

Для цитирования: *Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Садыкова А.А., Новицкий В.В.* Карбонилирование белков как возможный способ модуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 78–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-78-83.

For citation: *Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Sadykova A.A., Novitsky V.V.* Protein carbonylation as a possible way to modulate breast cancer cell proliferation. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 78–83. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-78-83.

## КАРБОНИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ КАК ВОЗМОЖНЫЙ СПОСОБ МОДУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК АДЕНОКАРЦИНОМЫ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая, А.А. Садыкова, В.В. Новицкий**

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Томск, Россия  
Россия, г. Томск, 634050, ул. Московский тракт, 2. E-mail: shaxristova@yandex.ru

### Аннотация

**Введение.** Нерешенная проблема растущей онкологической заболеваемости и смертности в мире ставит задачу разработки новых методических подходов в понимании молекулярных механизмов опухолевого роста, ассоциированного с дисбалансом редокс-регуляции внутриклеточных систем. **Цель исследования** – установить роль карбонилирования редокс-белков в регуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы при модуляции редокс-статуса. **Материал и методы.** В интактных клетках аденокарциномы молочной железы и культивируемых при модуляции редокс-статуса с использованием 5 мМ N-этилмалеимида (блокатор SH-групп белков и пептидов) и 5 мМ 1,4-дителиозитрита (протектор тиоловых групп) определяли содержание тиоредоксина и его карбонилированной формы методом вестерн-блоттинга; активность тиоредоксинредуктазы и концентрацию карбонильных производных белков определяли спектрофотометрическим методом; распределение клеток по фазам клеточного цикла оценивали методом проточной цитофлуориметрии. **Результаты.** При действии N-этилмалеимида остановка пролиферации опухолевых клеток в S фазе была связана с окислительной модификацией белков, в том числе карбонилированием тиоредоксина. Остановка клеточного цикла в G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> фазах при культивировании клеток линии MCF-7 в присутствии 1,4-дителиозитрита сопровождалась увеличением содержания восстановленных форм тиоредоксина и глутатиона. **Заключение.** Редокс-зависимая модуляция пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы осуществляется при участии системы тиоредоксина и окислительной модификации белков. Исследования в области редокс-регуляции представляются перспективными для поиска новых молекулярных мишеней опухолевой трансформации клеток молочной железы.

**Ключевые слова:** окислительная модификация белков, карбонилированный тиоредоксин, аденокарцинома молочной железы, пролиферация, окислительный стресс, редокс-регуляция, внутриклеточные процессы.

## PROTEIN CARBOXYLATION AS A POSSIBLE WAY TO MODULATE BREAST CANCER CELL PROLIFERATION

**E.V. Shakhristova, E.A. Stepovaya, A.A. Sadykova, V.V. Novitsky**

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia  
2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: shaxristova@yandex.ru

### Abstract

**Introduction.** High rates of cancer incidence and mortality worldwide dictate the necessity of developing new methodological approaches in understanding the molecular mechanisms of cancer progression associated with intracellular redox regulation imbalance. **The objective of the study** was to evaluate the role of protein

carbonylation in regulating breast cancer cell proliferation under redox status modulation. **Materials and Methods.** In the intact breast cancer cells and in the cells cultured under redox status modulation using 5mM N-ethylmaleimide (an – SH group blocker) and 5 Mm 1,4-dithioerythritol (a thiol group protector), the concentration of thioredoxin and its carbonylated form was measured using Western blot analysis. The activity of thioredoxin reductase and the level of protein carbonyl derivatives were determined using spectrophotometry. Cell cycle phase distribution was evaluated by flow cytometry. **Results and Discussion.** Under the effect of N-ethylmaleimide, cell cycle arrest in the S-phase was confirmed by oxidative modification of proteins, including thioredoxin carbonylation. When culturing MCF-7 cells in the presence of 1,4-dithioerythritol, cell cycle arrest in the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phases was associated with a rise in the concentrations of reduced thioredoxin and glutathione forms. **Conclusion.** The thioredoxin system and oxidative modification of proteins are involved in redox-dependent modulation of breast cancer cell proliferation. Studies in the area of redox proteomics offer great potential to seek molecular targets of malignant transformation of breast cells.

**Key words:** oxidative modification of proteins, carbonylated thioredoxin, breast denocarcinoma, proliferation, oxidative stress, redox regulation, intracellular processes.

### Введение

В большинстве стран мира, в том числе и в России, проблема онкологической заболеваемости и смертности остается нерешенной. По данным Росстата, в последние годы выросло количество случаев впервые выявленных злокачественных новообразований, при этом в женской популяции лидирует рак молочной железы [1]. В этой ситуации осознается все большая необходимость исследования механизмов опухолевой прогрессии, связанной с развитием окислительного стресса (ОС), сопровождающегося изменением редокс-статуса клеток [2–5].

Редокс-регуляцию внутриклеточных процессов осуществляют системы глутатиона, тиоредоксина, глутаредоксина, функционирование которых приводит к снижению уровня активных форм кислорода (АФК), изменению активности факторов транскрипции и экспрессии ряда генов в ответ на модуляцию редокс-статуса клеток [6–10]. Необходимость ограничения продукции АФК в опухолевых клетках обусловлена их высокой реакционной способностью, приводящей к повреждению макромолекул, в частности белков, участвующих в регуляции пролиферации и запрограммированной клеточной гибели. В поддержании редокс-статуса клеток преимущественная роль принадлежит глутатиону, поскольку этот пептид не только непосредственно участвует в обрыве цепных реакций свободно-радикального окисления, являясь коферментом ряда ферментов антиоксидантной защиты, более того, он необходим для функционирования глутаредоксина, составляя с этим редокс-белком единую систему [11, 12]. Глутатион способствует восстановлению окисленной формы тиоредоксина – низкомолекулярного редокс-протеина, выступающего кофактором ферментов, осуществляющих синтез дезоксирибонуклеотидов, репарацию ДНК, и способного сохранять дитиол/дисульфидную структуру белков – ключевых участников пролиферации клеток в условиях редокс-модуляции функционирования внутриклеточных систем [10–12].

Разработка новых методических подходов в понимании молекулярных и клеточных механизмов

опухолевого роста, ассоциированного с дисбалансом в редокс-регуляции внутриклеточных систем, является актуальной задачей трансляционной медицины.

**Цель исследования** – установить роль карбонилирования редокс-белков в регуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы при модуляции редокс-статуса с использованием блокатора и протектора SH-групп белков и пептидов N-этилмалеимида и 1,4-дитиоэритритола.

### Материал и методы

В исследовании была использована культура клеток линии MCF-7 (эпителиоподобная аденокарцинома молочной железы человека), полученная из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии Российской академии наук (г. Санкт-Петербург). Опухолевые клетки линии MCF-7 культивировали адгезионным методом в полной питательной среде, содержащей 90 % ЕМЕМ («ПанЭко», Россия), 10 % эмбриональной телячьей сыворотки («Invitrogen», США), 1 % заменимых аминокислот («ПанЭко», Россия), 10 мкг/мл бычьего инсулина («ПанЭко», Россия), 0,3 мг/мл L-глутамин («ПанЭко», Россия) и 100 мкг/мл гентамицина («ICN», США). Жизнеспособность клеток оценивали микроскопическим методом с трипановым синим («Serva», США). Редокс-статус клеток аденокарциномы молочной железы модулировали с помощью N-этилмалеимида (NEM) («Sigma Aldrich», США), необратимо связывающего SH-группы белков и пептидов, в конечной концентрации 5 мМ [13] и 1,4-дитиоэритритола (DTE) («Sigma Aldrich», США), протектора тиоловых групп протеинов и пептидов, в конечной концентрации 5 мМ [14].

Методом вестерн-блоттинга по протоколу фирмы-производителя с использованием моноклональных антител определяли внутриклеточное содержание тиоредоксина («Thermo Scientific», США) и его карбонилированной формы [15] с использованием 2,4-динитрофенилгидразина и антител, связывающихся с 2,4-динитрофенолом («Sigma-Aldrich», США). Расчет содержания ис-

следуемых форм белка проводили относительно концентрации референсного протеина β-актина. Активность тиоредоксинредуктазы (КФ 1.8.1.9) определяли спектрофотометрическим методом, основанным на способности фермента катализировать НАДФН-зависимое восстановление дисульфидных связей субстратов, реагирующих с 5,5-дителиобис-2-нитробензойной кислотой, образуя тио-2-нитробензойную кислоту, раствор которой имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм [16]. Содержание белка в клетках определяли по взаимодействию красителя Ку-масси голубого G-250 с остатками аргинина и лизина белковых молекул [17]. Интенсивность необратимой окислительной модификации протеинов в клетках линии MCF-7 определяли по содержанию карбонильных производных белков методом, основанным на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, которые регистрировали спектрофотометрически при длинах волн 274 и 363 нм [18].

Оценку распределения клеток линии MCF-7 по фазам клеточного цикла (G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>/M и S) проводили методом проточной цитофлуориметрии на лазерном цитометре «FaCSCanto II» («Becton Dickinson», США) по протоколу Cycle Test Plus («Becton Dickinson», США).

Статистическую обработку проводили при помощи программы SPSS 11.0. Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась критерием Шапиро–Вилка. В связи с отсутствием согласия данных с нормальным распределением на уровне значимости p<0,01 и p<0,05 вычисляли средневывборочные характеристики: медиана (Me), первый и третий квартили (Q<sub>1</sub>–Q<sub>3</sub>). Достоверность различий независимых выборок оценивали с помощью непараметрических критериев Краскала – Уолиса и Манна – Уитни для малых групп.

### Результаты и обсуждение

При развитии окислительного стресса на фоне дисбаланса в системе антиоксиданты/прооксиданты происходит интенсификация продукции АФК и изменения редокс-статуса клеток [19, 20]. В ранних исследованиях [21] нами было выявлено, что NEM в клетках линии MCF-7 вызывает развитие ОС, сопровождающееся увеличением внутриклеточной продукции АФК и снижением концентрации восстановленного глутатиона (GSH), в то время как внесение DTE в культуральную среду опухолевых клеток способствовало снижению интенсивности свободно-радикальных процессов на фоне возрастания концентрации GSH и величины отношения восстановленной формы глутатиона к окисленной.

По результатам проведенного нами исследования было установлено, что при использовании редокс-модуляторов NEM и DTE происходила остановка пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7 в S и G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> фазах соответственно (рисунок).

Известно, что изменение редокс-статуса оказывает непосредственное воздействие на пролиферацию опухолевых клеток. Переключение фаз клеточного цикла контролируется белками – циклинами и циклинзависимыми протеинкиназами, – функционирование которых зависит от структуры и конфигурации протеинов в условиях модуляции редокс-статуса. При развитии ОС атаке АФК подвергаются внутриклеточные биомолекулы и в первую очередь – белки. Свободные радикалы взаимодействуют с функциональными группами аминокислот в составе белков, преимущественно с остатками триптофана, тирозина, гистидина и цистеина [3, 22], что приводит к образованию аминокислотных радикалов, которые могут вступать в дальнейшие взаимодействия с соседними аминокислотными остатками полипептидной цепи. Аминокислотные радикалы, а также продукты окисления липидов способствуют образованию карбонильных групп протеинов, в результате

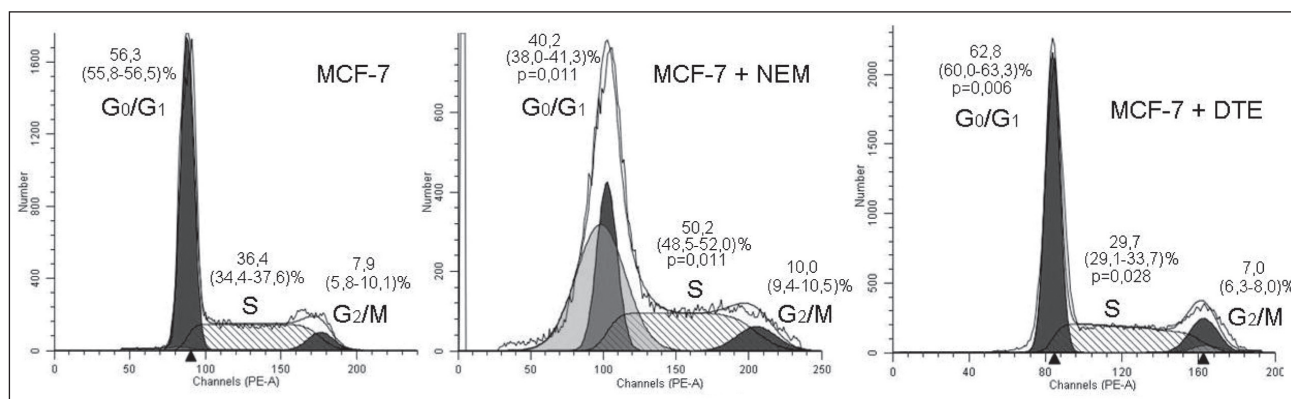


Рис. 1. Распределение клеток аденокарциномы молочной железы по фазам клеточного цикла при действии блокатора SH-групп белков N-этилмалеймида (NEM) и протектора SH-групп белков 1,4-дителиобисэритрита (DTE). Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с интактными клетками MCF-7

Таблица

**Окислительная модификация белков и показатели системы тиоредоксина в опухолевых клетках линии MCF-7 при действии NEM и DTE, Me (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)**

Показатели		Группы		
		Интактные MCF-7 (n=6)	MCF-7 + NEM (n=6)	MCF-7 + DTE (n=6)
Карбонильные производные белков, условные единицы/мг белка	λ=274 нм	4,52 (3,26–7,34)	20,21 (13,76–20,61) p=0,009	2,48 (1,98–2,53) p=0,028
	λ=363 нм	5,48 (5,01–6,28)	26,91 (26,22–28,36) p=0,009	3,23 (2,71–3,37) p=0,009
Тиоредоксин, условные единицы		1,73 (1,71–1,74)	1,86 (1,83–1,87) p=0,001	1,80 (1,79–1,81) p=0,001
Карбонилированный тиоредоксин, условные единицы		0,27 (0,19–0,29)	0,82 (0,80–0,84) p=0,001	0,21 (0,19–0,23) p=0,529
Тиоредоксинредуктаза, нмоль НАДФН/мин×мг белка		3,23 (3,17–3,26)	2,62 (2,57–2,88) p=0,011	3,03 (2,43–3,52)

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с интактными клетками MCF-7; NEM – N-этилмалеимид (блокатор SH-групп белков); DTE – 1,4-дителиозитритол (протектор SH-групп белков); Me – медиана, Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> – первый и третий квартили.

чего белки утрачивают нативную структуру, каталитическую активность и увеличивается их чувствительность к протеолитической деградаци [3, 22].

Нами установлено, что в клетках линии MCF-7 NEM, способствующий развитию ОС и остановке пролиферации клеток в S фазе, вызывает увеличение концентрации карбонильных производных белков по сравнению с интактной культурой (таблица).

В поддержании внутриклеточного редокс-гомеостаза и защите макромолекул от повреждающего действия АФК важную роль играет система тиоредоксина, включающая в себя тиоредоксин, НАДФН-зависимую тиоредоксинредуктазу, а также глутатион, используемый ферментом для восстановления окисленной формы редокс-белка [10–12].

Культивирование опухолевых клеток в присутствии NEM приводило к увеличению содержания тиоредоксина на 7,5 % по сравнению с интактной культурой (таблица), что отражало высокую потребность опухолевых клеток в антиоксидантах, необходимых для защиты макромолекул и выживания. Поддержание тиоредоксина в восстановленной форме осуществляет тиоредоксинредуктаза, активность которой в клетках линии MCF-7 в присутствии NEM снижалась (таблица), что может быть связано с недостатком НАДФН вследствие его интенсивного расхода в реакциях, катализируемых редуктазами, или уменьшением продукции кофермента в пентозофосфатном пути.

Поскольку тиоредоксин является белком, необходимым не только для редокс-регуляции внутриклеточных процессов, но и неотъемлемым

компонентом репликации молекул ДНК, нами было выдвинуто предположение о возможности участия его карбонилированной формы в нарушении пролиферации опухолевых клеток. Так, нами было установлено, что при действии NEM концентрация карбонилированного тиоредоксина увеличивалась на 203,7 % по сравнению с интактной культурой клеток линии MCF-7 (таблица). Наряду с этим доля карбонилированной формы белка составила 44,1 % от общего количества тиоредоксина, в то время как в интактной культуре – 15,6 %. Полученные данные демонстрируют значительно превосходящее возрастание содержания карбонилированного тиоредоксина по сравнению с увеличением коконцентрации немодифицированного тиоредоксина при культивировании опухолевых клеток в присутствии NEM. Карбонилированный тиоредоксин не способен выполнять свои функции, в результате чего нарушается синтез дезоксирибонуклеотидов, снижается способность редокс-белка поддерживать дитиолдисульфидную структуру внутриклеточных протеинов, что и привело к остановке пролиферации опухолевых клеток в S фазе клеточного цикла.

При культивировании клеток аденокарциномы молочной железы с DTE на фоне повышения величины отношения восстановленной формы глутатиона к окисленной установлено возрастание содержания тиоредоксина, снижение концентрации карбонильных производных белков и в то же время отсутствие статистически значимых различий в содержании карбонилированного тиоредоксина по сравнению с интактной культурой (таблица). DTE способствовал поддержанию свободных тиоловых групп белков и

пептидов в восстановленном состоянии и снижению продукции АФК, в то же время пролиферация опухолевых клеток останавливалась в  $G_0/G_1$  фазах (рис. 1). Для перехода клеток из  $G_1$  фазы в S необходимо активировать каскад реакций фосфорилирования белков-регуляторов пролиферации, ключевыми молекулами-модуляторами в которых являются АФК [23]. Содержание восстановленного глутатиона, редокс-белков в клетке и их проникновение в ядро могут являться одним из пусковых механизмов в смене фаз клеточного цикла.

### Заключение

Редокс-зависимая модуляция пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы осу-

ществляется при участии системы тиоредоксина. Можно предположить, что изменение редокс-статуса клетки действует как триггерное звено для модуляции пролиферации. При действии NEM остановка пролиферации опухолевых клеток в S фазе была связана с окислительной модификацией белков, в том числе карбонилированием тиоредоксина. Остановка клеточного цикла в  $G_0/G_1$  фазах при культивировании клеток линии MCF-7 в присутствии ДТЕ сопровождалась увеличением содержания восстановленных форм тиоредоксина и глутатиона. Исследования в области редокс-регуляции представляются перспективными для поиска новых молекулярных мишеней опухолевой трансформации клеток молочной железы.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. М.: Росстат; 2017. 170. [Healthcare in Russia. 2017: A statistical compilation. Moscow: Rosstat; 2017. 170. (in Russian)].*
2. *Eaton P. Protein thiol oxidation in health and disease: techniques for measuring disulfides and related modifications in complex protein mixtures. Free Radic. Biol. Med. 2006; 40 (11): 1889–99. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.037.*
3. *Butterfield D.A., Dalle-Donne I. Redox proteomics: from protein modifications to cellular dysfunction and disease. Mass Spectrom. Rev. 2014; 33 (1): 1–6. doi: 10.1002/mas.21404.*
4. *Clementino M., Shi X., Zhang Z. Oxidative stress in carcinogenesis. Current Opinion in Toxicology. 2018; (7): 116–121. doi: 10.1016/j.cotox.2017.11.014.*
5. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск, 2008. 284. [Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Oxidative stress: Pathological conditions and diseases. Novosibirsk, 2008. 284. (in Russian)].*
6. *Brigelius-Flohé R., Flohé L. Basic principles and emerging concepts in the redox control of transcription factors. Antioxid Redox Signal. 2011; 15 (8): 2335–2381. doi: 10.1089/ars.2010.3534.*
7. *Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. Nutr. Rev. 2012; 70 (5): 257–265. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00476.x.*
8. *Ray P.D., Huang B.W., Tsui Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. Cell Signal. 2012; 24 (5): 981–990. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.*
9. *Зенков Н.К., Кожин П.М., Чеушиков А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньщикова Е.Б. Лабиринты регуляции Nrf2. Биохимия. 2017; 82 (5): 749–759. [Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V., Menshchikova E.B. Labyrinths of regulation Nrf2. Biochemistry. 2017; 82 (5): 749–759. (in Russian)].*
10. *Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Саприн А.Н. Участие тио-, перокси- и глутаредоксинов в клеточных редокс-зависимых процессах. Успехи биологической химии. 2008; 48: 319–358. [Kalinina E.V., Chernov N.N., Saprin A.N. Participation of thio-, peroxy- and glutaredoxins in redox-dependent cellular processes. Advances in biological chemistry. 2008; 48: 319–358. (in Russian)].*
11. *Harris I.S., Treloar A.E., Inoue S., Sasaki M., Gorrini C., Lee K.C., Yung K.Y., Brenner D., Knobbe-Thomsen C.B., Cox M.A., Elia A., Berger T., Cescon D.W., Adeoye A., Brüstle A., Molyneux S.D., Mason J.M., Li W.Y., Yamamoto K., Wakeham A., Berman H.K., Khokha R., Done S.J., Kavanagh T.J., Lam C.W., Mak T.W. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. Cancer Cell. 2015; 27 (2): 211–22. doi: 10.1016/j.ccell.2014.11.019.*
12. *Yao P., Chen X., Yan Y., Liu F., Zhang Y., Guo X., Xu B. Glutaredoxin 1, glutaredoxin 2, thioredoxin 1, and thioredoxin peroxidase 3 play important roles in antioxidant defense in Apis cerana cerana. Free Radic Biol Med. 2014 Mar; 68: 335–46. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.12.020.*
13. *Sahaf B., Heydari K., Herzenberg L.A. Lymphocyte surface thiol levels. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100 (7): 4001–05.*
14. *Brunelli L., Crow J.P., Beckman J.S. The comparative toxicity of nitric oxide and peroxynitrite to Escherichia coli. Arch Biochem Biophys. 1995 Jan 10; 316 (1): 327–34.*
15. *Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Рудиков Е.В., Новицкий В.В.; Сибирский государственный медицинский университет. Способ определения окислительной модификации тиоредоксина. Патент № 2651765 Российская Федерация: МПК G01N 33/53. № 2017118698/15; Заявл. 29.05.2017; Опубл. 23.04.2018, Бюл. № 12. [Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Rudikov E.V., Novitsky V.V.; Siberian State Medical University. The method for determining the oxidative modification of thioredoxin. Patent No. 2651765 Russian Federation: IPC G01N 33/53. № 2017118698/15; Claims 05.29.2017; Publ. 04.23.2018 Byul. No 12. (in Russian)].*
16. *Tamura T., Stadtman T.C. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. Proc Natl Acad Sci USA. 1996 Feb 6; 93 (3): 1006–11.*
17. *Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976 May 7; 72: 248–54.*
18. *Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма. СПб., 2000. 103. [Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. Methods for evaluating free radical oxidation and antioxidant protection of the body. Saint-Peterburg, 2000. 103. (in Russian)].*
19. *Murphy M.P., Holmgren A., Larsson N.G., Halliwell B., Chang C.J., Kalyanaraman B., Rhee S.G., Thornalley P.J., Partridge L., Gems D., Nystrom T., Belousov V., Schumacker P.T., Winterbourn C.C. Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. Cell Metab. 2011; 13 (4): 361–366. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.010.*
20. *Шахристова Е.В., Степовая Е.А., Рязанцева Н.В., Носарева О.Л., Якушина В.Д., Иванов В.В., Новицкий В.В. Роль редокс-потенциала системы глутатиона в дисрегуляции апоптоза клеток аденокарциномы молочной железы линии MCF-7. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015; 160 (9): 351–354. [Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Ryzantseva N.V., Nosareva O.L., Yakushina V.D., Ivanov V.V., Novitsky V.V. The role of the redox potential of the glutathione system in the dysregulation of apoptosis of MCF-7 breast adenocarcinoma cells. Bulletin of experimental biology and medicine. 2015; 160 (9): 351–354. (in Russian)].*
21. *Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Рязанцева Н.В., Носарева О.Л., Чильчигашев Р.И., Егорова М.Ю. Система тиоредоксина в регуляции пролиферации клеток линии MCF-7 при модуляции редокс-статуса. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (4): 50–55. [Stepovaya E.A., Shakhristova E.V., Ryzantseva N.V., Nosareva O.L., Chil'chigashev R.I., Egorova M.Y. The thioredoxin system in regulating MCF-7 cell proliferation under redox status modulation. Siberian journal of oncology. 2016; 15 (4): 50–55. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-50-55.*
22. *Wong C.M., Bansal G., Marcocci L., Suzuki Y.J. Proposed role of primary protein carbonylation in cell signaling. Redox Rep. 2012; 17 (2): 90–94. doi: 10.1179/1351000212Y.0000000007.*
23. *Burch P.M., Heintz N.H. Redox regulation of cell-cycle re-entry: cyclin D1 as a primary target for the mitogenic effects of reactive oxygen and nitrogen species. Antioxid Redox Signal. 2005; 7 (5–6): 741–751. doi: 10.1089/ars.2005.7.741.*

Поступила/Received 22.08.18  
Принята в печать/Accepted 1.10.18

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шахристова Евгения Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8125-6414. ResearcherID (WOS): F-9564-2015. Author ID (Scopus): 42762264000. ORCID: 0000-0003-2938-1137. E-mail: shaxristova@yandex.ru.

**Степовая Елена Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5562-4522. ResearcherID (WOS): N-4039-2016. Author ID (Scopus): 6603230755. ORCID: 0000-0001-9339-6304.

**Садыкова Анна Алексеевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1275-9603. ResearcherID (WOS): E-5929-2018. ORCID: 0000-0003-4093-4927.

**Новицкий Вячеслав Викторович**, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 7160-6881. ResearcherID (WOS): M-8386-2016. Author ID (Scopus): 7004689872. ORCID: 0000-0002-9577-8370.

**Финансирование**

*Исследования выполнены в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (грант № МК-1742.2017.7).*

**Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Evgeniya V. Shakhristova**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ResearcherID: F-9564-2015. Author ID (Scopus): 42762264000. ORCID: 0000-0003-2938-1137. E-mail: shaxristova@yandex.ru.

**Elena A. Stepovaya**, MD, DSc, Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ResearcherID: N-4039-2016. Author ID (Scopus): 6603230755. ORCID: 0000-0001-9339-6304.

**Anna A. Sadykova**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the course of clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ResearcherID (WOS): E-5929-2018. ORCID: 0000-0003-4093-4927.

**Vaycheslav V. Novitsky**, MD, Professor, Member of Russian Academy of Sciences, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). ResearcherID (WOS): M-8386-2016. Author ID (Scopus): 7004689872. ORCID: 0000-0002-9577-8370.

**Funding**

*The study was performed within the framework of the grant of the President of the Russian Federation for the State support of young Russian PhD scientists (project № YC-1742.2017.7).*

**Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*