

© С. С. Жумакаева, 2019
УДК: 618.19-006:577.1

С. С. Жумакаева

СҮТ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕГІ ПУРИНДЕРДІҢ КАТАБОЛИЗМНІҢ ИНТЕРМЕДИАТТАРЫ

«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ (Қарағанды, Қазақстан)

Сүт безінің обыр ауруы әйел адамдар арасында онкопатологияның жалпы құрылымы бойынша екінші орынды құрайды және жаңа анықталған жағдайлардың жыл сайын көбеюімен сипатталады. Аса маңызды перспективті бағыттардың бірі пулиндік нуклеотидтер және олардың катаболизмдік интермеидаттарының ролін зерттеу болып табылады. Соңғы уақытта пулиндік метаболизм және обырдың үдеуі арасындағы өзара байланыс туралы белсенді талқылануда. Онкопатологияның үдеуінде және дамуында пурин катаболизмі өнімдерінің маңызды роль атқаратыны жөнінде болжам жасауға болады.

Кілт сөздер: пурины, сүт безі обыры, аденин, гуанин, ксантин, гипоксантин

Сүт безінің обыр (СБО) ауруы әйел адамдар арасында онкопатологияның жалпы құрылымы бойынша екінші орынды құрайды және жаңа анықталған жағдайлардың жыл сайын көбеюімен сипатталады. СБО кезіндегі метаболикалық бұзылыстарды зерттеу, СБО-ын ерте диагностикалау және емдеуде, патогенезін тереңдете түсіну саласында маңызды үдеріс болып табылады. Аса маңызды перспективті бағыттардың бірі пулиндік нуклеотидтер және олардың катаболизмдік интермеидаттарының ролін зерттеу болып табылады. Пулиндер әртүрлі метаболикалық үрдістерге, сигналдық трансдукция, энергия алмасуына қатысады, сондай-ақ нуклеин қышқылы, кофакторлар және екіншілік мессенджерлер (циклдік АМФ және ГМФ) құрамына кіреді. Соңғы уақытта пулиндік метаболизм және обырдың үдеуі арасындағы өзара байланыс туралы белсенді талқылануда [26].

Пулиндер және оның туындылары жасуша ішінде, жәнede жасуша сыртында да болады. Пурин және оның туындылары қан ағысына көптеген жасушалармен, соның ішінде тамырлық эндотелий, тегіс салалы бұлшықет және қан ағымындағы жасушалармен бөлініп шығады. Бөлініп шығу механизмі экзоцитоз жолымен, арнайы ақуыздық тасымалдаушылар (транспортер) көмегімен, өзектер арықылы тасымалдануымен сипатталады. Патологиялық жағдайда нуклеотидтер апоптоз және некроз, жасушалар лизисі нәтижесінде бөлініп шығады [20, 22, 23, 27].

Жасушадан тыс АТФ және ГТФ катаболизмдері CD73 немесе экто-5'-нуклеотидазалар (ecto-5'-nucleotidase) және эктонуклеозидтрифосфат дифосфогидролазалар 1 (ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase 1) эктоферменттер немесе CD39 қатысуымен жүреді. CD39 АТФ/ГТФ және АДФ/ГДФ дейін АМФ/ГМФ гидролиздейді; CD73 АМФ-тің

аденозинге және ГМФ-тің гуанозинге дейін дефосфорлануына қатысады. Пулиндік нуклеотидтер катаболизмінде бос негіздер (аденин, гуанин), интермедиттер (ксантин, гипоксантин) және зәр қышқылының түзілуі қан сарысуында да анықталады [6]. Қалыпты жағдайда жасушадан тыс аденозинді жасушалардың жылдам басу алу механизмі болады. Жасуша цитозолінде ол АМФ түзілуі үшін пайдаланылады немесе инозинге, гипоксантин, ксантин және зір қышқылына айналады [11, 14]. Аденозин – бұл паракринді және аутокринді жолдармен әсер ететін сигналдық молекула [13]. Аденозиннің жасуша ішілік әсер етуі G-ақуызбен (A₁, A_{2A}, A_{2B}, және A₃) бірлескен 4 подтипті рецепторлармен іске асады.

Патологиялық жағдайда A_{2B} рецепторы белсенеді [10]. Метаболикалық стресс және жасушаның зақымдануы кезінде, сондай-ақ гипоксия, ишемия, қабынуға жауап ретінде аденозин жасушадан тыс ортаға жинақталады [8, 10, 13]. Қабынуға қарсы жауап ретінде аденозиннің жылдам босап шығуы гомеостаз модуляциясында маңызды мәнге ие. Жасушадан тыс аденозин дабылдың аса маңызды және ақпаратты молекуласы ретінде қарастырылады [4].

Пурин синтезінің екі негізгі жолы бар: *de novo* және қордағы жол арқылы (құтқару жолы). Құтқару жолы бойынша гипоксантин, аденин және гуанин жойылады [33]. Пурин синтезінің *de novo* жолы инозин монофосфат түзу арқылы пуриносомалардың қатысуымен жүреді. Пуриносомалар бұл – митохондриямен және микротүтікшелермен колокализацияланған, мультферментті динамикалық ақуыздық кешен [5, 19, 36]. Пуриносомалардың түзілу үрдісіне жылулық шок ақуыздары Hsp 90 and Hsp-70 қатысатыны белгілі [37]. Бөлінуші жасушаларда пуриносомалардың максималды мөлшері G1 фазасында түзілетіні анықталған, алайда S

және G2/M фазаларында да пуриносомалардың деңгейі жоғары. Зерттеу авторларының көзқарасы бойынша пуриносомалардың түзілу-жасушалық циклмен тығыз байланысты [6].

Пуриносомалардың қызмет ету және ұйымдастырылу принциптерін, сондай-ақ олардың құрамдарының реттелу механизмін зерттеу тек биохимия саласы үшін маңызды ғана емес, сонымен қатар медицина үшін, оның ішінде онкология үшін аса маңызды. Метотрексат (пурин биосинтезінің тежегіші) және жылулық шок ақуызын Hsp90 бірге қолдану онкопатологияларды емдеу кезінде синергетикалық цитотоксикалық әсер ететіні көрсетілген. Қазіргі уақытта пуриносоманы ісікке қарсы емдеуде жаңа ыңғайлы көрсеткіш ретінде қарастыруда және пуриносомалардың өзінің түзілуінде, сондай-ақ пурин синтезінің жеке ферменттерін тежеу жолымен пурин синтезін шектеу мақсатында комбинирленген терапияның жаңа тәсілдерін қолдануға мүмкіндік ашады. Пуриндік антиметаболиттердің жаңа кластарын құру мүмкіндігі туралы көзқарастар, олардың жинақталуына және реттелуіне қатысатын факторлармен немесе пуриносомалармен өзара байланысы болды [26].

Бұдан басқа, ісік жасушаларындағы пуриндердің синтезделуі глицин және серин деңгейіне тәуелді болады. Глицин деңгейінің ісік жасушаларының пролиферациялық жылдамдығымен байланысы анықталған. Ең жылдам бөлінетін жасшалар қатары глициннің қолжетімділігіне тәуелді екені көрсетілген. Бұл *de novo* жолмен пуриннің синтезінде глициннің қатысуымен түсіндіріледі. Сонымен қатар, серин пируваткиназаның M2 (PKM2) аллостериялық белсендірушісі ретінде, жәнеде глициннің алғышарты ретінде де пурин метаболизміне әсер етеді деп санайды [17, 24, 31].

Пурин нуклеотидтері метаболизмінің бұзылысы әртүрлі аурулардың дамуын, оның ішінде онкопатология, иммунодепрессиялық жағдай, қартаю, бүйрек ауруы, подагра, сонымен бірге бірқатар митохондриялық патологияларға әкелуі мүмкін [18]. Адам меланомасының инвазиялық сатысында пурин нуклеотидтерінің *de novo* биосинтезіне қатысатын ферменттің уанозинмонофосфатредуктазаның экспрессиясының басылуымен жүретіні көрсетілген. Сонымен қатар экзогенді гуанозиннің қосылуы, меланома жасушаларының өзінің жәнеде басқа орналасқан обыр жасушаларының инвазиясын күшейткен. Гуанозин метаболизмімен Rho-GTPase-тәуелді меланома жасушасының инвазиясы арасындағы байланыс анықталған [28].

Пурин метаболизмі бұзылысы сүт безінің инвазивті өзекшелік карциномасы кезінде де анықталды [25]. Бүйрек-жасушалық обыр кезінде науқастар өмір сүргіштігінің төмен деңгейі пуриндердің, сукцинат, бета-аланин, глюкоза және мио-инозит деңгейінің жоғары болуымен корреляцияланған [16].

Онкопатология кезіндегі аденозин әсері белсенді зерттелуде. Аденозин концентрациясының жоғарлауы ісік жасушаларында, сондай-ақ ісік маңайында да анықталған. Онкопатология кезінде аденозин екі есе әсер көрсетеді. Бір жағынан аденозиннің цитотоксикалық әсері [7], бір жағынан – иммундық жауапты басуы (Хеллстром парадоксы) сипатталған [32]. Аденозиннің әсері обырдың морфологиялық түріне қарай өзара байланысатын рецепторлардың подтипіне тәуелді [29].

Онкопатологиялардың үдеуінде пуриндердің ролін ескере отырып, пуриносомаларын дәрілік заттар ретінде қолдана бастады. Мысалы, гетеро-3-ауыстырылған пуриндер ісік үрдісіне қатысқан, жасуша циклінің индукторлары-циклин-тәуелді киназаны тежеу үшін қолданылады. Бірқатар пуриннің синтетикалық туындылары көптеген қабыну үрдістерін емдеуде кеңінен қолданылады [34]. Пурин бензимидазолдан алынған синтетикалық қосынды әртүрлі обыр жасушаларының қатарын тежеу қабілетін көрсетті [3]. Басқа пуриносомалары жылулық шок ақуызының Hsp90 деградациясын шақыруға қабілетті. Соның ішінде PU-H71 туындысы Hsp90 Her2 клиент-ақуыз деградациясын күшейтуге және SKBr3 сүт безі обыры жасушалар қатарының өсуін тежеуге қабілетті. Сондай-ақ PU-H71 әртүрлі ісік жасушаларының өсуін және олардың апоптозды тудыратын күшті ингибитор болып табылады [21].

Қазіргі уақытта канцерогенез кезіндегі пуриндік нуклеотидтер және оның туындыларының жағдайы ғана емес, сондай-ақ бос пуриндік негіздерді және олардың катаболизмдерінің интермедиаттарын (гуанин, аденин, гипоксантин, ксантин, зәр қышқылы) зерттеу бастау алды. Онкопатология кезіндегі бос пуриндік негіздердің және оларды катаболизмдік интермедиаттарының құрамын зерттеуге бағытталған зерттеу жұмыстары да санаулы және қарсы пікір тудыруда. Сонымен, сүт безінің обыры кезінде ісік жасушаларынан гипоксантиннің жоғарлауы анықталған [1]. Алайда, осымен қатарлас сүт безінің обырымен науқастардың қанында гуанин құрамының симбаттық өсуінде гипоксантин, аденин, ксантин және зәр қышқылы төмендейтіні

тіркелген [9]. Аденокарциноманың дамуының ерте кезеңінде айқын биохимиялық бұзылыстармен жүретіні, соның ішінде ксантин және 5'-дезоксид-5'-метилтиоаденозин жоғарлауы анықталған, бірқатар авторлардың пікірі бойынша бұл *de novo* жолмен пурин синтезінің күшеюіне және құтқару жолымен пурин катаболиттерінің қолданылуының төмендеуін куәландырады [33].

Бүйрек обырымен науқастардың эритроциттерінде және қан сарысуында гуанин, гипоксантин, аденин, ксантин, зәр қышқылының құрамы зерттелген және бос пуриндік негіздердің және пурин катаболизмі интермедиаттарының өзгеру спектрі науқастардың жасына және жынысына тәуелді болатыны анықталған [2]. Пурин катаболизмінің соңғы өнімі - зәр қышқылын зерттеу кезінде қарсы пікірлі мәліметтер алынды. Онкопатологияның даму қаупінде [30], соның ішінде аталық без обырының дамуында және қандағы зәр қышқылының деңгейі арасында өзара байланыс туралы болжам жасалған [15]. Сонымен қатар бір уақытта, бұндай өзара байланыстың анықталмағаны жөнінде де мәліметтер бар [12].

Сол себепті, әдеби мәліметтерге талдама жасай отырып, келесідей қорытынды жасауға болады. Бос пуриндік негіздер және пурин катаболизмінің интермедиаттары жасуша ішінде де, сондай-ақ жасуша сыртында да болады. Аденозин ең жақсы зерттелген нуклеозид болып табылады; патологиялық жағдайда ол алармин (дабыл молекуласы) ретінде жұмыс жасайды. Қатерлі ісіктер кезінде аденозиннің екі жақты әсері сипатталған: иммуносупрессивті және цитотоксикалық. Әртүрлі обырдың түрінде, соның ішінде СБО кезінде эритроциттердегі және қан сарысуындағы бос пуриндік негіздер және пурин катаболизмі интермедиаттарының өзгеру сипаты зерттелмеген деп те айтуға болады. Онкопатологияның үдеуінде және дамуында пурин катаболизмі өнімдерінің маңызды роль атқаратыны жөнінде болжам жасауға болады.

ӘДЕБИЕТ

1 Влияние метформина на метаболизм пуринов при раке молочной железы /О. П. Шатова, Е. В. Бутенко, Е. В. Хомутов и др. // Биомедицинская химия. – 2016. – №62, Вып. 3. – С. 302-305.

2 Динамика показателей пуринового обмена в плазме и эритроцитах крови у больных раком почки /Е. М. Франциянц, И. В. Каплиева, С. Н. Димитриади //Соврем. проблемы

науки и образования. – 2015. – №5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21444>.

3 Alka S. Purine-benzimidazole hybrids: Synthesis, single crystal determination and in vitro evaluation of antitumor activities /S. Alka, L. Vijay, P. Kamaldeep //European Journ. of Medicinal Chemistry. – 2015. – V. 93. – P. 414-422.

4 Borowiec A. Adenosine as a metabolic regulator of tissue function: production of adenosine by cytoplasmic 5'-nucleotidases /A. Borowiec, K. Lechward, K. Tkacz-Stachowska //Acta Biochimica Polonica. – 2006. – V. 53. – P. 269-278.

5 Chan C. Y. Microtubule-directed transport of purine metabolons drives their cytosolic transit to mitochondria /C. Y. Chan, A. M. Pedley, D. Kim //Proc. Natl. Acad. Sci. – 2018. – V. 18. – P. 13009-13014.

6 Chan C. Y. Purinosome formation as a function of the cell cycle /C. Y. Chan, H. Zhao, R. J. Pugh //Proc. Natl. Acad. Sci. – 2015. – V. 3. – P. 1368-1373.

7 Di Virgilio F. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth /F. Di Virgilio, E. Adinolfi //Oncogene. – 2018. – V. 36. – P. 293-303.

8 Eltzschig H. K. Neutrophils as sources of extracellular nucleotides: functional consequences at the vascular interface /H. K. Eltzschig, C. F. Macmanus, S. P. Colgan //Trends Cardiovasc. Med. – 2008. – V. 18. – P. 103-107.

9 Extracellular Nucleic Acids and Purine Bases in blood of patients with locally Invasive breast carcinoma /V. B. Sirota, L. E. Muravlyova, R. E. Bakirova, //World Journal of Medical Sciences. – 2014. – V. 11(2). – P. 171-174.

10 Fredholm B. B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair //Cell Death Differ. – 2007. – V. 14. – P. 1315-1323.

11 Fredholm B. B. Aspects of the general biology of adenosine A2A signaling /B. B. Fredholm, Y. Chern et al. //Prog. Neurobiol. – 2007. – V. 83. – P. 263-276.

12 Global cancer statistics /A. Jemal, F. Bray, M. M. Center //CA Cancer Journal for Clinicians. – 2011. – V. 61. – P. 69-90.

13 Görlach A. Control of Adenosine Transport by Hypoxia //Circulation Research. – 2005. – V. 97. – P. 1-3.

14 Hasko G. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity / G. Hasko, B. N. Cronstein //Trends Immunol. – 2004. – V. 25. – P. 33-39.

15 Increased Risk of Cancer in relation to Gout: A Review of Three Prospective Cohort

Studies with 50,358 Subjects /W. Wang, D. Xu, B. Wang // *Mediators of Inflammation*. – 2015. – Article ID 680853, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/680853>.

16 Integrated transcriptomic and metabolomic analysis shows that disturbances in metabolism of tumor cells contribute to poor survival of RCC patients /P. Popławski, T. Tohge, J. Bogusławska et al. // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2017. – V. 1863. – P. 744-752.

17 Jain M. Metabolite Profiling Identifies a Key Role for Glycine in Rapid Cancer Cell Proliferation /M. Jain, R. Nilsson, S. Sharma et al. // *Sci. Science*. – 2012. – V. 336. – P. 1040-1044.

18 Katherine M. Aird, Rugang Zhang Nucleotide metabolism, oncogene-induced senescence and cancer // *Cancer Letters*. – 2015. – V. 356. – P. 204-210.

19 Kyoung M. Dynamic architecture of the purinosome involved in human de novo purine biosynthesis /M. Kyoung, S. J. Russell, C. L. Kohnhorst // *Biochemistry*. – 2015. – V. 54. – P. 870-880.

20 Lazarowski E. R. Vesicular and conductive mechanisms of nucleotide release // *Purinergic Signal*. – 2012. – V. 8. – P. 359-373.

21 Lee Y. The purine scaffold Hsp90 inhibitor PU-H71 sensitizes cancer cells to heavy ion radiation by inhibiting DNA repair by homologous recombination and non-homologous end joining /Y. Lee, H. K. Li, A. Masaoka // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – V. 121. – P. 162-168.

22 Lohman A. W. Mechanisms of ATP release and signalling in the blood vessel wall /A. W. Lohman, M. Billaud, B. E. Isakson // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – V. 95. – P. 269-280.

23 Mechanisms of ATP Release by Inflammatory Cells /M. Dosch, J. Gerber, F. Jebbawi et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – V. 19. – pii: E1222.

24 Mehrmohamadi M. Characterization of the usage of the serine metabolic network in human cancer /M. Mehrmohamadi, X. Liu, A. A. Shestov // *Cell Rep.* – 2014. – V. 9. – P. 1507-1519.

25 Metabolomic alterations in invasive ductal carcinoma of breast: A comprehensive metabolomic study using tissue and serum samples /T. H. More, R. S. Choudhury, J. Christie, K. Taunk // *Oncotarget*. – 2017. – V. 9. – P. 2678-2696.

26 Pedley A. M. A New View into the Regulation of Purine Metabolism: The Purinosome /A. M. Pedley, S. J. Benkovic // *Trends Biochem. Sci.* – 2017. – V. 42. – P. 141-154.

27 Praetorius H. A. ATP release from non-excitable cells /H. A. Praetorius, J. Leipziger // *Purinergic Signal*. – 2009. – V. 5. – P. 4433-4464.

28 Purine Nucleotide Biosynthesis Enzyme

Guanosine Monophosphate Reductase Is a Suppressor of Melanoma Invasion /J. A. Wawrzyniak, A. B. Smiraglia, W. Bshara. – 2013. – V. 5. – P. 493-507.

29 Role of adenosine signaling in the pathogenesis of breast cancer /A. Bahreyni, S. S. Samani, F. Rahmani // *J. Cell Physiol*. – 2018. – V. 233. – P. 1836-1843.

30 Serum uric acid and risk of cancer mortality in a large prospective male cohort /A. M. Strasak, K. Rapp, W. Hilbe // *Cancer Causes and Control*. – 2007. – V. 18. – P. 1021-1029.

31 Tedeschi P. M. Contribution of serine, folate and glycine metabolism to the ATP, NADPH and purine requirements of cancer cells /P. M. Tedeschi, E. K. Markert, M. Gounder // *Cell Death. Dis.* – 2013. – V. 4: e877.

32 Whiteside T. L. Targeting adenosine in cancer immunotherapy: a review of recent progress // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2017. – V. 17 (6). – P. 527-535.

33 Wikoff W. R. Metabolomic markers of altered nucleotide metabolism in early stage adenocarcinoma /W. R. Wikoff, D. Grapov, J. F. Fahrman // *Cancer Prev. Res.* – 2015. – V. 8. – P. 410-418.

34 Xuebao W. Design, synthesis and ability of non-gold complexed substituted purine derivatives to inhibit LPS-induced inflammatory response /W. Xuebao, H. Chao, W. Kaiqi // *European Journ. of Medicinal Chemistry*. – 2018. – V. 149. – P. 10-21.

35 Yegutkin G. G. Nucleotide- and nucleoside-converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2008. – V. 1783. – P. 673-694.

36 Zhao A. Revisiting and revising the purinosome /A. Zhao, M. Tsechansky, A. D. Ellington // *Mol. Biosyst.* – 2014. – V. 10. – P. 369-374.

37 Zhao H. The purinosome, a multi-protein complex involved in the de novo biosynthesis of purines in humans /H. Zhao, J. B. French, Ye. Fang // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 18. – c3cc41437j.

REFERENCES

1 Vlijanie metformina na metabolizm purinov pri rake molochnoj zhelezy /O. P. Shatova, E. V. Butenko, E. V. Homutov i dr. // *Biomedicinskaja himija*. – 2016. – №62, Vyp. 3. – S. 302-305.

2 Dinamika pokazatelej purinovogo obmena v plazme i jeritrocitah krovi u bol'nyh rakom pochki /E. M. Francijanc, I. V. Kaplieva, S. N. Dimitriadi // *Sovrem. problemy nauki i obrazovanija*. – 2015. – №5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21444>.

3 Alka S. Purine-benzimidazole hybrids:

- Synthesis, single crystal determination and in vitro evaluation of antitumor activities /S. Alka, L. Vijay, P. Kamaldeep //European Journ. of Medicinal Chemistry. – 2015. – V. 93. – P. 414-422.
- 4 Borowiec A. Adenosine as a metabolic regulator of tissue function: production of adenosine by cytoplasmic 5'-nucleotidases /A. Borowiec, K. Lechward, K. Tkacz-Stachowska //Acta Biochimica Polonica. – 2006. – V. 53. – P. 269-278.
- 5 Chan C. Y. Microtubule-directed transport of purine metabolons drives their cytosolic transit to mitochondria /C. Y. Chan, A. M. Pedley, D. Kim //Proc. Natl. Acad. Sci. – 2018. – V. 18. – P. 13009-13014.
- 6 Chan C. Y. Purinosome formation as a function of the cell cycle /C. Y. Chan, H. Zhao, R. J. Pugh //Proc. Natl. Acad. Sci. – 2015. – V. 3. – P. 1368-1373.
- 7 Di Virgilio F. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth /F. Di Virgilio, E. Adinolfi //Oncogene. – 2018. – V. 36. – P. 293-303.
- 8 Eltzschig H. K. Neutrophils as sources of extracellular nucleotides: functional consequences at the vascular interface /H. K. Eltzschig, C. F. Macmanus, S. P. Colgan //Trends Cardiovasc. Med. – 2008. – V. 18. – P. 103-107.
- 9 Extracellular Nucleic Acids and Purine Bases in blood of patients with locally Invasive breast carcinoma /V. B. Sirota, L. E. Muravlyova, R. E. Bakirova, //World Journal of Medical Sciences. – 2014. – V. 11(2). – P. 171-174.
- 10 Fredholm B. B. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair //Cell Death Differ. – 2007. – V. 14. – P. 1315-1323.
- 11 Fredholm B. B. Aspects of the general biology of adenosine A2A signaling /B. B. Fredholm, Y. Chern et al. //Prog. Neurobiol. – 2007. – V. 83. – P. 263-276.
- 12 Global cancer statistics /A. Jemal, F. Bray, M. M. Center //CA Cancer Journal for Clinicians. – 2011. – V. 61. – P. 69-90.
- 13 Görlach A. Control of Adenosine Transport by Hypoxia //Circulation Research. – 2005. – V. 97. – P. 1-3.
- 14 Hasko G. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity / G. Hasko, B. N. Cronstein //Trends Immunol. – 2004. – V. 25. – P. 33-39.
- 15 Increased Risk of Cancer in relation to Gout: A Review of Three Prospective Cohort Studies with 50,358 Subjects /W. Wang, D. Xu, B. Wang //Mediators of Inflammation. – 2015. – Article ID 680853, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/680853>.
- 16 Integrated transcriptomic and metabolomic analysis shows that disturbances in metabolism of tumor cells contribute to poor survival of RCC patients /P. Popławski, T. Tohge, J. Bogusławska et al. //Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. – 2017. – V. 1863. – P. 744-752.
- 17 Jain M. Metabolite Profiling Identifies a Key Role for Glycine in Rapid Cancer Cell Proliferation /M. Jain, R. Nilsson, S. Sharma et al. //Science. – 2012. – V. 336. – P. 1040-1044.
- 18 Katherine M. Aird, Rugang Zhang Nucleotide metabolism, oncogene-induced senescence and cancer //Cancer Letters. – 2015. – V. 356. – P. 204-210.
- 19 Kyoung M. Dynamic architecture of the purinosome involved in human de novo purine biosynthesis /M. Kyoung, S. J. Russell, C. L. Kohnhorst //Biochemistry. – 2015. – V. 54. – P. 870-880.
- 20 Lazarowski E. R. Vesicular and conductive mechanisms of nucleotide release //Purinergic Signal. – 2012. – V. 8. – P. 359-373.
- 21 Lee Y. The purine scaffold Hsp90 inhibitor PU-H71 sensitizes cancer cells to heavy ion radiation by inhibiting DNA repair by homologous recombination and non-homologous end joining / Y. Lee, H. K. Li, A. Masaoka //Radiotherapy and Oncology. – 2016. – V. 121. – P. 162-168.
- 22 Lohman A. W. Mechanisms of ATP release and signalling in the blood vessel wall /A. W. Lohman, M. Billaud, B. E. Isakson //Cardiovasc. Res. – 2012. – V. 95. – P. 269-280.
- 23 Mechanisms of ATP Release by Inflammatory Cells /M. Dosch, J. Gerber, F. Jebbawi et al. //Int. J. Mol. Sci. – 2018. – V. 19. – pii: E1222.
- 24 Mehrmohamadi M. Characterization of the usage of the serine metabolic network in human cancer /M. Mehrmohamadi, X. Liu, A. A. Shestov //Cell Rep. – 2014. – V. 9. – P. 1507-1519.
- 25 Metabolomic alterations in invasive ductal carcinoma of breast: A comprehensive metabolomic study using tissue and serum samples /T. H. More, R. S. Choudhury, J. Christie, K. Taunk //Oncotarget. – 2017. – V. 9. – P. 2678-2696.
- 26 Pedley A. M. A New View into the Regulation of Purine Metabolism: The Purinosome /A. M. Pedley, S. J. Benkovic //Trends Biochem. Sci. – 2017. – V. 42. – P. 141-154.
- 27 Praetorius H. A. ATP release from nonexcitable cells /H. A. Praetorius, J. Leipziger //Purinergic Signal. – 2009. – V. 5. – P. 4433-4464.
- 28 Purine Nucleotide Biosynthesis Enzyme Guanosine Monophosphate Reductase Is a

Suppressor of Melanoma Invasion /J. A. Wawrzy-
niak, A. B. Smiraglia, W. Bshara. – 2013. – V. 5. –
P. 493-507.

29 Role of adenosine signaling in the patho-
genesis of breast cancer /A. Bahreyni, S. S. Sa-
mani, F. Rahmani //J. Cell Physiol. – 2018. – V.
233. – P. 1836-1843.

30 Serum uric acid and risk of cancer mor-
tality in a large prospective male cohort /A. M.
Strasak, K. Rapp, W. Hilbe //Cancer Causes and
Control. – 2007. – V. 18. – P.1021-1029.

31 Tedeschi P. M. Contribution of serine,
folate and glycine metabolism to the ATP, NADPH
and purine requirements of cancer cells /P. M.
Tedeschi, E. K. Markert, M. Gounder //Cell Death.
Dis. – 2013. – V. 4: e877.

32 Whiteside T. L. Targeting adenosine in
cancer immunotherapy: a review of recent pro-
gress //Expert Rev. Anticancer Ther. – 2017. – V.
17 (6). – P. 527-535.

33 Wikoff W. R. Metabolomic markers of
altered nucleotide metabolism in early stage ade-

nocarcinoma /W. R. Wikoff, D. Grapov, J. F. Fahr-
mann //Cancer Prev. Res. – 2015. – V. 8. – P.
410-418.

34 Xuebao W. Design, synthesis and ability
of non-gold complexed substituted purine deriva-
tives to inhibit LPS-induced inflammatory response /
W. Xuebao, H. Chao, W. Kaiqi //European Journ. of
Medicinal Chemistry. – 2018. – V. 149. – P. 10-21.

35 Yegutkin G. G. Nucleotide- and nucleo-
side-converting ectoenzymes: important modula-
tors of purinergic signalling cascade //Biochim.
Biophys. Acta. – 2008. – V. 1783. – P. 673-694.

36 Zhao A. Revisiting and revising the pu-
rinosome /A. Zhao, M. Tsechansky, A. D. Elling-
ton //Mol. Biosyst. – 2014. – V. 10. – P. 369-374.

37 Zhao H. The purinosome, a multi-
protein complex involved in the de novo biosyn-
thesis of purines in humans /H. Zhao, J. B.
French, Ye. Fang //Chem. Commun. – 2013. – V.
18. – c3cc41437j.

Поступила 01.04.2019 г.

S. S. Zhumakayeva

*PURINE CATABOLISM INTERMEDIATES IN BREAST CANCER
NC JSC « Karaganda medical university»*

The incidence of breast cancer is second in the overall structure of cancer pathology among women and is characterized by an annual increasing of new detected cases. One of the promising areas is the study of the role of purine nucleotides and intermediates of their catabolism. Recently, began to discuss the relationship between purine metabolism and cancer progression. It has been suggested that the products of catabolism of purines may play an important role in the development and progression of oncopathology.

Key words: purines, breast cancer, adenine, guanine, xanthine, hypoxanthine

C. C. Жумакаева

*ИНТЕРМЕДИАТЫ КАТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НАО «Медицинский университет Караганды» (Караганда, Казахстан)*

Заболеемость раком молочной железы занимает второе место в общей структуре онкопатологии среди женщин и характеризуется ежегодным увеличением новых выявленных случаев. Одним из перспективных направлений является исследование роли пуриновых нуклеотидов и интермедиатов их катаболизма. В последнее время стали обсуждать взаимосвязь между метаболизмом пуринов и прогрессированием рака. Выдвигается предположение, что продукты катаболизма пуринов могут играть важную роль в развитии и прогрессировании онкопатологии.

Ключевые слова: пурины, рак молочной железы, аденин, гуанин, ксантин, гипоксантин