

ОБЗОРЫ

© Гераськин И.В., 2017  
DOI:10.23888/HMJ20174486-497

**РОЛЬ ГЕМОПРОТЕИНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА КЛЕТОК**

И.В. ГЕРАСЬКИН

Нижегородская государственная медицинская академия,  
пл. Минина и Пожарского, 10/1, 603005, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Гемопротеины – белки, лигандом в которых является железо, находящиеся в порфирине. Подобные соединения содержатся, практически, во всех эукариотических клетках. Они выполняют разнообразные функции в клетках и тканях. Гемопротеины являются участниками таких жизненно важных процессов, как транспорт веществ, обезвреживание ксенобиотиков, создание резерва кислорода. При нарушении структуры – гемопротеины выполняют значительную роль в развитии заболеваний, связанных с клеточной пролиферацией. Данная взаимосвязь возникает из-за каскадного механизма индуцированного изменениями металлопротеинов. В нем с каждым последующим звеном событий развитие повреждения усиливается, что увеличивает последствие повреждений. Часть клеток при активации каскада погибают, а иные напротив, перерождаются и бесконтрольно пролиферируют. Следует учитывать скоростные и временные параметры формирования патологического процесса. Кратковременное и мощное действие индуцирует апоптоз, а длительное – при малой интенсивности может привести к развитию новообразования. В работе отражены отдельные механизмы патологических процессов, формирующиеся при нарушении минерального гомеостаза. В качестве примеров заболеваний рассмотрены псориаз и трансформация опухолевых клеток. Обозначена роль гемопротеинов как иницирующих факторов. Белки этой группы оказывают не только повреждающее действие на наследственную информацию, но так же могут защищать опухолевые клетки от апоптоза. Активные метаболиты кислорода накапливающиеся в больших количествах в очаге иницируют процессы свободно-радикального окисления и приводят к окислительной модификации белков. Наиболее чувствительными мишенями активных форм кислорода являются SH-группы белков. Данные патологические изменения могут возникать из-за влияния на метаболизм металлопротеинов, затрагивая функционирование как отдельной клетки так и организма в целом. Результатом индуцированного протеинами процесса становится потеря специфичности и способность к бесконтрольному делению клеток. Изучение роли железопротеинов может помочь разработать новые методики профилактики и лечения как псориаза, так и онкологии.

*Ключевые слова:* псориаз, злокачественные новообразования, гемопротеины, клеточная пролиферация, канцерогенез, апоптоз.

Гемопротеины – белки, содержащие в качестве небелкового компонента структурно сходные железопорфирины. Различная по составу и структуре белковая часть обеспечивает разнообразие биологических функций. При нарушении обмена железосодержащих белков помимо потери функции также наблюдается влияние на целостность наследственного аппарата клетки. Зачастую данные ошибки приводят к реализации механизмов клеточной гибели. Отмечались случаи, при которых нарушения затрагивали регуляторы апоптоза. Это позволяло измененной клетке продолжить функционировать. В перспективе это может привести к развитию псориаза или возникновению новообразований [1].

Причиной развития псориаза является избыточная пролиферация кератиноцитов, лимфоцитов и макрофагов вследствие нарушения реализации генетической информации. Проявляется образованием красных, чрезмерно сухих, приподнятых над поверхностью кожи пятен – папул [2].

Опухолевый рост является следствием изменения генетического аппарата клеток, проявляется патологией регуляции пролиферации и дифференцировки. Это приводит к неконтрольному клеточному делению, потреблению все большего количества ресурсов организма и механической деформации органов.

В качестве примеров гемопротеинов, к имеющим отношение к механизмам пролиферации и апоптоза клеток, будут рассмотрены: цитохром С, гемоглобин, миоглобин, каталаза, пероксидаза.

Цель исследования – определение роли ряда гемопротеинов в патологической пролиферации и их участие в механизмах апоптоза.

Проведен информационный анализ литературных данных по теме исследования и использованием отечественных и иностранных источников.

Цитохром С – периферический водорастворимый мембранный белок, имеющий одну полипептидную цепь из 100 аминокислотных остатков, и молекулу гема, ковалентно связанную с полипеп-

тидом. В клетке выполняет функцию переноса электрона в дыхательной цепи. При определенных условиях он может отсоединяться от мембраны митохондрии, перемещаться в межмембранном пространстве и активировать апоптоз [3]. При этом цитохром С образует комплекс с Apoptotic protease activating factor (АРАF-1) и каспазой 9 (рис. 1). Получившиеся субъединицы объединяются в апоптосому, способную на протеолитический процессинг прокаспазы 9. Получившаяся в результате активная каспаза 9, расщепляет прокаспазу 3. Каспаза 3 активирует фактор фрагментации ДНК. Однако, если разрушение ДНК частичное, вместо гибели клетки запускается, транскрипция онкогена и последующая трансляция онкобелка. Как следствие, формируется неоплазия клеток [4].

В исследовании Yamada Y. отражено повышение уровня сывороточного цитохрома С у больных со злокачественными опухолями (рис. 2). При этом также отмечалась разница в показателях у больных со злокачественными и доброкачественными опухолями (20,6 против 15,5 нг/мл;  $p = 0,017$ ) [5].

При псориазе в исследовании Gabr S.A. отмечалось влияние цитохрома С на окислительный стресс, усиливающий проявление патологии, ускоряя пролиферацию и ухудшая состояние пациентов. Данные были получены на основе анализов 55 испытуемых – из них: 35 с псориазом, 20 относительно здоровых добровольцев [6].

Гемоглобины представляют собой тетрамерные белки, молекулы которых образованы различными типами полипептидных цепей А и В. Наиболее распространенные гемоглобины имеют следующую тетрамерную структуру: НbА (нормальный гемоглобин взрослого человека – А2В2).

В обычных условиях 1 г гемоглобина при 1 атмосфере связывает 1,34 мл кислорода. При патологии гемоглобин может быть инактивирован, т. е. лишается способности переносить  $O_2$ . Способность гемоглобина связываться с газами зависит от температуры крови, содержания в ней  $CO_2$  и от pH крови. Недостаток кислорода

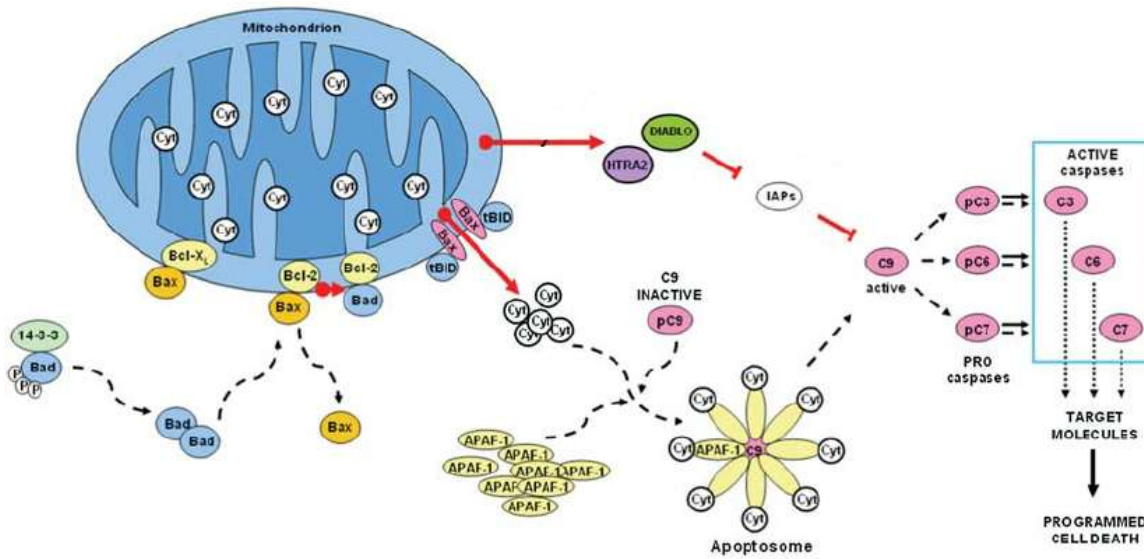


Рис. 1. Участие цитохрома С в механизме апоптоза (цитировано по Chansik, 2011) [4]

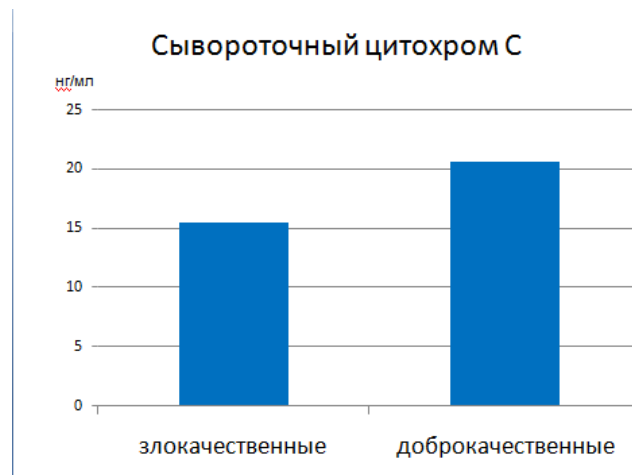


Рис. 2. Отражено повышения уровня сывороточного цитохрома С у больных со злокачественными и доброкачественными опухолями (цитировано по Osaka, 2009) [5]

ведет к нарушению синтеза АТФ. Без энергии макроэргических связей перестает функционировать  $K^+/Na^+$ -ионный насос. Изменения приводят к накоплению в органеллах и в клетке ионов  $Na^+$  и воды, что проявляется набуханием митохондрий (зернистая дистрофия), расширением цистерн шероховатого эндоплазматического ретикула и набуханием клетки (гидропическая дистрофия). Если гипоксия устраняется, указанные изменения претерпевают обратное развитие. Но если воздействие недостатка кислорода было продолжитель-

ным то цитохром С выходит из митохондрий запуская механизмы повреждающего действия описанные ранее. Также помимо нарушения функционирования органелл клетки и выхода цитохрома С и ряда протеаз в клетке возрастает уровень свободных радикалов приводящих к окислительному стрессу так же влияющего на целостность генетической информации.

Роль гипоксии в канцерогенезе была исследована Jinsong Liu. В его работах дефицит кислорода обозначался как ключевой регулятор в дифференцировке ство-

ловых клетках в опухолевые при ангиогенезе. Также в исследовании отмечалось, что при перерождении фибробластов яичника у клеток появляется способность непосредственно генерировать гемоглобин [7].

Миоглобин состоит из единичной полипептидной цепи его составляют 153 аминокислотных остатка. Обладает высокой токсичностью при нахождении в свободном состоянии плазме крови, крупные молекулы миоглобина могут закупоривать каналы почек и становиться причиной некроза. Также свободный миоглобин ухудшает кислородное снабжение тканей, приводя к развитию тканевой гипоксии. После чего запускаются механизмы свойственные продолжительному кислородному голоданию [8].

Миоглобин также является участником обменных процессов проходящих в

опухолях. В исследовании Simona E.F. описывается своеобразное сходство клеток карциномы молочной железы и миосимпластов в механизме адаптации к гипоксии за счет связывания  $O_2$  внутриклеточным миоглобином. Это явление заключается в том, что при большой мышечной активности в условиях гипоксии содержание миоглобина возрастает, подобно этому клетки опухоли вырабатывают миоглобин для выживания в условиях дефицита кислорода. На рисунке 3 изображен график с результатами исследований Simona. Представлен уровень синтеза белков при развитии рака молочной железы – появления миоглобина в клетках опухоли. Абсолютное количество миоглобина определяли с помощью ELISA = 24 нг/ $10^6$  клеток в контрольной группе клеток ELISA = 0 нг/ $10^6$  [9].



Рис. 3. Содержание миоглобина в контрольной группе и клетках карциномы молочной железы (цитировано по Simona, 2009) [9]

Каталаза – это фермент класса оксидоредуктаз – гемопротеин состоящий из 4-х субъединиц. Каждая содержит ион трехвалентного железа, входящий в состав активного центра. Данный гемопротеин катализирует разложение пероксида водорода образующегося в процессе биологического окисления, тем самым, защищая клетку от окислительного стресса. При нарушении функционирования каталазы в большей степени повреждаются мембраны клеток. Через образовавшиеся поры в цитоплазму выходят вещества, содержащиеся в митохондриях, лизосомах, перо-

кисосомах, аппарате Гольджи и других органеллах. Если перфорация мембран происходит стремительно, запускается механизм некроза, если процесс растянут во времени реализуется апоптоз.

Также каталаза способна и защищать опухолевые клетки от апоптоза. В работе Georg Bauera отражен механизм, при котором на поверхность мембраны опухолевой клетки синтезируется фермент каталаза. Его функция заключается в разложении пероксида водорода, что препятствует синтезу  $HOCl$ , что приводит к инактивации фактора  $HOCl$  и  $NO$ / перо-

ксинитрита запускающего механизм апоптоза опухоли [10].

Целью исследования Pujari V.M. было изучение роли окислительного стресса в патогенезе псориаза. В работе принимали участие 90 добровольцев с псориазом. Было доказано, что при понижении содержания каталазы происходило увеличение окислительного стресса, что отрицательно влияло на течение заболевания, приводя к его прогрессированию. Результаты приведены на диаграмме [11].

Также в исследовании Matoshvili M. было предложено использовать каталазу как маркер для отслеживания окислительного стресса у больных с псориазом. Метод позволяет прогнозировать заболевание и говорить о его стадии. У контрольной группы пациентов в крови было обнаружено 2,2 микромоль со средней тяжестью 2,7 микромоль и тяжелой 4,2 микромоль (рис. 4). Можно сделать вывод что, чем выраженнее псориаз – тем выше содержание каталазы в крови [12].

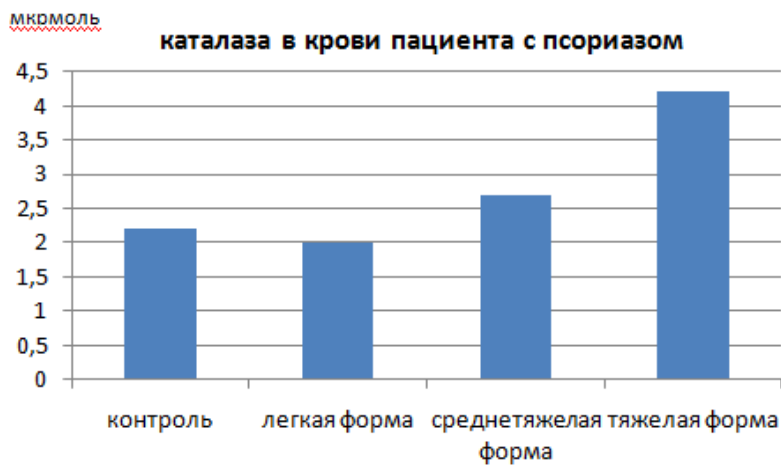


Рис. 4. Содержание каталазы в крови пациентов контрольной группы и псориазом (цитировано по Matoshvili, 2014) [12]

Пероксидаза – двухкомпонентный фермент, состоящий из белка гликопротеина и геминового компонента, который включает протопорфирин и ион трехвалентного железа. Реакции, катализируемые пероксидазой, характеризуются переносом водорода от молекулы субстрата к перекисям, в результате чего возникают радикалы субстратов, являющиеся сильнореакционными соединениями.

При нарушении целостности пероксисом, высвобождается пероксидаза, под её влиянием происходит деградация органических соединений и последующая потеря функций. Если взаимодействие происходит с липидными структурами в мембранах, то их целостность нарушается, запуская процесс некроза или апоптоза. Так как фермент в клетках представлен

большим набором изоэнзимов (от 3 до 42 молекулярных форм) с широким диапазоном ферментативной деятельности, в пределах рН от 3 до 14, то изучение этого фермента весьма сложно [13].

Пероксидазы играют существенную роль в системе антиоксидантной защиты живых организмов и активно участвуют в окислении оксирадикалов, биосинтезе гормонов и врожденном иммунитете. Нарушение этих функции индуцирует канцерогенез [14].

#### Заключение

Организм человека состоит из многочисленных клеток с разнообразными функциями и метаболизмом. Каждая из них строго детерминирована и подчиняется единому ритму пролиферации и гибели. Межклеточные взаимодействия позволяют



говорить о единой системе. Каждый элемент не способен существовать изолированно. Лишь в окружении других клеток обеспечиваются многие жизненно необходимые функции, такие как: трофика, иммунитет, регуляция. При опухолевом перерождении и псориазе нарушаются функциональные связи. Клетка перестает быть частью здоровой ткани, теряя свои специфические функции, приобретая возможность бесконтрольно пролиферировать и погло-

щать ресурсы организма. Формируется энергодефицит, приводящий к истощению. Патогенез, связанный с нарушениями пролиферации и генетической информации может быть детерминирован множеством разнообразных факторов. В данной работе описывается роль ряда гемопротеинов способных участвовать в формировании как причины заболевания, так и являться фактором поддерживающим развитие патологического процесса.

*Конфликт интересов отсутствует.*

### Литература

1. Surikova E.I., Goroshinskaja I.A., Nerodo G.A. et al. The activity of redox-regulatory systems in the tumor and its surrounding tissues in various histological types of tumor // Biomed Khim. 2016. №62. С. 187-192.
2. Новоселов В.С., Новоселов А.В. Псориаз: патогенетические и клинко-терапевтические аспекты проблемы // Дерматология. 2007. №1. С. 14-18.
3. Green D.R. Ow Y.P Hao Z. Cytochrome c: functions beyond respiration // Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2008. №9. С. 532-542.
4. Chansik H., Hyemyung S., Misun K. et al. S-Glutathiolation in life and death decisions of the cell // Free Radical Research. 2011. №45. С. 3-15.
5. Osaka A., Hasegawa H., Yamada Y., Yanagihara K. A novel role of serum cytochrome c as a tumor marker in patients with operable cancer // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2009. №135. С. 371-377.
6. Gabr S.A., Al-Ghadir A.H. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2012. №304. С. 371-377.
7. Shiwu Z., Imelda M.U., Jinsong L. Generation of erythroid cells from fibroblasts

and cancer cells in vitro and in vivo // Cancer Lett. 2013. №333. С. 205-212.

8. Grégory V., Alexandre C., Heidi V., Roya B. Kinetics of interaction between apomyoglobin and phospholipid membrane // Protein Sci. 2007. №16. С. 391-400.

9. Simona E.F., Sabrina A., Alberto P., Paolo M. Expression and Functional Regulation of Myoglobin in Epithelial Cancers // Am J Pathol. 2009. №175. С. 201-206.

10. Georg B. Increasing the endogenous NO level causes catalase inactivation and reactivation of intercellular apoptosis signaling specifically in tumor cells // Redox Biol. 2015. №6. С. 353-371.

11. Pujari V.M., Ireddy S., Itagi I., Kumar H.S. The serum levels of malondialdehyde, vitamin e and erythrocyte catalase activity in psoriasis patients // Clin Diagn Res. 2014. №8. С. 6-14.

12. Matoshvili M. Alterations of redox-status during psoriasis // Georgian Med News. 2014. №60. С. 232-233.

13. Андреева А.В. Фермент пероксидаза участие в защитном механизме растений. М.: НАУКА, 1988. 128 с.

14. Amjad A.K., Arshad H.R., Yousef H.A. Biochemical and Pathological Studies on Peroxidases – An Updated Review // Glob J Health Sci. 2014. №6. С. 87-98.

---

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Гераськин И.В. – студент 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; пл. Минина и Пожарского, 10/1, 603005, г. Нижний Новгород, Российская Федерация; ORCID ID 0000-0002-2586-7597.  
E-mail: ivan\_geraskin19@mail.ru

## ROLE OF HEMOPROTEINS IN REGULATION OF PROLIFERATION AND APOPTOSIS OF CELLS

I.V. GERASKIN

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky sqr., 10/1, 603005,  
Nizhny Novgorod, Russian Federation

Hemoproteins are proteins whose ligand is iron present in porphyrin. Similar compounds exist practically in all eukaryotic cells. They perform various functions in cells and tissues. Hemoproteins participate in such vital processes as transport of substances, neutralization of xenobiotics, creation of oxygen reserve. In case of disorder in their structure hemoproteins play a significant role in development of diseases associated with cell proliferation. This relationship is based on the cascade mechanism induced by changes of metalloproteins. Here, each subsequent event enhances the damage with final increase in the consequences of damages. In activation of the cascade a part of cells die, other cells, on the contrary, degenerate and proliferate uncontrollably. It is necessary to take into account speed and time parameters in development of the pathological process. A short-term and strong impact induces apoptosis, while a prolonged low-intensity influence may lead to neoplasm. In the work a number of mechanisms of pathological processes induced by disorder in the mineral homeostasis are described. As examples of diseases psoriasis and transformation of tumor cells are considered. The role of hemoproteins as initiating factors is shown. Proteins of this group not only produce a damaging effect on the genetic information, but can also protect tumor cells against apoptosis. Active oxygen metabolites accumulating in high quantity in the focus of damage initiate free-radical oxidation processes leading to oxidative modification of proteins. The most sensitive targets for active forms of oxygen are SH-groups of proteins. The given pathological changes may result from the action of metalloproteins on metabolism that can affect function both of a separate cell and of an organism as a whole. The result of the protein-induced process is a loss of specificity and an acquisition of the ability for uncontrolled division of cells. A study of the role of ferroproteins may help develop novel methods of prophylaxis and treatment of both psoriasis and oncology.

*Keywords:* psoriasis, cancer, malignant neoplasms, hemoproteins, cell proliferation, carcinogenesis, apoptosis.

Hemoproteins are proteins that contain structurally similar ferroporphyrins as a non-protein component. The protein part, different in composition and structure, provides the diversity of biological functions. Disorders in metabolism of iron proteins, besides inducing loss of function, also affect the integrity of the genetic apparatus of cell. These errors often launch mechanisms of cell death. Cases are reported when the disorders involved regulators of apoptosis. This permitted the altered cell to continue its function, but in the long term may lead to psoriasis or to neoplasms [1].

The cause of psoriasis is excessive proliferation of keratinocytes, lymphocytes and macrophages in result of derangement of realization of genetic information. It is manifested by formation of red, extremely dry spots elevated above the skin – papules [2].

Tumor growth is the result of alteration of the genetic apparatus of cells manifested by pathology in the regulation of proliferation and differentiation. This leads to uncontrolled cell division, to consumption of body resources in increasing amounts and to mechanical deformation of organs.

Examples of hemoproteins associated with mechanisms of proliferation and apoptosis of cells are cytochrome C, hemoglobin, myoglobin, catalase, peroxidase that will be considered in the given article.

Aim of Study: determination of the role of some hemoproteins in pathological proliferation and their participation in mechanisms of apoptosis.

Informational analysis of the published data on the topic of the study was conducted using domestic and foreign sources.

Cytochrome C is a peripheral water-soluble membrane protein having one polypeptide chain consisting of 100 amino acid residues, and a heme molecule covalently bound with polypeptide. In a cell it performs the function of transfer of electron in the respiratory chain. Under certain conditions it may detach from the mitochondrial membrane, drift in the intermembranous space and activate apoptosis [3]. Here, cytochrome C forms a complex with Apoptotic protease activating factor (APAF-1) and caspase 9 (Fig. 1). The formed subunits combine to form an apoptosome capable of proteolytic processing of procaspase 9. The

resultant active caspase 9 cleaves procaspase 3. Caspase 3 activates factor of DNA fragmentation. However, in case of partial damages to DNA, instead of cell death transcription of oncogene is triggered followed by sub-sequent translation of oncoprotein. The consequence is neoplasia of cells [4].

In research of Y. Yamada an increase in the level of serum protein in patents with malignant tumors was noted (Fig. 2). There was also noted the difference in parameters of patients with malignant and benign tumors (20,6 against 15,5 ng/ml;  $p = 0,017$ ) [5].

In study of S.A. Gabr the influence of cytochrome C on oxidative stress in psoriasis was noted that enhanced manifestations of pathology accelerating proliferation and worsening the condition of patients. The data were obtained on 55 test objects of which 35 had psoriasis, and 20 were relatively healthy volunteers [6].

Hemoglobins are tetrameric proteins whose molecules are formed by different types of A and B polypeptide chains. The most common hemoglobins have the following tetrameric structure: HbA (normal hemoglobin in adult individual – A2B2).

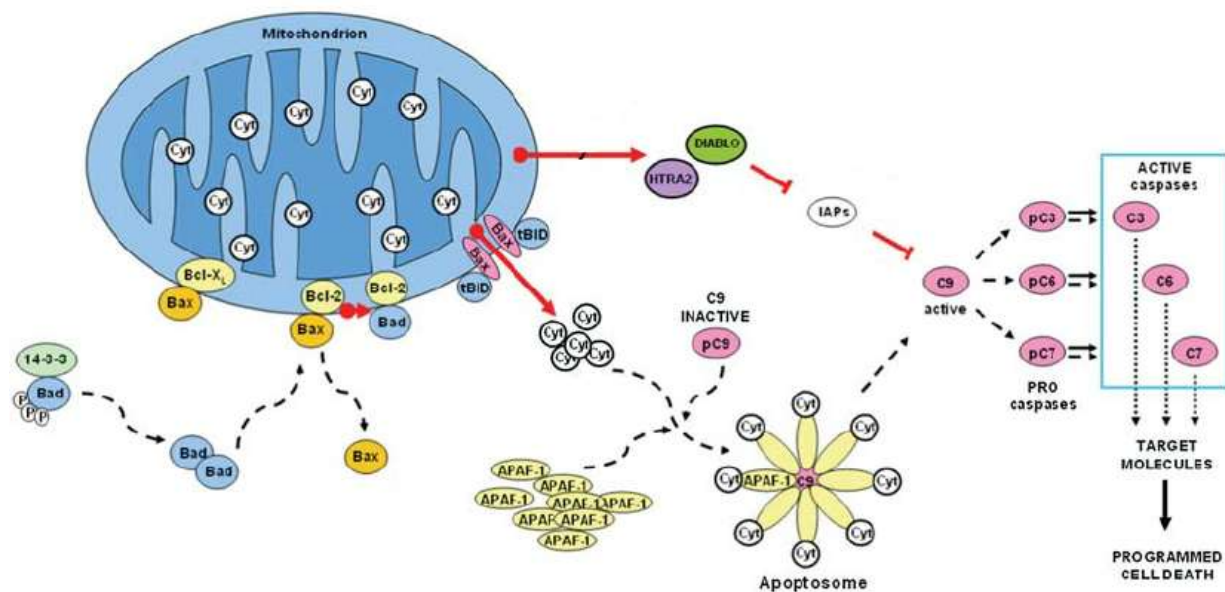


Fig. 1. Participation of cytochrome C in the mechanism of apoptosis (cited from Chansik, 2011) [4]



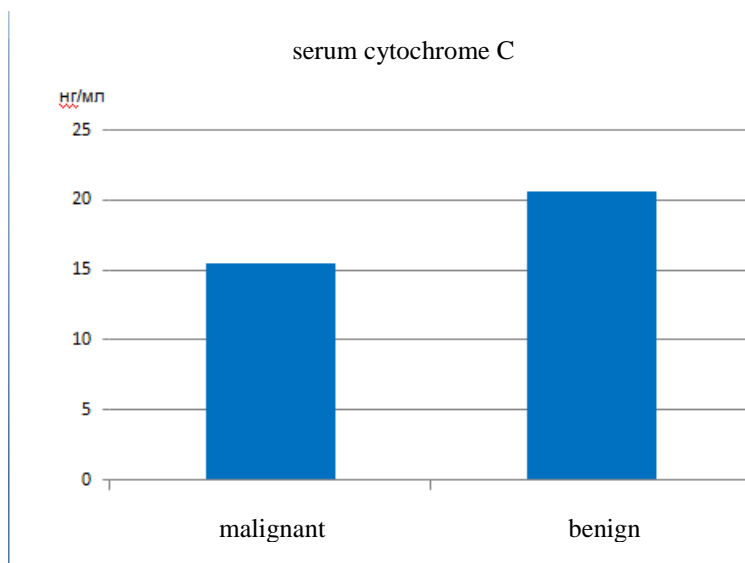


Fig 2. Increase in the level of serum cytochrome C in patients with malignant and benign tumors (cited from Osaka, 2009) [5]

Under normal conditions 1 g of hemoglobin at 1 atmosphere binds 1.34 ml of oxygen. In pathology hemoglobin may be inactivated meaning that it loses the ability to transport O<sub>2</sub>. The ability of hemoglobin to bind with gases depends on the blood temperature, concentration of CO<sub>2</sub> and blood pH. Deficit of oxygen deranges ATP synthesis. Without energy of high-energy bonds, K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup>-ionic pump ceases its function. The changes lead to accumulation of Na<sup>+</sup> ions and water in organelles and in the cell manifested by swelling of mitochondria (granular degeneration), dilation of cisterns of the rough endoplasmic reticulum and swelling of the cell (hydropic dystrophy). If hypoxia is eliminated, the above changes undergo reverse development. But if deficit of oxygen persists for a long time, cytochrome C goes out of mitochondria and launches damaging mechanisms described earlier. Apart from derangement of the function of cell organelles and release of cytochrome C and of some proteases, there is also noted an increase in the level of free radicals in the cell leading to oxidative stress that affects the integrity of genetic information.

The role of hypoxia in the carcinogenesis was studied by Jinsong Liu. In his works oxygen deficit was described as the key controller of differentiation of stem cells to tumor cells in the angiogenesis. It was also noted in the work

that in result of degeneration of fibroblasts in the ovaries the cells acquire the ability to directly generate hemoglobin [7].

Myoglobin consists of a single polypeptide chain containing 153 amino acid residues. It is highly toxic in a free condition in blood plasma, large molecules of hemoglobin may occlude renal tubules and become the cause of necrosis. Besides, free myoglobin impairs supply of tissues with oxygen leading to tissue hypoxia with resultant development of mechanisms inherent to long-term oxygen deficiency [8].

Besides, myoglobin participates in metabolic processes in tumors. In research of E.F. Simona a peculiar similarity between cells of breast carcinoma and myosimplasts is described concerning the mechanism of adaptation to hypoxia through binding of O<sub>2</sub> by intracellular myoglobin. This phenomenon consists in that in high muscular activity in hypoxic condition the content of myoglobin increases, and in the same way tumor cells produce myoglobin to survive oxygen deficit. In Figure 3 a graph is given with the results of Simona's research. The level of synthesis of proteins in breast cancer is shown – appearance of myoglobin in tumor cells. The absolute amount of oxygen was determined using ELISA test = 24 ng/10<sup>6</sup> cells, in control group cells ELISA = 0 ng/10<sup>6</sup> [9].

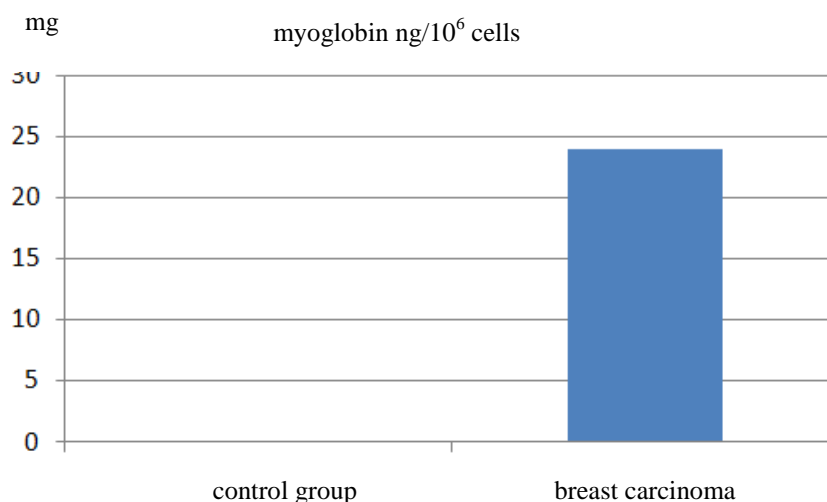


Fig. 3. Content of myoglobin in control group and in cells of breast carcinoma (citation from Simona, 2009) [9]

Catalase is an enzyme of the class of oxyreductases – hemoprotein consisting of 4 subunits each containing an ion of ferric iron that makes a part of the active center. The given hemoprotein catalyzes degradation of hydrogen peroxide formed in biological oxidation, and thus protects the cell against oxidative stress. A disorder in the function of catalase mainly causes damages to cell membranes. Through the formed pores substances contained in mitochondria, lysosomes, peroxisomes, Golgi apparatus and in other organelles, escape into the cytoplasm. If perforation of membranes develops rapidly, the mechanism of necrosis is launched, if the process is prolonged in time, apoptosis occurs.

Catalase is also capable of protecting tumor cells against apoptosis. In the works of Georg Bauera the mechanism is described by which the catalase enzyme is synthesized on the surface of a tumor cell membrane. Its function is to degrade hydrogen peroxide, and thus to prevent synthesis of HOCl with the result of inactivation of HOCl factor and of NO/peroxinitrite that trigger the mechanism of apoptosis of tumor [10].

The aim of research of V.M. Pujari was to study the role of oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. In the work 90 volunteers participated with psoriasis. It was proved that reduction in the content of cata-

lase was associated with enhancement of oxidative stress that negatively influenced the course of disease leading to its progression. The results are given in the diagram [11].

In the research of M. Matoshvili it was proposed to use catalase as a marker for tracing the oxidative stress in patients with psoriasis (Fig. 4). The method permits to prognosticate the disease and to determine its stage. In control group of patients the level of catalase in blood was found to be 2.2  $\mu\text{mol}$ , in patients with moderate form it was 2.7  $\mu\text{mol}$ , and in patients with severe form 4.2  $\mu\text{mol}$ . It may be concluded that the more pronounced psoriasis, the higher the concentration of catalase in blood [12].

Peroxidase is a two-component enzyme consisting of glycoprotein and hemin component that includes protoporphyrin and ferric iron. Peroxidase catalyzes reactions characterized by transfer of hydrogen from the substrate molecule to peroxides which results in formation of substrate radicals that are high-reactive compounds.

In case of breakage of the integrity of peroxisomes, peroxidase is released, and under its influence degradation of organic elements takes place followed by loss of functions. Interaction of peroxidase with lipid structures in membranes breaks their integrity and triggers necrosis or apoptosis. Since

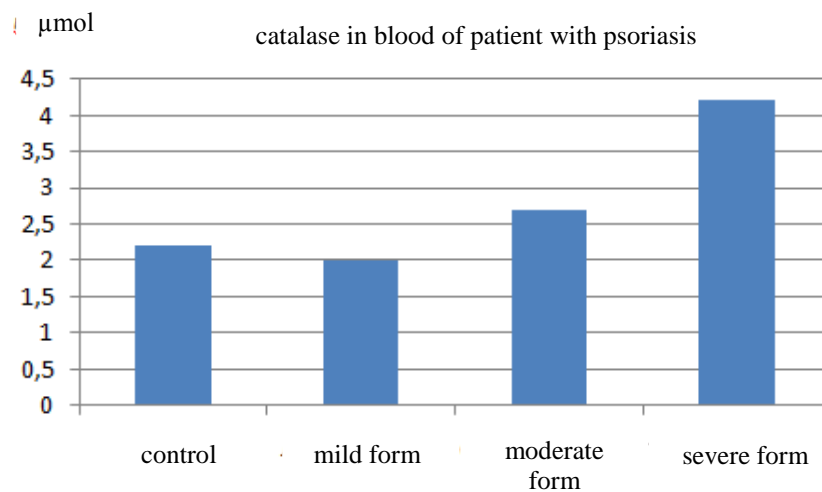


Fig. 4. Content of catalase in blood of control group of patients and in patients with psoriasis (citation from Matoshvili, 2014) [12]

the enzyme is represented in cells by a large set of isoenzymes (from 3 to 42 molecular forms) possessing a wide range of enzymatic activity at pH from 3 to 14, study of this enzyme is rather difficult [13].

Peroxidases play a significant role in the system of antioxidant protection of the living organisms and actively participate in oxidation of oxyradicals, in biosynthesis of hormones and in the congenital immunity. Derangement of these functions induces carcinogenesis [14].

### Conclusion

A human organism consists of numerous cells with different functions and metabolism. Each is strictly determined and obeys the common rhythm of proliferation and death.

Intercellular interactions unite cells into a single system. Each element cannot exist separately. Many vital functions, e.g. trophism, immunity, regulation can be realized only among other cells. In tumor degeneration and psoriasis the functional relations are frustrated. A cell stops being a part of healthy tissue, it loses its specific functions and acquires the ability to uncontrollably proliferate and deplete the organism's resources. Energy deficit develops leading to cachexia. Pathogenesis associated with disorders in proliferation and in genetic information, may be determined by many various factors. The given work describes some hemoproteins that can both participate in the formation of the cause of disease, and act as a factor supporting a pathological process.

*No conflicts of interests.*

### References

1. Surikova EI, Goroshinskaja IA, Nerodo GA, et al. The activity of redox-regulatory systems in the tumor and its surrounding tissues in various histological types of tumor. *Biomed Khim.* 2016; 62:187-92.
2. Novoselov VS, Novoselov AV. Psoriaz: patogeneticheskie i kliniko-terapevticheskie aspekty problemy. *Dermatologiya.* 2007;1:14-18. (in Russ.).
3. Green DR, Ow YP, Hao Z. Cytochrome c: functions beyond respiration. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2008;9:532-42.
4. Chansik H, Hyemyung S, Misun K, et al. S-Glutathiolation in life and death decisions of the cell. *Free Radical Research.* 2011;45:3-15.
5. Osaka A, Hasegawa H, Yamada Y, Yanagihara K. A novel role of serum cyto-

chrome c as a tumor marker in patients with operable cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2009;135:371-7.

6. Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2012;304:371-7.

7. Shiwu Z., Imelda MU, Jinsong L. Generation of erythroid cells from fibroblasts and cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett*. 2013;333:205-12.

8. Grégory V, Alexandre C, Heidi V, Roya B. Kinetics of interaction between apomyoglobin and phospholipid membrane. *Protein Sci*. 2007;16:391-400.

9. Simona EF, Sabrina A, Alberto P, Paolo M. Expression and Functional Regulation of Myoglobin in Epithelial Cancers. *Am. J. Pathol*. 2009; 175:201-6.

10. Georg B. Increasing the endogenous NO level causes catalase inactivation and reactivation of intercellular apoptosis signaling specifically in tumor cells. *Redox Biol*. 2015;6:353-71.

11. Pujari VM, Ireddy S, Itagi I, Kumar HS. The serum levels of malondialdehyde, vitamin e and erythrocyte catalase activity in psoriasis patients. *Clin Diagn Res*. 2014; 8:6-14.

12. Matoshvili M. Alterations of redox-status during psoriasis. *Georgian Med News*. 2014;60:232-3.

13. Andreeva AV. *Ferment peroksidaza uchastie v zashchitnom mekhanizme rasteniy*. Moscow: NAUKA; 1988; 128 p. (in Russ.).

14. Amjad AK, Arshad HR, Yousef HA. Biochemical and Pathological Studies on Peroxidases – An Updated Review. *Glob. J. Health Sci*. 2014;6:87-98.

---

#### INFORMATION ABOUT AUTHOR

Geraskin I.V. – III year student of General Medicine Faculty of FSBEI HE «Nizhny Novgorod State Medical Academy» of Ministry of Health of Russia; Minin and Pozharsky sqr., 10/1, 603005, Nizhny Novgorod, Russian Federation; ORCID ID 0000-0002-2586-7597.

E-mail: ivan\_geraskin19@mail.ru