mutations regulate metastasis of human breast cancer cells. *PLoS One.* 2011; 6(8): e23401.
51. Chatterjee A., Dasgupta S., Sidransky D. Mitochondrial Subversion in Cancer. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2011; 4(5): 638-654.
52. Vaupel P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. *Oncologist.* 2008; 13(3): 21-26.

53. Lozy F., Karantza V. Autophagy and cancer cell metabolism. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2012; 23(4): 395-401.
54. Chen Y., Cairns R., Papandreou I. Oxygen consumption can regulate the growth of tumors, a new perspective on the Warburg effect. *PLoS One.* 2009; 4(9): e7033.
55. Graeber T. G., Osmanian C., Jacks T., Housman D. E., Koch C. J., Lowe S. W., Giaccia A. J. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumors. *Nature.* 1996; 379(6560): 88-91.
56. Giaccia A. J., Koumenis C., Denko N. The influence of tumor hypoxia on malignant progression. In: *Tumor Hypoxia: pathophysiology, clinical significance and therapeutic perspectives.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999. P. 115-124.
57. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science.* 1956; 124(3215): 269-270.
58. Capuano F., Varone D., D'Eri N., Tommasi S., Montemurro S., Prete F., Papa S. Oxidative phosphorylation and F(0)F1 ATP synthase activity of human hepatocellular carcinoma. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1996; 38(5): 1013-1022.
59. Kroemer G. Mitochondria in cancer. *Oncogene.* 2006; 25(34): 4630-4632.
60. Hockel M., Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001; 93(4): 266-276.
61. Pelicano H., Martin D. S., Xu R. H., Huang P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene.* 2006; 25(34): 4633-4646.
62. Gatenby R. A., Gawlinski E. T. The glycolytic phenotype in carcinogenesis and tumor invasion: insights through mathematical models. *Cancer Res.* 2003; 63(14): 3847-3854.
63. Weinhouse S. The Warburg hypothesis fifty years later. *Z. Krebsforsch Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1976; 87(2): 115-126.
64. Bayley J. P., Devilee P. P. The Warburg effect in 2012. *Curr. Opin. Oncol.* 2012; 24(1): 62-67.
65. Simonnet H., Alazard N., Pfeiffer K., Gallou C., Bérout C., Demont J., Bouvier R., Schägger H., Godinot C. Low mitochondrial respiratory chain content correlates with tumor aggressiveness in renal cell carcinoma. *Carcinogenesis.* 2002; 23(5): 759-768.
66. Gatenby R. A., Gawlinski E. T., Gmitro A. F., Kaylor B., Gillies R. J. Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study. *Cancer Res.* 2006; 66(10): 5216-5223.
67. Fang J. S., Gillies R. D., Gatenby R. A. Adaptation to hypoxia and acidosis in carcinogenesis and tumor progression. *Semin. Cancer Biol.* 2008; 18(5): 330-337.
68. Luo J., Solimini N. L., Elledge S. J. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell.* 2009; 136(5): 823-837.
69. Chen Z., Lu W., Garcia-Prieto C., Huang P. The Warburg effect and its therapeutic implications. *J. Bioenerg. Biomembran.* 2007; 39(3): 267-274.
70. Cairns R. A., Papandreou I., Sutphin P. D. Metabolic targeting of hypoxia and HIF1 in solid tumors can enhance cytotoxic chemotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104(22): 9445-9450.
71. Kennedy K. M., Dewhirst M. W. Tumor metabolism of lactate: the influence and therapeutic potential for MCT and CD 147 regulation. *Future Oncol.* 2010; 6(1): 127-148.
72. Gatenby R. A., Gillies R. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nat. Rev. Cancer.* 2004; 4(11): 891-899.
73. Walenta S., Mueller-Klieser W. F. Lactate: mirror and motor of tumor malignancy. *Semin. Radiat. Oncol.* 2004; 14(3): 267-274.
74. Koukourakis M. I., Giatromanolaki A., Simopoulos C., Polychronidis A., Sivridis E. Lactate dehydrogenase 5 (LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer. *Clin. Exp. Metastasis.* 2005; 22(1): 25-30.
75. Cuezva J. M., Ostronoff L. K., Ricart J., López de Heredia M., Di Liegro C. M., Izquierdo J. M. Mitochondrial biogenesis in the liver during development and oncogenesis. *J. Bioenerg. Biomembr.* 1997; 29(4): 365-377.
76. Baggetto L. G., Testa-Parussini R. Role of acetoin on the regulation of intermediate metabolism of Ehrlich ascites tumor mitochondria: its contribution to membrane cholesterol enrichment modifying passive proton permeability. *Arch. Biochem. Biophys.* 1990; 283(2): 241-248.
77. Turrens J. F. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci. Rep.* 1997; 17(1): 3-8.
78. Carew J. S., Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Mol. Cancer.* 2002; 9: 1-9.
79. Kim J. W., Dang C. V. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Res.* 2006; 66(18): 8927-8930.

80. Wise D. R., DeBerardinis R. J., Mancuso A., Sayed N., Zhang X. Y., Pfeiffer H. K., Nissim I., Daikhin E., Yudkoff M., McMahon S. B., Thompson C. B. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(48): 18782-18787.
81. Unwin R. D., Craven R. A., Harnden P., Hanrahan S., Totty N., Knowles M., Eardley I., Selby P. J., Banks R. E. Proteomic changes in renal cancer and co-ordinate demonstration of both the glycolytic and mitochondrial aspects of the Warburg effect. *Proteomics.* 2003; 3(8): 1620-1632.
82. Matoba S., Kang J. G., Patino W. D., Wragg A., Boehm M., Gavrillova O., Hurley P. J., Bunz F., Hwang P. M. P53 regulates mitochondrial respiration. *Science.* 2006; 312(5780): 1650-1653.
83. Assaily W., Benchimol S. Differential utilization of two ATP-generating pathways is regulated by p53. *Cancer Cell.* 2006; 10(1): 4-6.
84. Mayer A., Höckel M., Vaupel P. Endogenous hypoxia markers in locally advanced cancers of the uterine cervix: reality or wishful thinking? *Strahlenther Onkol.* 2006; 182(9): 501-510.
85. Brahimi-Horn M. C., Chiche J., Pouyssegur J. Hypoxia signalling controls metabolic demand. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2007; 19(2): 223-229.
86. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26(2): 225-239.
87. Weidemann A., Johnson R. S. Biology of HIF-1 alpha. *Cell Death Differ.* 2008; 15(4): 621-627.
88. Kim J. W., Gao P., Dang C. V. Effects of hypoxia on tumor metabolism. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26(2): 291-298.
89. Maxwell P. H., Wiesener M. S., Chang G. W., Clifford S. C., Vaux E. C., Cockman M. E., Wykoff C. C., Pugh C. W., Maher E. R., Ratcliffe P. J. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999; 399(6733): 271-275.
90. Iyer N. V., Kotch L. E., Agani F., Leung S. W., Laughner E., Wenger R. H., Gassmann M., Gearhart J. D., Lawler A. M., Yu A. Y., Semenza G. L. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev.* 1998; 12(2): 149-162.
91. Kim J. W., Tchernyshyov I., Semenza G. L., Dang C. V. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab.* 2006; 3(3): 177-185.
92. Papandreou I., Cairns R. A., Fontana L., Lim A. L., Denko N. C. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption. *Cell Metab.* 2006; 3(3): 187-197.
93. Firth J. D., Ebert B. L., Ratcliffe P. J. Hypoxic regulation of lactate dehydrogenase A: interaction between hypoxia inducible factor 1 and cyclic AMP response elements. *J. Biol. Chem.* 1995; 270(36): 21021-21027.
94. Roche T. E., Hiromasa Y. Pyruvate dehydrogenase kinase regulatory mechanisms and inhibition in treating diabetes, heart ischemia, and cancer. *Cell Mol. Life Sci.* 2007; 64(7-8): 830-849.
95. Baggetto L. G., Lehninger A. L. Isolated tumoral pyruvate dehydrogenase can synthesize acetoin which inhibits pyruvate oxidation as well as other aldehydes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987; 145(1): 153-159.
96. Bustamante E., Pedersen P. L. High aerobic glycolysis of rat hepatoma cells in culture: role of mitochondrial hexokinase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1977; 74(9): 3735-3739.
97. Bustamante E., Morris H. P., Pedersen P. L. Energy metabolism of tumor cells. Requirement for a form of hexokinase with a propensity for mitochondrial binding. *J. Biol Chem.* 1981; 256(16): 8699-8704.
98. Majewski N., Nogueira V., Bhaskar P., Coy P. E., Skeen J. E., Gottlob K., Chandel N. S., Thompson C. B., Robey R. B., Hay N. Hexokinase-mitochondria interaction mediated by Akt is required to inhibit apoptosis in the presence or absence of Bax and Bak. *Mol. Cell.* 2004; 16(5): 819-830.
99. Mathupala S. P., Ko Y. H., Pedersen P. L. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria. *Oncogene.* 2006; 25(34): 4777-4786.
100. Fukuda R., Zhang H., Kim J.-W., Shimoda L., Dang C. V., Semenza G. L. HIF-1 Regulates Cytochrome Oxidase Subunits to Optimize Efficiency of Respiration in Hypoxic Cells. *Cell.* 2007; 129(1): 111-122.
101. Remillard C. V., Yuan J. X. Activation of K⁺ channels: an essential pathway in programmed cell death. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 286(1): 49-67.

102. Plas D. R., Thompson C. B. Cell metabolism in the regulation of programmed cell death. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13(2): 75-78.
103. Gottlob K., Majewski N., Kennedy S., Kandel E., Robey R. B., Hay N. Inhibition of early apoptotic events by Akt/PKB is dependent on the first committed step of glycolysis and mitochondrial hexokinase. *Genes Dev.* 2001; 15(11): 1406-1418.
104. Wang F., Ogasawara M. A., Huang P. Small mitochondria-targeting molecules as anti-cancer agents. *Mol. Aspects Sci.* 2010; 31(1): 75-92.
105. Fulda S., Galluzzi L., Kroemer G. Targeting mitochondria for cancer therapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010; 9(6): 447-464.
106. Ralph S. J., Neuzil J. Mitochondria as targets for cancer therapy. *Mol. Nutr. Food Res.* 2009; 53(1): 9-28.
107. Stacpoole P. W., Barnes C. L., Hurbanis M. D., Cannon S. L., Kerr D. S. Treatment of congenital lactic acidosis with dichloroacetate. *Arch. Dis. Child.* 1997; 77(6): 535-541.
108. Shangraw R. E., Winter R., Hromco J., Robinson S. T., Gallaher E. J. Amelioration of lactic acidosis with dichloroacetate during liver transplantation in humans. *Anesthesiology.* 1994; 81(5): 1127-1138.
109. Stacpoole P. W., Henderson G. N., Yan Z., James M. O. Clinical pharmacology and toxicology of dichloroacetate. *Environ. Health Perspect.* 1998; 106(Suppl. 4): 989-994.
110. Lin E. L., Mattox J. K., Daniel F. B. Tissue distribution, excretion and urinary metabolites of dichloroacetic acid in the male Fisher 344 rat. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1993; 38(1): 19-32.
111. Klyuyeva A., Tuganova A., Popov K. M. Amino acid residues responsible for the recognition of dichloroacetate by pyruvate dehydrogenase kinase 2. *FEBS Lett.* 2007; 581(16): 2988-2992.
112. McMurtry M. S., Bonnet S., Wu X., Dyck J. R., Haromy A., Hashimoto K., Michelakis E. D. Dichloroacetate Prevents and Reverses Pulmonary Hypertension by Inducing Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Apoptosis. *Circ Res.* 2004; 95(8): 830-840.
113. Michelakis E. D., Hampl V., Nsair A., Wu X., Harry G., Haromy A., Gurtu R., Archer S. L. Diversity in mitochondrial function explains differences in vascular oxygen sensing. *Circ. Res.* 2002; 90(12): 1307-1315.
114. Elstrom R. L., Bauer D. E., Buzzai M., Karnauskas R., Harris M. H., Plas D. R., Zhuang H., Cinalli R. M., Alavi A., Rudin C. M., Thompson C. B. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Res.* 2004; 64(11): 3892-3899.
115. Sorokina L. V., Khyzhnyak S. V., Didenko G. V., Stepanova L. I., Kaplia O. A. The structural state of cellular membranes from sarcoma 37 in the growth dynamics. *Physics Alive.* 2010; 18(3): 83-88. (In Ukrainian).
116. Sorokina L. V., Pyatchanina T. V., Didenko G. V., Kaplia A. A., Khyzhnyak S. V. The influence of sodium dichloroacetate on the oxidative processes in sarcoma 37. *Exp. Oncol.* 2011; 33(4): 216-221.
117. Khyzhnyak S. V., Sorokina L. V., Stepanova L. I., Kaplia A. A. Functional and dynamic state of inner mitochondrial membrane of sarcoma 37 in mice under administration of sodium dichloroacetate. *Ukr. Biochem. J.* 2014; 86(6): 106-118.
118. Sorokina L. The influence of sodium dichloroacetate on the prooxidative-antioxidative state of Lewis lung carcinoma. Proc. VIII Intern. Sci. Conf. «Youth and advancement of biology». Lviv, 2012. P. 78-79. (In Ukrainian).
119. Sorokina L. V., Stepanova L. I., Solyanik G. I., Didenko G. V., Shpak E. G., Potebnya G. P. The sensitivity of sarcoma 37 and Lewis lung carcinoma cells to sodium dichloroacetate action. Proc. XI Conf. Young Oncologists of Ukraine with the participation of international experts «Modern Problems of Experimental and Clinical Oncology». Kyiv, 2012. P. 30-31. (In Ukrainian).

Получено 11.02.2015