

## **ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ**

Седакова В. А. (Учреждение образования «Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова», кафедра естествознания)

Аннотация. В статье представлен анализ литературы о биохимической роли насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в канцерогенезе.

В соответствии с основными идеями метаболомики любой клеточный ответ отражается в изменяющемся составе биологических жидкостей организма (крови, моче, семенной или церебральной). То есть метаболический профиль – это своеобразный «отпечаток», характеризующий физиологическое состояние организма. Следовательно, особенности метаболизма опухолевой клетки должны отражаться в метаболическом профиле.

Ряд авторов [1–3] установили, что характерный признак злокачественных опухолей – интенсивный синтез высших жирных кислот, выражается в активации генов, ответственных за продукцию ацетил-КоА-карбоксилазы и синтазы жирных кислот. Имеются отдельные сообщения [4] о взаимосвязи количества пропионовой кислоты в опухолевой ткани легкого и синтезом высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода.

Аналогичная взаимосвязь выявлена и в опухолевой ткани при раке шейки матки [4]. При этом обнаружено повышенное количество миристиновой кислоты ( $C_{14:0}$ ) в опухолевой ткани. Вместе с тем неоднозначной является роль некоторых незаменимых и заменимых насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот. Существуют ряд исследований [5–7], свидетельствующих о цитотоксическом действии эйкозотриеновой кислоты ( $C_{20:3\omega6}$ ), которое может быть обусловлено интенсификацией свободнорадикальных процессов, повреждающих клетку. В работах [4; 8] приводятся данные о том, что арахидоновая кислота ( $C_{20:4\omega6}$ ) и ее метаболиты выступают синергистами в механизмах канцерогенеза. Известно, что незаменимая линолевая кислота является предшественником таких биологически активных метаболитов, как 9- и 13-гидроксиоктадекадиеновых кислот и 9- и 13-оксооктадекатриеновых кислот, которые участвуют в патогенезе некоторых воспалительных заболеваний. Ряд авторов [9–10] отмечают, что у пациентов с диагностированным колоректальным раком (КРР) нарушены соотношения между насыщенными, мононенасыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами плазмы крови, что может быть использовано в качестве диагностического критерия. Это подтверждается экспериментами, проведенными Kuriki K. et al [11], которые продемонстрировали, что при формировании кишечных полипов в плазме крови мышей изменяются уровни пальмитиновой, олеиновой и линолевой кислот. Ritchie S.A. et al [12; 13] исследовали уровни сверхдлинных жирных кислот ( $C_{28}$ - $C_{36}$ ) в сыворотке крови больных КРР и установили что низкий уровень данных кислот в сыворотке крови является фактором риска развития КРР, что так же может быть использовано в качестве диагностического критерия. О про- и антиканцерогенном действии отдельных насыщенных и полиненасыщенных кислот, особенно  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 известно достаточно давно [14–15]. Было установлено, что жирные кислоты  $\omega$ -3-ряда обладают антиканцерогенным действием за счет снижения продукции простагландина E2, который участвует в канцерогенезе, а кислоты  $\omega$ -6-ряда повышают продукцию указанного простагландина. Начиная с 2000-х годов появилось сравнительно большое количество сообщений о механизмах действия отдельных полиненасыщенных кислот, установленных на различных клеточных линиях КРР *in vitro* [16–18], убедительно доказывающих их роль в канцерогенезе КРР.

В связи с чем перспективным направлением в поиске критерия ранней диагностики колоректального рака является изучение взаимосвязи между метаболитами кишечной микрофлоры (пропионовой, масляной, валериановой кислот) и синтезируемыми в опухолевых клетках высшими жирными кислотами (арахидоновой, нонадекановой, миристиновой и др.).

## Литература

1. Mashima, T. De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancer therapy / T. Mashima, H. Seimiya, T. T. Suruo // Br. J. Cancer. – 2009. – Vol. 100, N 9. – P. 1369–1372.
2. Kuemmerle, N. B. Lipoprotein lipase links dietary fat to solid tumor cell proliferation / N. B. Kuemmerle et. al. // Mol. Cancer. Ther. – 2011. – Vol. 10, № 3. – P. 427–436.
3. Notarnicola, M. A significant role of lipogenic enzymes in colorectal cancer / M. Notarnicola, C. Messa, M. Caruso // Anticancer Research. – 2012. – Vol. 32. – P. 2585–2590.
4. Хышиткуев, Б. С. Патогенетические аспекты участия жирных кислот в опухолевом процессе / Б. С. Хышиткуев, Е. В. Каюкова // ЭНИ Забойкальский медицинский вестник. – 2013. – № 3. – С. 67–181.
5. Wang, D. Eicosanoids and cancer / D. Wang, R. N. Dubois // Nat. Rev. Cancer, 2010. – V. 10(3). – P. 181–193.
6. Das, U. N. Gamma-linolenic acid therapy of human glioma-a review of *in vitro*, *in vivo* and clinical studies / U. N. Das // Med Sci Monit, 2007. – V. 13(7): RA119–31.
7. Das, U. N. Effect of polyunsaturated fatty acids on drug-sensitive and resistant tumor cells *in vitro* / U. N. Das, N. Madhavi // Lipids Health Dis, 2011. – V. 10: 159. doi: 10.1186/1476-511X-10-159.
8. Ma, Y. A pilot study of gas chromatograph/mass spectrometry-based serum metabolic profiling of colorectal cancer after operation / Y. Ma, W. Liu, J. Peng et. al. // Mol Biol Rep, 2010. – V. 37(3). – P. 1403–11. doi: 10.1007/s11033-009-9524-4.
9. Bara, L. Abnormalities in plasma and red blood cell fatty acid profiles of patients with colorectal cancer / L. Bara, J. C. Hermoso, m. C. Naez et. al. // Br J cancer, 1998. – V. 77(11). – P. 1978–1983.

10. Okuno, M. Abnormalities in fatty acids in plasma, erythrocytes and adipose tissue in Japanese patients with colorectal cancer / M. Okuno, K. Hamazaki, T. Oqura et. al. // *In Vivo*, 2013. – V. 27(2). – P. 203–10.
11. Kuriri, K. Relationships between intestinal polyp formation and fatty acid levels in plasma, erythrocytes, and intestinal polyps in Min mice / K. Kuriki, M. Mutoh, K. Tajima et. al. // *Cancer Sci*, 2008. – V. 99(12). – P. 2410–6. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00986.x.
12. Ritchie, S. A. Reduction of novel circulating long-chain fatty acids in colorectal cancer patients is independent of tumor burden and correlates with age / S. A. Ritchie, D. Heath, Y. Yamazaki et.al.// *BMC Gastroenterol*, 2010. – V. 10: 140. Doi: 10.1186/1471-230X-10-140.
13. Ritchie, S. A. Reduced levels of hydroxylated, polyunsaturated ultra long-chain fatty acids in the serum of colorectal cancer patients: implications for early screening and detection / S. A. Ritchie, P. W. Ahiahonu, D. Jayasinghe et. al. // *BMC Med.*, 2010. – V. 8:13. Doi: 10.1186/1741-7015-8-13.
14. Iwamoto, S. Effects of fatty acids on liver metastasis of ACL-15 rat colon cancer cells. / S. Iwamoto, H. Senzaki, Y. Kiyozuka et. al. // *Nutr Cancer*, 1998. – V. 31(2). – P. 143–50.
15. Sakaguchi, M. Effect of dietary saturated and unsaturated fatty acids on fecal acids and colon carcinogenesis induced by azoxymethane in rats. / M. Sakaguchi, T. Minoura, Y. Hiramatsu et.al. // *Cancer Res*, 1986. – V. 46(1). – P. 61–5.
16. Narayanan, B. A. Effect of combination of docosahexaenoic acid and 1,4 – phenylene bis(methylene) selenocyanate on cyclooxygenase 2, inducible nitric oxide synthase and beta-catenin pathways in colon cancer cells. / B. A. Narayanan, N. K. Narayanan, D. Desai et. al. // *Carcinogenesis*, 2004. – V. 25(12). – P. 2443–9.
17. Hofmanova, J. Polyunsaturated fatty acids sensitize human colon adenocarcinoma HT-29 cells to death receptor-mediated apoptosis / J. Hofmanova, A. Vaculova, A. Kozubik // *Cancer Lett.*, 2005. – V. 218(1). – P. 33–41.
18. Kloetzel, M. Trans fatty acids effect cellular viability of human intestinal Caco-2 cells and activate peroxisome proliferator-activated receptors / M. Kloetzel, A. Ehlers, B. Neemann et.al.// *Nutr Cancer*, 2013. – V. 65(1). – P. 139–46. doi: 10.1080/01635581.2013.742554.