УДК 612.397.4:616-006

Хышиктуев Б.С., Каюкова Е.В.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УЧАСТИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

Резюме. *В настоящее время биохимической основой канцерогенеза считается изменение метаболизма клетки, в том числе нарушение липидного гомеостаза. В статье представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, освещающий патогенетическую роль короткоцепочечных и высших жирных кислот в опухолевом процессе. Рассмотрены механизмы их ко- и антиканцерогенного действия .*

Ключевые слова: *канцерогенез, высшие жирные кислоты, короткоцепочечные жирные кислоты.*

Hyshiktuev B.S., Kayukova E.V.

THE PATHOGENETIC ROLE OF FREE FATTY ACIDS IN TUMOROGENESIS

Summaru. *It is widely known that the biochemical basis of cancerogenesis is changed metabolism of the cell including abnormal lipid homeostasis. The article gives a review of modern Russian and foreign literature concerning the pathogenetic role of long-chain, very long-chain fatty acids and short-chain fatty acids in tumororogenesis. Mechanisms of tumorocidal and cancerogenic actions of fatty acids are described in this article.*

Keywords: *cancerogenesis, free fatty acids, short-chain fatty acids.*

Введение. Канцерогенез – сложный, многоступенчатый процесс, при котором не зависимо от триггера (физического, химического, вирусного и других) нарушается генетическая стабильность клетки [38]. Это приводит к появлению нового фенотипа злокачественной опухоли: безграничному пролиферативному потенциалу, избеганию апоптоза, к стимуляции ангиогенеза, способности к инвазии и метастазированию, иммуносупрессии, модифицированной активности энзимов и как результат – к метаболическому перепрограммированию клетки [2, 7, 12, 40, 41, 54, 72].

Биохимический атипизм (гликолитический фенотип, альтерация липидного гомеостаза, усиленные реакции анаболизма и др.) служит характерным признаком неоплазий [10, 27, 51, 72]. Данные изменения приводят к энергетическим издержкам, однако, такой обмен веществ способствует продукции соединений, необходимых для жизнедеятельности и роста опухоли [25, 27].

Здоровые клетки для выполнения своих функций используют экзогенный и, в меньшей степени, эндогенный пул липидов [29, 51, 60], одним из структурных компонентов которых являются жирные кислоты (ЖК).

По числу атомов углерода выделяют короткоцепочечные ЖК (содержат до семи атомов углерода), средние (восемь - двенадцать атомов углерода) и высшие (более двенадцати атомов углерода). По наличию или отсутствию двойных связей различают соответственно - насыщенные и ненасыщенные. В свою очередь, непредельные ЖК классифицируют по степени непредельности(моно-одна и полиеновые – 2 и более двойных связей) и по их конфигу-

рации (цис- и транс- изомеры). Следует отметить, что в норме в организме человека присутствуютцис-изомеры данных соединений с преобладанием четного числа атомов углерода.

Экзогенные липиды, попавшие в организм с пищей, под действием солей желчных кислот, активной панкреатической липазы подвергаются реакциям эмульгирования и последующего гидролиза с высвобождением глицерола, жирных кислот, моно- и диацилглицеролов. Последние вместе с желчными кислотами в составе мицелл попадают в энтероциты, где из вышеперечисленных компонентов происходит ресинтез жиров, а желчные кислоты по системе воротной вены попадают в печень для повторного использования (их энтерогепатическая рециркуляция).

Затем из ресинтезированного жира, других липидов и апобелков формируются липопротеиновые частицы – хиломикроны, которые попадают в лимфатические капилляры, а затем через грудной проток в кровеносное русло. Во время циркуляции они взаимодействуют с липопротеинами высокой плотности. После этого «зрелые» хиломикроны в капиллярах подвергаются гидролизу с помощью липопротеинлипазы с образованием ЖК и глицерола, поступающих в близлежащие ткани.

Эндогенный пул липидов восполняется за счет реакций синтеза жирных кислот. Этот процесс протекает в цитоплазме клетки, субстратом которого является ацетилкоэнзим А. Последний в митохондриях является конечным продуктом окислительного декарбоксилирования пирувата и β-окисления жирных кислот. Однако выйти из органоида эта форма уксусной кислоты не способна, так как внутренняя мембрана митохондрии для нее непроницаема. Поэтому ацетил-Ко А конденсируется с оксалоацетатом при участии фермента цитрат-синтазы с образованием цитрата, который и проникает в цитозоль при помощи трикарбоксилат транспортирующей системы. В цитозоле цитрат метаболизируется в ацетил-КоА при помощи цитратлиазы (рис. 1).

Ключевые ферменты, регулирующие биосинтез жирных кислот, - ацетил-КоА-карбоксилаза (ACC), синтаза жирных кислот (FAS).

ACC катализирует карбоксилирование ацетил-КоА, которое протекает в две стадии: карбоксилирование биотина с последующим включение CO_2 в его молекулу с образованием малонил-КоА.

Оставшиеся стадии синтеза ЖК происходят на мультифункциональном ферментном комплексе - синтазе жирных кислот. Под его действием постепенно удлиняется радикал жирной кислоты на 2 углеродных атома, донором которых служит малонил-КоА. Конечный продукт работы этого комплекса - пальмитиновая кислота ($C_{16:0}$). Элонгация ЖК, т.е. удлинение углеродной цепи, происходит с участием фермента элонгазы. Генез ненасыщенных аналогов возможен с помощью десатуразы (рис 1).

В дальнейшем, основная часть ВЖК включается в различные липиды, в первую очередь, в фосфолипиды клеточных и органоидных мембран, а также при необходимости они используются как энергоисточники.

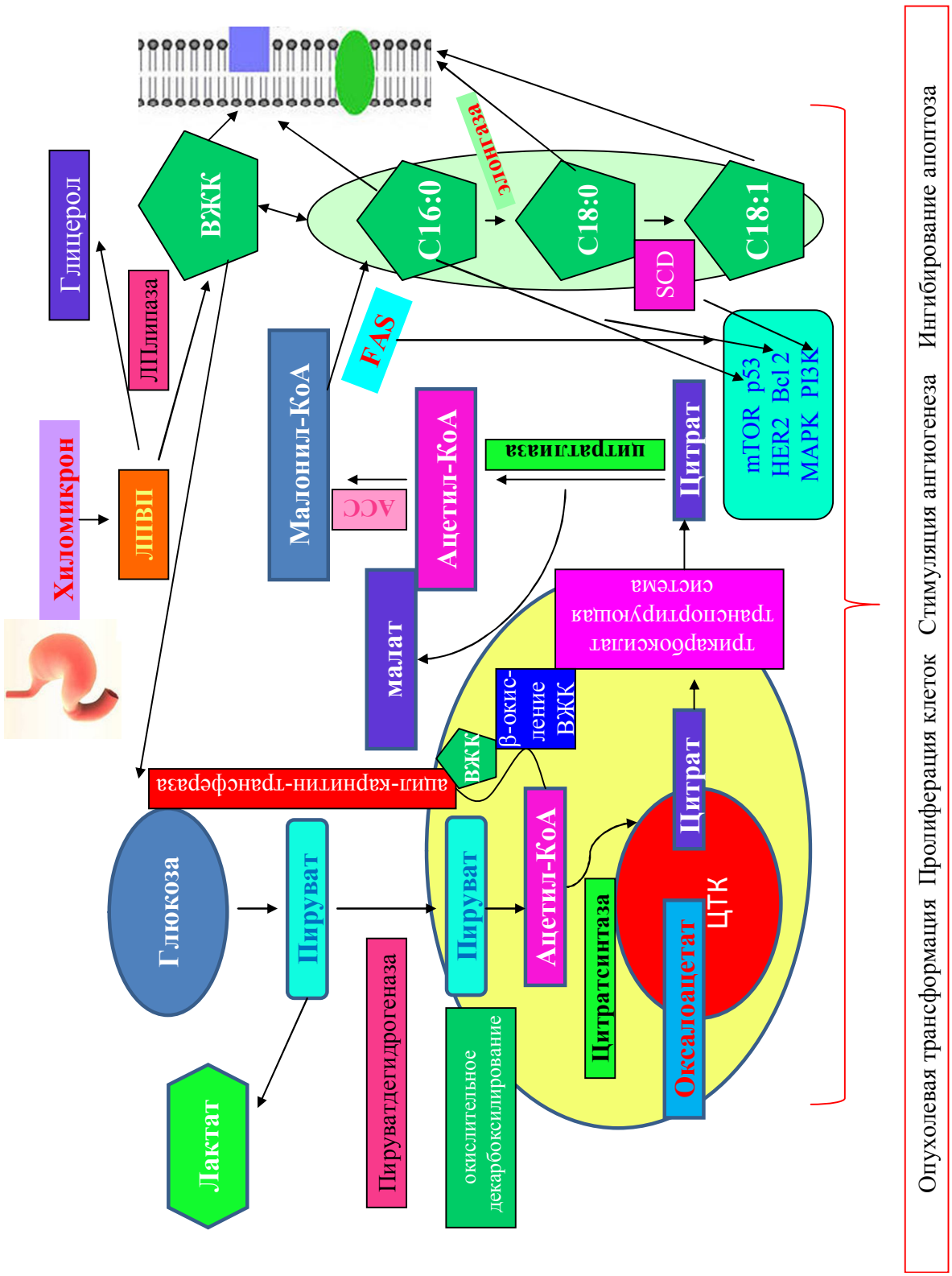

Рис. 1. Схематическое изображение метаболизма жирных кислот в здоровой и опухолевой ткани (пояснение в тексте).

Роль ферментных систем, регулирующих липидный гомеостаз, у онкологических больных

По данным T. Mashimaetal (2009), одним из характерных признаков злокачественных опухолей является интенсивный синтез ВЖК, необходимых для построения биологических мембран, а также для обеспечения энергетических потребностей, модификации белков, пе-

редачи сигналов и экспрессии генов [51]. Этот факт подтверждается гиперэкспрессией стерол-регуляторного белка, контролирующего активность генов ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе ВЖК: ACC при злокачественных опухолях толстой кишки, головного мозга [34] и FAS– во многих малигнизированных тканях (молочной, щитовидной и предстательной железы, желудка, толстой кишки, яичников, и др.) [18, 44].

Причем, по данным M. Notarnicolaetal (2012), активность FAS в сыворотке крови у больных колоректальным раком зависит от стадии заболевания [58]. Согласно результатам исследования M. Fiorentinoetal (2008), гиперэкспрессия FAS напрямую коррелирует с реакциями пальмитоилирования белков [60]. Подобные преобразования (пальмито- и миристоилирование), играют ключевую роль в механизмах передачи рецепторного сигнала в клетке, имеют важное значение в регуляции трансмембранного транспорта и необходимы для осуществления сигнальных путей, в том числе Wnt/β-катенинового [80], высокая интенсивность которого становится онкогенным фактором в развитии рака предстательной железы, гепатокарциномы и меланомы. Данный процесс представляет собой систему каскадов, главным из которых является стабилизация цитоплазматического белка β-катенина. При этом последний может перемещаться в ядро и активировать TCF/LEF (T-cellfactor/Lymphoidenhancerfactor) зависимые гены, контролирующие процессы дифференцировки, функционирование клеточного цикла за счет индукции транскрипции его позитивных регуляторов–циклина D1 и c-myc [4, 5, 57].

Обобщая данные литературы, можно констатировать, что канцерогенные свойства FAS реализуются за счет следующих механизмов:

Активация ряда белков:

- HER2 neu – протеина семейства рецептора эпидермального фактора роста. Его избыточная экспрессия сопровождается резким подавлением апоптоза, усилением пролиферации клеток, ухудшением прогноза онкозаболевания [73].
- Фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) - важнейшего фермента, ответственного за генез инозитол-трифосфатов, – вторичных посредников, регулирующих баланс полипептидов, в том числе онкопротеинов, отвечающих за ключевые функции клетки. Иными словами, этот энзим контролирует процессы роста, апоптоза опухолевой трансформации клеток.
- Митоген-активируемых протеинкиназных (MAPK) каскадов – серин-треониновых энзимов, фосфорилирующих и активирующих друг друга поочередно, что, в конечном итоге, провоцирует запуск ядерных факторов транскрипции. В частности, FAS следит за состоянием MAPK из семейства ERK, ответственных за выживание клетки и ее пролиферацию [3, 8].
- mTOR (mammaliantargetofrapamycin) – протеинкиназ, существующих в двух формах: рапамицин-чувствительной mTORC1 и рапамицин-резистентной mTORC2 [1]. Первая - регулирует трансляцию 4EBP1-связывающего белка (eukaryotictranslationinitiationfactor 4E bindingprotein) и S6K1-рибосомной киназы (ribosomal S6 kinase 1), обеспечивающих физиологическое течение клеточного цикла, ангиогенез и митоз клетки. Вторая - модулирует выживание, фосфорилируя и тем самым активируя протеинкиназы B, C и сывороточную-глюкокортикоид-индуцибельную протеинкиназу GSK1 [1].
- Угнетение внутреннего пути апоптоза, за счет подавления экспрессии про-апоптотических генов, таких как p53 и его гомолога p63 [33].

Необходимо отметить, что в экспериментальной онкологии уже доказан противоопухолевый эффект ингибиторов синтеза ВЖК за счет подавления ключевых ферментов процесса: FAS и ACC (Церуленина, Триклозана, C75, Орлистата) [46, 49]. Механизм их цитотоксического действия обусловлен:

- Блокадой тиоэстеразного домена FAS, что вторично индуцирует апоптоз в опухолевых клетках [36].
- Усилением β-окисления жирных кислот за счет усиления деятельности карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 – энзима, обеспечивающего перенос ацил-КоА в митохондрии [49].
- Подавлением активности p21Waf1 – ингибитора циклин-зависимых киназ, ответственного за пролиферацию и миграцию трансформированных клеток [64, 74].
- Изменением работы Akt – ключевого фермента сигнального пути PI3K/Akt, регулирующего инвазивный, метастатический и пролиферативный потенциалы злокачественных клеток [62].

Существенную роль в канцерогенезе играет и стеароил-КоА-десатураза 1 (SCD1) (рис. 1). Митогенные соединения, такие как эпидермальный фактор роста, инсулин, фактор роста фибробластов 2 и 4, фактор роста кератиноцитов, трансформирующий фактор роста β- способствуют гиперпродукции фермента, что обнаружено в клеточных линиях многих злокачественных опухолей [41]. Высокая активность SCD1 зарегистрирована и в тканях рака простаты, молочной железы, легкого, мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциномы [40, 56]. По данным M. Nashedetal (2012), этот энзим регулирует процессы пролиферации и злокачественной трансформации клеток, являясь одним из существенных звеньев канцерогенеза за счет активации сигнальных путей ERK и PI3K/Akt [56, 67]. Ингибирование SCD1 провоцирует снижение активности Akt , что несовместимо с ростом клетки [41, 66], а также индуцирует фосфорилирование цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая подавляет ацетил-КоА-карбоксилазу, в результате чего повреждается метаболизм липидов в опухолевой клетке [67, 69], и, кроме того, запускается апоптоз, по мнению N. Scaglia и R.A. Igal (2005) – пальмитат-индуцированный [66, 68].

Ускорение транскрипции гена, ответственного за синтез цитратлиазы, служит маркером плохого прогноза, глубины инвазии и стадии опухолевого процесса при раке легкого [33], а подавление работы фермента приводит к замедлению пролиферации опухоли in vitro, так как угнетается скорость синтеза ВЖК – однозначных стимуляторов отдельных звеньев онкогенеза [16, 81].

Злокачественные клетки пополняют пул эндогенных высших жирных кислот не только за счет их синтеза, но и с помощью реакций катаболизма сложных липидов [43, 45, 47, 58]. N.B. Kuemmerleetal (2011) зарегистрировали повышенную активность липопротеинлипазы и транслоказы жирных кислот (рис. 1) в тканях рака молочной железы, липосаркомы и предложили использовать эти показатели в качестве биомаркеров злокачественной трансформации [46]. Роль моноацилглицероллипазы (МАГЛ) в развитии некоторых неоплазий (рака молочной железы, простаты, яичников) бесспорна [46]. Проканцерогенный эффект МАГЛ объясняется не только высвобождением ВЖК при реакциях гидролиза моноацилглицеролов, но и участием этого фермента в деградации лигандов рецепторов эндоканнабиноидов, что также способствует генерализации опухолевого процесса [31].

Влияние насыщенных и полиеновых жирных кислот на канцерогенез

В последние годы зарегистрирован факт разнонаправленности эффекта ВЖК в онкогенезе в зависимости от наличия или отсутствия двойных связей в их молекуле.

Изменения метаболизма насыщенных аналогов при злокачественном росте присущи многим тканям с высоким пролиферативным потенциалом. Повышенная концентрация пальмитата зарегистрирована у пациентов с пролиферативными формами мастопатии и рака молочной железы [30], простаты [32]. Необычно большое количество предельных карбоновых кислот в биологических мембранах уменьшает их проницаемость, жидкостность и поля-

ризацию. Как следствие снижаются силы межклеточной адгезии, что способствует миграции и диссеминации опухоли [40].

Насыщенные ЖК также вносят свой вклад в пролиферацию малигнизированных клеток, что происходит по нескольким причинам:

- Они подавляют активность антионкогена p53, выполняющего супрессорную функцию в процессе формирования злокачественных опухолей [65].
- Нарушают генез p21 – ингибитора циклин-зависимой киназы, играющего критическую роль в клеточном ответе на повреждение ДНК [65].
- Повышают активность Bcl-2 – внутриклеточного белкового фактора, регулирующего апоптоз [65].

Что касается полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и их метаболитов, кроме их существенной структурной функции в качестве компонентов сложных липидов биомембран, они служат важными посредниками и модуляторами в передаче внутриклеточных сигналов, вмешиваются в окислительный метаболизм и могут влиять на экспрессию генов, являясь лигандами для специфических ядерных рецепторов [79]. Так, ПНЖК связываются с рецепторами, активируемыми пероксисомным пролифератором (PPAR-γ) – важным транскрипционным фактором, играющим ключевую роль в системном липидном гомеостазе [20, 29].

В отдельных исследованиях доказано, что эйкозатриеновая кислота (C20:3ω6) способна выступать в качестве супрессора опухолевого роста и метастазирования [цит. по 79]. Установлено, что она тормозит инвазию клеток рака толстой кишки за счет увеличения экспрессии Е-кадгерина и молекул клеточной адгезии [79]. U.N. Das (2007) объясняет антиканцерогенный эффект эйкозатриеновой кислоты индуцированием репрессии онкогена Her-2/neu, ингибитора апоптоза Bcl-2 и повышением активности p53 (рис. 1) [23]. Однако, по мнению X.Wang (2012), U.N. Das, N. Madhavi (2011), цитотоксическое действие C20:3ω6 обусловлено интенсификацией свободнорадикальных процессов, повреждающих клетку [24, 79].

Гомолог вышеназванной кислоты, включающий 22 атома углерода и 4 двойных связи - арахидоновая кислота (C20:4ω6) и ее метаболиты (простагландины и лейкотриены) играют важную синергическую роль в механизмах канцерогенеза.

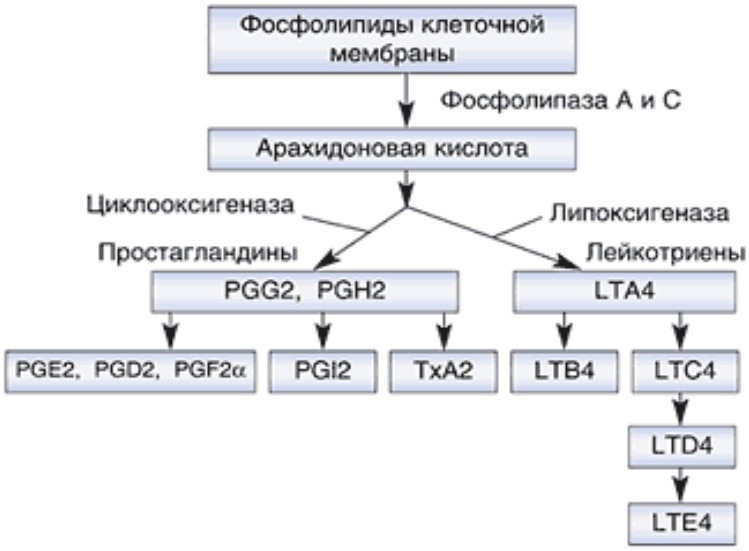

Рис. 2. Схематическое изображение метаболизма арахидоновой кислоты (пояснение в тексте).

В тканях злокачественных опухолей регистрируется увеличенное содержание ферментов, участвующих в ее преобразованиях [45, 77, 78, 79]. Так, по данным D. Wang (2010), A. Rasmuson (2012), высокая активность циклооксигеназы-2, необходимой для синтеза простагландинов, обнаружена во многих малигнизированных тканях эпителиального происхождения, нейробластоме и эмбриональных опухолях, что опосредованно влияет на пролиферативный потенциал клеток, глубину инвазии опухоли, микроокружение неоплазии, ангиогенез, метастазирование и иммуносупрессию [17, 63, 78]. Рост активности циклооксигеназы-1 характерен для опухолевой ткани рака яичников. Усиленный метаболизм арахидоновой кислоты через липоксигеназный путь наблюдается в злокачественных эпителиальных опухолях, таких как рак толстой кишки, пищевода, легких, молочной железы [52, 77]. Простагландин-эндопероксид-синтаза-2 играет ключевую роль в прогрессировании рака толстого кишечника [78]. Отсюда логичны мысли C. Sobolewski, C. Cerella (2011). По их данным, ингибиторы ЦОГ-2 (Нимесулид, Целекоксиб) можно успешно применять в качестве целевой терапии при гемобластозах, что доказано, правда лишь, in vitro [22].

Кроме ферментов распада арахидоната, значимые влияния на бластомогенез оказывают его метаболиты– простагландины (Pg) и лейкотриены [19, 77].

Последние обладают ко-канцерогенным действием, способствуя опухолевой пролиферации и диссеминации (рис. 3). Лейкотриен B_4 стимулирует опухолевую прогрессию через активацию BLT1-Erk пути, в частности, при раке прямой кишки [34] и PI3K–Akt – при раке поджелудочной железы [48].

Что касается участия простагландинов в малигнизации клеток, то особое внимание обращает на себя PgE_2.

Основные механизмы его канцерогенного действия:

➢ Активирует многочисленные сигнальные пути, ответственные за пролиферацию, апоптоз, миграцию и инвазию клеток (рис. 3).

- Киназу гликогенсинтазы-3–β-катениновый путь в клетках рака толстой кишки [77].
- Каскад Erk–ETS1-матриксная металлопротеиназа-2, что запускает деградацию базальной мембраны и тем самым определяет инвазивный и метастатический потенциал опухолевых клеток [44].
- Ароматазу в ткани рака молочной железы [42].
- Фосфатидилинозитол-3-киназный вариант взаимодействия с рецептором PPAR-δ [13, 49].
- β-аррестин-SRC-комплекс, который связывается с рецептором к эпидермальному фактору роста, запуская ФИ-3-киназный путь, что способствует самосохранению и распространению опухолевых клеток [77].
- Хемокиновый рецептор CCR7, что содействует опухолевой прогрессии [77].

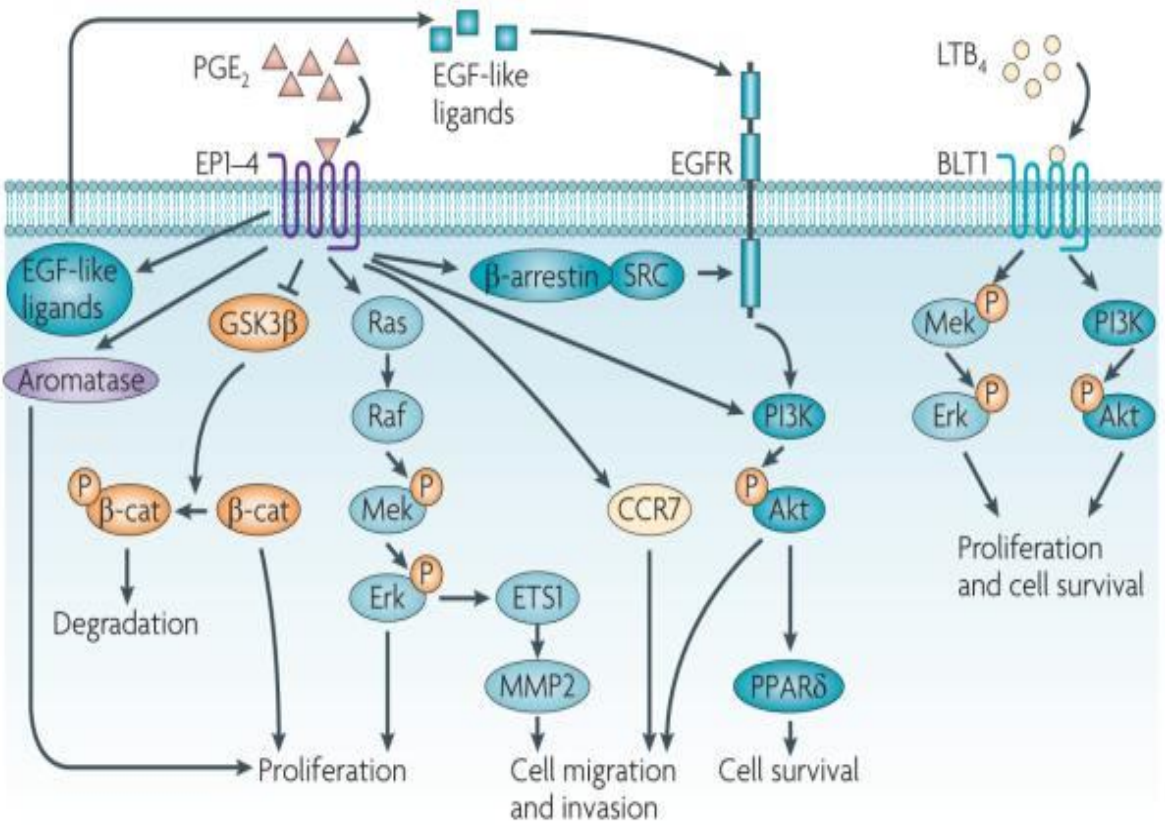

Рис. 3. Схематическое изображение механизмов действия простагландинов и лейкотриенов в опухолевом процессе [50] (пояснение в тексте).

➢ Оказывает иммуносупрессивное действие (рис. 4) за счет подавления активности и пролиферации CD8 лимфоцитов и NK-клеток, снижения выработки противовоспалительных и антиканцерогенных цитокинов (TNFα, ИФγ, ИЛ-2), стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-6) [77], повышения активности супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) [55, 61], нарушения дифференцировки антигенпрезентирующих (дендритных) клеток, что приводит к развитию иммунологической толерантности к опухолевым антигенам [11].

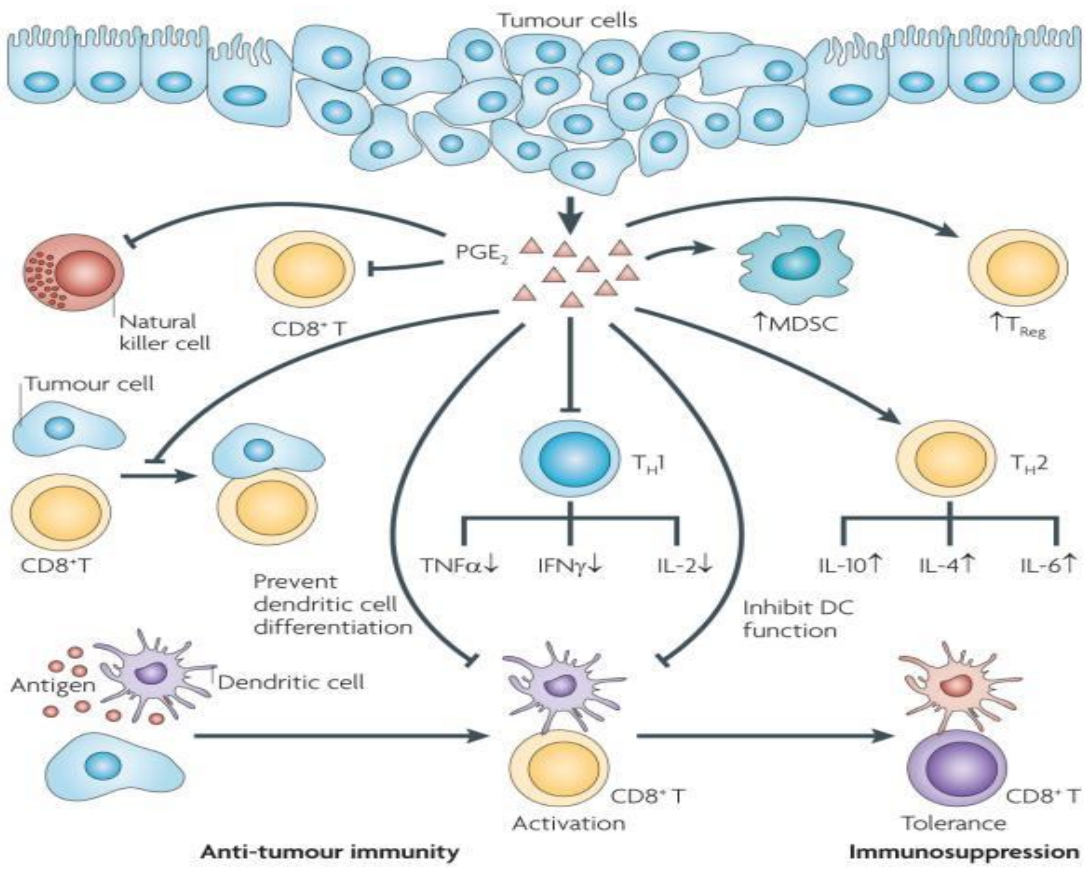

Рис. 4. Механизмы иммуносупрессивного действия простагландинов [50] (пояснение в тексте).

➢ Ускоряет синтез ангиогенных факторов: VEGF (vascularendothelialgrowthfactor) [77], FGF2 (fibroblastgrowthfactor) ихемокина CCL2, обеспечивающих неоангиогенез [83].

Еще один представитель полиненасыщенных ЖК – докозагексаеновая кислота (C22:6ω3) вызывает гибель опухолевых клеток по цитотоксическому механизму, подавляя воспаление, ангиогенез и стимулируя апоптоз. Она влияет на экспрессию белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, изменяет функцию мембрано-ассоциированных протеинов, ингибирует синтез эйкозаноидов, мобилизует ионы внутриклеточного кальция [28].

В итоге, доказанная антиканцерогенная роль многих ПНЖК при злокачественных опухолях сводится к следующему:

- Ингибирование экспрессии ЦОГ-2 в клетках холангиокарциномы, гепатокарциномы препятствует образованию простагландинов и лейкотриенов – важных участников малигнизации [23, 24].
- Стимуляция 15-гидрокси-простагландиндегидрогеназы – ключевого фермента деградации PgE_2, катализирующего превращение последнего в 15-кетоформы, отрицательная активность которых минимальна [21, 24].
- Интенсификация свободнорадикальных процессов [79].
- Инициация апоптоза в опухолевых клетках за счет инактивации Blc-2 и/или под действием цитохрома С, высвободившегося из внутренний мембраны митохондрий при нарушении ее целостности в результате свободнорадикальных реакций [24] [37, 79].
- Подавление фосфорилированияAkt, следствием чего является ингибирование фосфатидилинозитол-3-киназ, участвующих в опухолевой пролиферации [24].

- Интактивация β-катенина за счет стабилизации белкового комплекса Axin-APC-GsK-3β с ним (рис. 5), что препятствует проникновению данного вещества в ядро, тем самым прекращается деятельность Wnt/β-катенинового пути, ответственного за пролиферацию и дифференцировку клеток [4, 23, 24]

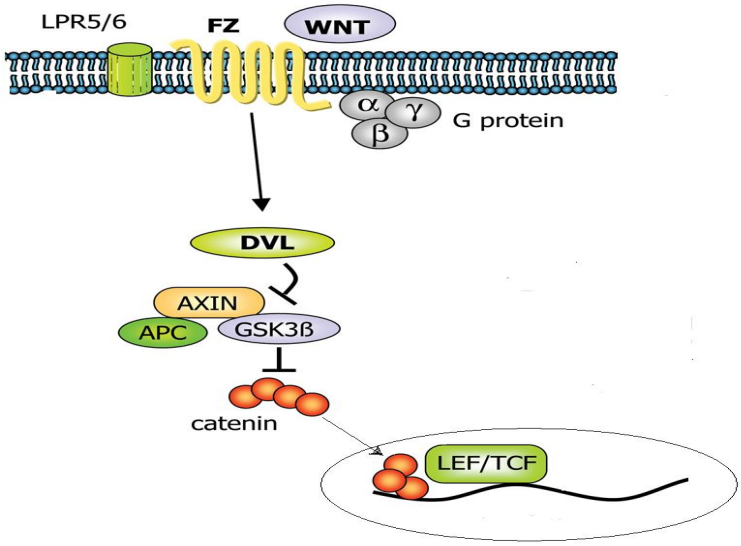

Рис. 5. Схематическое изображение Wnt/β-катенинового пути (пояснение в тексте).

- Возбуждение экспрессии гена SDC-1-мультифункционального протеогликана на поверхности клеток рака предстательной железы, что, как установлено, инициирует апоптоз [71].

Однако влияние непредельных ЖК на течение злокачественного процесса неоднозначно. Их аналоги ω-6 серии обладают проканцерогенным действием, главным образом, за счет провоспалительного, иммунносупрессивного и пролиферативного эффектов [15, 26, 59, 79].

Участие короткоцепочечных жирных кислот в канцерогенезе

Патогенетическая роль короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в развитии неоплазий изучена на примере рака толстой и прямой кишки. При этом КЖК рассматривались как продукт преобразований пищевых липидов под действием микроорганизмов желудочно-кишечного тракта [70, 82]. В настоящее время антиканцерогенный эффект данных соединений подтвержден на многих клеточных линиях злокачественных опухолей (рака молочной, щитовидной железы, простаты, мочевого пузыря, гепатоцеллюлярного рака и др.) [14, 39, 53] и сводится к следующим механизмам:

- Ингибируют гистоновые деацетилазы, контролирующие экспрессии генов (эпигенетические модификации), ответственные за рост, пролиферацию и дифференцировку опухолевых клеток [9, 76];
- Возбуждают работу транскриптона, p21waf1, ингибирующего циклинзависимую киназу CIP1, что нарушает нормальное прохождение клетки по циклу и приводит к ее остановке в фазе G1 [53, 35]; кроме того, он увеличивает уровень p27kip1, супрессорного белка, предотвращающего активацию киназы cdk4, что останавливает жизнедеятельность клетки в фазе G0 или ранней фазе G1 (модуляция клеточного цикла)[31].

- За счет повышения экспрессии «рецепторов смерти» – DR4 и DR5, индуцирующих TRAIL-опосредованный апоптоз (TNF-зависимый лиганд, индуцирующий апоптоз); ингибирования антиапоптотических белков – Bcl-2, Bcl-x; снижения синтеза белка c-FLIP (caspase 8 homologue FLICE-inhibitoryprotein), подавляющего каспазу 8, что прерывает сигнальный путь апоптоза [19]; стимуляции выброса цитохрома С (стимуляция апоптоза) [31, 35, 39, 53, 75].
- Угнетают эффективность работы урокиназного активатора плазминогена, принимающего участие в деструкции базальной мембраны опухоли; замедляют миграцию клеток колоректального рака и уменьшают их способность к адгезии [67] (снижение метастатического потенциала опухоли) [70].

В литературе встречаются лишь отдельные сведения об особенностях метаболизма КЖК у больных злокачественными новообразованиями. Б.С. Хышиктуев и соавт. (1995) показали, что в опухолевой ткани у пациентов с раком легкого пропионовая кислота, включающая три атома углерода, являясь одним из субстратов для синтеза высших жирных кислот, провоцирует формирование ВЖК с нечетным количеством углеродных атомов. Подтверждением этой гипотезы является обнаружение у пациентов с данной патологией жирной кислоты с 19 атомами углерода (2-метилстеариновая) которая, по мнению ученых, синтезируется при участии пропионата [6]. В настоящее время практически отсутствуют литературные источники, посвященные изучению изменений внутриклеточного пула КЖК при различных патологических состояниях, в том числе при неоплазиях.

Заключение. Резюмируя вышеизложенное, можно констатировать, что убедительно доказано участие жирных кислот в процессах канцерогенеза и противораковой защиты. Однако в настоящее время актуальными остаются исследования, направленные на раскрытие закономерностей обмена длинно- и короткоцепочечных жирных кислот при предопухолевых состояниях и неоплазиях, а также изучение их взаимного влияния на процессы злокачественного роста.

Литература

1. Алексеев Б.Я. Новые возможности таргентной терапии метастатического рака почки / Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский // Онкоурология. – 2009. – N3. – С. 8-12.
2. Дутов А.А. Настоящее и будущее биомедицинской высокоэффективной жидкостной хроматографии [Электронный ресурс] / А.А. Дутов // Забайкальский медицинский вестник. – 2008. – N2.– С. 50-58. – Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv
3. Потехина Е. С. Митоген активируемые протеинкиназные каскады и участие в них Ste20-подобных протеинкиназ / Е.С. Потехина, Е.С. Надеждина // Успехи биологической химии .– 2002.-Т. 42.– С. 235-256.
4. Сигнальный путь Wnt и его значение для развития меланомы / К.В. Куликова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2012.-Т. 3. – С.107-112.
5. Синева Г.С. Адгезионная и транскрипционная функции β-катенина в самообновлении стволовых клеток мыши: автореф. дис…канд. мед. наук : 03.03.04 / Г.С. Синева.– Санкт-Петербург, 2012. – 26 с.
6. Хышиктуев Б.С. Роль нарушений метаболизма липидов в патогенезе и диагностике заболевания органов дыхания: автореф. дис…д-ра мед.наук : 14.00.16 / Б.С. Хышиктуев.– Иркутск, 1995.– 42с.

7. Экспрессия C-ERB-B2 при дисплазии и раке шейки матки [Электоронный ресурс] / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2006.-N1.– С. 20-38. – Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv
8. A novel inhibitor of fatty acid synthase shows activity against HER2+ breast cancer xenografts and is active in anti-HER2 drug-resistant cell lines [electronic resource] / T. Puig [et al.] // Breast Cancer Res. – 2011. – Vol. 13, N6. – Mode of access :doi: 10.1186/bcr3077.
9. A review of the potential mechanisms for the lowering of colorectal oncogenesis by butyrate / K.Y. Fung [et al.] // Br. J. Nutr. – 2012.–Vol. 108, – N 5. – P.820-831.
10. Aberrant activation of fatty acid synthesis suppresses primary cilium formation and distorts tissue development / N. Willemarck [et al.] // Cancer Res. –2010. – Vol. 70. – P. 9453-9462.
11. Ahmadi M. Prevention of both direct and cross-priming of antitumor CD8+ T-+cell responses following overproduction of prostaglandin E2 by tumor cells in vivo / M. Ahmadi, D.C. Emery, D.J. Morgan // Cancer Res.– 2008. -Vol. 68, N 18. – P. 7520-7529.
12. Albers H. Chemical evolution of autotaxin inhibitors/ H. Albers, H. Ovaa // Chem. Rev. – 2012.– Vol. 112, N 5.– P. 2593–2603.
13. Altomare D.A. Homeostasis and the importance for a balance between AKT/mTOR activity and intracellular signaling / D.A. Altomare, A.R. Khaled // Current Medical Chemistry. – 2012. – Vol. 19, N 22. – P. 3748-3762.
14. Antiepileptic drugs inhibit cell growth in the human breast cancer cell line MCF7 / C.M. Olsen [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2004. – Vol. 213, N 2. – P. 173-179.
15. Astorg P. Dietary N-6 and N-3 polyunsaturated fatty acids and prostate cancer risk: a review of epidemiological and experimental evidence //Cancer Causes Control. – 2004.–Vol. 15, N 4. – P. 367 – 86.
16. ATP citrate lyase: activation and therapeutic implications in non-small cell lung cancer / T. Migita [et al.] // Cancer Res.– 2008. –Vol. 68. – P. 8547-8554.
17. Autocrine prostaglandin E2 signaling promotes tumor cell survival and proliferation in childhood neuroblastoma [Electronic resource] / A. Rasmuson [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N1. – Mode of access: e29331. – doi:10.1371/journal.pone.0029331.
18. Blockade of Fatty Acid Synthase Triggers Significant Apoptosis in Mantle Cell Lymphoma [Ylectronic resource] / P. Gelebart [et al.] // PLoS One.– 2012.– Vol. 7, N 4. – mode of access: e33738. doi:10.1371/journal.pone.0033738.
19. Blockade of leukotriene B4 signaling pathway induces apoptosis and suppresses cell proliferation in colon cancer / A. Ihara [etal.] // J. Pharmacol. Sci. – 2007.– Vol.103, N 1.– P. 24-32.
20. Cancer-preventive rexinoid modulates neutral lipid contents of mammary epithelial cells through a peroxisome proliferator-activated receptor γ-dependent mechanism / I.P. Uray [etal.] // Mol. Pharmaco. – 2012. – Vol. 81. – P.228-238.
21. Colontumour cells increase PGE2 by regulating COX-2 and 15-PGDH to promote survival during the microenvironmental stress of glucose deprivation / H.R. Roberts [et al.] // Carcinogenesis. – 2011. – Vol. 32, N 11. – P. 1741-1747.
22. Cox-2 inhibitors induce early c-Mycdownregulation and lead to expression of differentiation markers in leukemia cells / C. Sobolewski [et al.] // Cell cycle. – Vol. 10, N 17. – P. 2978–2993.
23. Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E2 activates beta-catenin in human cholangiocarcinoma cells: evidence for inhibition of these signaling pathways by omega 3 polyunsaturated fatty acids / K. Lim [et al.] // Cancer Res. – 2008. – Vol. 68, N2. – P. 553-560.

24. Das U.N. Effect of polyunsaturated fatty acids on drug-sensitive and resistant tumor cells in vitro [Electronic resource] // U.N. Das, N. Madhavi // Lipids in Health and Disease. – 2011. – Vol. 10. – Mode of access: 10.1186/1476-511X-10-159
25. Deciliation Is Associated with Dramatic Remodeling of Epithelial Cell Functions and Surface Domains / C.E. Overgaard [et al.] // Mol. Biol. Cell. – 2009. – Vol. 20, N 1. – P. 102-113.
26. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the paradox of their health benefits and potential harmful effects / S. Serini // Chem. Res. Toxicol. – 2011. –Vol. 24, N 12. – P. 2093-2105.
27. Differential expression of metabolic genes in tumor and stromal components of primary and metastatic loci in pancreatic adenocarcinoma [Electronic resource] / N.V. Chaika [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 3. – mode of access: e32996. doi:10.1371/journal. pone. 0032996.
28. Docosahexaenoic acid induces autophagy through p53/AMPK/mTOR signaling and promotes apoptosis in human cancer cells harboring wild-type p53 / K. Jing [et al.] // Autophagy. – 2011.– Vol. 7, N 11.– P. 1348-1358.
29. Efficacy Vitamin-D2 Derived Anti-Cancer Agent (MT19c) and Inhibition of Fatty Acid Synthesis in an Ovarian Cancer Xenograft Model [Electronic resource] R.G. Moore [et al // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 4. Mode access – e34443. doi:10.1371/journal.pone.0034443.
30. Erythrocyte fatty acids and risk of proliferative and nonproliferative fibrocystic disease in women in Shanghai, China / J. Shannon [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89, N 1. –P. 265-276/
31. Fatty acid amide hydrolase in prostate cancer: association with disease severity and outcome, CB1 receptor expression and regulation by IL-4 [Electronic resource] / L. Thors [et al.] // PLoS One 5. – 2010. – Mode of access: e12275. doi:10.1371/journal.pone.0012275.
32. Fatty acid composition of plasma phospholipids and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition / F.L. Crowe [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 88, -N 5. – P. 1353-1363.
33. Fatty acid synthase: a metabolic enzyme and candidate oncogene in prostate cancer / T. Migita [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2009. – Vol. 101. – P.519-532.
34. Fatty acids as biocompounds: their role in human metabolism, heath and disease – a review. Part 2: Fatty acids physiological roles and applications in human health and disease / L.S. Kremmyda [et al..] // Biomed.– 2011.– Vol. 155, N 3.– P. 195-218.
35. Fatty acids as potential adjunctive colorectal chemotherapeutic agents review / J.K. Fauser [et al.] // CANCER BIOL THER.–2011.-Vol. 11, N8.–P.724-731.
36. Flavin R. Metabolic alterations and targeted therapies in prostate cancer / R. Flavin, G. Zadra, M. Loda // J. Pathol.– 2011.– Vol. 223, N 2.– P. 283-294.
37. Gamma-linolenic acid induces apoptosis and lipid peroxidation in human chronic myelogenous leukemia K562 cells / H. Ge [et al.] // Cell. Biol. Int.– 2009.– Vol. 33, N 3.– P. 402-410.
38. Hanahan D. The Hallmarks of Cancer / D. Hanahan, R.A. Weinberg // Cell. – 2000. – Vol. 100, N1. – P. 57-70.
39. HDAC inhibitor treatment of hepatoma cells induces both TRAIL-independent apoptosis and restoration of sensitivity to TRAIL / A. Pathil [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, N3. P. 425-434.
40. Hilvo M. Novel theranostic opportunities offered by characterization of altered membrane lipid metabolism in breast cancer progression // Cancer Res..– 2011.– Vol. 71.– P. 3236-3245.

41. Igal R.A. Stearoyl-CoA desaturase-1: a novel key player in the mechanisms of cell proliferation, programmed cell death and transformation to cancer // Carcinogenesis. – 2010.– Vol. 31, N 9.– P. 1509-1515.
42. JunD and JunB Integrate Prostaglandin E2 Activation of Breast Cancer-Associated Proximal Aromatase Promoters / D. Chen [et al.] // Molecular Endocrinology. – 2011. – Vol. 25, N 5. – P. 767-775.
43. Khasawneh J. Inflammation and mitochondrial fatty acid β-oxidation link obesity to early tumor promotion // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2009.– Vol. 106, N 9. – P. 3354-3359.
44. Krysan K. Prostaglandin E2 activates mitogen-activated protein kinase/Erk pathway signaling and cell proliferation in non-small cell lung cancer cells in an epidermal growth factor receptor-independent manner / K. Krysan, K.L. Reckamp, H. Dalwadi // Cancer Res.– 2005.– Vol. 15, N 65.– P. 6275-6281.
45. Lee S. Colorectal cancer cells – proliferation, survival and invasion by lysophosphatidic acid / S. Lee, C.Ch. Yun // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2010.– Vol. 42, N 12. – P. 1907-1910.
46. Lipoprotein lipase links dietary fat to solid tumor cell proliferation N.B. Kuemmerle [et al.] // Mol. Cancer. Ther. –2011.–Vol. 10, N 3. – P.427-436.
47. LPA is a chemorepellent for B16 melanoma cells: action through the cAMP-Elevating LPA5 receptor [electronic resource] / M. Jongsma [et al.] // PLoS One.– 2011.– Vol. 6, N12/ mode of access: e29260. 10.1371/journal.pone.0029260 PMCID: PMC3237609.
48. LTB4 stimulates growth of human pancreatic cancer cells via MAPK and PI-3 kinase pathways / W.G. Tong [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun.– 2005. – Vol. 335, N 3. – P. 949-956.
49. Marie S.K.N. Metabolism and brain cancer / S.K.N. Marie, S.M.O. Shinjo // Clinics (Sao Paulo). – 2011. – Vol. 66. – P. 33-43.
50. Marnett L.J. Inflammation and Cancer: Chemical Approaches to Mechanisms, Imaging, and Treatment // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 77, N 12. – P. 5224-5238.
51. 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.
52. Microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) promotes hepatocarcinogenesis through activation of a novel EGR1/β-catenin signaling axis / D. Lu [et al.] // Oncogene. – 2012. – Vol. 31, N 7. – P. 842-857.
53. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid [Electronic resource] // S. Chateauvieux [et al.] // J. Biomed. Biotechnol. – 2010. – mode of access: doi: 10.1155/2010/479364
54. Mutoh T. Insights into the pharmacological relevance of lysophospholipid receptors / T. Mutoh, R. Rivera, J. Chun // British journal of pharmacology. – 2012.– Vol. 165, N 4. P. 829-844.
55. Myeloid suppressor cells and immune modulation in lung cancer / M.K. Srivastava [et al.]// Immunotherapy. – 2012. –Vol. 4, N 3. – P. 291-304.
56. Nashed M. Stearoyl-CoA desaturase activity modulates the activation of epidermal growth factor receptor in human lung cancer cells / M. Nashed, J.W. Chisholm, R.A. Igal // EXP BIOL MED. V.– 2012.– Vol. 237.– P. 1007-1017.
57. NiehrsCh. Mitotic and mitogenicWntsignalling [Electronic resource] / Ch. Niehrs, S.P. Acebron // The EMBO Journal. – Vol. 31. – P. 2705–2713. Mode of access – doi:10.1038/emboj.2012.124

58. Notarnicola M. A significant role of lipogenic enzymes in colorectal cancer / Notarnicola M., C. Messa, M. Caruso // Anticancer Research.– 2012.– Vol. 32.– P. 2585-2590.
59. Opposing effects of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids on pancreatic cancer growth / H. Funahashi H. [et al.] // Pancreas.– 2008. – Vol. 36, N 4.– P.353-362.
60. Overexpression of fatty acid synthase is associated with palmitoylation of Wnt1 and cytoplasmic stabilization of β-catenin in prostate cancer / M. Fiorentino [et al.] // Lab. Invest.- 2008. – Vol. 88, N 12. – P. 1340–1348.
61. PGE(2)-driven induction and maintenance of cancer-associated myeloid-derived suppressor cells / N. Obermajer [et al.] // Immunol. Invest. – 2012. – Vol. 41, N 6-7. – P. 635-657.
62. Positive feedback regulation between AKT activation and fatty acid synthase expression in ovarian carcinoma cells / H.Q.Wang [et al.] // Oncogene. – 2005. Vol. 24, N 22. – P. 3574- 3582.
63. Role of cyclooxygenase-2 gene polymorphisms in pancreatic carcinogenesis / R. Talar-Wojnarowska [et al.] // World. J. Gastroenterol. –2011, N 17.–P.4113-4117.
64. Romanov V.S. Cyclin-dependent kinase inhibitor p21(Waf1): contemporary view on its role in senescence and oncogenesis /V.S Romanov, V.A. Pospelov, T.V. Pospelova // Biochemistry. – 2012. – Vol. 77, N 6. – P. 575-584.
65. Saturated fatty acids modulate cell response to DNA damage: implication for their role in tumorigenesis [Electronic resource] / L. Zeng [et al.] Saturated fatty acids modulate cell response to DNA damage: implication for their role in tumorigenesis // PLoS ONE. – 2008. – Vol. 3. – N 6. – e2329. – doi: 10.1371/journal.pone.0002329.
66. Scaglia N. Inhibition of Stearoyl-CoA desaturase 1 expression in human lung adenocarcinoma cells impairs tumorigenesis / N. Scaglia, R.A. Igal // International Journal of Oncology. – 2008. – Vol. 33, N 4. – P. 839-850.
67. Scaglia N. Inhibition of stearoylCoA desaturase-1 inactivates acetyl-CoA carboxylase and impairs proliferation in cancer cells: Role of AMPK [Electronic resource] / N. Scaglia, J.W. Chisholm, R.A. Igal // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, N8. – Mode of access: e6812. doi:10.1371/journal.pone.0006812.
68. Scaglia N. Stearoyl-CoA desaturase is involved in the control of proliferation, anchorage-independent growth, and survival in human transformed cells / N. Scaglia, R.A. Igal // The Journal of Biological Chem. – 2005. Vol. 280. – P. 25339-25349.
69. SCD1 Inhibition Causes Cancer Cell Death by Depleting Mono-Unsaturated Fatty Acids [Electronic resource] / P. Mason [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N3. Mode of access: e33823. doi:10.1371/journal.pone.0033823.
70. Short-chain fatty acids inhibit invasive human colon cancer by modulating uPA, TIMP-1, TIMP-2, mutant p53, Bcl-2, Bax, p21 and PCNA protein expression in vitro cell culture model / N.J. Emenaker [et al.] //J. Nutr. – 2001. – Vol. 131. – P. 3041-3046.
71. Syndecan-1-dependent suppression of PDK1/Akt/Bad signaling by docosahexaenoic acid induces apoptosis in prostate cancer / Y. Hu [et al.] // Neoplasia.– 2010.– Vol. 12, N 10.– P. 826-836.
72. Teicher B.A. Targeting Cancer Metabolism / B.A. Teicher, W.M. Linehan, L.J. Helman // Clin. Cancer Res. – 2012. – Vol. 18. – P. 5537-5545.
73. The "HER2-PI3K/Akt-FASN Axis" regulated malignant phenotype of colorectal cancer cells / N. Li [etal.] // Lipids. – 2012. – Vol. 47, N 4. – P.403-411.
74. The cyclin-dependent kinase inhibitor p21CDKN1A as a target of anti-cancer drugs / L.A. Stivala[et al.] // Curr. Cancer Drug Targets.– 2012. – Vol. 12, N 2. – P. 85-96.

75. Valproic acid activates Notch1 signaling and induces apoptosis in medullary thyroid cancer cells / D.Y. Greenblatt [et al.] // Annalls of surgery. – 2008. – Vol. 247, N 6.- P. 1036-1040.
76. Valproic acid for the treatment of malignant gliomas: review of the preclinical rationale and published clinical results / S. Berendsen[et al.] // Expert OpinInvestig Drugs. – 2012.– Vol. 21, N 9. – P. 1391-1415.
77. Wang D. Eicosanoids and cancer / D. Wang, R.N. Dubois // Nat. Rev. Cancer. – 2010. – Vol. 10, N 3. – P. 181-193.
78. Wang D. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer / D. Wang, R.N. Dubois // Oncogene. – 2010. – Vol. 29, N 6. – P. 781-788.
79. Wang X. Multiple roles of dihomo-γ-linolenic acid against proliferation diseases [Eectronic resource] / X. Wang, H. Lin, Y. Gu // Lipids Health Dis. – 2012. – Vol.11, N25. Mode of access: doi: 10.1186/1476-511X-11-25
80. Yang Y. Wnt signaling in development and disease [Electronic resource] // Cell &Biosience. – 2012. – Vol. 2, N 14. – Mode of acess: DOI: 10.1186/2045-3701-2-14.
81. Zaidi N. ATP-Citrate Lyase: a key player in cancer metabolism / N. Zaidi, J.V. Swinnen, K. Smans // Cancer Res.. – 2012. Vol. 72, N 15. – P. 3709-3714.
82. Zhang S. Sodium butyrate restores ASC expression and induces apoptosis in LS174T cells / S. Zhang, J. Bai, Sh. Ren // Int. J. Mol. Med. – 2012. – Vol. 30, N 6. – P. 1431-1437.
83. Zhang Y. PGE2 promotes angiogenesis through EP4 and PKA Cγ pathway / Y. Zhang, Y. Daaka // Blood. – 2011. – Vol. 118, N 19. – P. 5355-5364.