

ЗНАЧЕНИЕ СУКЦИНАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Кит О.И.¹, Гончарова А.С.¹, Шихлярова А.И.¹, Лукбанова Е.А.¹, Ширнина Е.А.¹, Ульянова Ю.В.¹, Енгибарян М.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: fateyeva a s@list.ru

Опухолевая трансформация клетки тесно связана с изменением метаболических путей ее энергообеспечения. Для раковых клеток характерно нарушение процесса клеточного дыхания и повышение скорости гликолиза. Эту гипотезу подтверждают результаты многочисленных исследований, демонстрирующие снижение уровней экспрессии дыхательных белков, а также потерю активности некоторых митохондриальных ферментов при канцерогенезе. В связи с этими фактами особое значение имеет изучение сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – фермента внутренней митохондриальной мембраны, вовлеченного в базовые процессы энергообеспечения. Сведения о том, что мутации генов, кодирующих СДГ, ассоциированы с формированием нейроэндокринных неоплазий, подтверждают гипотезу о значительной роли этого фермента в развитии опухолевого процесса. Однако в последние годы появились данные, ставящие под сомнение концепцию о преобладании гликолиза над клеточным дыханием при канцерогенезе. В ряде исследований было продемонстрировано, что в некоторых опухолях уровень потребления кислорода был даже более высоким, чем в нормальных тканях. Также были получены противоречивые результаты об активности СДГ при раке яичников. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показал, что различия в энергетическом метаболизме, вероятно, связаны с различной локализацией, типом опухоли или могут быть обусловлены различиями тканевого гомеостаза.

Ключевые слова: канцерогенез, митохондрии, сукцинатдегидрогеназа (СДГ).

THE IMPORTANCE OF SUCCINATE DEHYDROGENASE IN THE PROCESS OF DEVELOPMENT OF MALIGNANT TUMORS

Kit O.I.¹, Goncharova A.S.¹, Shikhliarova A.I.¹, Lukbanova E.A.¹, Shirnina E.A.¹, Ulyanova J.V.¹, Yegibaryan M.A.¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e mail: fateyeva a s @list.ru

Malignant transformation of a cell is closely associated with changes in the metabolic pathways of its energy supply. Tumor cells are characterized by disorders in the cellular respiration and higher rates of glycolysis. This hypothesis is confirmed by the results of numerous studies demonstrating a decrease in levels of expression of respiratory proteins, as well as the loss of activity of certain mitochondrial enzymes in carcinogenesis. These facts attach particular importance to studying succinate dehydrogenase (SDH), an enzyme of the inner mitochondrial membrane involved in basic energy supply processes. The information that mutations of genes encoding SDH are associated with the formation of neuroendocrine neoplasias confirms the hypothesis of the significant role of this enzyme in the tumor process development. However, in recent years some data have called into question the concept of the predominance of glycolysis over cellular respiration in carcinogenesis. A number of studies have demonstrated that the level of oxygen consumption in some tumors was even higher than in normal tissues. Contradictory results were also obtained on the SDH activity in ovarian cancer. An analysis of Russian and international scientific publications has shown that differences in the energy metabolism could be associated with different locations and types of tumors or with differences in the tissue homeostasis.

Keywords: carcinogenesis, mitochondria, succinate dehydrogenase (SDH).

В последние годы в области исследования проблем канцерогенеза особое внимание уделяется изучению метаболических процессов, протекающих в митохондриях опухолевых клеток. Гипотезу о том, что возникновение и развитие злокачественных новообразований связано с нарушением клеточного дыхания и компенсаторным усилением гликолиза, первым выдвинул О. Варбург [1].

В ходе дальнейшего изучения проблемы был предпринят ряд попыток объяснить эту особенность энергетики канцерогенеза – возникли мембранная теория С.А. Нейфаха, изоэнзимная гипотеза В.С. Шапот, митохондриальная теория рака А.И. Зотина [2-4].

Согласно мембранной теории изменение энергетики клетки связано с повреждением мембран митохондрий и разобщением протекающих в ней биохимических процессов [2]. С позиции изоэнзимной гипотезы причиной метаболического сдвига является нарушение последовательности синтеза изоформ некоторых ферментов, в результате изменяется их соотношение, что влечет за собой увеличение скорости гликолиза [3]. В соответствии с концепцией митохондриальной теории рака развитие злокачественных опухолей связано с появлением в клетках мутантных форм митохондрий, имеющих дефекты в наружной мембране, что приводит к увеличению ее проницаемости и, как следствие, изменению регуляторных механизмов дыхания и гликолиза. В рамках этой теории были предприняты первые попытки объяснить, как изменения в митохондриях, влияющие на формирование энергетического метаболизма ракового типа, связаны с функциональным состоянием онкогенов трансформированных клеток [4].

Несмотря на то что авторы перечисленных гипотез имеют различный взгляд на проблему, они не противоречат, а скорее дополняют друг друга, так как дефекты митохондрий и их мембран могут приводить к нарушению работы расположенных в них ферментативных систем, что в свою очередь ведет к перестройке метаболических процессов - так происходит формирование нового типа клеток с высокой скоростью гликолиза.

В свете этих теорий особое значение имеет изучение митохондриальных ферментов. В контексте исследования роли митохондриальных белков в развитии злокачественных опухолей одним из наиболее интересных и перспективных является сукцинатдегидрогеназа.

Сукцинатдегидрогеназа (сукцинат-убихинон-оксидоредуктаза, СДГ, SDH) – это гетеротетрамёрный мембранно-протеиновый комплекс, состоящий из 4 субъединиц, расположен в внутренней мембране митохондрий. Субъединицы А и В обладают гидрофильными свойствами и обращены в матрикс, а субъединицы С и D – гидрофобны и находятся непосредственно в фосфолипидном слое внутренней мембраны [5-7].

СДГ одновременно участвует в цикле трикарбоновых кислот, окисляя сукцинат до фумарата, и переносе электронов, восстанавливая убихинон, представляя собой II белковый комплекс электронтранспортной цепи [8-10]. Таким образом, СДГ является одним из ключевых звеньев в процессе энергообеспечения клетки.

Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению СДГ и других митохондриальных ферментов [11-13], их роль в изменении биоэнергетики клетки при развитии злокачественных опухолей не вполне ясна, так как результаты некоторых

исследований носят неоднозначный характер [14-16].

В ряде исследований была убедительно продемонстрирована взаимосвязь между нарушением функциональной активности митохондрий, разобщением работы дыхательных ферментов и прогрессированием злокачественных новообразований [17-19].

В наших работах по оценке влияния электромагнитных полей на неспецифическую противоопухолевую резистентность было показано достоверное снижение, а в 41% случаев полное отсутствие гранул формазана – окрашенного продукта реакции СДГ с нитротетразолием фиолетовым в лимфоцитах периферической крови у животных с прогрессирующей опухолью (штамм саркомы 45), что указывает на прямую связь энергетических процессов с ростом злокачественных новообразований [20].

Взаимосвязь активности митохондриальных ферментов со степенью прогрессии/регрессии опухоли выявлена в работе по изучению воздействия комбинированной противоопухолевой терапии, а именно сочетания курсового введения циклофосфана и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). При регрессии опухоли отмечался более высокий уровень активности СДГ по сравнению с контрольной группой [21]. Это подчеркивает необходимость использования в противоопухолевой терапии факторов управления клеточного метаболизма, ключевую роль в котором играет цАМФ.

Используемый в вышеперечисленных исследованиях цитобиохимический метод оценки энергопродукции лимфоцитов стал стандартным критерием, позволяющим измерить ряд показателей активности СДГ, определить различные функциональные состояния митохондрий и получить представления об энергетическом метаболизме клеток в норме и при патологии.

Представления о роли СДГ как о носителе информации о канцерогенезе значительно расширили исследования в области генетики и молекулярной биологии [22-24]. Открытие мутаций в генах, кодирующих ферменты изоцитратдегидрогеназу, сукцинатдегидрогеназу и фумаразу, не только помогло раскрыть принципы перепрограммирования метаболических путей, но и понять механизмы эпигенетической дисрегуляции при раке [23].

СДГ и фумараза действуют как супрессоры опухолей, а их геномная инактивация приводит к накоплению сукцината и фумарата соответственно. Избыток фумарата, связанный с мутациями фумаразы, может привести к снижению активности сукцинатдегидрогеназы и увеличению концентрации сукцината в дефицитных по фумаразе опухолях. Дефицит СДГ может возникать в результате зародышевых мутаций его субъединиц А, В, С или D и обнаруживается при аутосомно-доминантной семейной параганглиоме/феохромоцитоме и синдроме Карни-Стратакиса (комбинации параганглиомы и желудочно-кишечной стромальной опухоли).

Напротив, пациенты с не наследственными типами опухолей, включая параганглиому, желудочно-кишечную стромальную опухоль и легочную хондрому, обычно не имеют зародышевых мутаций СДГ, у них инактивация данного фермента происходит вследствие метилирования промотора субъединицы С [24]. В метастатических феохромоцитомах и параганглиомах мутации субъединицы В связаны с активацией SNAIL/SLUG-сигнального пути в результате эпигенетического ремоделирования за счет гиперметилирования промоторных островков CpG [25-27].

Гипотезу о том, что функциональное состояние СДГ влияет на развитие опухолевого процесса, также подтверждают сведения о том, что катехоламинпродуцирующая абдоминальная параганглиома ассоциирована с мутацией гена субъединицы А. В исследовании Burnichon N. и соавт. было убедительно продемонстрировано, что данная мутация приводит к потере активности СДГ в опухолевых тканях [28]. Кроме того, мутации гена субъединицы В являются фактором, обуславливающим злокачественность феохромоцитом и параганглиом, а также предиктором неблагоприятного прогноза [26]. Дефекты субъединицы В были идентифицированы при серозном раке яичника [29], колоректальном раке [30] и при семейной почечно-клеточной карциноме [31].

Дисфункция субъединицы В СДГ также влияет на подавление α -кетоглутаратзависимого синтеза гистоновых и ДНК-деметилаз, которые могут влиять на экспрессию генов-супрессоров опухолей и онкогенов [32].

Таким образом, показано, что потеря функциональной активности СДГ является предрасполагающим фактором аэробного гликолиза и прогрессирования рака, однако механизмы, лежащие в основе биоэнергетического переключения клеток с одного типа энергообеспечения на другой, до сих пор не вполне понятны. Было высказано предположение, что дефицит или отсутствие функциональной активности СДГ провоцирует переход клетки на аэробный гликолиз опосредованно через АМФ-активируемую протеинкиназу – белок, контролирующий энергетическое равновесие клетки [19].

В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты работы Xiao Z. и соавт. – анализ экспрессии профилей АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) и субъединицы В СДГ показал снижение экспрессии белка субъединицы В в тканях, пораженных колоректальным раком, по сравнению с тканями паракарциномы, тогда как экспрессия АМФК была увеличена при колоректальном раке. В *in vitro* моделях сверхэкспрессии и нокдауна субъединицы В СДГ с применением культуры клеток карциномы толстой кишки HT-29 было показано, что нокдаун увеличивает экспрессию АМФК и фАМФК, в то время как избыточная экспрессия субъединицы В СДГ уменьшает экспрессию только АМФК. Эксперименты, связанные с потерей или усилением функции СДГ, показали, что этот белок

регулирует экспрессию и активность АМФК по принципу отрицательной обратной связи [9].

Снижение экспрессии субъединицы В СДГ способствовало выживаемости, миграции и инвазии клеток карциномы толстой кишки HT-29, в то время как сверхэкспрессия нарушала их миграцию и инвазию. При ингибировании и активации АМФК был получен противоположный эффект. Эти результаты показывают, что АМФК может опосредовать влияние сукцинатдегидрогеназы на пролиферацию и миграцию клеток при колоректальном раке [9].

Похожие результаты продемонстрированы в эксперименте с мышами, нокаутированными по гену субъединицы В сукцинатдегидрогеназы. Было показано, что проведение инъекций культуры клеток гепатоцеллюлярной карциномы в хвостовую вену и подкожно приводило к образованию опухоли большого объема и ускоренному метастазированию рака [33]. Установлено, что снижение экспрессии субъединицы В СДГ связано со степенью прогрессии опухоли и плохой выживаемостью особей [33].

Недавние исследования выявили, что мутации, обуславливающие потерю ферментативной активности СДГ и, как следствие, накопление сукцината и фумарата, активируют гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1 α и его нисходящий гликолитический путь. HIF-1 α инициирует экспрессию генов, ответственных за усиление гликолиза, а также вовлеченных в процесс ангиогенеза [33].

В норме в тканях содержится небольшое количество HIF-1 α благодаря непрерывному расщеплению его специфическими ферментами, а при опухолевой гипоксии происходит торможение этой реакции. Авторы предполагают, что нарушение расщепления, накопление и активация HIF-1 α связаны с дефектом СДГ и, следовательно, с накоплением сукцината, который в свою очередь ингибирует фермент, ответственный за деградацию HIF-1 α . Помимо этого, HIF-1 α снижает скорость окислительного декарбоксилирования пирувата, ингибируя пируватдегидрогеназу и влияя на интенсивность окислительного фосфорилирования [34]. При этом в некоторых опухолях наблюдается высокая активность HIF-1 α даже в присутствии кислорода. Это состояние, известное как псевдогипоксия, продемонстрировано на примере новообразований, связанных с потерей функций или отсутствием опухолевого супрессора pVHL (Von Hippel–Lindau), сукцинатдегидрогеназы или фумаратгидратазы. Таким образом, гипоксические условия и активация HIF-1 α связаны с первичными нарушениями обменных процессов в митохондриях, которые могут приводить к злокачественному перерождению клетки [34], однако представленные в литературе результаты изучения данного феномена противоречивы [13].

Не вполне однозначные данные представлены в работе по определению активности митохондриальных ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохромоксидазы (ЦХО) в

тканях при раке яичников. Показан более низкий уровень активности этих ферментов у больных раком яичников на всех клинических стадиях заболевания как в группе женщин с репродуктивным возрастом, так и в группе женщин, находящихся в менопаузе, по сравнению с группой условно здоровых пациенток. Анализ СДГ и ЦХО в динамике показал тенденцию к снижению активности в каждой последующей стадии заболевания по отношению к предыдущей. Интересно отметить, что в данном исследовании, несмотря на общую однонаправленность изменений, в группе с раком яичников были зарегистрированы отдельные случаи активности фермента, превышающей таковую в тканях здоровых яичников [13].

Такие парадоксальные результаты авторы объясняют тем, что, вероятнее всего, в составе опухолей присутствует несколько клонов клеток с разным типом метаболизма, в частности, отличающихся по уровню ферментативной активности. Известно, что механизмы метаболического перепрограммирования во многом зависят от опухолевого микроокружения [35; 36]. Одно поколение клеток развивается в гипоксических условиях, которые провоцируют обширный ангиогенез, соответственно, следующие поколения развиваются в условиях реоксигенации. Различия в тканевом микроокружении приводят к тому, что в нескольких поколениях могут быть активированы альтернативные метаболические пути энергообеспечения [13].

В работе по изучению тканевого дыхания и гликолиза при опухолевом процессе показано, что в митохондриях, выделенных из быстрорастущих гепатом, окисление сукцината протекало с той же скоростью, как и в клетках здоровой печени, но при этом соотношение АДФ/АТФ свидетельствовало о повышении проницаемости митохондриальной мембраны [32; 37]. Также установлено, что в опухолевых клетках пациентов, независимо от диагноза или типа опухоли, цитоплазма содержала повышенное количество митохондрий, лишенных крист и имеющих другие структурные аномалии [38]. Эти данные указывают на наличие митохондриальных дефектов, но не на потерю ферментативной активности СДГ [32; 37].

Также было обнаружено, что при дефиците глюкозы раковые клетки могут переключаться с гликолиза на окислительное фосфорилирование или комбинировать эти процессы в зависимости от своих энергопотребностей и биодоступности энергетических субстратов и ферментов [37; 39; 40].

В частности, при ингибировании лактатдегидрогеназы или активации пируватдегидрогеназы происходит индукция окисления пирувата в митохондриях и стимуляция тканевого дыхания [41; 42]. Это указывает на то, что в этих клетках нет нарушений функционального состояния митохондриальных ферментов и развитие опухоли

может быть не связано с мутациями в генах, влекущих за собой потерю ферментативной активности. В то же время ряд опухолевых клеточных линий, для которых основным способом получения энергии является гликолиз, при недостатке глюкозы демонстрирует способность обеспечивать себя энергией за счет окислительного фосфорилирования [39].

Дальнейшие исследования на примере моделей опухолей молочной железы и легких показали, что клеточный переход от гликолиза к митохондриальному окислительному фосфорилированию инициируют ингибиторы мультитирозинкиназы ангиогенеза, и это метаболическое переключение происходит посредством подавления HIF-1 α и повышения активности АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК). АМФК непосредственно контролирует энергетическое равновесие клетки: она активируется при значительном потреблении энергии и нарастании внутриклеточного содержания АМФ, в результате чего клетка переходит в энергосберегающее состояние [43].

Такая пластичность механизмов образования энергии в зависимости от микроокружения, вероятно, является следствием своеобразного отбора и формирования клона клеток с нестабильным геномом. Нестабильность генома обуславливает их способность быстро адаптироваться к меняющимся условиям, что, в свою очередь, обеспечивает высокую выживаемость раковых клеток наряду с пониженной чувствительностью к иммунным атакам и сигналам, инициирующим апоптоз.

Подобного рода перепрограммирование, характеризующееся сдвигом в энергообеспечении от дыхания к гликолизу, является важной, но не обязательной чертой, присущей раковым клеткам. Изменения активности митохондриальных ферментов отражают лишь часть всей картины метаболической перестройки при канцерогенезе.

Тем не менее связь между биоэнергетическими изменениями и прогрессированием опухоли важна для понимания канцерогенеза и для дальнейшего определения потенциальных терапевтических целей. Более детальное понимание роли митохондриальных ферментов, в том числе и СДГ, при канцерогенезе может способствовать разработке новых методов лечения, которые будут нацелены на функциональные изменения в опухолевых клетках.

Список литературы

1. Warburg O. On the origin of cancer cells // Science. – 1956. – Vol. 123. – № 3191. – P. 309–314.
2. Механизмы интеграции клеточного обмена / С.А. Нейфах [и др.] - Л.: Наука, 1967. – 315 с.

3. Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. - М.: Медицина, 1975. – 304 с.
4. Зотин А.И. Феноменологическая теория развития, роста и старения организма / А.И. Зотин, Р.С. Зотина. - М.: Наука, 1993. – 364 с.
5. Фермент сукцинатдегидрогеназа (SDH) и его роль при наследственных аденомах гипофиза / Ю.В. Панкратова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 4. – С. 10-15.
6. Bersang A.B., Bube S., Fode M., Azawi N.H. Hand-assisted laparoscopic partial nephrectomy for large renal carcinoma with succinate dehydrogenase deficiency // Journal of endourology case reports. – 2018. – Vol. 4 (1). – P. 12–14.
7. Miettinen M., Lasota J. Succinate dehydrogenase deficient gastrointestinal stromal tumors (GISTs) – A review // J. Biochem. Cell. Biol. – 2014. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112081> (дата обращения: 15.04.2018).
8. Aldera A.P., Govender D. Gene or the month: SDH // J. Clin. Pathol. – 2018. – Vol. 71 (2). – P. 95-97.
9. Xiao Z., Liu S., Ai F. et al. SDHB downregulation facilitates the proliferation and invasion of colorectal cancer through AMPK functions excluding those involved in the modulation of aerobic glycolysis // Experimental and therapeutic medicine. – 2018. – Vol. 15. – P. 864-872.
10. Yankovskaya V., Horsefield R. et al. Architecture of succinate dehydrogenase and reactive oxygen species generation // Science. – 2003. – Vol. 299 (5607). – P. 700–704.
11. Влияние озонированных сред на ферментативную активность лимфоцитов крови при химиотерапии рака молочной железы / О.И. Кит [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8926> (дата обращения: 15.04.2018).
12. Кавцевич Н.Н. Цитохимическое исследование структуры популяции лимфоцитов периферической крови афалин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 1113-1118.
13. Dai Z., Pan S., Chen C. et al. Down-regulation of succinate dehydrogenase subunit B and up-regulation of pyruvate dehydrogenase kinase 1 predicts poor prognosis in recurrent nasopharyngeal carcinoma // Tumour Biol. – 2016. – Vol. 37. – P. 5145-5152.
14. Метаболизм кислорода в эпителиальной опухолевой ткани яичников / И.И. Антонева [и др.] // Вестник СамГУ. Естественнонаучная серия. – 2005. – № 6 (40). – С. 158-165.
15. King A., Selak M.A., Gottlieb E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer // Oncogene. – 2006. – Vol. 25. – P. 4675–4682.
16. Ricketts C., Woodward E.R., Killick P. et al. Germline SDHB mutations and familial renal cell carcinoma // J. Natl.Cancer Inst. – 2008. – Vol. 100 (17). – P. 1260–1262.
17. Метаболическая модуляция противоопухолевого эффекта цитостатиков в

эксперименте и клинике / Л.Ю. Владимирова [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2014. – С. 42-47.

18. Zhang D., Wang W., Xiang B. et al. Reduced succinate dehydrogenase B expression is associated with growth and de-differentiation of colorectal cancer cells // *Tumour Biol.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2337–2347.

19. Chen L., Liu T., Zhang S. et al. Succinate dehydrogenase subunit B inhibits the AMPK-HIF-1 α pathway in human ovarian cancer in vitro // *J. Ovarian Res.* – 2014. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279696/> (дата обращения: 15.04.2018).

20. Шихлярова А.И. Роль биотропных параметров электромагнитных полей в повышении неспецифической противоопухолевой резистентности: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. (14.00.14). – Ростов-на-Дону, 2001. – 52 с.

21. Роль цАМФ-индуцированных эффектов регуляции клеточного метаболизма при экспериментальной химиотерапии опухолей / О.И. Кит [и др.] // *Сибирское медицинское обозрение.* – 2014. – № 2. – С. 34-37.

22. Vanharanta S., Buchta M., McWhinney S.R. et al. Early-onset renal cell carcinoma as a novel extraparaganglial component of SDHB-associated heritable paraganglioma // *Am. J. Hum Genet.* – 2004. – Vol. 74 (1). – P. 153–159.

23. Guerra F., Guaragnella N., Arbini A.A. et al. Mitochondrial dysfunction: a novel potential driver of epithelial-to-mesenchymal transition in cancer // *Frontiers in Oncology.* – 2017. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716985> (дата обращения: 15.04.2018).

24. Schaefer I.M., Hornick J.L., Bovée J.V.M.G. The role of metabolic enzymes in mesenchymal tumors and tumor syndromes: genetics, pathology, and molecular mechanisms // *Lab Invest.* – 2018. - Jan 16. doi: 10.1038/s41374-017-0003-6.

25. Letouze E., Martinelli C., Lorient C. et al. SDH mutations establish a hypermethylator phenotype in paraganglioma // *Cancer Cell.* – 2013. – Vol. 23 (6). – P. 739–752.

26. Lorient C., Burnichon N., Gadessaud N. et al. Epithelial to mesenchymal transition is activated in metastatic pheochromocytomas and paragangliomas caused by SDHB gene mutations // *JCEM.* – 2012. – Vol. 97. – P. 954–962.

27. Lorient C., Domingues M., Berger A. et al. Deciphering the molecular basis of invasiveness in SDHB-deficient cells // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6 (32). – P. 32955–32965.

28. Burnichon N., Briere J.J., Lib R. et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma // *Hum Mol Genet.* – 2010. – Vol. 19 (15). – P. 3011–3020.

29. Aspuria P.P., Lunt S.Y., Varesio L. et al. Succinate dehydrogenase inhibition leads to epithelial-mesenchymal transition and reprogrammed carbon metabolism // *Cancer Metab.* – 2014. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4322794> (дата обращения: 15.04.2018).

30. Wang H., Chen Y., Wu G. SDHB deficiency promotes TGFbeta-mediated invasion and metastasis of colorectal cancer through transcriptional repression complex SNAIL1-SMAD3/4 // *Transl Oncol.* – 2016. – Vol. 9 (6). – P. 512–520.
31. Mannelli M., Canu L., Ercolino T. et al. Diagnosis of endocrine disease: SDHx mutation: beyond pheochromocytomas and paragangliomas // *Eur. J. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 178 (1). – P. 11-17.
32. Cardaci S., Zheng L., MacKay G. et al. Pyruvate carboxylation enables growth of SDH-deficient cells by supporting aspartate biosynthesis // *Nat. Cell. Biol.* – 2015. – Vol. 17. – P. 1317-1326.
33. Tseng P.-L., Wu W.-H., Hu T.-H. et al. Decreased succinate dehydrogenase B in human hepatocellular carcinoma accelerates tumor malignancy by inducing the Warburg effect // *Scientific Reports.* – 2018. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5814459/> (дата обращения: 15.04.2018).
34. Инжеваткин Е.В. Закономерности изменений внутриклеточных обменных процессов в условиях канцерогенеза у мышей с асцитной карциномой Эрлиха: дис. ... д-ра. биол. наук. (14.03.03). – Красноярск, 2018. – 227 с.
35. Куликов В.А. Метаболическое перепрограммирование раковых клеток / В.А. Куликов, Л.Е. Беляева // *Вестник ВГМУ.* – 2013. – Т. 12. – № 2. – С. 6-18.
36. Куликов В.А. О биоэнергетике опухолевой клетки / В.А., Куликов, Л.Е. Беляева // *Вестник ВГМУ.* – 2015. – Т. 14. – № 6. – С. 5-14.
37. Smolkova K., Bellance N., Scandurra F. et al. Mitochondrial bioenergetic adaptations of breast cancer cells to aglycemia and hypoxia // *J. Bioenerg Biomembr.* – 2010. – Vol. 42 (1). – P. 55-67.
38. Szarek E., Ball E.R., Imperiale A. et al. Carney triad, SDH-deficient tumors, and Sdhb^{+/-} mice share abnormal mitochondria // *Endocr Relat Cancer.* – 2015. – Vol. 22 (3). – P. 345-452.
39. Kato Y., Maeda T., Suzuki A., Baba Y. Cancer metabolism: New insights into classic characteristics // *Japanese Dental Science Review.* – 2018. – Vol. 54. – P. 8–21.
40. Akram M. Mini-review on glicolysis and cancer // *J. Cancer Educ.* – 2013. – Vol. 28 (3). – P. 454-457.
41. Bonnet S., Archer S.L., Allalunis-Turner J. et al. A mitochondria-K⁺channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth // *Cancer Cell.* – 2007. – Vol. 11 (1). – P. 37-51.
42. Fantin V.R., St-Pierre J., Leder P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance // *Cancer Cell.* – 2006. – Vol. 9 (6). – P. 425-434.

43. Navarro P., Bueno M.J., Zagorac I. et al. Targeting tumor mitochondrial metabolism overcomes resistance to antiangiogenics // Cell Rep. – 2016. – Vol. 15. – P. 2705-2718.