

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Шатова О.П.¹, Комарова Е.Ф.¹, Ищенко Р.В.², Комарова Е.Ю.³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: shatova.op@gmail.com;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель: изучить активность ферментов углеводного обмена в опухолевых тканях и сыворотке крови больных раком молочной железы (РМЖ) в зависимости от клинической стадии и степени дифференцировки опухоли. В операционных биоптатах опухолей (ОП), смежной ткани (СТ), в сыворотке крови больных РМЖ T1-4N0-2M0 (классификация по системе TNM) изучали активность ферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) спектрофотометрическим методом. Во всех образцах активность ЛДГ и Г6ФДГ при T3-4 достоверно превышала активность при T1-2. При метастазах в регионарные лимфатические узлы (N1-2) активность ЛДГ и Г6ФДГ была выше в образцах тканей и крови в сравнении с группой N0. Однако активность ЛДГ увеличивалась при метастазировании не только в ОП, но и в СТ. В группе с T1-2 показатели сывороточной активности ЛДГ имели тесную положительную корреляцию с показателями в ОП и СТ ($r=0,85$ и $r=0,81$ соответственно при $p<0,05$). Активность Г6ФДГ в сыворотке крови достоверно коррелирует только с соответствующим показателем в ОП ($r=0,64$ при $p<0,05$). Сопоставление показателей средних отклонений активностей ЛДГ и Г6ФДГ в зависимости от степени дифференцировки опухоли РМЖ не показало наличия статистически достоверных различий. Опухолевая и сывороточная активность ЛДГ и Г6ФДГ у пациентов с РМЖ повышается при увеличении размеров опухоли и при наличии регионарных метастазов, однако не связана со степенью дифференцировки опухоли. Статистически значимые корреляционные связи между активностью ЛДГ и Г6ФДГ в сыворотке и опухолевом узле обнаружены только у больных с размером опухоли T1-2. Дальнейшее исследование метаболического профиля гликолиза и пентозофосфатного пути при РМЖ позволит понять механизм, лежащий в основе дисбаланса метаболизма и патогенеза РМЖ.

Ключевые слова: лактатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, рак молочной железы, обмен углеводов.

PECULIARITIES OF GLUCOSE METABOLISM IN TUMOR TISSUE AND BLOOD SERUM IN BREAST CANCER

Shatova O.P.¹, Komarova E.F.¹, Ischenko R.V.², Komarova E.Yu.³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, e-mail: shatova.op@gmail.com;

²Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow;

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

To study the activity of carbohydrate metabolism enzymes in tumor tissues and blood serum of patients with breast cancer (BC), depending on the clinical stage and degree of tumor differentiation. In the operating biopsy specimens of tumors (TT), peritumoral tissue (PT), and in the blood serum of patients with breast cancer T1-4N0-2M0 (classification according to the TNM system), the activity of lactate dehydrogenase (LDH), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) was studied by spectrophotometric method. The activity of LDH and G6PDH at T3-4 was significantly higher compared at T1-2 in all samples. LDH and G6PDH activity was higher in tissue and blood samples in pts with metastases to regional lymph nodes (N1-2) compared to the N0 group. However, LDH activity increased during metastasis not only in TT, but also in PT. In the group with T1-2, the indices of serum LDH activity had a close positive correlation with the indices in TT and PT ($r = 0.85$ and $r = 0.81$, respectively, at $p < 0.05$). G6PDH activity in blood serum reliably correlates only with the corresponding indicator in the TT ($r = 0.64$ at $p < 0.05$). A comparison of the average deviations of LDH and G6PDH activities depending on the degree of differentiation of breast cancer did not show the presence of statistically significant differences. The tumor and serum activity of LDH and G6PDH in patients with breast cancer increases with an increase in the size of the tumor and in the presence of regional metastases, but it is not associated with the degree of differentiation of the tumor. A statistically significant correlation between the activity of LDH and G6PDH in serum and the tumor node was found only in patients with tumor size T1-2. Further study of the

metabolic profile of glycolysis and pentose phosphate pathways in breast cancer will help to understand the mechanism underlying the balance between them, and it is also to elucidate their clinical significance in breast cancer.

Keywords: lactate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, breast cancer, carbohydrate metabolism.

Раковые клетки демонстрируют отличный от нормального метаболизм, который придает им способность выживать и пролиферировать в условиях возросших потребностей в биомассе. Изменения в метаболизме, обусловленные мутациями в онкогенах и генах-супрессорах, направлены на интенсификацию производства топливных молекул и предшественников для биосинтетических нужд для неограниченной пролиферации [1]. Гиперпролиферация раковых клеток и гипоксия, связанная с отсутствием эффективного сосудистого русла, заставляют их жить в условиях гликолитического энергометаболизма [2]. В таких условиях опухолевые клетки могут метаболизировать больше глюкозы в лактат в течение определенного времени, чем нормальные ткани [3].

Центральную роль в гликолизе играет ЛДГ (ЕС 1.1.1.27), которая катализирует обратимое превращение пирувата в лактат, а экспрессия гена ЛДГ-А, как правило, повышена при злокачественном росте [4, 5], чтобы поддерживать гликолиз в качестве главного источника энергии во время гипоксического стресса [6].

М. Manerba и соавторы [7] показали, что активация ЛДГ, индуцированная протеинкиназой mTOR (мишень рапамицина млекопитающих, компонент фосфоинозитол-3-киназного сигнального пути), приводит к неопластическим изменениям в неопухолевой культуре клеток молочной железы (MCF-10A). Другие исследования обнаружили более высокий уровень содержания ЛДГ в опухолевых тканях РМЖ при метастатическом процессе в сравнении с неметастатическим [8, 9]. В работах ряда авторов показана прогностическая роль уровня ЛДГ в крови у пациентов с РМЖ, однако диагностическая значимость данного показателя до сих пор обсуждается [10, 11]. Исследователи объясняют участие сывороточной ЛДГ в опухолевом росте и прогрессировании посредством поддержания энергетических потребностей опухолевой массы в условиях гипоксии [12, 13]. Некоторые авторы свидетельствуют о том, что повышение экспрессии ЛДГ в опухолевых клетках и гиперпродукция лактата также могут играть ключевую роль в лекарственной устойчивости опухолевых клеток [14].

Пентозофосфатный путь (ПФП) также является важным путем катаболизма глюкозы и вносит непосредственный вклад в пролиферацию, выживание и старение клеток. Кроме того, недавние исследования показали, что ПФП регулируется онкогенно и метаболически многочисленными факторами, включая супрессоры опухолей, онкопротеины и внутриклеточные метаболиты, а соответственно нарушение этой регуляции существенно влияет на рост и выживаемость опухолевых клеток [15]. Быстрорастущие клетки используют

ПФП для гиперпролиферации, обеспечения гликолитическими метаболитами и для антиоксидантной защиты посредством синтеза восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН·Н⁺), и в зависимости от клеточных запросов может быть активирован окислительный или неокислительный этап ПФП [16]. В исследовании Meadows A.L. с соавторами [17] была показана активация ПФП в клетках карциномы молочной железы по сравнению с нормальной тканью молочной железы. Следует отметить, что скорость-лимитирующий фермент ПФП (Г6ФДГ, ЕС 1.1.1.49) отражает равновесие между гликолизом и ПФП и активируется р53 [18]. Показано, что гиперэкспрессия Г6ФДГ коррелирует с уменьшением общей и безрецидивной выживаемости при РМЖ [19].

Цель исследования: изучить активность ферментов углеводного обмена в опухолевых тканях и в сыворотке крови больных РМЖ в зависимости от клинической стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена во ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького Минздрава ДНР. Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. Все больные подписали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в научных целях.

В данное исследование ферментативной активности углеводного метаболизма были включены 98 пациенток с гистологически подтвержденным РМЖ (аденокарцинома) T1-4N0-1M0 (классификация по системе TNM) различных молекулярных подтипов, без выраженной сопутствующей эндокринной патологии, в возрасте от 23 до 73 лет.

Все пациенты, включенные в данное исследование, были разделены на подгруппы в зависимости от:

- 1) размеров опухолевого узла / распространенности опухолевого процесса – T1-2 (n=63) и T3-4 (n=35);
- 2) наличия/отсутствия метастазов в лимфатические узлы – N0 (n=53) и N1-2 (n=45);
- 3) степени дифференцировки опухоли – G1-2 (n=39) и G3 (n=59).

При проведении оперативного вмешательства у пациенток осуществляли забор образцов тканей: опухолевого узла и смежной ткани (в пределах визуально не измененных тканей отсечением конусовидных кусочков 0,5x0,3 см). Венозную периферическую кровь собирали у пациенток за час до оперативного вмешательства стандартным способом. В гомогенатах тканей и в сыворотке крови изучали активность ферментов ЛДГ и Г6ФДГ

спектрофотометрическим методом (Specord-200, Германия). Активность ЛДГ определяли с помощью коммерческого набора «LDH-50» (Pliva-Lachema, Чехия). Метод основан на том, что ЛДГ катализирует превращение лактата в пируват при одновременном восстановлении никотинамидадениндинуклеотида, который далее восстанавливается в присутствии N-метилфеназонийметилсульфата йоднитротетразоливого фиолетового в красный формазан. Оптическую плотность определяли на длине волны 500–530 нм, кювета толщиной 1 см, температура $37 \pm 0,1$ °С. Активность Г6ФДГ определяли по приросту НАДФН·Н⁺ в исследуемых пробах, регистрировали возрастание оптической плотности раствора при длине волны 340 нм. Расчет активности фермента проводили методом наименьших квадратов на основе коэффициента миллимолярного поглощения НАДФН·Н⁺.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США). Оценку нормальности распределения признаков осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента. Корреляционный анализ был проведен по Пирсону с оценкой статистической значимости коэффициента корреляции. Уровень значимости для использованных методов был установлен как $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе активности ферментов углеводного обмена для всех исследованных образцов тканей – опухолевой и смежных с ней нетрансформированных железистых тканей, а также для сыворотки крови выявлено, что показатели у больных с размерами опухоли Т3-4 статистически значимо выше, чем таковые у больных с меньшими размерами опухоли – Т1-2 (табл. 1). Так, уровень ЛДГ превалировал в группе Т3-4 в опухоли в 1,4 раза, в смежной ткани и сыворотке крови – в 1,2 раза (для всех показателей при $p < 0,05$). Уровень содержания Г6ФДГ у пациенток РМЖ при размерах Т3-4 в опухолевой и смежной тканях был повышен в среднем в 1,2 раза и в сыворотке крови – в 1,4 раза (для всех показателей при $p < 0,05$).

Таблица 1

Активность ферментов углеводного обмена в сыворотке крови и в гомогенатах тканей больных раком молочной железы в зависимости от размера опухолевого узла

Исследуемый материал	Стадия заболевания по Т	
	Т 1-2 (n=63)	Т 3-4 (n=35)
	ЛДГ, нмоль/(мин*мг) (M±SD)	
Сыворотка	3,03±0,24	3,36±0,09 ¹
Узел опухоли	66,8±9,6	89,9±10,8 ¹

Смежная ткань	25,7±2,43	31,3±2,22 ¹
	Г6ФДГ, нмоль/(мин*мг) (M±SD)	
Сыворотка	1,51±0,43	2,17±0,42 ¹
Узел опухоли	3,14±0,51	3,54±0,55 ¹
Смежная ткань	2,42±0,30	2,98±0,41 ¹

Примечание: ¹ – различия показателей между сравниваемыми группами статистически значимы (p<0,05).

Результаты исследования уровня содержания ферментов углеводного обмена у обследованных пациенток по показателю наличия или отсутствия регионарных метастазов в лимфатические узлы представлены в таблице 2.

В группе из 45 больных РМЖ с морфологически подтвержденными метастазами в лимфатические узлы (N1-2) уровень ЛДГ в образцах тканей превышал в опухолевом узле и смежной ткани в 1,4 и 1,2 раза соответственно показатели в тканях пациенток без метастазирования (p<0,05) (табл. 2). Примечательно, что активность ЛДГ статистически значимо увеличивается при метастазировании не только в злокачественно трансформированных тканях, но и в окружающих опухолевый узел тканях, которые не имеют признаков малигнизации. Аналогичные изменения выявлены для Г6ФДГ: активность фермента превалировала в тканях пациенток с метастатическим поражением лимфоузлов в среднем в 1,2 раза относительно показателей пациенток без метастазов (p<0,05) (табл. 2). Сывороточная активность обоих ферментов обмена углеводов также статистически значимо была выше у больных РМЖ с регионарными метастазами (p<0,05) (табл. 2).

Таблица 2

Активность ферментов углеводного обмена в сыворотке крови и в гомогенатах тканей больных раком молочной железы в зависимости от наличия метастазов в лимфатические узлы

Исследуемый материал	Стадия заболевания по N	
	N0 (n=53)	N1-2 (n=45)
	ЛДГ, нмоль/(мин*мг) (M±SD)	
Сыворотка	2,92±0,08	3,31±0,15 ¹
Узел опухоли	62,6±7,91	84,6±10,9 ¹
Смежная ткань	24,4±1,42	30,3±2,43 ¹

	Г6ФДГ, нмоль/(мин*мг) (M±SD)	
	Сыворотка	1,40±0,37
Узел опухоли	3,04±0,53	3,41±0,50 ¹
Смежная ткань	2,31±0,43	2,8±0,32 ¹

Примечание: ¹ – различия показателей между сравниваемыми группами статистически значимы (p<0,05).

Активность ферментов углеводного обмена больных РМЖ при различной степени гистологической дифференцировки опухолевой ткани (G) была изучена независимо от клинической стадии заболевания по системе TNM. Выделенные подгруппы больных не имели статистически значимых различий по размерам первичного опухолевого узла (p=0,653, средние значения составили 2,53±1,12 против 2,38±1,08 соответственно при G1-2 и G3), по наличию/отсутствию метастатического поражения лимфатических узлов (p=0,122, средние значения – 0,895±0,809 и 0,552±0,686 соответственно при G1-2 и G3).

Сопоставление средних показателей активности ферментов ЛДГ и Г6ФДГ в исследованных тканях и сыворотке крови не выявило наличия статистически значимых различий в выделенных подгруппах больных.

Для оценки взаимосвязи активности внутриканевых ферментов и их активности в сыворотке крови больных был проведен попарный корреляционный анализ (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты парных корреляций между показателями активности изученных ферментов в сыворотке крови и в исследованных тканях больных РМЖ с T1-2

Исследованные ткани	ЛДГ	Г6ФДГ
	Сыворотка крови	
Узел опухоли	0,85*	0,64*
Смежная ткань	0,81*	0,24

Примечание: * – статистически значимые коэффициенты корреляции при p<0,05.

У больных с размерами первичного опухолевого узла T1-2 показатели сывороточной активности ЛДГ тесно и положительно коррелируют с таковыми показателями как в опухолевом узле, так и в смежных тканях.

Активность Г6ФДГ в сыворотке крови обследованных больных статистически значимо коррелирует только с соответствующим показателем в узле опухоли (табл. 3).

Статистически значимой связи активности Г6ФДГ в сыворотке крови с ее активностью в тканях, смежных с опухолевым узлом, не обнаружено.

В группе больных с размерами опухоли Т3-4 не обнаружено статистически значимых связей между активностями ферментов метаболизма глюкозы в сыворотке крови и в гомогенатах изученных тканей.

Таким образом, полученные результаты показывают, что активность ферментов углеводного обмена ЛДГ и Г6ФДГ зависит от стадии РМЖ, определяемой по размерам опухолевого узла. Злокачественно трансформированные клетки и окружающие опухоль смежные ткани характеризуются большей интенсивностью реакций как гликолиза, так и пентозофосфатного пути окисления глюкозы при больших размерах опухоли молочной железы. В сыворотке крови больных РМЖ увеличены показатели активности обоих изученных ферментов углеводного обмена аналогично обнаруженным изменениям в гомогенатах опухолевых тканей.

Метастазирование в лимфатические узлы у пациенток РМЖ также сопровождается повышением активности ферментов метаболизма глюкозы в тканях опухоли, смежной с опухолью ткани, и в сыворотке крови по сравнению с соответствующими показателями у пациенток без метастазов в лимфатические узлы.

В отличие от выявленной зависимости активности ферментов метаболизма углеводов от размеров опухолевого узла или наличия/отсутствия метастазов, степень дифференцировки опухолевых клеток не влияет на показатели активности ключевых ферментов окисления углеводов ЛДГ и Г6ФДГ у больных РМЖ. Следовательно, скорость протекания реакций гликолиза и пентозофосфатного пути не связана со степенью злокачественной трансформации эпителиальных клеток молочной железы.

Полученные результаты свидетельствуют об активации обоих путей метаболизма глюкозы в тканях РМЖ при росте опухоли и ее метастазировании. Это согласуется с оценкой ряда авторов активности ЛДГ в различных опухолях, выяснивших, что увеличение экспрессии этого фермента способствует неоангиогенезу, миграции клеток и метастазированию путем стимуляции продукции матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2), активизации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибирования Е-кадгерина [20]. Также была выявлена интенсификация ПФП при РМЖ при оценке экспрессии и активации Г6ФДГ [21].

Тканевая активность ферментов углеводного обмена коррелирует с их сывороточными показателями и также зависит от распространенности опухолевого процесса. Так, у больных РМЖ с размерами опухоли Т1-2 обнаружены статистически значимые корреляционные связи между показателями активности ЛДГ в сыворотке крови и ее

активности в гомогенатах опухолевых узлов и смежных тканей. Для сывороточной активности Г6ФДГ статистически значимая корреляция имеет место только с показателями активностей этого фермента в тканях опухолевых узлов. Статистически значимые корреляционные связи между сывороточной активностью Г6ФДГ и ее активностью в смежной ткани отсутствуют. Выявленные взаимосвязи тканевых и сывороточных активностей ферментов углеводного обмена свидетельствуют о возможной оценке состояния внутриканальных ферментов по показателям их сывороточной активности и прогностической роли последних при РМЖ, о чем говорится в некоторых исследованиях [22].

Таким образом, полученные результаты указывают на связь активности ферментов углеводного обмена ЛДГ и Г6ФДГ с показателями роста и прогрессирования опухоли у больных РМЖ и свидетельствуют о необходимости дальнейшего углубленного исследования метаболического профиля гликолиза и пентозофосфатного путей при РМЖ. Это позволит понять механизм, лежащий в основе баланса между этими путями углеводного обмена при РМЖ, а также выявить их клиническую значимость при данной онкопатологии.

Выводы

Проведенная в настоящем исследовании оценка метаболизма глюкозы при изучении активности основных ферментов углеводного обмена позволила сделать следующие выводы.

1. Активность ЛДГ и Г6ФДГ у пациентов с РМЖ в опухолевом узле и сыворотке крови повышается при увеличении размера опухолевого узла и наличии метастазов в лимфатические узлы.
2. Активность ЛДГ и Г6ФДГ у пациентов с РМЖ в опухолевом узле и сыворотке крови не зависит от степени дифференцировки опухоли.
3. Опухолевая активность ферментов углеводного обмена коррелирует с их сывороточными показателями. Статистически значимые корреляционные связи между активностью ЛДГ и Г6ФДГ в сыворотке и опухолевом узле обнаружены только у больных с размером опухоли T1-2.

Список литературы

1. Biswal B.N., Das S.N., Das B.K., Rath R. Alteration of cellular metabolism in cancer cells and its therapeutic prospects. J. Oral. Maxillofac Pathol. 2017. Vol. 21 no2. P. 244-251. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_60_17.
2. Warburg O., Wind F., Negelein E. The metabolism of tumors in the body. J Gen Physiol. 1927. Vol. 8 no 6. P.519-30. DOI: 10.1085/jgp.8.6.519.
3. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science. 1956. Vol.123. P.309–314.

4. Scartozzi M., Giampieri R., MacCaroni E., Del Prete M., Faloppi L., Bianconi M., Galizia E., Loretelli C., Belvederesi L., Bittoni A., Cascinu S. Pre-treatment lactate dehydrogenase levels as predictor of efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in metastatic colorectal cancer patients. *Br. J. Cancer*. 2012. Vol.106. no. 5. P.799-804. DOI: 10.1038/bjc.2012.17.
5. Zhao Z, Han F, Yang S, Hua L, Wu J, Zhan W. The clinicopathologic importance of serum lactic dehydrogenase in patients with gastric cancer. *Dis Markers*. 2014. Vol.7 2014:140913. DOI: 10.1155/2014/140913.
6. Miao P., Sheng S., Sun X., Liu J., Huang G. Lactate dehydrogenase a in cancer: A promising target for diagnosis and therapy. *IUBMB Life*. 2013. Vol.65. P. 904–910. DOI: 10.1002/iub.1216.
7. Manerba M., Di Ianni L., Govoni M., Comparone A., Di Stefano G. The activation of lactate dehydrogenase induced by mTOR drives neoplastic change in breast epithelial cells. *PLoS One*. 2018. Vol.13. no.8. e0202588. DOI: 10.1371/journal.pone.0202588.
8. Bidard F.C., Hajage D., Bachelot T. Assessment of circulating tumor cells and serum markers for progression-free survival prediction in metastatic breast cancer: a prospective observational study. *Breast Cancer Res*. 2012. Vol.14. no.1. P. 29. DOI: 10.1186/bcr3169.
9. Шатова О.П., Комарова Е.Ф., Ищенко Р.В., Комарова Е.Ю. Оценка роли ферментов углеводного обмена в прогрессировании рака молочной железы // *Успехи молекулярной онкологии*. 2019. Т. 6, №4. С.67
10. Chen B., Dai D., Tang H., Chen X., Ai X., Huang X., Wei W., Xie X. Pre-treatment serum alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase as prognostic factors in triple negative breast cancer. *J. Cancer*. 2016. Vol.7. P.2309. DOI: 10.7150/jca.16622.
11. Pelizzari G., Basile D., Zago S., Lisanti C., Bartoletti M., Bortot L., Vitale M.G., Fanotto V., Barban S., Cinausero M., Bonotto M., Gerratana L., Mansutti M., Curcio F., Fasola G., Minisini A.M., Puglisi F. Lactate Dehydrogenase (LDH) Response to First-Line Treatment Predicts Survival in Metastatic Breast Cancer: First Clues for A Cost-Effective and Dynamic Biomarker. *Cancers (Basel)*. 2019. Vol.11. no.9. P.1243. DOI: 10.3390/cancers11091243.
12. Hsu P.P., Sabatini D.M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell*. 2008. Vol.134. no.5. P. 703–707. DOI: 10.1016/j.cell.2008.08.021.
13. Shatova O.P., Borzenko B.G., Zinkovich I.I., Sedakov I.E. Lactate dehydrogenase, adenosine deaminase and thymidine phosphorylase activity of blood and tissues in breast cancer. *Украинский биохимический журнал*. 2009. V. 81. p. 88-93
14. Apicella M., Giannoni E., Fiore S., Ferrari K.J., Fernández-Pérez D., Isella C., Granchi C., Minutolo F., Sottile A., Comoglio P.M., Medico E., Pietrantonio F., Volante M., Pasini D., Chiarugi P., Giordano S., Corso S. Increased Lactate Secretion by Cancer Cells Sustains Non-cell-

autonomous Adaptive Resistance to MET and EGFR Targeted Therapies. *Cell Metab.* 2018. Vol. 28. no.6. P. 848–865. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.006.

15. Jiang P., Du W., Wu M. Regulation of the pentose phosphate pathway in cancer. *Protein Cell* 2014. Vol.5 no.8. P.592–602. doi:10.1007/s13238-014-0082-8.

16. Sharma A., Boise L.H., Shanmugam M. Cancer Metabolism and the Evasion of Apoptotic Cell Death. *Cancers (Basel)*. 2019. Vol.11. no. 8. e1144. DOI: 10.3390/cancers11081144.

17. Meadows A.L., Kong B., Berdichevsky M., Roy S., Rosiva R., Blanch H.W., Clark D.S. Metabolic and morphological differences between rapidly proliferating cancerous and normal breast epithelial cells. *Biotechnol Prog.* 2008. Vol.24. no.2. P.334-41. DOI: 10.1021/bp070301d.

18. Jiang P., Du W., Wang X., Mancuso A., Gao X., Wu M., Yang X. p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Nature Cell Biology.* 2011. Vol.13. no.3. P.310–316. DOI: 10.1038/ncb2172.

19. Benito A., Polat I.H., Noé V., Ciudad C.J., Marin S., Cascante M. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and transketolase modulate breast cancer cell metabolic reprogramming and correlate with poor patient outcome. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. no 63. P.106693-106706. DOI: 10.18632/oncotarget.21601.

20. Feng Y., Xiong Y., Qiao T., Li X., Jia L., Han Y. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2018. Vol.7. no. 12. P.6124–6136. DOI: 10.1002/cam4.1820.

21. Choi J., Kim E.S., Koo J.S. Expression of Pentose Phosphate Pathway-Related Proteins in Breast Cancer. *Dis Markers.* 2018. 2018:9369358. DOI: 10.1155/2018/9369358.

22. Liu D., Wang D., Wu C., Zhang L., Mei Q., Hu G., Long G., Sun W. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in patients with breast cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2019. Vol.11. P.3611-3619. DOI: 10.2147/CMAR.S199260.