

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДОМА ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

М.В. Кручинина¹, А.А. Громов¹, Я.И. Прудникова¹, В.Н. Кручинин², М.В. Шашков³,
В.Н. Сидельников³, А.С. Соколова⁴, Н.Ф. Салахутдинов⁴

¹ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² ФГБУН Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 13

³ ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 5

⁴ ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

Колоректальный рак занимает второе место по смертности среди всех случаев смертности от злокачественных опухолей в мире. Понимание его патофизиологии имеет важное значение для разработки эффективных стратегий лечения этого заболевания. Липидом, совокупность общих липидов, липид-связанных ферментов, рецепторов и сигнальных путей играют важную роль в многочисленных клеточных процессах, таких как обмен веществ, хранение энергии, пролиферация и апоптоз. Нарушения регуляции метаболизма липидов и их функции вносят вклад в развитие и прогрессирование колоректального рака и могут быть использованы для оценки прогноза. По целому перечню направлений дисрегуляция липидного метаболизма при колоректальном раке оказывается сходной с таковой при развитии сердечно-сосудистой патологии. Стратегии, направленные на липидом, были использованы в клинических исследованиях и показали многообещающие результаты. В данном обзоре представлены последние достижения в изучении нарушенного метаболизма липидов при колоректальном раке, механизмы, с помощью которых липидные метаболиты регулируют канцерогенез и прогрессирование опухоли, а также потенциальные терапевтические таргеты для будущих клинических испытаний.

Ключевые слова: колоректальный рак, липидомика, дисрегуляция, патогенез.

Липидом является важной частью метаболизма, а липидомика (как и многие другие «омик») считается самостоятельной дисциплиной благодаря уникальности и функциональной специфичности липидов (рис. 1). Это связано с идентификацией и количественным определением

крупномасштабных видов клеточных липидных молекул и их взаимодействием с другими метаболитами в биологических системах [1, 2].

Являясь важным направлением клеточного энергетического метаболизма, липидный обмен

Кручинина Маргарита Витальевна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Громов Андрей Александрович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, рук. группы исследования гемостаза лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: gromovcenter@rambler.ru

Прудникова Яна Игоревна – аспирант лаборатории гастроэнтерологии, e-mail: dr.prudnikova@mail.ru

Кручинин Владимир Николаевич – канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории эллипсометрии, e-mail: kruch@isp.nsc.ru

Шашков Михаил Вадимович – канд. хим. наук, аналитическая лаборатория, e-mail: shashkov@catalysis.ru

Сидельников Владимир Николаевич – д-р хим. наук, проф., зав. аналитической лабораторией, e-mail: sidelnikov@catalysis.ru

Соколова Анастасия Сергеевна – канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ, e-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

Салахутдинов Нариман Фаридович – д-р хим. наук, зав. отделом, лаборатория физиологически активных веществ, e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

© Кручинина М.В., Громов А.А., Прудникова Я.И., Кручинин В.Н., Шашков М.В., Сидельников В.Н., Соколова А.С., Салахутдинов Н.Ф., 2018



Рис. 1. Взаимосвязи между различными «омиками». «Омика» используется для определения области изучения в биологии, заканчивающейся окончанием «-omics». Среди них геномика, РНомика, транскриптомика и протеомика происходят из метаболизма ДНК, РНК и белка соответственно. Метабомика в основном сосредоточены на метаболитах, образующихся при синтезе ДНК-РНК-белка, таких как глюкоза, нуклеотиды, аминокислоты и липиды. Гликомики и липидомики включены

ны в метаболизм. Функциональная липидомика, окислительная липидомика, клеточная липидомика, вычислительная липидомика, нейролипидомика, целевые хиральные липидомики, а также медиаторные липидомики являются производными липидомики. Кроме того, фудномика, токсиника и иммуномика — это ключевые компоненты в омиках. По данным работы [6]

коррелирует с развитием многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, ожирения, сахарного диабета и рака [3–5]. В течение последних десятилетий выявлены связи между нарушениями липидного обмена и развитием колоректального рака (КРР) [6, 7]. В данном обзоре представлены новые концепции о влиянии изменений в липидоме на развитие колоректального рака и предложены возможные таргеты для клинических испытаний.

ЛИПИДЫ ПРИ КРР

Липиды представляют собой группу природных соединений, включающую жиры и липоиды, которые не растворимы в воде и растворимы в органических растворителях. Согласно структурным характеристикам, они делятся на восемь категорий: жирные кислоты, стеролы, пренолы, глицерофосфолипиды, глицеролипиды, сфинголипиды, поликетиды и гликолипиды (таблица). Липиды являются не только источ-

никами энергии и структурными компонентами различных клеточных мембран, но также играют важную роль в биосинтезе цитокинов, в процессе сигнализации клеток, энергетическом обмене, транспортировке материала, пролиферации клеток, их дифференциации и развитии [8, 9]. Роли липидов, относящихся к восьми перечисленным категориям, в развитии КРР представлены в таблице, а известные к настоящему времени ассоциации липидов с КРР продемонстрированы на рис. 2.

Жирные кислоты. Жирные кислоты (ЖК) состоят из длинной углеводородной цепи, ограниченной карбоксильными группами (COOH). ЖК различаются по длине цепи и количеству двойных связей. Отмечается, что потребление с пищей насыщенных ЖК (НЖК) способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и рака, тогда как ненасыщенные ЖК (ННЖК) могут иметь пользу для здоровья [10–12].

Общая концентрация в плазме насыщенных, моновенасыщенных и эссенциальных по-

Категории липидов

Липиды	Структурные особенности	Основные функции
Жирные кислоты	Углеводородная цепь с терминальной карбоксильной группой	Строительная база для структурно более сложных липидов
Стероиды	Производные структуры конденсированной с четырьмя циклами	Важный компонент мембранных липидов. Функционируют как гормоны и сигнальные молекулы
Пренолы	Синтез из прекурсоров: изопентенил-дифосфат и диметил-аллил-дифосфат	Функционируют как антиоксиданты и прекурсоры витамина «А»
Глицерофосфолипиды	Производные <i>sn</i> -глицеро-3-фосфорной кислоты	Ключевые компоненты липидного бислоя клеток; участвуют в метаболизме и передаче сигналов клетки
Глицеролипиды	Моно-, ди- и три-замещенные глицеролы	Составляют основную массу хранимого жира
Сфинголипиды	Сфингоидная основа	Важный компонент мембранных липидов
Поликетины	Циклические молекулы	Обычно играет роль антимикробного, антипаразитарного и противоракового компонента
Гликолипиды	Моносахаридные производные в глицерольной основе. Присутствует в глицеролипиде и глицерофосфолипиде	Компонент мембранных липидов

линенасыщенных ЖК у пациентов с КРР было значительно ниже, чем у здоровых [7, 13]. В соответствии с этим показано, что диеты с высоким или низким содержанием насыщенных ЖК по-разному влияют на развитие и прогноз КРР. Диеты с высоким уровнем насыщенных жиров вызывают окислительный стресс, воспаление и пролиферацию клеток, что способствует развитию рака [14, 15].

Посредством изменения метилирования инсулин-метаболизирующих генов диета с высоким содержанием НЖК инициирует чрезмерное производство инсулина и раковых полипов [16]. Напротив, диета с низким содержанием НЖК уменьшает массу жировой ткани и ингибирует пролиферацию опухолевых клеток, тем самым снижая заболеваемость и риск рецидива у больных раком [17].

Однако показано, что соблюдение диеты с низким содержанием НЖК не снизило риск КРР и инвазивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе в течение 8,1 года наблюдения [18, 19].

Омега-3 ЖК из пищи (например, эйкозапентаеновая – ЕРА и докозагексаеновая – ДНА кислоты) и омега-6 (например, арахидоновая кислота) полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) являются двумя основными семействами незаменимых жирных кислот. Первые обычно ассоциированы с защитными действиями против рака толстой кишки, в то время как последняя имеет противоположный эффект [20–23]. Оме-

га-3 ПНЖК могут уменьшать рост и дифференцировку раковых клеток путем подавления арахидоновой кислоты и снижения биосинтеза эйкозаноидов [24, 25].

Они также ингибируют канцерогенез толстой кишки путем уменьшения экспрессии циклооксигеназы-2 (COX-2) и p21 RAS, тогда как омега-6 ПНЖК имеют противоположный эффект [26, 27]. Интересно, что некоторые омега-6 ПНЖК, например, дигомо- γ -линоленовая кислота (DGLA), γ -линоленовая кислота (GLA) и линолевая кислота (LA) имеют антираковые эффекты [28].

Сочетание линолевой кислоты и бутирата индуцирует экспрессию ингибитора апоптоза Bcl-2 в колоноцитах, приводя к уменьшению апоптоза раковых клеток [29]. С другой стороны, комбинированное назначение докозагексаеновой кислоты и бутирата значительно усиливает апоптоз человеческих НСТ116 раковых клеток кишечника посредством чувствительных к окислению и митохондриально Ca^{2+} -зависимых путей [30].

Кроме того, показано, что перекисное окисление ПНЖК запускает окислительный стресс и воспаление, а это, в свою очередь, способствует развитию КРР [31]. ЖК с транс-двойными связями трудно перевариваются, что может повысить уровень холестерина в крови. Высокое потребление транс-ЖК может также увеличить риск КРР [32]. В совокупности эти данные подчеркивают значимость ЖК в этиологии и профилактике КРР.

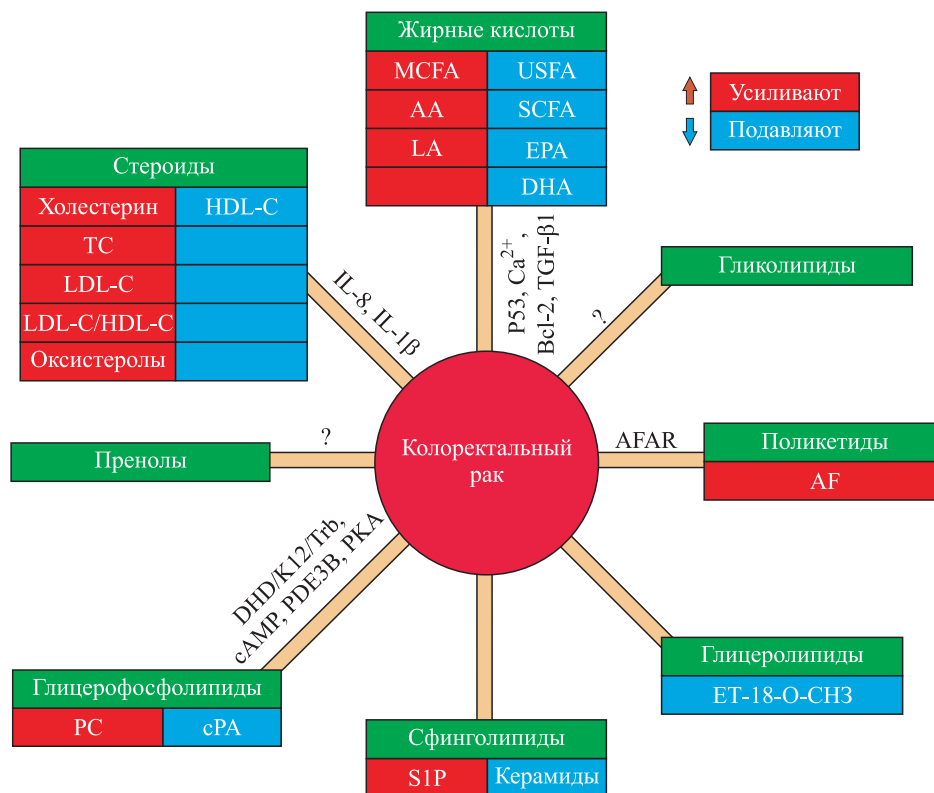


Рис. 2. Липиды при КРР. В жирных кислотах: MCFA, AA и LA способствуют развитию КРР, в то время как ННЖК (ненасыщенные жирные кислоты), SCFA (короткоцепочечные жирные кислоты), EPA и DHA ингибируют развитие КРР. В глицеролипидах: ET-18-O-CH₃ способствует КРР, тогда как cPA ингибирует КРР. В сфинголипидах: S1P стимулирует КРР, в то время как церамид ингибирует КРР. В стеролах: холестерин, ТГ, ХС ЛПНП и отношение ХС ЛПНП / ХС ЛПВП положительно коррелируют с развитием КРР, тогда как ХС ЛПВП ингибирует развитие КРР. Пренолы и сахаролипиды: данные по корреляциям с развитием КРР отсутствуют. В поликетидсах: AF способствует КРР. По данным работы [6]

Линолевая кислота (18:2n-6) приобретает ненасыщенность и удлиняется до арахидоновой кислоты (AA; 20:4n-6) и затем превращается в n-6 полиненасыщенные жирные кислоты (PUFA) — производные эйкозаноидов. Такие эйкозаноиды, как простагландин E₂, тромбоксан A₂, лейкотриен B₄ и простациклин, обычно связывают с воспалением, канцерогенезом, ангиогенезом, клеточной пролиферацией и ингибированием апоптоза [5, 33]. Предполагается, что каскад арахидоновой кислоты играет ключевую роль в развитии колоректального рака. С другой стороны, показано, что рыба, богатая эйкозапентаеновой (EPA; 20:5n-3) и докозагексаеновой (DHA; 22:6n-3) жирными кислотами снижает риск КРР [34]. EPA и DHA, как из рыбы, так и метаболизированные из альфа-линоленовой кислоты (18:3n-3) растительных масел, превращаются в n-3 PUFA-производные эйкозаноиды [35, 36]. Следовательно, n-3PUFAs, особенно n-3 высоко ненасыщенные жирные

кислоты (HUFAs = EPA + докозапентаеновая кислота + DHA), считаются конкурирующими с n-6 ПНЖК за включение в состав фосфолипидов клеточных мембран и замену ПНЖК компонентов в мембранах [37]. Установлено, что высокий уровень n-3 HUFAs в ткани снижает риск развития колоректальной аденомы [38]. Хотя потребление рыбы у японцев продолжает оставаться одним из самых высоких в мире, диетические поступления мяса, животных жиров и/или насыщенных жирных кислот (SFAs), таких как 16:0 и 18:0, значительно увеличились из-за распространения западных диет [39, 40]. Высокое потребление SFAs может повышать риск развития колоректального рака через увеличение производства желчных кислот и повышения концентрации диацилглицерина [33, 41], но последние сообщения по этому поводу в Японии и американско-европейских странах противоречивы [34, 36, 37, 42]. В мембранах эритроцитов уровень 18:0 оказался выше у па-

пациентов с колоректальным раком, чем у пациентов без КРР [43]. Хотя в эритроцитах соотношение 18:0/18:1n-9, т. е. индекс насыщения n-9, предлагаемый для отражения активности ограничивающего скорость фермента D9 десадуразы (катализирующего превращение из 18:0 в 18:1n-9), связано с риском КРР и рака груди, данные авторов неоднозначны [44–48].

Некоторые из ПНЖК, особенно в фосфолипидах мембран эритроцитов (период полураспада 120 дней), считаются перспективными в качестве биомаркеров для оценки потребления жиров, жирных кислот и рыбы, поскольку они синтезированы *in vivo* [49–51]. В исследованиях по питанию показано, что эритроцитарный состав таких ПНЖК коррелирует с диетическими приемами соответствующих жирных кислот, а также отражает диетические добавки рыбы, рыбьего жира, EPA и DHA [52–55]. EPA и DHA преимущественно включаются в состав фосфолипидов, которыми богаты мембраны эритроцитов, и доля 18:2n-6 может увеличиваться с добавлением DHA [49].

Вместе с тем, Kiyonori Kuriki с соавт. [56, 57], исследуя состав жирных кислот мембран эритроцитов, не выявили ассоциации частоты развития КРР с уровнем потребления мяса, рыбы в диете. Однако риск развития КРР оказался обратно связан с соотношениями в мембранах эритроцитов докозагексаеновой кислоты, арахидоновой и ПНЖК (от наивысшего до самого низкого уровня, отношения шансов, 0,36, 0,42 и 0,15; 95 % доверительного интервала, 0,14–0,93, 0,18–0,95 и 0,05–0,46, $p < 0,05$ соответственно) и прямо ассоциирован с уровнями пальмитиновой кислоты, SFA и отношения SFA / PUFA (отношение шансов, 6,46, 8,20, и 9,45; 95 % доверительного интервала, 2,41–17,26, 2,86–23,52 и 2,84–31,43; $p < 0,005$, соответственно). Авторы заключают, что необходимы дальнейшие исследования для объяснения расхождения между полученными результатами и общепризнанной ролью каскада арахидоновой кислоты.

Стероиды. Стероиды (холестерин и его производные) являются большой группой натуральных или синтетических жирных веществ с четырьмя углеродными кольцами. Холестерин и триглицериды (ТГ) не растворимы в воде, и их транспортировка осуществляется посредством метаболизма липопротеидов. Хиломикроны (ХМ) синтезируются и секретируются нормальными кишечными париетальными клетками, тогда как холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) главным образом секретируется из печени. Ранее не сообщалось о корреляции между уровнем ХМ и риском развития КРР, но

уровни ХС ЛПНП были положительно ассоциированы с частотой развития колоректальной аденомы. Кроме того, у пациентов с КРР с отдаленными метастазами выявлены достоверно более высокие уровни ТГ, ХС ЛПНП и отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП по сравнению с пациентами без метастазов [58].

Проспективное исследование типа «случай–контроль» European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) показало, что концентрации ХС ЛПВП и аполипопротеина А1 обратно связаны с риском развития рака толстой кишки [59], предполагая, что высокие концентрации сывороточного ХС ЛПВП связаны с уменьшением риска рака толстой кишки. Тогда как увеличение потребления общего жира, холестерина, насыщенных жиров и красного мяса тесно связано с развитием КРР [60].

Статины – класс препаратов, которые снижают уровень холестерина за счет ингибирования фермента, участвующего в синтезе холестерина, 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А (HMG-CoA) редуктазы, тем самым проявляя антиангиогенные свойства [61]. Длинные цепи омега-3 ЖК могут снижать активность HMG-CoA редуктазы, но не могут уменьшить концентрацию холестерина у людей [62]. Механизмы дисрегуляции стероидов и их связь с повышенным риском КРР имеют важное значение и требуют дальнейшего исследования.

Пренолы. Пренолы состоят из пятиугольной единицы предшественников, диметилаллилдифосфатов и/или изопентенил дифосфатов. Показано, что долицилфосфат функционирует как мощный индуктор апоптоза в клетках С6 глиомы крысы, а также как эссенциальный опорный липид в биосинтезе N-связанного гликопротеина [63]. Каротиноиды являются важными изопреноидами, которые действуют как антиоксиданты и как предшественники витамина А, в то время как производные витамина К₂ и прениловые спирты определяют специфичность опухоли и контролируемую клеточную гибель [64]. Однако к настоящему времени нет данных по ассоциациям между пренолами и развитием КРР.

Глицерофосфолипиды. Глицерофосфолипиды, также называемые фосфолипидами, являются основными липидами клеточных мембран и ключевыми компонентами, участвующими в метаболизме и передаче сигналов клетками. Дисрегуляция фосфолипидов клеточной мембраны коррелирует с измененной жизнеспособностью, пролиферацией, развитием опухоли [65, 66]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что циклическая фосфатидная кислота (сРА), уникальный биоактивный фосфолипид,

ингибирует процесс митоза и предотвращает инвазию и метастазирование раковых клеток [67, 68]. Активность циклической нуклеотидной фосфодиэстеразы 3В (PDE3В), фермента, способствующего разрушению фосфодиэфирных связей, также ингибируется с помощью сРА. Увеличение внутриклеточного цАМФ и снижение активности PDE3В активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу А (РКА), что приводит к подавлению роста, пролиферации и прогрессирования КРР [69]. Уровень фосфатидилхолина (РС) был значительно повышен в клетках КРР опухоли [70]. Кроме того, при исследовании методом масс-спектрометрии с высоким разрешением обнаружено, что концентрация лизофосфатидилхолина (LPC), продукта деградации РС, уменьшилась у больных раком. Плазменные концентрации LPC коррелируют с потерей веса [71]. Эти данные свидетельствуют о том, что уровни фосфолипидов могут быть использованы как потенциальные биомаркеры для выявления КРР.

Известно, что LPA секретируется многими типами раковых клеток и что иммунные CD-8 «killer» Т имеют несколько рецепторов для ее распознавания. Считалось, что она способствует росту и распространению аномальных злокачественных клеток. В новой работе [72] исследователи из National Jewish Health (США) показали, что LPA держит Т-клетки в инактивированном состоянии даже после того, как они «увидели» мишень. Они идентифицировали LPA5 рецептор как специфический, отвечающий за ингибирование иммунного ответа. В клеточных культурах и у мышей LPA препятствовала передаче сигнала клеткам, появление молекул было ассоциировано с активацией Т-клеток и их пролиферацией. Когда исследователи вносили Т-клетки, лишённые LPA5 рецептора мышам с раком, рост опухоли прекращался. Также исследователи смогли определить, какие молекулы участвуют в этом процессе, и смогли прервать его, остановив рост опухоли в экспериментах на животных.

Фосфолипиды привлекают большой химиотерапевтический интерес, и их противоопухолевая активность является частью многоэтапного процесса, который приводит к гибели клеток [73]. Однако терапевтический потенциал фосфолипидов низок при использовании их в качестве монотерапии. Возможная причина заключается в том, что имеется цитотоксический эффект фосфолипидных таргетных мембран, но не ДНК. Необходимы дальнейшие исследования для изучения преимуществ использования фосфолипидов в химиотерапии КРР.

Глицеролипиды. Глицеролипиды представляют собой тип липидов, состоящих из моно-, ди- и три-замещенных глицеринов и необходимых для синтеза мембранных липидов и триглицеридов. D-глюко-, D-галакто- и D-манно-конфигурированные 2-амино-2-дезоксиглицеролипиды являются цитотоксическими для клеточных линий эпителиальных раковых клеток и стволовых клеток рака груди BT-474. 1-О-октадецил-2-О-метил-*sn* глицерофосфохолин (ET-18-О-CH3) проявляет высокую избирательную цитотоксическую активность против опухолевых клеток и вызывает дифференциальное включение гексадеканола в нейтральные эфирные эфиры глицеролипидов в 2-вариантных клеточных линиях карциномы толстой кишки. Хотя ET-18-О-CH3 не может активировать сиалотрансферазы во время биосинтеза ганглиозида в клетках карциномы толстой кишки, он модифицирует церамидный, глицерофосфолипидный и нейтральный глицеролипидный биосинтез [71]. Следовательно, связь между глицеролипидами и КРР представляет интерес и выясняется.

Сфинголипиды. Сфинголипиды — это класс липидов, представляющих собой сфингоидную основу, сцепленную с длинноцепочечным жирным ацилом КоА. Сфинголипиды являются структурными компонентами клеточных мембран со многими важными биологическими функциями в отношении роста клеток, дифференциации, миграции и апоптоза [71].

Сфинголипиды пищи демонстрируют как химиопрофилактические, так и химиотерапевтические эффекты при исследовании моделей рака толстой кишки у животных. Церамид, важный вид сфинголипидов, способствует ингибированию ангиогенеза, также считается вторым мессенджером для передачи биологического сигнала для подавления роста опухоли. После стрессового воздействия на клетки церамид индуцирует остановку клеточного цикла и гибель клеток [74], тогда как сфингозин-1-фосфат (S1P) способствует клеточному выживанию и пролиферации [75]. Комбинация С6-церамида и тамоксифена может индуцировать распад полиАДФ-рибозополимеразы (PARP), каспаза-зависимый апоптоз, пермеабиллизацию митохондриальной мембраны, остановку клеточного цикла и агрессивных апоптотических реакций [76]. Сфинголипиды также способствуют апоптозу, связанному с TNF, индуцирующим лигандом (TRAIL) — опосредованному апоптозу клеток опухоли толстой кишки [77]. Таким образом, понимание роли сфинголипидов в биологии КРР и сфинголипидного механизма дисрегуля-

ция *in vivo* является основой другого потенциального направления разработки эффективных стратегий лечения КРР.

Поликети́ды. Поликетиды синтезируются из ацети́ла и пропиони́льных субъединиц. Афлатоксин В1 (AFB1) представляет собой поликетид, который продуцируется плесенью *Aspergillus flavus*, известен как одно из самых канцерогенных соединений, приводящих к гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [78]. Человеческая афлатоксин В1 альдегидредуктаза (AFAR) контролируется семейством генов, связанных с колоректальным раком, с наименьшей областью перекрывающейся делеции [79]. В CF1 мышей и крыс породы Sprague Dawley афлатоксины также вызывают преднеопластические изменения в толстой кишке [80]. Однако взаимосвязь между поликетидами и развитием КРР требует изучения.

Гликоли́пиды. Гликолипиды представляют собой соединения, в которых жирные кислоты напрямую связаны с сахарным основанием. Эта уникальная структура делает их совместимыми с бислойными мембранами. Сахаролипиды являются важными маркерами поверхности клеток и антигенов. Тем не менее к настоящему времени роль сахаролипидов в отношении рака, особенно КРР, неизвестна.

ЛИПИД-СВЯЗАННЫЕ ФЕРМЕНТЫ ПРИ КРР

Ферменты, участвующие в процессе липидного обмена, играют основную роль в колоректальном канцерогенезе. Выявлена повышенная экспрессия и последующая более высокая ферментативная активность липогенных ферментов, таких как фарнезилтрансфераза (Ftase), фарнезилдифосфатсинтаза (FPPS) и синтазы жирных кислот (FAS), при сравнении пораженной раком и нормальной слизистой кишечника [81, 82]. Различия в активности и сывороточных уровнях липогенных ферментов коррелируют с гистологической классификацией, местоположением и стадией опухоли кишечника [81].

Кроме того, уровни липопротеинлипазы (LPL) и FAS снижаются в окружающей опухоль жировой ткани по сравнению с тканью, удаленной от колоректальной опухоли. Новый ингибитор FAS-оридонин индуцирует апоптоз и нарушает жизнеспособность опухолевых клеток толстой кишки посредством подавления FAS и стерол-регуляторного элемента, связывающего протеин-1 (SREBP1) [83], который определял ингибиторы FAS в качестве терапевтического таргета для лечения КРР.

COX-2, ключевой провоспалительный фермент, является ответственным за образование

простагландинов из арахидоновой кислоты и способствует прогрессированию КРР [84]. Более того, COX-2 чрезмерно экспрессирован в большей части случаев КРР и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В моделях на животных ингибирование COX приводило к 50%-му сокращению карцином и более 90%-й редукции аденом. Эпидемиологические исследования также показывают, что пациенты, регулярно принимающие аспирин, ингибитор COX, имеют сниженный риск развития КРР [85]. Мыши, которым давали ингибиторы липоксигеназы (LOX), демонстрировали худшую функцию кишечника в случае экспериментального колита по сравнению с контролем [86].

Механизмы влияния аспирина на опухолевые клетки являются предметом пристального внимания в последние годы. Так, S.P. Dehmer et al. (2016) (Oregon State University) выделили опухолевые клетки трех разных типов и изучили, как аспирин влияет на их рост и деление. Наибольший эффект препарат оказывал на неметастатические опухолевые клетки, взятые как из кишечника, так и из поджелудочной железы. Хуже всего на аспирин реагировали метастазирующие клетки опухолей кишечника. Авторы предполагают, что противоопухолевый эффект аспирина связан с его антикоагулянтными свойствами. Они объясняют, что тромбоциты экспрессируют белки, стимулирующие рост раковых клеток. Добавление аспирина ослабляет их влияние на опухолевые клетки [87].

Вместе с тем, D. Wodarz et al. (2017) поставили под сомнение эффективность аспирина при проведении терапии колоректального рака. Хотя ацетилсалициловая кислота и блокирует деление злокачественных клеток, вместе с тем она ускоряет их мутации, что осложняет дальнейшее лечение. Оказалось, что под воздействием ацетилсалициловой кислоты одна злокачественная клетка практически теряет шансы на то, чтобы клонировать. Но вместе с тем аспирин увеличивает эволюционный потенциал колонии опухолевых клеток. Обработка ее аспирином приводит к накоплению большего количества мутаций, которые позволяют болезни эффективнее распространяться, а лечение, напротив, становится более трудным. Потому в случаях большого количества раковых клеток, на них лучше вообще не воздействовать аспирином.

Эти данные подтверждают, что липогенные ферменты имеют решающее значение для развития и прогрессирования КРР. Понимание роли этих ферментов в отдельных биохимических путях обеспечит молекулярную основу для разработки новых терапевтических вмешательств.

ЛИПИД-СВЯЗАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ПРИ КРР

Знание рецепторов, управляющих липидными функциями, также важно для понимания роли липида при КРР. X-рецепторы (LXRs) печени и фарнезоидные X-рецепторы (FXRs) являются членами суперсемейства ядерных рецепторов (NRS), которые ингибируют абсорбцию холестерина. Активация LXRs ингибирует пролиферацию человеческих КРР-клеток и рост опухолей кишечника у мышей [88], потому, вероятно, агонисты LXR являются потенциальными агентами для лечения КРР. Более того, у LXR α -«0» и FXR-«0» мышей при высоком потреблении холестерина развивается массивное накопление холестерина в печени, тогда как мыши дикого типа устойчивы к кормлению холестерином [89, 90].

Установлено, что активация простагландиновых рецепторов EP1, EP2 и EP4 ассоциирована с формированием полипов кишечника и aberrантных очагов крипт (ACF). Напротив, метаболический путь рецептора EP3 может противодействовать эффектам рецепторов EP2 и EP4. Экспрессия EP1 и EP2 возрастает при КРР, в то время как экспрессия EP3 снижается в раковых клетках кишечника. Селективный агонист EP3 подавляет рост HCA-7 раковых клеток толстой кишки [91].

Обнаружена сверхэкспрессия BLT1 (рецептора лейкотриена B₄, метаболита арахидоновой кислоты через липоксигеназный путь) в ткани колоректальной опухоли человека, тогда как U75302, селективный антагонист BLT1, может увеличивать апоптоз и снижать пролиферацию раковых клеток толстой кишки [92]. Лейкотриен D₄ (LTD₄) стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток через цистеинил лейкотриеновый рецептор 1 (CysLT1R) [93], который, как показано, был высоко экспрессирован при многих раках (например, раке простаты, мозга, нейробластоме и КРР) [94].

Повышенная экспрессия CysLT1R коррелировала с плохим прогнозом у пациентов с КРР [95]. LTD₄-индуцированная сигнализация CysLT1R повышала экспрессию β -катенина и COX-2 в интестинальных эпителиальных клетках и способствовала пролиферации и миграции опухолевых клеток при КРР [96].

Липоксин A₄ (LXA₄) и резолвин D1 (RvD1) являются PUFAs производными жирных кислот через липоксигеназные пути. Они обладают противовоспалительным и прорезолвиновым действием при колитах посредством активации их общего рецептора — ALX / формил пептидного рецептора 2 (FPR2) [97, 98]. Резолвин E1 (RvE1), являющийся антагонистом BLT1 и аго-

нистом ChemR23, может индуцировать экспрессию кишечной щелочной фосфатазы в раковых клетках при КРР и аннулировать развитие химически индуцированного колита [99]. Из-за тесной корреляции между ВЗК и КРР эти данные подтверждают, что прорезолвиновые рецепторы могут играть позитивную роль при КРР.

GPR120 (рецептор 120, связанный с белком G) является рецептором ω 3 жирных кислот, которые подавляют воспаление и развитие рака [100, 101]. С другой стороны, показано, что GPR120 также вовлечен в прогрессию рака. Возросшая экспрессия GPR120 была обнаружена в клеточных линиях КРР. Активация передачи сигналов GPR120 способствует ангиогенезу при КРР путем усиления регуляции экспрессии ангиогенных факторов (например, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), интерлейкина-8 (IL-8) и PGE2) [102]. Эти данные показали, что связанные с липидом рецепторы вовлечены в патогенез КРР, что делает их потенциальными таргетами для лечения КРР.

ДРУГИЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЛИПИДОМА В РАЗВИТИИ КРР

Кроме вышесказанного, установлены другие сигнальные пути, также предполагающие ассоциации липида и КРР:

1. Лептин может влиять на рост и выживаемость стволовых клеток при КРР и придавать адгезионную и инвазивную способность клеточным линиям КРР посредством активации ERK (внеклеточной сигнал-регулируемой киназы) и сигнальных путей JAK [103].

2. Пролифератор-активированный гамма-рецептор пероксисом (PPARG) является ядерным рецептором, который регулирует липидный метаболизм. PPARG, экспрессированный при КРР, независимо ассоциирован с более длительной выживаемостью пациентов [104], однако уровни его экспрессии значительно снижаются при КРР по сравнению с незлокачественными тканями [105].

3. Плазменный адипонектин связан с уменьшением риска развития КРР, тогда как растворимый рецептор лептина (sOB-R) коррелирует с повышенным риском развития КРР [106].

4. Активные формы кислорода и оксида азота (RONS) индуцировали перекисное окисление липидов, что приводило к ничтожно малому повреждению ДНК. Установлено увеличение концентрации NO в ткани толстой кишки. Реакция между NO и O₂⁻ может вызвать образование пероксинитрита, который участвует в иницировании канцерогенеза в толстой кишке [107].

5. Активация перекисного окисления липидов может индуцировать p53 мутацию с последующим развитием язвенного колита, ассоциированного с KPP [108].

6. Мелатонин, высвобождающийся в ответ на липидную инфузию, может уменьшить ингибирующие эффекты подвздошного торможения на опорожнение желудка и предотвращение KPP, развитие язвенного колита, язвы желудка и синдрома раздраженной кишки [109].

7. SREBP активно участвуют в регуляции транскрипции липогенных генов, включая синтазы жирных кислот (ФАС) при колоректальном раке [110].

Регулирование этих важных сигнальных путей может дать новые направления для контроля метаболизма липидов и прогрессирования колоректального рака.

ЛИПИДОМ В КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ПО KPP

Накопленные данные предполагают наличие аномального липида при KPP. Известные в настоящее время препараты, нацеленные на липидом при KPP, также дали многообещающие результаты. Благодаря противовоспалительным свойствам, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) считаются химиопреventивными и терапевтическими препаратами при KPP [111, 112]. Например, ибупрофен снижает уровень клеточного диаминина путем увеличения его оттока и риск развития KPP [113]. НПВС предотвращают частоту развития канцероген-индуцированных опухолей толстой кишки у животных [114]. Однако известные побочные эффекты НПВС с возможными серьезными угрожающими жизни последствиями для желудочно-кишечного тракта и других органов. Таким образом, очень важно оценить возможность приема, регулировать дозировку НПВП или комбинировать их с другими препаратами для снижения токсических эффектов.

15-гидроксипростагландин дегидрогеназа (15-PGDH) является ключевым ферментом для метаболизма эйкозаноидов. Недавнее исследование показало, что пациенты, принимавшие аспирин для профилактики рака толстой кишки, были менее склонны к развитию рака толстой кишки с высокой экспрессией 15-PGDH. В сравнении с плацебо регулярное использование аспирина было ассоциировано с более низким риском развития KPP, который развивался на слизистой оболочке толстой кишки при высокой экспрессии 15-PGDH. Это исследование предоставило возможности к использованию аспирина в качестве препарата, нацеленного на

15-PGDH в профилактике KPP [115]. Кроме того, сулиндак, ингибитор COX, продемонстрировал возможность предотвратить рак толстой кишки у 15-PGDH нокаутных мышей [116]. Поэтому сулиндак может быть использован как эффективный препарат для профилактики рака толстой кишки при низкой экспрессии 15-PGDH.

В ряде исследований продемонстрировано, что омега-3 ПНЖК могут повысить эффективность химиотерапии и лучевой терапии KPP. Омега-3 EPA также уменьшала маркеры CD133⁺ стволовых клеток рака толстой кишки (CSLCs), при этом увеличивая чувствительность к химиотерапии [117]. II фаза двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EPA-FFA у пациентов, подвергшихся хирургической резекции печени для удаления метастазов при KPP, показала, что терапия EPA-FFA обладает антиангиогенными свойствами и является безопасной и хорошо переносимой [118]. III фаза клинических испытаний доказала оправданность длительного приема EPA у пациентов с метастазами в печень при KPP. Являются ли эти специализированные проразрешающие липидные медиаторы (т.е. DHA, EPA, липоксигены и резолвины) полезными в предотвращении KPP — этот вопрос представляет особый интерес для изучения.

Поликетины и их производные, такие как эпотилоны, доксорубин и митрамицин, были использованы в клиниках как противораковые средства [78]. Известно, что красное вино и зеленый чай содержат полезные поликетиды, которые могли бы помочь обеспечить более низкий уровень холестерина и снизить риск развития KPP. Ацетогенины представляют собой необычную серию поликетидов, которая показала селективную цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам, особенно — к клеткам, резистентным к лекарственным средствам [79]. Таким образом, поликетиды демонстрируют перспективную противоопухолевую активность против рака как *in vitro*, так и *in vivo*, а также обеспечивают основу для дальнейшей разработки поликетид-ассоциированной терапии для пациентов с KPP.

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Частота возникновения KPP, как одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире, увеличивается [119, 120]. К сожалению, профилактика и лечение этой патологии оказываются недостаточно эффективными, а прогноз остается неопределенным для большинства пациентов из-за ограниченного

понимания патофизиологии КРР. Поэтому требуется интенсивная работа по объяснению ключевых факторов, влияющих на колоректальный канцерогенез.

Изучение патогенеза КРР и понимание взаимосвязи между КРР и липидомом будут иметь важное значение для разработки новых терапевтических стратегий. Анализ системного липида является наиболее важной целью липидомики, которая является новой дисциплиной и методологией исследования общих клеточных липидов и связанных с ними веществ в биологических системах. Посредством сравнения липидных метаболических изменений при различных физиологических или патологических состояниях, выявление основных липидных структур, их функции и взаимодействия с другими липидами, белками и другими метаболитами липидомика раскрывает механизмы участия липидов в биологической метаболической регуляции. Однако возникает несколько проблем. Во-первых, все еще не разработана стандартизация подготовки образцов и экстракции липидов, протоколы анализа и база данных липидного метаболома. Загрязнение образцов и потеря липидных метаболитов, противоречивые подходы к анализу неизбежно приведут к получению разных результатов, которые сложно сопоставить. Необходимо создание всесторонней базы данных для исследования разных липидных метаболитов. Эта база данных должна включать информацию по структуре и аннотации по биологически значимым липидам, а также данные по биологии липидов при раке. В последние годы успехи биоинформатики и биологических информационных технологий, таких как жидкостная хроматографическая tandemная масс-спектрометрия (LC-MS/MS) и вычислительные подходы для прогнозирования липидных посттрансляционных модификаций, оказались особенно полезными для исследований липидов и их воздействия при развитии КРР. Во-вторых, необходимо осознание комплексной системы липидомики вместе с другими омиками (например, геномикой, протеомикой и метаболомикой) для лучшего понимания механизмов развития рака толстой кишки и ректального онкогенеза, а также для разработки новых лекарств. В-третьих, хотя были установлены биологические эффекты части липидов, по-прежнему остается сложная и долгосрочная задача понимания функций и метаболизма различных липидов, их производных при воспалении и канцерогенезе. В-четвертых, профилирование липидов можно использовать в качестве биомаркеров для диагностики и прогнозирования КРР, а также определения но-

вых таргетов для лечения. Раковая прогрессия включает временное и дифференциальное регулирование множества липидов, которое далее усиливает сложность исследования липида при КРР. Наконец, внедрение липидомики в клиническую практику должно соответствовать планам индивидуального лечения. Были предприняты ограниченные усилия по использованию липидных метаболитов для прекращения роста и метастазирования при КРР. Несмотря на эти проблемы, таргетная терапия липида откроет новый путь для диагностики и лечения колоректального рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu S.H., Alexander R.K., Lee C.H. Lipid metabolites as metabolic messengers in inter-organ communication // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2014. Vol. 25. P. 356–363.
2. Glatz J.F., Luiken J.J. From fat to FAT (CD36/SR-B2): Understanding the regulation of cellular fatty acid uptake // *Biochimie*. 2017. Vol. 136. P. 21–26.
3. Scherer M., Montoliu I., Qanadli S.D. et al. Blood plasma lipidomic signature of epicardial fat in healthy obese women // *Obesity (Silver Spring)*. 2015. Vol. 23. P. 130–137.
4. Kulkarni H., Mamtani M., Wong G. et al. Genetic correlation of the plasma lipidome with type 2 diabetes, prediabetes and insulin resistance in Mexican American families // *BMC Genet*. 2017. Vol. 18. P. 48.
5. May-Wilson S., Sud A., Law P.J. et al. Pro-inflammatory fatty acid profile and colorectal cancer risk: A Mendelian randomisation analysis // *Eur. J. Cancer*. 2017. Vol. 84. P. 228–238.
6. Yan G., Li L., Zhu B., Li Y. Lipidome in colorectal cancer // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. P. 33429–33439.
7. Mehdizadeh A., Bonyadi M., Darabi M. et al. Common chemotherapeutic agents modulate fatty acid distribution in human hepatocellular carcinoma and colorectal cancer cells // *Bioimpacts*. 2017. Vol. 7. P. 31–39.
8. Prentki M., Madiraju S.R. Glycerolipid metabolism and signaling in health and disease // *Endocr. Rev*. 2008. Vol. 29. P. 647–676.
9. Siebers M., Brands M., Wewer V. et al. Lipids in plant-microbe interactions // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol. 1861. P. 1379–1395.
10. Wang D.D., Li Y., Chiuve S.E. et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality // *JAMA Intern. Med*. 2016. Vol. 176. P. 1134–1145.
11. Briggs M.A., Petersen K.S., Kris-Etherton P.M. Saturated fatty acids and cardiovascular disease: replacements for saturated fat to reduce cardiovascular risk // *Healthcare (Basel)*. 2017. Vol. 5.
12. Mente A., Dehghan M., Rangarajan S. et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017. Vol. 5. P. 774–787.

13. Eynard A.R., Lopez C.B. Conjugated linoleic acid (CLA) versus saturated fats/cholesterol: their proportion in fatty and lean meats may affect the risk of developing colon cancer // *Lipids Health Dis.* 2003. Vol. 2. P. 6–11.
14. Philip B., Roland C.L., Daniluk J., Liu Y., Chatterjee D., Gomez S.B., Ji B. et al. A high-fat diet activates oncogenic Kras and COX2 to induce development of pancreatic ductal adenocarcinoma in mice // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 145. P. 1449–1458.
15. Ohland C.L., Jobin C. Bugs and food: a recipe for cancer? // *Cell Metab.* 2014. Vol. 20. P. 937–938.
16. Huang Q., Wen J., Chen G., Ge M., Gao Y., Ye X., Liu C. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibited tumor growth via preventing the decrease of genomic DNA methylation in colorectal cancer rats // *Nutr. Cancer*. 2016. Vol. 68. P. 113–119.
17. Song M., Nishihara R., Wu K., Qian Z.R., Kim S.A., Sukawa Y., Mima K. et al. Marine omega-3 polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer according to microsatellite instability // *J. Natl. Cancer Inst.* 2015. P. 107.
18. Beresford S.A., Johnson K.C., Ritenbaugh C. et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial // *JAMA*. 2006. Vol. 295. P. 643–654.
19. Prentice R.L., Caan B., Chlebowski R.T., Patterson R. et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial // *JAMA*. 2006. Vol. 295. P. 629–642.
20. Habermann N., Schon A., Lund E.K., Gleit M. Fish fatty acids alter markers of apoptosis in colorectal adenoma and adenocarcinoma cell lines but fish consumption has no impact on apoptosis-induction ex vivo // *Apoptosis*. 2010. Vol. 15. P. 621–630.
21. Kantor E.D., Lampe J.W., Peters U., Vaughan T.L., White E. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer // *Nutr. Cancer*. 2014. Vol. 66. P. 716–727.
22. Zhang C., Yu H., Shen Y., Ni X., Shen S., Das U.N. Polyunsaturated fatty acids trigger apoptosis of colon cancer cells through a mitochondrial pathway // *Arch. Med. Sci.* 2015. Vol. 11. P. 1081–1094.
23. Lee J.Y., Sim T.B., Lee J.E., Na H.K. Chemopreventive and chemotherapeutic effects of fish oil derived omega-3 polyunsaturated fatty acids on colon carcinogenesis // *Clin. Nutr. Res.* 2017. Vol. 6. P. 147–160.
24. Dupertuis Y.M., Meguid M.M., Pichard C. Colon cancer therapy: new perspectives of nutritional manipulations using polyunsaturated fatty acids // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2007. Vol. 10. P. 427–432.
25. Vasudevan A., Yu Y., Banerjee S., Woods J., Farhana L., Rajendra S.G., Patel A. et al. Omega-3 fatty acid is a potential preventive agent for recurrent colon cancer // *Cancer Prev. Res. (Phila.)*. 2014. Vol. 7. P. 1138–1148.
26. Lim K., Han C., Dai Y., Shen M., Wu T. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit hepatocellular carcinoma cell growth through blocking beta-catenin and cyclooxygenase-2 // *Mol. Cancer Ther.* 2009. Vol. 8. P. 3046–3055.
27. Ma C.J., Wu J.M., Tsai H.L., Huang C.W., Lu C.Y., Sun L.C., Shih Y.L. et al. Prospective double-blind randomized study on the efficacy and safety of an n-3 fatty acid enriched intravenous fat emulsion in post-surgical gastric and colorectal cancer patients // *Nutr. J.* 2015. Vol. 14. P. 9.
28. Das U.N., Madhavi N. Effect of polyunsaturated fatty acids on drug-sensitive and resistant tumor cells in vitro // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10. P. 159.
29. Pal'tseva E.M., Sekacheva M.I., Fedorov D.N., Skipenko O.G. Impact of preoperative chemotherapy on the expression of apoptosis factors in colorectal cancer liver metastases // *Arkh. Patol.* 2014. Vol. 76. P. 18–23.
30. Paluszczak J., Kleszcz R., Studzinska-Sroka E., Krajka-Kuzniak V. Lichen-derived caperatic acid and phytosolic acid inhibit Wnt signaling in colorectal cancer cells // *Mol. Cell Biochem.* 2017. P. 1–16.
31. Ohmori H., Fujii K., Kadochi Y., Mori S., Nishiguchi Y., Fujiwara R., Kishi S. et al. Elaidic acid, a trans-fatty acid, enhances the metastasis of colorectal cancer cells // *Pathobiology*. 2017. Vol. 84. P. 144–151.
32. Muskiet F.A.J. Pathophysiology and evolutionary aspects of dietary fats and long-chain polyunsaturated fatty acids across the life cycle // *Fat detection: taste, texture, and post ingestive effects* / Eds. J.P. Montmayeur, J. le Coutre.: Boca Raton (FL). 2010. P. 103–135.
33. Michalak A., Mosinska P., Fichna J. Polyunsaturated fatty acids and their derivatives: therapeutic value for inflammatory, functional gastrointestinal disorders, and colorectal cancer // *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 7. P. 459–462.
34. Rifkin S.B., Shrubsole M.J., Cai Q., Smalley W.E., Ness R.M., Swift L.L., Zheng W. et al. PUFA levels in erythrocyte membrane phospholipids are differentially associated with colorectal adenoma risk // *Br. J. Nutr.* 2017. Vol. 117. P. 1615–1622.
35. Das S., Martinez L.R., Ray S. Phospholipid remodeling and eicosanoid signaling in colon cancer cells // *Indian J. Biochem. Biophys.* 2014. Vol. 51. P. 512–519.
36. Fazio C., Piazzini G., Vitaglione P., Fogliano V. et al. Inflammation increases NOTCH1 activity via MMP9 and is counteracted by eicosapentaenoic acid-free fatty acid in colon cancer cells // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 20670.
37. Kato I., Vasquez A., Moyerbrailean G., Land S., Djuric Z., Sun J., Lin H.S. et al. Nutritional correlates of human oral microbiome // *J. Am. Coll. Nutr.* 2017. Vol. 36. P. 88–98.
38. Kim J., Oh S.W., Kim Y.S., Kwon H., Joh H.K., Lee J.E., Park D. et al. Association between dietary fat intake and colorectal adenoma in Korean adults: A cross-sectional study // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96. P. e5759.
39. Fretts A.M., Mozaffarian D., Siscovick D.S., King I.B., McKnight B., Psaty B.M., Rimm E.B. et al. Associations of plasma phospholipid SFAs with total and cause-specific mortality in older adults differ according to SFA chain length // *J. Nutr.* 2016. Vol. 146. P. 298–305.
40. Yang Q., Wang S., Ji Y., Chen H., Zhang H., Chen W., Gu Z. et al. Dietary intake of n-3 PUFAs modifies the absorption, distribution and bioavailability

- ity of fatty acids in the mouse gastrointestinal tract // *Lipids Health Dis.* 2017. Vol. 16. P. 10.
41. Igal R.A. Stearoyl CoA desaturase-1: New insights into a central regulator of cancer metabolism // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. Vol. 1861. P. 1865–1880.
42. Kraja B., Muka T., Ruiter R., de Keyser C.E., Hofman A., Franco O.H., Stricker B.H. et al. Dietary fiber intake modifies the positive association between n-3 PUFA intake and colorectal cancer risk in a caucasian population // *J. Nutr.* 2015. Vol. 145. P. 1709–1716.
43. Xia H., Ma S., Wang S., Sun G. Meta-analysis of saturated fatty acid intake and breast cancer risk // *Medicine (Baltimore).* 2015. Vol. 94. P. e2391.
44. Doria M.L., Ribeiro A.S., Wang J., Cotrim C.Z., Domingues P., Williams C., Domingues M.R. et al. Fatty acid and phospholipid biosynthetic pathways are regulated throughout mammary epithelial cell differentiation and correlate to breast cancer survival // *FASEB J.* 2014. Vol. 28. P. 4247–4264.
45. Angerer T.B., Magnusson Y., Landberg G., Fletcher J.S. Lipid heterogeneity resulting from fatty acid processing in the human breast cancer microenvironment identified by GCIB-ToF-SIMS imaging // *Anal. Chem.* 2016. Vol. 88. P. 11946–11954.
46. Cruz-Gil S., Sanchez-Martinez R., Gomez de Cedron M., Martin-Hernandez R., Vargas T., Molina S., Herranz J. et al. Targeting the metabolic axis ACSL/SCD in colorectal cancer progression by therapeutic miRNAs: miR-19b-1 role // *J. Lipid Res.* 2017.
47. Shaikh S., Channa N.A., Talpur F.N., Younis M., Tabassum N. Radiotherapy improves serum fatty acids and lipid profile in breast cancer // *Lipids Health Dis.* 2017. Vol. 16. P. 92.
48. Zhao J., Zhi Z., Wang C., Xing H., Song G., Yu X., Zhu Y. et al. Exogenous lipids promote the growth of breast cancer cells via CD36 // *Oncol. Rep.* 2017. Vol. 38. P. 2105–2115.
49. Ferguson L.R. Fish oils in parenteral nutrition: Why could these be important for gastrointestinal oncology? // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2015. Vol. 7. P. 128–131.
50. Park J.M., Jeong M., Kim E.H., Han Y.M., Kwon S.H., Hahn K.B. Omega-3 polyunsaturated fatty acids intake to regulate helicobacter pylori-associated gastric diseases as nonantimicrobial dietary approach // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 712363.
51. Zarate R., El Jaber-Vazdekis N., Tejera N., Perez J.A., Rodriguez C. Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health // *Clin. Transl. Med.* 2017. Vol. 6. P. 25.
52. Rescigno T., Capasso A., Tecce M.F. Effect of docosahexaenoic acid on cell cycle pathways in breast cell lines with different transformation degree // *J. Cell Physiol.* 2016. Vol. 231. P. 1226–1236.
53. Jensen B.C., Parry T.L., Huang W., Ilaiwy A., Bain J.R., Muehlbauer M.J., O'Neal S.K. et al. Non-targeted metabolomics analysis of the effects of tyrosine kinase inhibitors sunitinib and erlotinib on heart, muscle, liver and serum metabolism in vivo // *Metabolites.* 2017. Vol. 7.
54. Shakeri S., Amoozyan N., Fekrat F., Maleki M. Antigastric cancer bioactive aurantiochytrium oil rich in docosahexaenoic acid: from media optimization to cancer cells cytotoxicity assessment // *J. Food Sci.* 2017. Vol. 82. P. 2706–2718.
55. Ulmann L., Blanckaert V., Mimouni V., Andersson M.X., Schoefs B., Chenais B. Microalgal fatty acids and their implication in health and disease // *Mini Rev. Med. Chem.* 2017. Vol. 17. P. 1112–1123.
56. Kuriki K., Wakai K., Hirose K., Matsuo K., Ito H., Suzuki T., Saito T. et al. Risk of colorectal cancer is linked to erythrocyte compositions of fatty acids as biomarkers for dietary intakes of fish, fat, and fatty acids // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006. Vol. 15. P. 1791–1798.
57. Tokudome S., Kuriki K., Yokoyama Y., Sasaki M., Joh T., Kamiya T., Cheng J. et al. Dietary n-3/long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of sporadic colorectal tumors: a randomized controlled trial in polypectomized participants // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2015. Vol. 94. P. 1–11.
58. Ghuman S., van Hemelrijck M., Garmo H., Holmberg L., Malmstrom H., Lambe M., Hammar N. et al. Serum inflammatory markers and colorectal cancer risk and survival // *Br. J. Cancer.* 2017. Vol. 116. P. 1358–1365.
59. Demignot S., Beilstein F., Morel E. Triglyceride-rich lipoproteins and cytosolic lipid droplets in enterocytes: key players in intestinal physiology and metabolic disorders // *Biochimie.* 2014. Vol. 96. P. 48–55.
60. Agnihotri N., Sharma G., Rani I., Renuka Bhatnagar A. Fish oil prevents colon cancer by modulation of structure and function of mitochondria // *Biomed. Pharmacother.* 2016. Vol. 82. P. 90–97.
61. Lipkin S.M., Chao E.C., Moreno V., Rozek L.S., Rennert H., Pinchev M., Dizon D. et al. Genetic variation in 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase modifies the chemopreventive activity of statins for colorectal cancer // *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2010. Vol. 3. P. 597–603.
62. Rodriguez-Broadbent H., Law P.J., Sud A., Palin K., Tuupainen S., Gylfe A., Hanninen U.A. et al. Mendelian randomisation implicates hyperlipidaemia as a risk factor for colorectal cancer // *Int. J. Cancer.* 2017. Vol. 140. P. 2701–2708.
63. Jiang N., Zhang G., Pan L., Yan C., Zhang L., Weng Y., Wang W. et al. Potential plasma lipid biomarkers in early-stage breast cancer // *Biotechnol. Lett.* 2017.
64. Sakagami H., Hashimoto K., Suzuki F., Ishihara M., Kikuchi H., Katayama T., Satoh K. Tumor-specificity and type of cell death induced by vitamin K2 derivatives and prenylalcohols // *Anticancer Res.* 2008. Vol. 28. P. 151–158.
65. Bai Y., Zhang H., Sun X., Sun C., Ren L. Biomarker identification and pathway analysis by serum metabolomics of childhood acute lymphoblastic leukemia // *Clin. Chim. Acta.* 2014. Vol. 436. P. 207–216.
66. Sharma P., Bhattacharyya D.K., Kalita J. Disease biomarker identification from gene network modules for metastasized breast cancer // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 1072.
67. Hopperton K.E., Duncan R.E., Bazinet R.P., Archer M.C. Fatty acid synthase plays a role in cancer metabolism beyond providing fatty acids for phospholipid synthesis or sustaining elevations in glycolytic activity // *Exp. Cell Res.* 2014. Vol. 320. P. 302–310.

68. Acharya N., Penukonda S., Shcheglova T., Hagymasi A.T., Basu S., Srivastava P.K. Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. Vol. 114. P. 5005–5010.
69. Aasrum M., Tjomsland V., Thoresen G.H., de Angelis P.M., Christoffersen T., Brusevold I.J. PI3K is required for both basal and LPA-induced DNA synthesis in oral carcinoma cells // *J. Oral. Pathol. Med.* 2016. Vol. 45. P. 425–432.
70. Zeng C., Wen B., Hou G., Lei L., Mei Z., Jia X., Chen X. et al. Lipidomics profiling reveals the role of glycerophospholipid metabolism in psoriasis // *Gigascience*. 2017. Vol. 6. P. 1–11.
71. Phaner C.J., Liu S., Ji H., Simpson R.J., Reid G.E. Comprehensive lipidome profiling of isogenic primary and metastatic colon adenocarcinoma cell lines // *Anal. Chem.* 2012. Vol. 84. P. 8917–8926.
72. Oda S.K., Strauch P., Fujiwara Y., Al-Shami A., Oravec T., Tigyi G., Pelanda R. et al. Lysophosphatidic acid inhibits CD8 T cell activation and control of tumor progression // *Cancer Immunol. Res.* 2013. Vol. 1. P. 245–255.
73. Milne S.B., Ivanova P.T., Armstrong M.D., Myers D.S., Lubarda J., Shulga Y.V., Topham M.K. et al. Dramatic differences in the roles in lipid metabolism of two isoforms of diacylglycerol kinase // *Biochemistry*. 2008. Vol. 47. P. 9372–9379.
74. Camp E.R., Patterson L.D., Kester M., Voelkel-Johnson C. Therapeutic implications of bioactive sphingolipids: A focus on colorectal cancer // *Cancer Biol. Ther.* 2017. Vol. 18. P. 640–650.
75. Separovic D., Shields A.F., Philip P.A., Bielawski J., Bielawska A., Pierce J.S., Tarca A.L. Altered levels of serum ceramide, sphingosine and sphingomyelin are associated with colorectal cancer: a retrospective pilot study // *Anticancer Res.* 2017. Vol. 37. P. 1213–1218.
76. Shen S., Yang L., Li L., Bai Y., Cai C., Liu H. A plasma lipidomics strategy reveals perturbed lipid metabolic pathways and potential lipid biomarkers of human colorectal cancer // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2017. Vol. 1068–1069. P. 41–48.
77. Morad S.A., Madigan J.P., Levin J.C., Abdelmageed N., Karimi R., Rosenberg D.W., Kester M. et al. Tamoxifen magnifies therapeutic impact of ceramide in human colorectal cancer cells independent of p53 // *Biochem. Pharmacol.* 2013. Vol. 85. P. 1057–1065.
78. Prorok-Hamon M., Friswell M.K., Alswied A., Roberts C.L., Song F., Flanagan P.K., Knight P. et al. Colonic mucosa-associated diffusely adherent afaC+ *Escherichia coli* expressing lpfA and pks are increased in inflammatory bowel disease and colon cancer // *Gut*. 2014. Vol. 63. P. 761–770.
79. Arthur J.C., Perez-Chanona E., Muhlbauer M., Tomkovich S., Uronis J.M., Fan T.J., Campbell B.J. et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota // *Science*. 2012. Vol. 338. P. 120–123.
80. Li J., Li C., Riccio R., Lauro G., Bifulco G., Li T.J., Tang H. et al. Chemistry and selective tumor cell growth inhibitory activity of polyketides from the south china sea sponge plakortis // *Sp. Mar. Drugs*. 2017. Vol. 15.
81. Notarnicola M., Messa C., Caruso M.G. A significant role of lipogenic enzymes in colorectal cancer // *Anticancer Res.* 2012. Vol. 32. P. 2585–2590.
82. Mika A., Kobiela J., Czumaj A., Chmielewski M., Stepnowski P., Sledzinski T. Hyper-elongation in colorectal cancer tissue - cerotic acid is a potential novel serum metabolic marker of colorectal malignancies // *Cell Physiol. Biochem.* 2017. Vol. 41. P. 722–730.
83. Peng L., Zhou Y., Wang Y., Mou H., Zhao Q. Prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis of the literature // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e58891.
84. Tae C.H., Kim S.E., Jung S.A., Joo Y.H., Shim K.N., Jung H.K., Kim T.H. et al. Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis // *BMC Cancer*. 2014. Vol. 14. P. 811.
85. Atari-Hajipirloo S., Nikanfar S., Heydari A., Kheradmand F. Imatinib and its combination with 2,5-dimethyl-celecoxib induces apoptosis of human HT-29 colorectal cancer cells // *Res. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 12. P. 67–73.
86. Murata S., Yanagisawa K., Fukunaga K., Oda T., Kobayashi A., Sasaki R., Ohkohchi N. Fatty acid synthase inhibitor cerulenin suppresses liver metastasis of colon cancer in mice // *Cancer Sci.* 2010. Vol. 101. P. 1861–1865.
87. Dehmer S.P., Maciosek M.V., Flottesesch T.J., LaFrance A.B., Whitlock E.P. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* 2016. Vol. 164. P. 777–786.
88. Andersen V., Christensen J., Overvad K., Tjonneland A., Vogel U. Polymorphisms in NFkB, PXR, LXR and risk of colorectal cancer in a prospective study of Danes // *BMC Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 484.
89. Dong Y., Wang Z., Xie G.F., Li C., Zuo W.W., Meng G., Xu C.P. et al. Pregnane X receptor is associated with unfavorable survival and induces chemotherapeutic resistance by transcriptional activating multidrug resistance-related protein 3 in colorectal cancer // *Mol. Cancer*. 2017. Vol. 16. P. 71.
90. Jordan S.D., Kriebs A., Vaughan M., Duglan D., Fan W., Henriksson E., Huber A.L. et al. CRY1/2 selectively repress PPARDelta and limit exercise capacity // *Cell Metab.* 2017. Vol. 26. P. 243–255.
91. Kwok A.H., Wang Y., Ho W.S. Cytotoxic and pro-oxidative effects of Imperata cylindrica aerial part ethyl acetate extract in colorectal cancer in vitro // *Phytomedicine*. 2016. Vol. 23. P. 558–565.
92. Arriba M., Garcia J.L., Rueda D., Perez J., Brandariz L., Nutu O.A., Alonso L. et al. Unsupervised analysis of array comparative genomic hybridization data from early-onset colorectal cancer reveals equivalence with molecular classification and phenotypes // *Neoplasia*. 2017. Vol. 19. P. 28–34.
93. Mehdawi L., Osman J., Topi G., Sjolander A. High tumor mast cell density is associated with longer survival of colon cancer patients // *Acta Oncol.* 2016. Vol. 55. P. 1434–1442.
94. Yudina Y., Parhamifar L., Bengtsson A.M., Juhas M., Sjolander A. Regulation of the eicosanoid pathway by tumour necrosis factor alpha and leukotriene D4 in intestinal epithelial cells // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2008. Vol. 79. P. 223–231.

95. Jaksevičius A., Carew M., Mistry C., Modjtahedi H., Opara E.I. Inhibitory effects of culinary herbs and spices on the growth of HCA-7 colorectal cancer cells and their COX-2 expression // *Nutrients*. 2017. Vol. 9.
96. Luo C., Zhang H. The role of proinflammatory pathways in the pathogenesis of colitis-associated colorectal cancer // *Mediators Inflamm*. 2017. Vol. 2017. P. 5126048.
97. Hull M.A., Sandell A.C., Montgomery A.A., Logan R.F., Clifford G.M., Rees C.J., Loadman P.M. et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid and/or aspirin for colorectal adenoma prevention during colonoscopic surveillance in the NHS Bowel Cancer Screening Programme (The seAFOod Polyp Prevention Trial): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. 2013. Vol. 14. P. 237.
98. Tian R., Zuo X., Jaoude J., Mao F., Colby J., Shureiqi I. ALOX15 as a suppressor of inflammation and cancer: Lost in the link // *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2017. Vol. 132. P. 77–83.
99. He Q., Chen H.Y., Bai E.Q., Luo Y.X., Fu R.J., He Y.S., Jiang J. et al. Development of a multiplex MethyLight assay for the detection of multigene methylation in human colorectal cancer // *Cancer Genet. Cytogenet*. 2010. Vol. 202. P. 1–10.
100. Zhang K., Hu Z., Qi H., Shi Z., Chang Y., Yao Q., Cui H. et al. G-protein-coupled receptors mediate omega-3 PUFAs-inhibited colorectal cancer by activating the Hippo pathway // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. P. 58315–58330.
101. Fujii K., Luo Y., Fujiwara-Tani R., Kishi S., He S., Yang S., Sasaki T. et al. Pro-metastatic intracellular signaling of the elaidic trans fatty acid // *Int. J. Oncol*. 2017. Vol. 50. P. 85–92.
102. Murphy A.G., Casey R., Maguire A., Tosetto M., Butler C.T., Conroy E., Reynolds A.L. et al. Preclinical validation of the small molecule drug quininiб as a novel therapeutic for colorectal cancer // *Sci. Rep*. 2016. Vol. 6. P. 34523.
103. Yoon K.W., Park S.Y., Kim J.Y., Lee S.M., Park C.H., Cho S.B., Lee W.S. et al. Leptin-induced adhesion and invasion in colorectal cancer cell lines // *Oncol. Rep*. 2014. Vol. 31. P. 2493–2498.
104. Zafari V., Hashemzadeh S., Hosseinpour Feizi M., Pouladi N., Rostami Zadeh L., Sakhinia E. mRNA expression of nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 2 (NFATc2) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) transcription factors in colorectal carcinoma // *Bosn. J. Basic Med. Sci*. 2017. Vol. 17. P. 255–261.
105. Broholm C., Olsson A.H., Perflyev A., Hansen N.S., Schrollkamp M., Strasko K.S., Scheele C. et al. Epigenetic programming of adipose-derived stem cells in low birthweight individuals // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. P. 2664–2673.
106. Aleksandrova K., Jenab M., Bueno-de-Mesquita H.B., Fedirko V., Kaaks R., Lukanova A., van Duynhoven F.J. et al. Biomarker patterns of inflammatory and metabolic pathways are associated with risk of colorectal cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *Eur. J. Epidemiol*. 2014. Vol. 29. P. 261–275.
107. Bentley D.J., Ackerman J., Clifford T., Slattery K.S. Acute and chronic effects of antioxidant supplementation on exercise performance // *Antioxidants in Sport Nutrition* / eds. M. Lamprecht: Boca Raton (FL). 2015. P. 1–45.
108. Katkoori V.R., Manne U., Chaturvedi L.S., Basson M.D., Haan P., Coffey D., Bumpers H.L. Functional consequence of the p53 codon 72 polymorphism in colorectal cancer // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 76574–76586.
109. Casado J., Inigo-Chaves A., Jimenez-Ruiz S.M., Rios-Arrabal S., Carazo-Gallego A., Gonzalez-Puga C., Nunez M.I. et al. AA-NAT, MT1 and MT2 correlates with cancer stem-like cell markers in colorectal cancer: study of the influence of stage and p53 status of tumors // *Int. J. Mol. Sci*. 2017. Vol. 18.
110. Regnell S.E., Lernmark A. Hepatic steatosis in type 1 diabetes // *Rev. Diabet. Stud*. 2011. Vol. 8. P. 454–467.
111. Hua X., Phipps A.I., Burnett-Hartman A.N., Adams S.V., Hardikar S., Cohen S.A., Kocarnik J.M. et al. Timing of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drug use among patients with colorectal cancer in relation to tumor markers and survival // *J. Clin. Oncol*. 2017. Vol. 35. P. 2806–2813.
112. Lee K., G A.P. The interaction between the Wnt/beta-catenin signaling cascade and PKG activation in cancer // *J. Biomed. Res*. 2017. Vol. 31. P. 189–196.
113. Fajardo A.M., Piazza G.A. Chemoprevention in gastrointestinal physiology and disease. Anti-inflammatory approaches for colorectal cancer chemoprevention // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2015. Vol. 309. P. G59–G70.
114. Greenspan E.J., Madigan J.P., Boardman L.A., Rosenberg D.W. Ibuprofen inhibits activation of nuclear {beta}-catenin in human colon adenomas and induces the phosphorylation of GSK-3{beta} // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2011. Vol. 4. P. 161–171.
115. Ertem F.U., Zhang W., Chang K., Mohaiza Dashwood W., Rajendran P., Sun D., Abudayyeh A. et al. Oncogenic targets Mmp7, S100a9, Nppb and Aldh1a3 from transcriptome profiling of FAP and Pirc adenomas are downregulated in response to tumor suppression by Clotam // *Int. J. Cancer*. 2017. Vol. 140. P. 460–468.
116. Ricciardiello L., Ahnen D.J., Lynch P.M. Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. Vol. 13. P. 352–361.
117. Tsioulis G.J., Go M.F., Rigas B. NSAIDs and colorectal cancer control: promise and challenges // *Curr. Pharmacol. Rep*. 2015. Vol. 1. P. 295–301.
118. Nanji S., Tsang M.E., Wei X., Booth C.M. Regional lymph node involvement in patients undergoing liver resection for colorectal cancer metastases // *Eur. J. Surg. Oncol*. 2017. Vol. 43. P. 322–329.
119. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin*. 2011. Vol. 61. P. 69–90.
120. Siegel R., Desantis C., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 // *CA Cancer J. Clin*. 2014. Vol. 64. P. 104–117.

CHANGES OF LIPIDOM IN COLORECTAL CANCER

M.V. Kruchinina¹, A.A. Gromov¹, Ia.I. Prudnikova¹, V.N. Kruchinin²,
M.V. Shashkov³, V.N. Sidelnikov³, A.S. Sokolova⁴, N.F. Salakhutdinov⁴

¹*Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

²*Rzhanov Institute of Semiconductor Physics SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademician Lavrentyev av., 13*

³*Borisevsk Institute of Catalysis SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademician Lavrentyev av., 5*

⁴*Vorozhtsov Institute of organic chemistry SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademician Lavrentyev av., 9*

Colorectal cancer is the second cause of death among all deaths, caused by malignant tumors in the world. Understanding its pathophysiology is important for developing effective strategies for treating this disease. Lipidome, a combination of total lipids, lipid-linked enzymes, receptors and signaling pathways play an important role in numerous cellular processes such as metabolism, energy storage, proliferation and apoptosis. The disturbances in the regulation of lipid metabolism and their functions contribute to the development and progression of colorectal cancer and can be used to assess the prognosis. For a whole range of directions, the dysregulation of lipid metabolism in colorectal cancer is similar to that in the development of cardiovascular pathology. Strategies aimed at lipidome have been used in clinical studies and have shown promising results. This review presents recent advances in the study of impaired lipid metabolism in colorectal cancer, the mechanisms by which lipid metabolites regulate carcinogenesis and tumor progression, and potential therapeutic targets for future clinical trials.

Keywords: colorectal cancer, lipidome, dysregulation, pathogenesis.

*Статья поступила 24 ноября 2017 г.,
принята в печать 20 марта 2018 г.*