

Содержание апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) в митохондриях клеток опухоли у больных колоректальным раком

О. И. Кит¹, Е. М. Франциянц¹, С. А. Ильченко¹, В. А. Бандовкина¹, И. В. Нескубина^{1✉},
А. И. Шихлярова¹, Ю. А. Петрова¹, А. А. Верескунова², А. О. Адамян², Е. Н. Колесников¹,
Г. Г. Белошапкина¹, А. Ю. Аракелова¹, У. М. Газиев¹, С. В. Санамянц¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Исследовать уровень белка AIF в митохондриях клеток опухоли и визуально неизмененных тканей отделов толстой кишки у больных колоректальным раком.

Пациенты и методы. В исследование включены результаты, полученные у 132 больных раком толстой кишки со стадией T2-3N0M0, из которых 52 составили женщины и 80 мужчин. Митохондрии из клеток тканей кишки и опухоли человека выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге. В митохондриях методом ИФА определяли концентрацию белка AIF (пг/мг) с использованием тест-системы «Human AIF Elisa Kit» (Cloud-CloneCorp., China).

Результаты. Выявлено, что у мужчин, в митохондриях клеток опухоли прямой кишки, сигмовидной кишки и восходящего отдела ободочной кишки уровень AIF был выше, чем в митохондриях соответствующих тканей, не пораженных опухолью, в 2,4 раза, в 1,9 раз ($p < 0,05$) и в 3,1 раза соответственно. В митохондриях непораженной опухолью ткани кишки отмечали значимые различия в содержании AIF в зависимости от анатомического расположения: в сигмовидной кишке уровень данного фактора оказался в 1,9 ($p < 0,05$) и в 2,6 раза выше, чем в прямой и восходящем отделе ободочной кишки. При этом у женщин значимых различия в уровне AIF в митохондриях условно непораженных тканей не выявлено. В митохондриях клеток опухоли у женщин содержание AIF было выше, чем в условно интактных тканях: в опухоли прямой кишки в 2,1 раза, в опухоли сигмовидной кишки в 4,4 раза, в опухоли восходящего отдела ободочной кишки в 1,7 раза ($p < 0,05$). Установлены значимые различия в содержании AIF у мужчин и женщин и в митохондриях клеток опухолевых образцов: в опухоли прямой кишки и восходящего отдела ободочной кишки у женщин уровень AIF был значимо выше, чем у мужчин от в 1,3 раза ($p < 0,05$) и в 2,4 раза.

Заключение. У больных колоректальным раком в митохондриях опухолей возрастает содержание AIF, которое можно рассматривать как механизм стимулирования пролиферативной активности опухоли за счет своей NADH/NADPH оксидазной функции, способствующей выживанию злокачественных клеток.

Ключевые слова: митохондрии, колоректальный рак, мужчины, женщины, AIF, ткань опухоли, ткань кишки

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Петрова Ю. А., Верескунова А. А., Адамян А. О., Колесников Е. Н., Белошапкина Г. Г., Аракелова А. Ю., Газиев У. М., Санамянц С. В. Содержание апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) в митохондриях клеток опухоли у больных колоректальным раком. Южно-Российский онкологический журнал. 2025; 6(2): 14-21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>, <https://elibrary.ru/jqcyjhr>

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63
E-mail: neskubina.irina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, ResearcherID: AAG-8731-2019, Scopus Author ID: 6507509066

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Получено от всех пациентов подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях. Протокол № 1 этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации утвержден 30.01.2023 г.

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: Кит О. И. является членом редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал» с 2019 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Статья поступила в редакцию 11.11.2024; одобрена после рецензирования 18.04.2025; принята к публикации 12.05.2025

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Ильченко С. А., Бандовкина В. А., Нескубина И. В., Шихлярова А. И., Петрова Ю. А., Верескунова А. А., Адамян А. О., Колесников Е. Н., Белошапкина Г. Г., Аракелова А. Ю., Газиев У. М., Санамянц С. В., 2025

Apoptosis-Inducing Factor (AIF) content in tumor cell mitochondria from colorectal cancer patients

O. I. Kit¹, E. M. Frantsiyants¹, S. A. Ilchenko¹, V. A. Bandovkina¹, I. V. Neskubina^{1✉}, A. I. Shikhlyarova¹, Yu. A. Petrova¹, A. A. Vereskunova², A. O. Adamyan², E. N. Kolesnikov¹, G. G. Beloshapkina¹, A. Yu. Arakelova¹, U. M. Gaziev¹, S. V. Sanamyants¹

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. To investigate the level of protein AIF in the mitochondria of tumor cells and visually unchanged tissues of the colon in male and female patients with colorectal cancer.

Materials and methods. The study included results, obtained from 132 patients with stage T2-3N0M0 colon cancer, comprising 52 women and 80 men. Mitochondria were isolated from human colon and tumor tissue cells using differential centrifugation in a high-speed refrigerated centrifuge. The concentration of protein AIF (pg/mg protein) in mitochondria was determined using ELISA «Human AIF Elisa Kit» (Cloud-CloneCorp., China).

Results. It was established that in males, the AIF level in the mitochondria of rectal, sigmoid colon and ascending colon tumor cells was 2.4 times, 1.9 times ($p < 0.05$) and 3.1 times higher, respectively, than in the mitochondria of the corresponding tissues not affected by the tumor. In the mitochondria of the intestinal tissue not affected by the tumor, significant differences in the AIF content were observed, with levels varying depending on the anatomical location. In the sigmoid colon, the level of this factor was found to be 1.9 ($p < 0.05$) and 2.6 times higher than in the rectum and ascending colon, respectively. Concurrently, no notable discrepancies in the AIF concentration within the mitochondria of conditionally unimpaired tissues were observed in the female subjects. The AIF content was found to be higher in the mitochondria of tumor cells in women than in conditionally intact tissues. Specifically, it was observed to be 2.1 times higher in rectal tumors, 4.4 times higher in sigmoid colon tumors and 1.7 times ($p < 0.05$) higher in ascending colon tumors. Significant discrepancies in the AIF content between men and women, as well as between the mitochondria of tumor sample cells, were identified. In the rectal and ascending colon tumor, the AIF level in women was found to be markedly elevated in comparison to men, exhibiting a ratio of 1.3 ($p < 0.05$) and 2.4, respectively.

Conclusion. In patients with colorectal cancer, the content of AIF in tumor mitochondria is observed to increase. This can be considered to represent stimulation mechanism of tumor proliferative activity due to its NADH/NADPH oxidase function, which promotes the survival of malignant cells.

Keywords: mitochondria, colorectal cancer, males, females, AIF, tumor tissue, intestinal tissue

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Ilchenko S. A., Bandovkina V. A., Neskubina I. V., Shikhlyarova A. I., Petrova Yu. A., Vereskunova A. A., Adamyan A. O., Kolesnikov E. N., Beloshapkina G. G., Arakelova A. Yu., Gaziev U. M., Sanamyants S. V. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) content in tumor cell mitochondria from colorectal cancer patients. South Russian Journal of Cancer. 2025; 6(2): 14-21. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2025-6-2-2>, <https://elibrary.ru/jqcjhr>

For correspondence: Irina V. Neskubina – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher at the Laboratory for the Study of the Pathogenesis of Malignant Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

ResearcherID: AAG-8731-2019

Scopus Author ID: 6507509066

Compliance with ethical standards: the study was carried out in compliance with the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013. Signed informed consent was received from all patients for the removal and transfer of biological material for scientific research, government assignments for socially and socially useful purposes. Protocol No. 1 of the Ethics Committee of the National Medical Research Center for Oncology was approved on 01/30/2023

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: Kit O. I. has been the member of the editorial board of the South Russian Journal of Cancer since 2019, however he has no relation to the decision made upon publishing this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflict of interest

The article was submitted 11.11.2024; approved after reviewing 18.04.2025; accepted for publication 12.05.2025

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) – это злокачественная опухоль из железистых эпителиальных клеток толстой кишки; является третьим наиболее часто диагностируемым раком и занимает второе место по уровню смертности в мире [1–4]. КРР – генетически гетерогенное заболевание, которое включает в себя различные молекулярные пути образования и метастазирования опухолей [5].

Митохондрии жизненно важны для производства энергии, клеточной сигнализации и метаболического гомеостаза. Вместе с тем, митохондрии влияют на такие процессы, как клеточная дифференцировка и пролиферация. В злокачественных клетках митохондриальные функции претерпевают трансформацию, что способствует быстрой пролиферации, выживаемости и устойчивости к гибели неоплазмы [6]. При развитии КРР выявлена митохондриальная дисфункция и мутации в гене супрессора опухолей *TP53*, что приводит к нарушению регуляции клеточного цикла, митохондриального дыхания, клеточного метаболизма и дисбалансу между выживаемостью и гибелью клеток [7, 8]. Злокачественные клетки обладают метаболической гибкостью, используя и регулируя цикл трикарбоновых кислот не только для выживания и пролиферации, но и для уклонения от иммунного «надзора» и подавления цитотоксической функции иммунных клеток [6].

Клеточный белок AIF первоначально был идентифицирован как растворимый фрагмент 57 кДа, который во время апоптоза высвобождается из митохондрий и транслоцируется в ядро независимым от каспазы образом, вызывая каспазо-независимую конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК [9].

В настоящее время признано, что в физиологических условиях AIF играет жизненно важную роль в митохондриальной биоэнергетике, поскольку поддерживает нормальное окислительное фосфорилирование клетки, оказывая влияние на множественные катаболические и анаболические пути, а также на эпигенетические процессы, которые зависят от митохондриальных метаболитов [9]. Было установлено, что оксидоредуктазная активность AIF придает злокачественным клеткам устойчивость к окислительному стрессу и поддерживает их трансформационный статус [10, 11]. Несомненно, имеющиеся данные о роли AIF в митохондриальном метаболизме при развитии злокачественного

процесса, как в эксперименте, так и в клинике указывают на важную роль данного фактора [12]. Однако, на сегодняшний день недостаточно данных о функциональных особенностях AIF при онкологических заболеваниях человека, в частности в митохондриях клеток тканей при колоректальном раке.

Цель исследования: исследовать уровень белка AIF в митохондриях клеток опухоли и визуально измененных тканей отделов толстой кишки у больных колоректальным раком.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены результаты, полученные от 132 больных раком толстой кишки T2-3N0M0, из них 52 женщины и 80 мужчин. Средний возраст составил 66 (58–73) лет, 68 (51,5 %) человек находились в возрасте старше 65 лет, 64 (48,5) человека в возрасте до 65 лет. Раком сигмовидной кишки страдали 46 (34,8 %) больных из них 19 женщин, раком прямой кишки – 44 (33,7 %) больных, из них 18 женщин и раком восходящего отдела ободочной кишки – 42 (31,5 %) больной, из них 15 женщин. Степень дифференцировки опухоли у всех больных соответствовала G2. Никто из больных до операции не получал неоадьювантного лечения. Хороший статус показателей (ECOG 0 или 1) имелся у 98,5 % больных. Все больные были прооперированы. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Получено от всех пациентов подписанное информированное согласие на взятие и передачу биологического материала для проведения научных исследований, государственных заданий в общественно и социально-полезных целях. Протокол № 1 этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации утвержден 30.01.2023 г.

Во время операции – после лапаротомии, выполняли мобилизацию пораженного опухолью участка толстой кишки с перевязкой и пересечением питающих кровеносных сосудов, далее производили лимфодиссекцию и выполняли резекцию пораженного органа (в объеме правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, резекция прямой кишки) с удалением злокачественной опухоли у больного. Часть

опухолевого материала и фрагмент ткани кишки по линии резекции сразу помещали в холодную стерильную среду выделения, содержащую 0,22 М маннитола, 0,3 М сахарозы, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4. Дальнейший ход операции завершался восстановительным этапом с наложением межкишечного анастомоза, дренированием брюшной полости и ушиванием лапаротомной раны.

Митохондрии из клеток тканей опухоли и кишки выделяли с применением дифференциального центрифугирования на высокоскоростной рефрижераторной центрифуге Avanti J-E, BECMAN COULTER, USA по методу Егоровой М. В., и Афанасьева С. А. 2011; Гуреев А. П., Кокина А. В., 2015 [13, 14]. Для разрушения межклеточных связей, клеточной стенки и плазматических мембран применяли механическую обработку тканей с измельчением ножницами и гомогенизацией в стеклянном гомогенизаторе с тefлоновым пестиком (гомогенизатор Поттера-Эльвегейма). На каждый грамм ткани добавляли по 10 мл стерильной среды выделения (0,22 М маннитол, 0,3 М сахароза, 1 мМ ЭДТА, 2 мМ TRIS-HCL, 10 мМ HEPES, pH 7,4). Ткани гомогенизировали и центрифугировали первый раз 10 мин. при скорости 1000 g, температура 0–2 °С, второе и третье центрифугирование осуществляли при 20000 g, 20 мин., температура 0–2 °С. Между центрифугированием проводили процедуру ресуспендирования осадка митохондрий в среде выделения. Митохондрии дополнительно очищали от лизосом, пероксисом, меланосом и т. п., центрифугируя в 23 % градиенте Перколлa. Суспензию субклеточных структур наслаивали на градиент Перколлa, центрифугировали 15 мин. при 21000 g, после этого наблюдали разделение на 3 фазы, оставляли нижний слой митохондрий и ресуспендировали средой выделения. Следующую «промывку» митохондрий осуществляли путем центрифугирования в течение 10 мин. при 15000 g, температура 0–2 °С. Полученные митохондриальные образцы до анализа хранили при –80 °С. Перед проведением анализа образцы разводили до концентрации белка 6 г/л [13]. Методом ИФА определяли концентрации: AIF (пг/мг белка) (Cloud-Clone Corp., China), белка – биуретовым методом (Ольвекс Диагностикум, Россия).

Статистический анализ

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Распределение нормальности оценивали с помощью

критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). Сравнение количественных данных в группах (независимые выборки) проводили с использованием критерия Стьюдента и Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ было сохранено в качестве предела статистической значимости. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявили статистически значимые различия в уровне фактора AIF как в опухолевой ткани, так и в интактной, в зависимости от пола. Так, у женщин в митохондриях клеток ткани прямой кишки и восходящего отдела ободочной кишки концентрация AIF превышала значения в аналогичных образцах у мужчин в 1,6 раза ($p < 0,05$) и в 2,4 раза соответственно (табл. 1). Только в митохондриях клеток ткани сигмовидной кишки у мужчин содержание AIF было выше, чем у женщин в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ содержания AIF в митохондриях клеток опухоли показал статистически значимо более высокий уровень исследуемого фактора по сравнению со значениями в митохондриях соответствующей ткани. Так, у мужчин в митохондриальных образцах опухоли прямой кишки, сигмовидной кишки и восходящего отдела ободочной кишки уровень AIF был статистически значимо выше, чем в митохондриях соответствующих тканей, не пораженных опухолью в 2,4 раза, в 1,9 раз ($p < 0,05$) и в 3,1 раза соответственно (табл. 1). Самый высокий показатель AIF у мужчин выявлен в митохондриях опухоли сигмовидной кишки – превышал соответствующий уровень в митохондриях опухоли прямой и ободочной кишки в среднем в 1,6 раза. При этом в митохондриях не пораженной опухолью ткани также отмечали значимые различия в содержании AIF в зависимости от анатомического расположения: в сигмовидной кишке уровень данного фактора оказался в 1,9 ($p < 0,05$) и в 2,6 раза выше, чем в прямой и восходящем отделе ободочной кишки.

У женщин, больных КРР, не выявлены значимые различия в уровне AIF в митохондриях условно непораженных тканей, при этом в митохондриях клеток опухоли содержание данного фактора было статистически значимо выше, чем в условно интактных тканях: в опухоли прямой кишки в 2,1 раза, в опухоли

сигмовидной кишки в 4,4 раза, в опухоли восходящего отдела ободочной кишки в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Были выявлены статистически значимые различия в содержании AIF у мужчин и женщин и в митохондриях клеток опухолевых образцов: в опухоли прямой кишки и восходящего отдела ободочной кишки у женщин уровень AIF был значимо выше, чем у мужчин, в 1,3 ($p < 0,05$) и в 2,4 раза. В митохондриях клеток опухоли сигмовидной кишки значимые половые отличия не обнаружены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Имеются научные исследования ряда активных веществ, стимулирующих гибель злокачественных клеток, как в клеточных линиях, так и в опухолях у пациентов путем воздействия на факторы апоптоза, в том числе и на AIF [2, 3, 15]. Эти исследования актуальны и перспективны, поскольку ограничение неконтролируемого роста злокачественных клеток и индуцирование в них апоптоза было бы перспективным направлением в борьбе со злокачественными опухолями. Однако существует проблема снижения ожидаемого процента положительного эффекта различных таргетных противоопухолевых препаратов, которая может быть объяснена полифункциональностью выбранных мишеней. Так, в до-

полнение к участию в сигнальном пути апоптоза клеток, AIF играет ключевую роль в поддержании митохондриального гомеостаза, является важным фактором поддержания функциональной целостности митохондриальной дыхательной цепи, участвует в регуляции окислительно-восстановительного состояния клеток, регулируя активность NADPH-гидроксидазы для влияния на уровни активных форм кислорода (АФК) [9, 16].

В нашем исследовании было выявлено, казалось бы, парадоксальное (учитывая его проапоптотические свойства) повышение уровня AIF во всех образцах митохондрий опухоли КРР по сравнению с условно интактной кишкой как у мужчин, так и у женщин. Существует еще ряд работ, в которых также описывается повышенное содержание AIF при раке яичников, предстательной железы, гемобластозах [17–19].

Объяснить выявленный парадокс сверхэкспрессии AIF в митохондриальных образцах опухоли при КРР можно полифункциональностью данного фактора, так как AIF позволяет митохондриям осуществлять регулирование выживаемости клеток за счет баланса между проапоптотическими и энергетическими путями [16]. Злокачественные клетки перепрограммируют свой метаболизм для поддержки повышенных биосинтетических и энергетических

Таблица 1. Содержание AIF в митохондриях клеток ткани толстой кишки мужчин и женщин (пг/мг белка)

Образцы	Мужчины	Женщины
Ткань прямой кишки		
Интактная	237,7 ± 14,1	381,4 ± 30,9 $p^2 = 0,0000$
Опухоль	559,3 ± 36,9 $p^1 = 0,0000$	817,7 ± 49,9 $p^1 = 0,0000$ $p^2 = 0,0001$
Ткань сигмовидной кишки		
Интактная	451,5 ± 20,8	247,8 ± 16,6 $p^2 = 0,0000$
Опухоль	859,3 ± 57,9 $p^1 = 0,0000$	1087,1 ± 69,9 $p^1 = 0,0000$
Ткань восходящего отдела ободочной кишки		
Интактная	176,8 ± 8,9	426,4 ± 39,1 $p^2 = 0,0000$
Опухоль	541,4 ± 30,2 $p^1 = 0,0000$	716,4 ± 85,3 $p^1 = 0,0044$ $p^2 = 0,0247$

Примечание: статистически значимые различия по отношению к: p^1 – показателю в соответствующей ткани по линии резекции; p^2 – показателю у мужчин

потребностей, необходимых для их роста и подвижности, а AIF сверхэкспрессируется для поддержания клеточной энергии и метаболизма гомеостаза.

Для того, чтобы AIF выполнил апоптотическую функцию, он должен быть расщеплен на растворимый апоптотический белок с массой 57 кДа в митохондриях и транслоцироваться через митохондриальную мембрану к ядру. Высвобождение факторов апоптоза в митохондриях обусловлено потерей митохондриальной функции, что тесно связано с увеличением проницаемости митохондриальных мембран и деполяризацией мембранного потенциала [20]. При этом высвобождение AIF из митохондрий в направлении ядра для инициации апоптоза регулируется многими факторами [21, 22]. В частности, исследования на примере рака молочной железы показали, что P21-активированная киназа 5 (PAK5), которая является онкогенным белком и сверхэкспрессируется при множественных видах рака и способствует прогрессированию опухоли [23, 24], может предотвращать высвобождение AIF из митохондрий за счет снижения проницаемости митохондриальных мембран и увеличения мембранного потенциала и ингибировать апоптоз

путем фосфорилирования AIF. Этот факт свидетельствует о том, что в злокачественных клетках смещается баланс функциональных активностей AIF с проапоптотических к преобладанию энергетических, в результате чего AIF локализуется на внутренней мембране митохондрий и выполняет функцию оксидоредуктазы [25]. Было показано, что истощение AIF в опухолевых клетках приводит к метаболическому перепрограммированию, ингибированию пролиферации клеток и роста опухоли, элиминации раковых стволовых клеток, изменению воспаления в опухолевом микроокружении и индукции дифференцировки злокачественных клеток в нормальные клетки [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных колоректальным раком в митохондриях опухолей возрастает содержание AIF, которое можно рассматривать как механизм стимулирования пролиферативной активности опухоли за счет своей NADH/NADPH оксидазной функции, способствующей выживанию злокачественных клеток.

Список источников

1. Jiang C, Zhou Q, Yi K, Yuan Y, Xie X. Colorectal cancer initiation: Understanding early-stage disease for intervention. *Cancer Lett.* 2024 May 1;589:216831. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216831>
2. Seo HW, No H, Cheon HJ, Kim JK. Sappanchalcone, a flavonoid isolated from *Caesalpinia sappan* L., induces caspase-dependent and AIF-dependent apoptosis in human colon cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2020 Aug 25;327:109185. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109185>
3. Hba S, Ghaddar S, Wahnou H, Pinon A, El Kebbab R, Pouget C, et al. Natural Chalcones and Derivatives in Colon Cancer: Pre-Clinical Challenges and the Promise of Chalcone-Based Nanoparticles. *Pharmaceutics.* 2023 Dec 1;15(12):2718. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122718>
4. Jiang C, Zhou Q, Yi K, Yuan Y, Xie X. Colorectal cancer initiation: Understanding early-stage disease for intervention. *Cancer Lett.* 2024 May 1;589:216831. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216831>
5. Abedizadeh R, Majidi F, Khorasani HR, Abedi H, Sabour D. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments. *Cancer Metastasis Rev.* 2024 Jun;43(2):729–753. <https://doi.org/10.1007/s10555-023-10158-3>
6. Zhang Y, Yan H, Wei Y, Wei X. Decoding mitochondria's role in immunity and cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2024 Jul;1879(4):189107. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2024.189107>
7. Prasad N, Sharma JR, Yadav UCS. Induction of growth cessation by acacetin via β -catenin pathway and apoptosis by apoptosis inducing factor activation in colorectal carcinoma cells. *Mol Biol Rep.* 2020 Feb;47(2):987–1001. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05191-x>
8. Lin C, Chen X, Qiu H, Li B, Guo M. The Activation of the Tumor Suppressor Protein p53 by Acriflavine Leads to Mitochondrial Dysfunction and Improves the Radiosensitivity of Colon Cancer Cells. *J Immunol Res.* 2022;2022:1328542. <https://doi.org/10.1155/2022/1328542>
9. Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-Inducing Factor (AIF) in Physiology and Disease: The Tale of a Repented Natural Born Killer. *EBioMedicine.* 2018 Apr;30:29–37. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.016>

10. Shen SM, Guo M, Xiong Z, Yu Y, Zhao XY, Zhang FF, et al. AIF inhibits tumor metastasis by protecting PTEN from oxidation. *EMBO Rep.* 2015 Nov;16(11):1563–1580. <https://doi.org/10.15252/embr.201540536>
11. Sevrioukova IF. Apoptosis-inducing factor: structure, function, and redox regulation. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Jun 15;14(12):2545–2579. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3445>
12. Kit OI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Cheryarina ND, Shikhlyarova AI, Przhedetskiy YV, et al. Influence of standard and stimulated growth of B16/F10 melanoma on AIF levels in mitochondria in cells of the heart and other somatic organs in female mice. *Cardiometry.* 2021;(18):113–120. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2021.18.113120>
13. Егорова М. В., Афанасьев С. А. Выделение митохондрий из клеток и тканей животных и человека: Современные методические приемы. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;26(1-1):22–28. EDN: NHHOZX
14. Гуреев А. П., Кокина А. В., Сыромятникова М. Ю., Попов В. Н. Оптимизация методов выделения митохондрий из разных тканей мышцы. *Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация.* 2015;4:61–65. EDN: VWNFBH
15. Lkhagvasuren K, Kim JK. Ziyuglycoside II induces caspases-dependent and caspases-independent apoptosis in human colon cancer cells. *Toxicol In Vitro.* 2019 Sep;59:255–262. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.04.028>
16. Zong L, Liang Z. Apoptosis-inducing factor: a mitochondrial protein associated with metabolic diseases—a narrative review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2023 Jun 30;13(3):609–622. <https://doi.org/10.21037/cdt-23-123>
17. Lewis EM, Wilkinson AS, Jackson JS, Mehra R, Varambally S, Chinnaiyan AM, et al. The enzymatic activity of apoptosis-inducing factor supports energy metabolism benefiting the growth and invasiveness of advanced prostate cancer cells. *J Biol Chem.* 2012 Dec 21;287(52):43862–43875. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.407650>
18. Ademoni-Elisha L, Nakdimon I, Shteinfefer A, Prezma T, Arif T, Arbel N, et al. Novel Biomarker Proteins in Chronic Lymphocytic Leukemia: Impact on Diagnosis, Prognosis and Treatment. *PLoS One.* 2016;11(4):e0148500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148500>
19. Shoshan-Barmatz V, Arif T, Shteinfefer-Kuzmine A. Apoptotic proteins with non-apoptotic activity: expression and function in cancer. *Apoptosis.* 2023 Jun;28(5-6):730–753. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01835-3>
20. Xing Y, Li Y, Hu B, Han F, Zhao X, Zhang H, et al. PAK5-mediated AIF phosphorylation inhibits its nuclear translocation and promotes breast cancer tumorigenesis. *Int J Biol Sci.* 2021;17(5):1315–1327. <https://doi.org/10.7150/ijbs.58102>
21. Kadam A, Mehta D, Jubin T, Mansuri MS, Begum R. Apoptosis inducing factor: Cellular protective function in Dictyostelium discoideum. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2020 Jun 1;1861(5–6):148158. <https://doi.org/10.1016/j.bbabbio.2020.148158>
22. Lin SC, Chu PY, Liao WT, Wu MY, Tsui KH, Lin LT, et al. Glycyrrhizic acid induces human MDA-MB-231 breast cancer cell death and autophagy via the ROS-mitochondrial pathway. *Oncol Rep.* 2018 Feb;39(2):703–710. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6123>
23. Aburatani T, Inokuchi M, Takagi Y, Ishikawa T, Okuno K, Gokita K, et al. High expression of P21-activated kinase 5 protein is associated with poor survival in gastric cancer. *Oncol Lett.* 2017 Jul;14(1):404–410. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6115>
24. Li YK, Zou J, Ye DM, Zeng Y, Chen CY, Luo GF, et al. Human p21-activated kinase 5 (PAK5) expression and potential mechanisms in relevant cancers: Basic and clinical perspectives for molecular cancer therapeutics. *Life Sci.* 2020 Jan 15;241:117113. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117113>
25. Xing Y, Li Y, Hu B, Han F, Zhao X, Zhang H, et al. PAK5-mediated AIF phosphorylation inhibits its nuclear translocation and promotes breast cancer tumorigenesis. *Int J Biol Sci.* 2021;17(5):1315–1327. <https://doi.org/10.7150/ijbs.58102>
26. Shoshan-Barmatz V, Arif T, Shteinfefer-Kuzmine A. Apoptotic proteins with non-apoptotic activity: expression and function in cancer. *Apoptosis.* 2023 Jun;28(5–6):730–753. <https://doi.org/10.1007/s10495-023-01835-3>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Ильченко Сергей Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, заместитель генерального директора по образовательной деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0796-3307>, SPIN: 2396-8795, AuthorID: 705986

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-8271>, SPIN: 8806-2641, AuthorID: 696989, ResearcherID: AAG-8708-2019, Scopus Author ID: 57194276288

Нескубина Ирина Валерьевна ✉ – д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, ResearcherID: AAG-8731-2019, Scopus Author ID: 6507509066

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, ResearcherID: Y-6275-2018, Scopus Author ID: 6507723229

Петрова Юлия Александровна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>, SPIN: 2168-8737, AuthorID: 558241, ResearcherID: AAE-4168-2022, Scopus Author ID: 37026863400

Верескунова Александра Алексеевна – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-3781>

Адамян Алла Оганесовна – студент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5101-7509>

Колесников Евгений Николаевич – д.м.н., заведующий отделением абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8436-7250>, SPIN: 8434-6494, AuthorID: 347457

Белошапкина Галина Григорьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0940-3575>

Аракелова Алина Юрьевна – аспирант отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2739-1307>, SPIN: 2942-3694, AuthorID: 1259008

Газиев Умар Мухмадович – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6501-1147>, SPIN: 3483-9294, AuthorID: 960917

Санамянц Сергей Владимирович – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-6229>

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное руководство;
Франциянц Е. М. – научное руководство, написание текста, анализ и интерпретация данных;
Ильченко С. А. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
Бандовкина В. А. – написание текста, анализ и интерпретация данных;
Нескубина И. В. – итоговые выводы;
Шихлярова А. И. – научное редактирование;
Петрова Ю. А. – техническое редактирование;
Верескунова А. А. – оформление библиографии;
Адамян А. О. – техническое редактирование;
Колесников Е. Н. – проверка критически важного интеллектуального содержания;
Белошапкина Г. Г. – оформление библиографии;
Аракелова А. Ю. – доработка текста;
Газиев У. М. – доработка текста;
Санамянц С. В. – проверка критически важного интеллектуального содержания.