

# Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска

М.В. Кручинина<sup>1,2</sup>, В.Н. Кручинин<sup>3</sup>, Я.И. Прудникова<sup>1</sup>, А.А. Громов<sup>1</sup>, М.В. Шашков<sup>4</sup>, А.С. Соколова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; Россия, 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН»; Россия, 630090 Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 13;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН»; Россия, 630090 Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 5;

<sup>5</sup>ФГБНУ «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»; Россия, 630090 Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9

**Контакты:** Маргарита Витальевна Кручинина [kruchmargo@yandex.ru](mailto:kruchmargo@yandex.ru)

**Цель исследования** – изучить уровень жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком.

**Материалы и методы.** В основную группу вошли 100 пациентов с диагностированным колоректальным раком (57 мужчин и 43 женщины). Контрольная группа включала 24 практически здоровых человека (14 мужчин и 10 женщин), не имеющих злокачественных новообразований, без манифестирующей патологии внутренних органов. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

**Результаты.** Выявлены сниженные уровни насыщенных, мононенасыщенных жирных кислот и повышенные – полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в мембранах эритроцитов и сыворотке крови ( $p < 0,0001–0,05$ ). Уровни омега-3 ПНЖК при колоректальном раке превышали таковые у здоровых лиц как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови, для омега-6 ПНЖК выявлена лишь тенденция к повышению. При этом соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК при колоректальном раке ниже, чем в контроле ( $p < 0,0001–0,002$ ). Состояние мембран эритроцитов более достоверно и по большему числу показателей, чем сыворотка крови, отражает имеющиеся различия между группами. Наиболее дискриминирующими показателями между пациентами с колоректальным раком и здоровыми лицами как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови, оказались уровни C20:2;11,14 (докодиеновой), C20:3;8,11,14 (дигомо-γ-линоленовой), C20:4;5,8,11,14 (эйкозатетраеновой, арахидоеновой), C22:5;7,10,13,16,19 (докозапентаеновой) и C22:6;4,7,10,13,16,19 (докозагексаеновой) ПНЖК.

**Ключевые слова:** жирные кислоты мембран, полиненасыщенные жирные кислоты, сыворотка крови, эритроциты, колоректальный рак

**Для цитирования:** Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И. и др. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(2):50–61.

DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61

## Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and serum of patients with colorectal cancer in Novosibirsk

M.V. Kruchinina<sup>1,2</sup>, V.N. Kruchinin<sup>3</sup>, Ya.I. Prudnikova<sup>1</sup>, A.A. Gromov<sup>1</sup>, M.V. Shashkov<sup>4</sup>, A.S. Sokolova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 B. Bogatkova St., Novosibirsk 630089, Russia;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasniy Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

<sup>3</sup>A.V. Rzhzanov Institute of Semiconductor Physics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 12 Acad. Lavrentieva Prospekt, Novosibirsk 630090, Russia;

<sup>4</sup>G.K. Boreskov Institute of Catalysis of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 5 Acad. Lavrent'eva Prospekt, Novosibirsk 630090, Russia;

<sup>5</sup>N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry; 9 Acad. Lavrent'eva Prospekt, Novosibirsk 630090, Russia

**The objective** is to measure the level of fatty acids in erythrocyte membranes and serum of patients with colorectal cancer.

**Materials and methods.** The study group included 100 patients with diagnosed colorectal cancer (57 men and 43 women). The control group included 24 reasonably healthy people (14 men and 10 women) matched for age and sex, without malignant cancers or manifested pathology of the internal organs.

**Results.** Decreased levels of saturated, monounsaturated fatty acids and increased levels of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in erythrocyte membranes and serum ( $p < 0.0001-0.05$ ) were observed. The levels of omega-3 PUFAs in colorectal cancer exceeded the levels in healthy individuals both in erythrocyte membranes and in serum; for omega-6 PUFAs only a trend was observed. At the same time, the ratio of omega-6/omega-3 PUFAs in colorectal cancer was lower than in control ( $p < 0.0001-0.002$ ). The state of erythrocyte membranes more significantly and for more parameters characterized differences between the groups than serum. The most discriminating parameters between patients with colorectal cancer and healthy individuals both in erythrocyte membranes and serum were the levels of C20:2;11,14 (eicosadienoic), C20:3;8,11,14 (dihomo- $\gamma$ -linolenic), C20:4;5,8,11,14 (eicosatetraenoic, arachidonic), C22:5;7,10,13,16,19 (docosapentaenoic), and C22:6;4,7,10,13,16,19 (docosahexaenoic) PUFAs.

**Key words:** membrane fatty acids, polyunsaturated fatty acids, serum, erythrocytes, colorectal cancer

**For citation:** Kruchinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Ya.I. et al. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and serum of patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(2):50–61.

## Введение

Колоректальный рак (КРР) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований во всем мире, и его патогенез, как установлено, связан с особенностями диеты, а именно с потреблением пищевых жирных кислот (ЖК). В литературе имеются многочисленные сведения о влиянии различных пищевых ЖК на риск появления, пролиферацию и апоптоз клеток КРР человека [1–3]. Тем не менее к настоящему времени недостаточно ясна роль как мононенасыщенных ЖК, так и полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) в механизме возникновения и развития этого заболевания. Состав ЖК сывороточных липидов считается надежным показателем, отражающим потребление ЖК в течение нескольких недель или месяцев [4, 5]. Изменения состава ЖК в эритроцитах происходят в более отдаленные сроки, чем в сыворотке крови [6]. Несмотря на то, что в литературе имеются сведения о связи заболеваемости КРР с составом, а также с уровнем ЖК в сыворотке и мембранах эритроцитов, неясно, возможно ли использование отдельных видов ЖК как биомаркеров в диагностике ранних стадий КРР и оценке прогрессирования заболевания: определения как наличия метастазов, так и их преимущественной локализации [7–11]. Другой важный аспект изучения состава и роли отдельных ЖК может быть связан с их перспективным использованием в таргетной терапии КРР [1, 7–9]. Представлены данные об особенностях состава и уровня ЖК сыворотки и эритроцитов у пациентов с КРР, проживающих в Японии [12, 13], Китае [2, 14, 15], странах Западной Европы [1, 7, 8]. Эти особенности связывают с диетическими традициями, отличиями в образе жизни. Подобная информация о пациентах с КРР, проживающих в Сибири, отсутствует.

**Цель исследования** — изучить уровень ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с КРР г. Новосибирска для оценки возможности их использования при диагностике патологии, определении их возможной роли в патогенезе заболевания.

## Материалы и методы

Больные, поступившие в Новосибирский областной онкологический диспансер с гистологически

подтвержденным КРР (аденокарцинома), были включены в исследование при отсутствии потери массы тела (по данным самоотчета), диетических ограничений из-за непроходимости кишечника, серьезного сопутствующего заболевания (сахарного диабета, выраженной печеночной или почечной недостаточности, гиперлипидемии, требующих лечения препаратами), других злокачественных новообразований в анамнезе. В основную группу вошли 100 пациентов с КРР (57 мужчин и 43 женщины). Средний возраст составил  $63,2 \pm 9,38$  года.

Контрольная группа включала 24 практически здоровых человека (14 мужчин и 10 женщин), не имеющих злокачественных новообразований, без манифестирующей патологии внутренних органов. Средний возраст составил  $61,7 \pm 7,52$  года. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

КРР диагностирован в соответствии с комбинированными клиническими критериями, включая данные визуализации, маркеры опухоли в сыворотке крови и кале с дополнительным подтверждением диагноза гистопатологическим анализом. У всех пациентов опухоль толстой кишки диагностирована впервые. У большинства выявлена умеренно-дифференцированная аденокарцинома, высокой ( $n = 6$ ) и низкой ( $n = 3$ ) степени дифференцировки.

Стадию КРР уточняли после операции с исследованием патологического образца и с учетом наличия метастазирования в регионарные лимфатические узлы или обнаружения отдаленных метастазов в соответствии с классификацией TNM (7-я редакция, 2009). У 45 пациентов выявлены ранние стадии заболевания: у 7 — I, у 38 — II. У 37 больных диагностирована III стадия КРР, у 18 — IV. Пациенты с IV стадией имели различную локализацию метастазов: отдаленные единичные в печень ( $n = 12$ ), множественные в печень и легкие ( $n = 4$ ), в печень и брюшину ( $n = 2$ ).

Выявленные опухоли локализовались в различных отделах толстой кишки: в проксимальной части кишки (в слепой кишке ( $n = 8$ ), восходящем ( $n = 8$ ) и поперечно-ободочном ( $n = 7$ ) отделах толстой кишки), в дистальной ободочной кишке (нисходящей ( $n = 2$ ) и сигмовидной ( $n = 27$ )), в прямой кишке ( $n = 47$ ).

У 1 пациента диагностирована первично-множественная локализация опухолей в толстой кишке.

Пациентов контрольной группы исключали из исследования в случае, если они получали какие-либо добавки омега-3 ПНЖК или статины, имели гиперлипидемию, требующую лекарственной коррекции, какие-либо значительные отклонения по данным общего или биохимического анализа крови или холестерина в желчном пузыре, поскольку эти факторы оказывают существенное влияние на профиль ЖК сыворотки крови и мембран эритроцитов [4].

Вышеперечисленные критерии включения/исключения связаны со значимым их влиянием на уровень и соотношение ЖК. На 1-м этапе пилотного исследования предполагался анализ изменений ЖК-состава, ассоциированных именно с наличием КРР. Продолжение исследования предусматривало расширение критериев включения с проведением многофакторного анализа и оценкой влияния нарушений липидного обмена и иных факторов, значимых для развития КРР, на уровень ЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови.

Исследование одобрено комитетом биомедицинской этики Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины (29.11.2016; протокол № 123).

**Сбор образцов крови и пробоподготовка.** Забор крови у пациентов и ее исследование выполняли при поступлении в стационар до проведения всех видов терапии после ночного голодания (12–14 ч). Далее кровь использовали для получения сыворотки и взвеси эритроцитов.

Для получения сыворотки 8–9 мл крови центрифугировали (2000 об/мин, 20 мин) и готовую сыворотку переносили в пробирки меньшего объема.

Для получения взвеси эритроцитов 8–9 мл крови смешивали с 3,8 % раствором цитрата натрия (0,129 моль/л, соотношение 1:9), центрифугировали (2000 об/мин, 20 мин) и удаляли плазму. Полученные эритроциты отмывали фосфатным буфером (0,103М  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ; 0,155М  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ; рН 7,36) с трехкратным центрифугированием при температуре 2–3 °С (2000 об/мин, 20 мин). Мембраны эритроцитов получали путем гемолиза клеток дистиллированной водой (0,5 мл взвеси и 1,5 мл дистиллированной воды), все тщательно встряхивали и центрифугировали дважды (10000 об/мин, 15 мин).

**Процедура экстракции и переэтерификации.** Для анализа мембран эритроцитов и сыворотки использовали экстракцию 1 мл смеси хлороформ/метанол (2/1) [16]. Пробу суспендировали в 0,5 мл смеси, добавляли 0,5 мл фосфатного буфера, после чего интенсивно встряхивали в течение нескольких минут. Органическую фазу переносили в чистую vortex-пробирку. Водная фаза повторно экстрагировалась 0,5 мл смеси. Порции объединяли. Растворитель удаляли досуха путем отдувки сухим аргоном. Для переэтерификации добавляли 0,5 мл 0,5М КОН в метаноле. Смесь периодически

встряхивали (при комнатной температуре, 1 ч). После окончания реакции проводили двукратную экстракцию полученных эфиров *n*-гексаном по 0,5 мл. Экстракт переносили в стеклянные виалы и отдували сухим азотом до объема 50 мкл. Полученные образцы использовали для анализа ЖК.

**Анализ метиловых эфиров.** Анализ образцов, содержащих метиловые эфиры ЖК, проводили на хромато-масс-спектрометре Agilent 7000В (США) с анализатором на основе тройного квадрупольного источника электронной ионизации (70 эВ). Анализ продуктов реакции осуществляли на разработанной в аналитической лаборатории Института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН высокополярной хроматографической колонке на основе ионной жидкости 4PrMPy 25 м × 0,22 мм × 0,2 мкм по оригинальной методике [16]. Предел обнаружения ЖК составлял ~1 мкг на образец, концентрации ЖК выражали в относительных процентах [17].

Определены уровни следующих омега-3 (n-3) ПНЖК: С18:3n-3 ( $\alpha$ -линоленовая), С20:5n-3 (эйкозапентаеновая, EPA), С22:5n-3 (докозапентаеновая) и С22:6n-3 (докозагексаеновая, DHA). В перечень установленных омега-6 (n-6) ПНЖК вошли: С18:2n-6 (линолевая), С20:2n-6 (докодиеновая), С20:3n-6 (дигомо- $\gamma$ -линоленовая), С20:4n-6 (арахидоновая) и С22:4n-6 (докозатетраеновая).

**Статистическую обработку данных** выполняли с использованием программы SPSS 17.0. Достоверность различия показателей оценивали по критериям Стьюдента, Пирсона (нормальный закон распределения) либо по U-критерию Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова (отклонения от нормального закона). Категориальные данные анализировали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. В связи с небольшим объемом выборки для выявления достоверности различий между группами использовали U-критерий Манна–Уитни с коррекцией методом поправки Бонферрони. Для оценки ассоциации между статусом КРР и контролем использована логистическая регрессия; учтено одно стандартное отклонение изменения уровня каждой ЖК как нескорректированное, так и скорректированное по полу, возрасту и индексу массы тела. Из-за ограниченного числа наблюдений оценены отдельные модели для каждой из скорректированных переменных. В отношении шансов для ЖК 10 % изменение (сравнение скорректированного значения с нескорректированным) считалось свидетельством изменения. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (*p*) принимали равным 0,05. Для дифференцирования состава ЖК в сыворотке крови и мембранах эритроцитов между лицами контрольной и основной групп использовали метод главных компонент с применением программы Statistica 10.0.228.8.

### Результаты

Клинические проявления КРР у пациентов основной группы отсутствовали или проявлялись

неспецифическими симптомами – кровь в кале (23 %), изменение характера стула (34 %), боли в животе (41 %), потеря массы тела (42 %), изменение аппетита (39 %), слабость (49 %). Сопутствующую патологию со стороны сердечно-сосудистой системы имели 55 % больных, со стороны органов пищеварения – 56 %, половой системы – 20 %, эндокринной системы – 16 %, мочевыделительной системы – 15 %. Исследование биохимических показателей не выявило выраженных метаболических нарушений (уровни глюкозы крови  $5,66 \pm 0,83$  ммоль/л, общего белка  $65,8 \pm 0,94$  г/л, альбумина  $35,7 \pm 0,54$  г/л, активности аланинаминотрансферазы  $19,65 \pm 0,97$  U/l, аспартатаминотрансферазы  $24,8 \pm 0,82$  U/l, гамма-глутамилтранспептидазы  $36,24 \pm 3,22$  U/l, щелочной фосфатазы  $178,86 \pm 4,53$  U/l, общего билирубина  $12,18 \pm 0,55$  мкмоль/л, прямого билирубина  $5,54 \pm 0,35$  мкмоль/л, мочевой кислоты  $380,4 \pm 18,0$  мг/дл, креатинина  $75,98 \pm 2,06$  мкмоль/л, мочевины  $5,46 \pm 0,12$  ммоль/л).

С учетом имеющихся данных о влиянии на состав ЖК возраста, пола, приема алкоголя, курения и индекса массы тела [4, 12, 18, 19] при обследовании пациентов проанализирована информация о стиле употребления алкоголя и курении (курение и употребление алкоголя представлены как статусы: текущий (Т), прежний (П) и отсутствие (О)), рассчитан индекс массы тела, представлены показатели липидного профиля сыворотки крови. Клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты обследуемых групп сопоставимы по возрасту, полу, достоверно не различались по индексу массы тела. Среди больных КРР отмечена тенденция к преобладанию лиц с прежним интенсивным употреблением алкоголя (до нескольких раз в неделю) и текущим курением (более одной пачки в день) по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Также в основной группе достоверно меньше тех, кто не курил и не употреблял алкоголь вообще ( $p < 0,01-0,05$ ). По данным липидного профиля сыворотки крови достоверных различий по уровням общего холестерина и триглицеридов не выявлено, но уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) оказался выше, а холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – достоверно ниже в основной группе ( $p < 0,05$ ).

В основной группе уровень **насыщенных ЖК** в мембранах эритроцитов оказался достоверно ниже ( $p < 0,0001$ ), с той же тенденцией в сыворотке крови ( $p = 0,059$ ), по сравнению с контрольной группой (табл. 2, 3). Содержание насыщенных ЖК оказалось выше в мембранах эритроцитов по сравнению с сывороткой крови, кроме арахидиновой (эйкозановой С20:0) кислоты, высокий уровень которой выявлен в сыворотке крови в обеих группах.

Наиболее выраженные различия между пациентами основной и контрольной групп выявлены по уровням следующих насыщенных ЖК в мембранах эритроцитов: лауриновой (С12:0), миристиновой (С14:0),

**Таблица 1.** Клинико-биохимические показатели в обследованных группах ( $M \pm m$ )

**Table 1.** Clinical and biochemical characteristics in the examined groups ( $M \pm m$ )

Характеристика Characteristic	Основная группа ( $n = 100$ ) Study group ( $n = 100$ )	Контрольная группа ( $n = 24$ ) Control group ( $n = 24$ )
Возраст, лет Age, years	$63,20 \pm 9,38$	$61,70 \pm 7,52$
Курение Т/П/О, % Smoking C/P/N, %	30*/22/48**	4,2/16,7/79,1
Употребление алкоголя Т/П/О, % Alcohol consumption C/P/N, %	31/29/40*	25,0/20,8/54,2
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	$24,8 \pm 3,6$	$25,3 \pm 3,2$
Уровень общего холестерина, ммоль/л Total cholesterol level, mmol/l	$4,36 \pm 1,57$	$4,51 \pm 1,24$
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л HDL ChS level, mmol/l	$1,01 \pm 0,60^*$	$1,38 \pm 0,70$
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л LDL ChS level, mmol/l	$2,88 \pm 0,63^*$	$2,47 \pm 0,52$
Уровень триглицеридов, ммоль/л Triglyceride level, mmol/l	$1,42 \pm 0,64$	$1,12 \pm 0,55$

\* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$ .

**Примечание.** Т/П/О – статус курения и употребления алкоголя: Т – текущий, П – прежний, О – отсутствие; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

**Note.** C/P/N – status of smoking and alcohol consumption: C – currently, P – previously, N – never; HDL ChS – high-density lipoprotein cholesterol; LDL Chs – low-density lipoprotein cholesterol.

пентадекановой (С15:0), пальмитиновой (С16:0), маргаритиновой (С17:0) ( $p = 0,001-0,048$ ). Они оказались ниже при КРР по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем стеариновая ЖК (С18:0) обнаружила тенденцию к повышению в мембранах эритроцитов и сыворотке крови у пациентов с КРР, а арахидиновая (эйкозановая 20:0) с высокой степенью достоверности ( $p < 0,0001$ ) преобладала в мембранах эритроцитов больных КРР, не различаясь по уровню в сыворотке крови.

Содержание **ненасыщенных ЖК** оказалось достоверно выше в мембранах эритроцитов больных КРР ( $p < 0,0001$ ) с той же тенденцией для сыворотки крови

Таблица 2. Содержание жирных кислот в мембранах эритроцитов и сыворотке крови у пациентов основной и контрольной групп ( $M \pm SD$ ), %Table 2. Fatty acid levels in erythrocyte membranes and serum in patients of the study and control groups ( $M \pm SD$ ), %

Жирные кислоты Fatty acids	Мембраны эритроцитов Erythrocyte membranes			Сыворотка крови Serum		
	Основная группа (n = 100) Study group (n = 100)	Контрольная группа (n = 24) Control group (n = 24)	p	Основная группа (n = 100) Study group (n = 100)	Контрольная группа (n = 24) Control group (n = 24)	p
C12:0 додекановая (лауриновая) C12:0 dodecanoic (lauric)	0,90 ± 0,65	1,19 ± 0,65	0,048	0,51 ± 0,44	0,58 ± 0,42	0,267
C14:0 тетрадекановая (миристиновая) C14:0 tetradecanoic (myristic)	1,0 ± 0,65	1,55 ± 0,96	0,015	1,01 ± 0,57	4,07 ± 7,05	0,047
C15:0 пентадекановая C15:0 pentadecanoic	0,42 ± 0,29	0,64 ± 0,45	0,029	0,30 ± 0,14	0,34 ± 0,21	0,237
C16:0 гексадекановая (пальмитиновая) C16:0 hexadecanoic (palmitic)	26,37 ± 5,15	29,94 ± 3,57	0,001	23,83 ± 3,87	24,15 ± 5,09	0,404
C16:1;7 цис-7-гексадекановая (7-пальмитолеиновая) C16:1;7 cis-7-hexadecanoic (7-palmitoleic)	0,90 ± 0,66	1,47 ± 1,25	0,038	0,59 ± 0,33	0,58 ± 0,37	0,458
C16:1;9 цис-9-гексадекановая (пальмитолеиновая) C16:1;9 cis-9-hexadecanoic (7-palmitoleic)	1,66 ± 0,84	2,49 ± 1,39	0,012	1,59 ± 0,66	1,34 ± 0,63	0,079
C17:0 гептадекановая (маргариновая) C17:0 heptadecanoic (margaric)	0,30 ± 0,14	0,38 ± 0,12	0,009	0,23 ± 0,10	0,22 ± 0,13	0,463
C16:2;9,12 гексадекадиеновая C16:2;9,12 hexadecadienoic	0,18 ± 0,17	0,13 ± 0,14	0,124	0,10 ± 0,11	0,11 ± 0,08	0,318
C18:0 октадекановая (стеариновая) C18:0 octadecanoic (stearic)	14,08 ± 1,92	13,59 ± 1,56	0,125	6,06 ± 1,78	5,86 ± 1,17	0,280
C18:1;c9 цис-9-октадекановая (олеиновая) C18:1;c9 cis-9-octadecanoic (oleic)	14,79 ± 2,30	15,29 ± 1,85	0,165	19,84 ± 3,41	19,88 ± 4,25	0,487
C18:1;t9 транс-9-октадекановая (элаидиновая) C18:1;t9 trans-9-octadecanoic (elaidic)	1,10 ± 0,64	1,41 ± 0,50	0,014	1,32 ± 0,49	1,27 ± 0,49	0,348
C18:2;9,12 октадекадиеновая (линолевая) C18:2;9,12 octadecanoic (linoleic)	12,63 ± 2,81	14,08 ± 2,39	0,015	33,68 ± 5,24	35,27 ± 9,46	0,255
C20:0 (эйкозановая, арахидоновая) C20:0 (eicosenoic, arachidonic)	0,13 ± 0,15	0,06 ± 0,04	0,0001	0,15 ± 0,09	0,15 ± 0,08	0,490
C18:3;6,9,12 октадекатриеновая (α-линоленовая) C18:3;6,9,12 octadecatrenoic (α-linoleic)	0,31 ± 0,30	0,18 ± 0,19	0,014	0,48 ± 0,47	0,39 ± 0,25	0,125
C20:2;11,14 (докодиеновая) C20:2;11,14 (docosadienoic)	0,35 ± 0,23	0,19 ± 0,10	0,0001	0,19 ± 0,13	0,11 ± 0,07	0,0001
C20:3;8,11,14 (дигомо-γ-линоленовая) C20:3;8,11,14 (dihomo-γ-linoleic)	1,32 ± 0,54	0,95 ± 0,28	0,0001	0,86 ± 0,35	0,59 ± 0,22	0,0001
C20:4;5,8,11,14 (эйкозатетраеновая) арахидоновая C20:4;5,8,11,14 (eicosatetraenoic) arachidonic	14,21 ± 3,34	10,77 ± 2,20	0,0001	6,25 ± 2,07	3,67 ± 1,40	0,0001
C20:5;5,8,11,14,17 (эйкозопентаеновая) C20:5;5,8,11,14,17 (eicosapentaenoic)	0,80 ± 0,51	0,64 ± 0,68	0,186	0,63 ± 0,48	0,38 ± 0,34	0,007
C22:4;7,10,13,16 (докозатетраеновая) C22:4;7,10,13,16 (docosatetraenoic)	2,75 ± 1,34	1,77 ± 0,71	0,0001	0,29 ± 0,30	0,21 ± 0,21	0,097
C22:5;7,10,13,16,19 (докозопентаеновая) C22:5;7,10,13,16,19 (docosapentaenoic)	1,85 ± 0,90	1,15 ± 0,46	0,0001	0,42 ± 0,25	0,21 ± 0,12	0,0001
C22:6;4,7,10,13,16,19 (докозагексаеновая) C22:6;4,7,10,13,16,19 (docosahexaenoic)	3,98 ± 1,81	2,13 ± 1,00	0,0001	1,63 ± 0,82	0,64 ± 0,44	0,0001

**Таблица 3.** Содержание видов жирных кислот в мембранах эритроцитов и сыворотке крови у пациентов с колоректальным раком и в группе сравнения ( $M \pm SD$ ), %

**Table 3.** Levels of different types of fatty acids in erythrocyte membranes and serum in patients with colorectal cancer and the control groups ( $M \pm SD$ ), %

Жирные кислоты Fatty acids	Мембраны эритроцитов Erythrocyte membranes			Сыворотка крови Serum		
	Основная группа ( $n = 100$ ) Study group ( $n = 100$ )	Контрольная группа ( $n = 24$ ) Control group ( $n = 24$ )	$p$	Основная группа ( $n = 100$ ) Study group ( $n = 100$ )	Контрольная группа ( $n = 24$ ) Control group ( $n = 24$ )	$p$
Насыщенные Saturated	43,20 ± 5,60	47,35 ± 3,96	0,0001	32,10 ± 4,50	35,38 ± 7,99	0,059
Ненасыщенные Unsaturated	56,80 ± 5,60	52,66 ± 3,96	0,0001	67,90 ± 4,50	64,63 ± 8,01	0,059
Мононенасыщенные Monounsaturated	18,45 ± 3,14	20,66 ± 3,05	0,005	23,35 ± 3,53	23,08 ± 4,56	0,409
Полиненасыщенные Polyunsaturated	38,36 ± 7,08	32,0 ± 5,1	0,0001	44,55 ± 5,65	41,55 ± 10,39	0,131
Омега-3 Omega-3	6,57 ± 3,31	4,10 ± 1,76	0,0001	3,07 ± 1,54	1,56 ± 0,89	0,0001
Омега-6 Omega-6	29,64 ± 8,42	27,77 ± 4,44	0,086	40,0 ± 9,05	38,35 ± 13,06	0,307
Омега-3 (эйкозапентаеновая + докозагексаеновая) Omega-3 (eicosapentaenoic + docosahexaenoic)	4,77 ± 2,09	2,77 ± 1,47	0,0001	2,26 ± 1,13	1,04 ± 0,74	0,0001
Омега-6/омега-3 Omega-6/omega-3	5,41 ± 2,72	7,89 ± 2,96	0,002	15,67 ± 6,81	29,26 ± 12,26	0,0001
Насыщенные/ненасыщенные Saturated/unsaturated	0,78 ± 0,18	0,91 ± 0,14	0,001	0,48 ± 0,10	0,57 ± 0,23	0,057
Насыщенные/полиненасыщенные Saturated/polyunsaturated	1,19 ± 0,37	1,53 ± 0,33	0,0001	0,74 ± 0,21	0,98 ± 0,60	0,067

( $p = 0,059$ ), а соотношение насыщенные/ненасыщенные ЖК было ниже при КРР как для мембран эритроцитов ( $p < 0,001$ ), так и для сыворотки крови ( $p = 0,057$ ).

Совокупность **мононенасыщенных (моноеновых) ЖК** в мембранах эритроцитов при КРР оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p = 0,005$ ), не различаясь в сыворотке крови. Подобное распределение касалось пальмитолеиновой С16:1;7 (цис-7-гексадекановой) ( $p = 0,038$ ), пальмитолеиновой С16:1;9 (цис-9-гексадекановой) ( $p = 0,012$ ) с тенденцией к повышению последней в сыворотке крови ( $p = 0,079$ ) и элаидиновой С18:1;t9 (транс-9-октадекановой) ( $p = 0,014$ ) ЖК. Уровень олеиновой С18:1;c9 (цис-9-октадекановой) ЖК имел тенденцию к снижению в мембранах эритроцитов пациентов основной группы.

Сумма **ПНЖК** достоверно преобладала в мембранах эритроцитов пациентов основной группы ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с контрольной, в сыворотке крови отмечена тенденция к повышению, не достигающая уровня достоверности. Различия в группах по соотношению насыщенные/ПНЖК в мембранах эритроцитов

оказались высокодостоверны ( $p < 0,0001$ ), в сыворотке крови этот индекс имел лишь тенденцию к снижению у пациентов с КРР ( $p = 0,067$ ).

В отношении **диеновых ЖК** отмечены разнонаправленные тренды. Уровень гексадекадиеновой ЖК (С16:2;9,12) недостоверно был повышен у пациентов основной группы в мембранах эритроцитов и несколько снижен в сыворотке крови. При этом содержание докодиеновой кислоты (С20:2;11,14) оказалось высокодостоверно повышено при КРР как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови ( $p < 0,0001$ ). Это одна из немногих ЖК с одинаковой направленностью изменений в сыворотке крови и мембранах эритроцитов и высокой степенью достоверности различий. В то же время уровень линолевой (октадекадиеновой) кислоты С18:2;9,12 оказался достоверно ниже в мембранах эритроцитов пациентов с КРР ( $p = 0,015$ ) с подобной тенденцией в сыворотке крови.

Уровни **триеновых ЖК** оказались повышенными при КРР как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови. Если для  $\alpha$ -линоленовой (октадекатриеновой)

кислоты С18:3;6,9,12 достоверные различия касались лишь мембран эритроцитов ( $p = 0,014$ ), то содержание дигомо- $\gamma$ -линоленовой кислоты С20:3;8,11,14 достоверно превышало таковое у лиц контрольной группы в мембранах эритроцитов и сыворотке крови ( $p < 0,0001$ ).

Для большей части тетра-, пента-, гексаеновых ЖК сохранялось достоверное повышение в мембранах эритроцитов и сыворотке крови у пациентов с КРР по сравнению с контрольной группой. Это касалось арахидоновой (эйкозатетраеновой) С20:4;5,8,11,14; докозапентаеновой С22:5;7,10,13,16,19; ДНА С22:6;4,7,10,13,16,19 ЖК ( $p < 0,0001$ ). Однако для ряда ПНЖК (ЕРА С20:5;5,8,11,14,17) достоверное ( $p = 0,007$ ) повышение отмечено только в сыворотке крови, хотя и в мембранах эритроцитов наблюдалась та же тенденция. Для докозатетраеновой 7,10,13,16–22:4 кислоты выявлена инверсная ситуация – уровень ее был достоверно выше в мембранах эритроцитов пациентов с КРР ( $p < 0,0001$ ), а в сыворотке отмечена лишь тенденция к повышению ( $p = 0,097$ ).

Уровень суммы омега-3 ЖК был достоверно выше у пациентов с КРР как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови ( $p < 0,0001$ ). Это относилось и к 2 наиболее важным омега-3 ПНЖК – ЕРА и ДНА ( $p < 0,0001$ ).

Суммы омега-6 ПНЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке больных КРР демонстрировали лишь тенденцию к повышению по сравнению с лицами контрольной группы, не достигая уровня достоверности.

Следует отметить, что соотношение омега-6/омега-3 у пациентов с КРР оказалось ниже как в мембранах эритроцитов ( $p = 0,002$ ), так и в сыворотке крови ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, при сравнении пациентов основной и контрольной групп выявлены следующие закономерности: сниженные уровни большинства насыщенных, мононенасыщенных ЖК и повышенные – ПНЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови. Уровни омега-3 ПНЖК при КРР превышали таковые у здоровых лиц как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови; для омега-6 ПНЖК отмечена лишь тенденция к повышению, при этом соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК было ниже при КРР, чем в контрольной группе. Уровень ЖК мембран эритроцитов более достоверно и по большему числу показателей отражал имеющиеся различия между группами, чем таковой в сыворотке крови. Наиболее дискриминирующими показателями между пациентами основной и контрольной групп как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови, оказались уровни С20:2;11,14 (докодиеновой), С20:3;8,11,14 (дигомо- $\gamma$ -линоленовой), С20:4;5,8,11,14 (эйкозатетраеновой, арахидоновой), С22:5;7,10,13,16,19 (докозапентаеновой), С22:6;4,7,10,13,16,19 (ДНА) ПНЖК.

Вместе с тем выявлены ЖК, уровень которых оказался инверсным по сравнению с общим трендом: тенденции к повышению в мембранах эритроцитов

и сыворотке крови у пациентов с КРР насыщенных ЖК – стеариновой ЖК (С18:0), арахидоновой (эйкозеновая С20:0) и снижение ненасыщенной ЖК – линолевой (октадекадиеновой) С18:2;9,12.

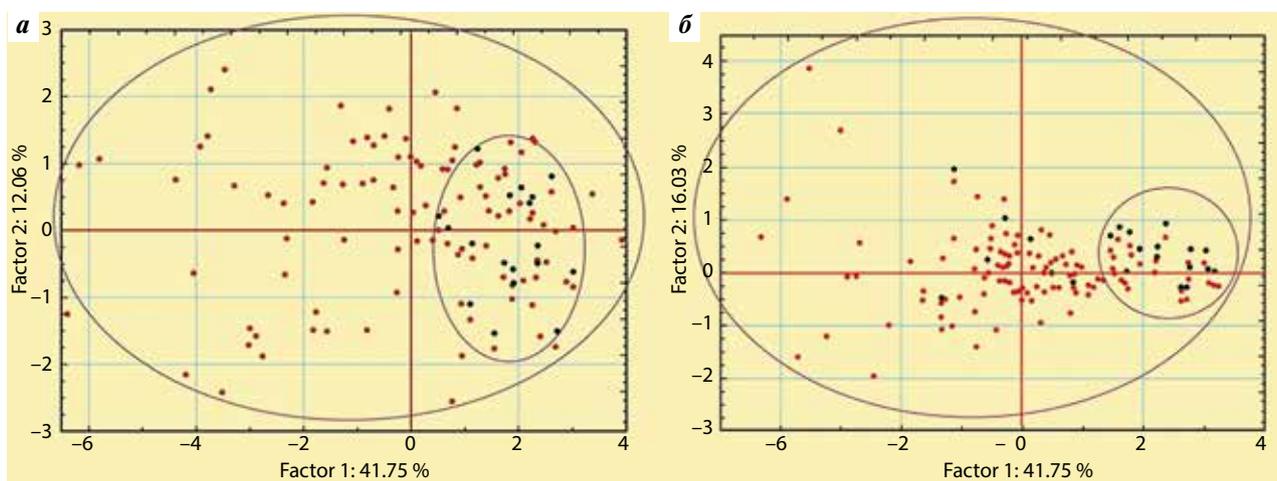
При проведении компонентного анализа уровней ЖК в мембранах эритроцитов выявлено, что наибольшее дифференцирование пациентов основной и контрольной групп идет по соотношению насыщенные/ненасыщенные ЖК (с более высоким содержанием ненасыщенных ЖК у пациентов с КРР). Перечень ЖК, ассоциированных с контрольной группой, имеет определенную очерченную область, в то время как метаболиты пациентов с КРР распределены более широко (см. рисунок). Очевидно, это связано с неоднородностью в основной группе в связи с различными стадиями заболевания, отличающимися по значимым ЖК. Дифференцирующими ЖК у пациентов основной и контрольной групп в мембранах эритроцитов оказались С20:0, 20:2, 20:3, 20:4, 22:4, 22:5, 22:6, уровни которых были выше, и С12-17:0, 16:1, 18:1, 18:2, содержание которых оказалось ниже у пациентов с КРР, чем у здоровых лиц (см. рисунок *а*). В отношении сыворотки крови наибольший вклад в различие между группами внесли все омега-3 ПНЖК (С20:5, 22:5, 22:6), а также показатель соотношения омега-6/омега-3 ЖК (см. рисунок *б*).

### Обсуждение

Достоверно более высокие уровни ХС ЛПНП и низкие уровни ХС ЛПВП у пациентов основной группы по сравнению с контрольной, установленные в настоящей работе при исследовании липидного профиля сыворотки крови, согласуются с результатами работы S. Ghuman и соавт. Кроме того, у больных КРР с отдаленными метастазами выявлены достоверно более высокие уровни триглицеридов, ХС ЛПНП и соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП по сравнению с пациентами без метастазов [14].

Результаты проспективного исследования типа «случай–контроль» (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC, 2014) показали, что концентрации ХС ЛПВП и аполипопротеина А1 отрицательно связаны с риском развития рака толстой кишки [20]. Напротив, по данным N. Agnihotri и соавт., увеличение потребления общего жира, холестерина, насыщенных жиров и красного мяса тесно связано с развитием КРР [21].

Снижение уровней насыщенных, мононенасыщенных ЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови и повышение уровня ненасыщенных ЖК у пациентов с КРР в отличие от условно здоровых лиц, вероятно, связаны с выраженными метаболическими сдвигами, ассоциированными с быстрым ростом опухолевых клеток [22]. Роль свободных радикалов (кислорода, оксида азота) в перекисном окислении липидов и дальнейшем образовании пероксинитрита, который участвует в иницировании канцерогенеза в толстой кишке, отмечалась в работе D.J. Bentley и соавт. [13].



Компонентный анализ дифференцирования жирных кислот в мембранах эритроцитов (а) и сыворотке крови (б) у пациентов основной и контрольной групп. Черные точки в малом круге — дифференцирующие жирные кислоты, ассоциированные с контрольной группой; красные точки, очерченные в большой круг, — дифференцирующие жирные кислоты, ассоциированные с основной группой

Component analysis of fatty acid differentiation in erythrocyte membranes (a) and serum (b) in patients of the study and control groups. Black dots in a small circle represent differentiating fatty acids associated with the control group; red dots in large circle — fatty acids associated with the study group

Активация перекисного окисления липидов может индуцировать мутацию p53, приводящую к развитию язвенного колита, ассоциированного с КРР [23]. Снижение уровня насыщенных ЖК как структурных компонентов мембран, возможно, связано с их повышенным расходом в качестве энергетического топлива в процессе бета-окисления в митохондриях [24].

В настоящем исследовании выявлена тенденция к повышению уровня стеариновой кислоты С18:0 и достоверное повышение уровня арахидоновой кислоты С20:0 в эритроцитах при КРР. По данным ряда исследований, в настоящее время диетические поступления мяса, животных жиров и/или насыщенных ЖК, таких как С16:0, С18:0, С20:0, значительно увеличились из-за распространения западных диет [25, 26]. Высокое потребление насыщенных ЖК может повышать риск развития КРР через увеличение производства желчных кислот и роста концентрации диацилглицерина [8, 27]. Однако последние сообщения по этому поводу в Японии, американских и европейских странах противоречивы [10, 28–30]. В мембранах эритроцитов уровень С18:0 оказался выше у больных КРР, чем у пациентов без КРР [31], хотя данные авторов неоднозначны [32–36].

Снижение уровня пальмитиновой кислоты у пациентов с КРР в настоящей работе, возможно, связано с повышенным расходом кислоты в процессе пальмитоилирования — посттрансляционной модификации белков, которая состоит из обратимого добавления пальмитата и других длинноцепочечных ЖК к белкам на остатках серосодержащей аминокислоты с помощью тиоэфирной связи. Подобное ацилирование секретрируемых сигнальных белков Hedgehog (Hh), Wnt приводит к значительному возрастанию их активности с последующим влиянием на пролиферацию, дифференциацию и миграцию клеток. Это существенный

факт, поскольку сигнальный путь Wnt признан одним из ключевых в канцерогенезе рака толстой кишки [37].

Ацилирование миристиновой кислотой, при котором кислота ковалентно прикрепляется к N-концевому остатку через амидную связь, является, как правило, необратимой модификацией белка [38]. N-миристолированные белки обладают множеством функций и играют важную роль в нескольких сигнальных каскадах. Так, повышение экспрессии MARCKS (Myristoylated Alanine-Rich protein C-Kinase Substrate) при миристоилировании ассоциировано с метастазированием при КРР [39]. Некоторые N-миристоилированные белки подвергаются дополнительным жирным ацильным модификациям путем присоединения пальмитоильных групп к цистеинам через обратимые тиоэфиры. Пример этих ацилированных белков — члены Src-семейства тирозинкиназ, которые регулируют специфические онкогенные сигнальные пути, важные для прогрессирования рака толстой кишки [40]. Расход миристиновой кислоты, связанный с этими процессами, очевидно, является одной из причин снижения ее уровня у пациентов с КРР.

Данные о роли мононенасыщенных ЖК (их уровни достоверно снижены у пациентов с КРР в мембранах эритроцитов и сыворотке по результатам настоящей работы) в канцерогенезе немногочисленны [15]. Мы выявили достоверное снижение в мембранах эритроцитов уровня омега-6 ЖК —  $\gamma$ -линолевой кислоты С18:2;9,12 с тенденцией к его снижению в сыворотке крови. Линолевая кислота (18:2n-6) приобретает ненасыщенность и удлиняется до арахидоновой кислоты (20:4n-6) и затем превращается в омега-6 ПНЖК — производные эйкозаноидов [3, 8]. Предполагается, что каскад арахидоновой кислоты играет ключевую роль в развитии КРР. СОХ-2 (циклооксигеназа 2) — ключевой провоспалительный фермент — отвечает за образование

простагландинов из арахидоновой кислоты. Известно, что СОХ-2 чрезмерно экспрессирована в большей части случаев КРР и воспалительных заболеваний кишечника и способствует прогрессированию КРР [41].

В настоящем исследовании установлены достоверно более высокие уровни суммы омега-3 ПНЖК в сыворотке крови и мембранах эритроцитов у пациентов с КРР по сравнению с условно здоровыми лицами. Уровни совокупности омега-6 ПНЖК имели лишь тенденцию к повышению у больных КРР, более низкие соотношения омега-6/омега-3 ПНЖК при КРР свидетельствуют в пользу большего роста уровней омега-3 ЖК.

Эти данные расходятся с результатами целого ряда исследований, в которых уровни омега-3 ЖК ассоциированы с протективным действием в отношении рака толстой кишки, в то время как омега-6 оказывают противоположный эффект [42, 43]. Показано, что омега-3 ПНЖК уменьшает рост и дифференцировку раковых клеток путем подавления выработки арахидоновой кислоты и снижения биосинтеза эйкозаноидов [44–46]. Они также ингибируют канцерогенез толстой кишки путем уменьшения экспрессии КРР и p21 RAS, тогда как для омега-6 ПНЖК продемонстрирован противоположный эффект [47, 48]. По данным S. V. Rifkin и соавт., рыба, богатая EPA (20:5n-3) и DHA (22:6n-3) ЖК, снижает риск развития КРР [10]. EPA и DHA как из рыбы, так и метаболитированные из альфа-линоленовой кислоты (18:3n-3) растительных масел, превращаются в омега-3 ПНЖК – производные эйкозаноиды [28]. Следовательно, омега-3 ПНЖК, особенно омега-3 высоко ненасыщенные ЖК (HUFAs = EPA + докозапентаеновая кислота + DHA), считаются конкурирующими с омега-6 ПНЖК в механизме включения в состав фосфолипидов клеточных мембран и замену ПНЖК компонентов в мембранах [29]. Показано, что высокий уровень омега-3 ПНЖК в ткани снижает риск развития колоректальной аденомы [49].

В последние годы понимание роли омега-3 и омега-6 ПНЖК в развитии КРР во многом подвергается пересмотру. Это следствие целого ряда исследований, данные которых весьма разнятся. Противоречивая роль

омега-3 и омега-6 ПНЖК в развитии КРР обусловлена их уровнями в составе мембранных фосфолипидов. Так, при низкой концентрации омега-6 ПНЖК, являясь компонентами мембранных фосфолипидов клеток иммунной системы, проявляют себя как защитный фактор, однако при высокой концентрации омега-6 их производные эйкозаноиды, такие как PGE2, могут быть иммуносупрессорами. Омега-3 ПНЖК в мембране могут конкурировать с омега-6 ПНЖК в качестве субстратов ферментов циклооксигеназы и липоксигеназы. Они также могут уменьшить продукцию производных омега-6 – эйкозаноидов, таких как PGE2, которая требуется для нормальной функции Т-клеток, однако при высокой концентрации омега-3 их эффект будет иммуносупрессивным [50].

Также следует учитывать ассоциации уровня воспалительных цитокинов с уровнем ЖК сыворотки крови. Так, у пациентов с язвенным колитом уровни воспалительных цитокинов прямо коррелировали с уровнем насыщенных ЖК и обратно – с уровнями ПНЖК, EPA и DHA [51]. У пациентов с КРР выявлены прямые ассоциации уровня интерлейкина-6 с арахидоновой кислотой, интерферона гамма с С22:5, матриксной металлопротеиназой 7 – с отношением омега-6/омега-3 ПНЖК; напротив, матриксная металлопротеиназа 9 обратно коррелировала с уровнем С22:6, металлопротеиназа 2 – с уровнем С20:5, что свидетельствует о связи уровней ПНЖК в сыворотке крови с воспалением при КРР, а также их различной роли в регуляции иммунного ответа [2].

### Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что у пациентов с КРР наблюдаются выраженные изменения состава и соотношения ЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови, что может быть использовано для диагностики и лучшего понимания патогенетических механизмов прогрессирования заболевания. Однако требуются дальнейшие исследования, в том числе с учетом стадии заболевания, наличия и локализации метастазов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brandao D., Ribeiro L. Dietary fatty acids modulation of human colon cancer cells: mechanisms and future perspectives. *Int J Food Sci Nutr* 2018;69(4):437–50. DOI: 10.1080/09637486.2017.1382456. PMID: 28984495.
- Jia H.J., Zhang P.J., Liu Y.L. et al. Relationship of serum polyunsaturated fatty acids with cytokines in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(8):2524–32. DOI: 10.3748/wjg.v22.i8.2524. PMID: 26937140.
- 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;84:228–38. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.034. PMID: 28829991.
- Arab L., Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr* 2002;5(6A):865–71. PMID: 12638594.
- Zeleniuch-Jacquotte A., Chajes V., Van Kappel A.L. et al. Reliability of fatty acid composition in human serum phospholipids. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(5):367–72. PMID: 10822282.
- Katan M.B., van Birgelen A., Deslypere J.P. et al. Biological markers of dietary intake, with emphasis on fatty acids. *Ann Nutr Metab* 1991;35(5):249–52.

- DOI: 10.1159/000177653.  
PMID: 1776820.
7. Cottet V., Vaysse C., Scherrer M.L. et al. Fatty acid composition of adipose tissue and colorectal cancer: a case-control study. *American J Clin Nutr* 2015;101(1): 192–201. DOI: 10.3945/ajcn.114.088948. PMID: 25527763.
  8. 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;7:459–67. DOI: 10.3389/fphar.2016.00459. PMID: 27990120.
  9. Mika A., Kobiela J., Czumaj A. et al. Hyper-elongation in colorectal cancer tissue – cerotic acid is a potential novel serum metabolic marker of colorectal malignancies. *Cell Physiol Biochem* 2017;41(2):722–30. DOI: 10.1159/000458431. PMID: 28214830.
  10. Rifkin S.B., Shrubsole M.J., Cai Q. et al. PUFA levels in erythrocyte membrane phospholipids are differentially associated with colorectal adenoma risk. *British J Nutr* 2017;117(11):1615–22. DOI: 10.1017/S0007114517001490. PMID: 28660850.
  11. Crotti S., Agnoletto E., Cancemi G. et al. Altered plasma levels of decanoic acid in colorectal cancer as a new diagnostic biomarker. *Anal Bioanal Chem* 2016;408(23):6321–8. DOI: 10.1007/s00216-016-9743-1. PMID: 27379390.
  12. Ogura T., Takada H., Okuno M. et al. Fatty acid composition of plasma, erythrocytes and adipose: their correlations and effects of age and sex. *Lipids* 2010;45(2):137–44. DOI: 10.1007/s11745-010-3386-3. PMID: 20094809.
  13. Bentley D.J., Ackerman J., Clifford T., Slattery K.S. Acute and chronic effects of antioxidant supplementation on exercise performance. In: *Antioxidants in sport nutrition*. Ed. M. Lamprecht. Boca Raton, Finland, 2015. P. 125.
  14. Ghuman S., Van Hemelrijck M., Garmo H. et al. Serum inflammatory markers and colorectal cancer risk and survival. *Br J Cancer* 2017;116(10):1358–65. DOI: 10.1038/bjc.2017.96. PMID: 28376082.
  15. Han S., Schroeder E.A., Silva-Garcia C.G. et al. Mono-unsaturated fatty acids link H3K4me3 modifiers to *C. elegans* lifespan. *Nature* 2017;544(7649):185–90. DOI: 10.1038/nature21686. PMID: 28379943.
  16. Shashkov M.V., Sidelnikov V.N. Properties of columns with several pyridinium and imidazolium ionic liquid stationary phases. *J Chromatogr A* 2013;1309:56–63. DOI: 10.1016/j.chroma.2013.08.030. PMID: 23958690.
  17. Kang J.X., Wang J. A simplified method for analysis of polyunsaturated fatty acids. *BMC Biochem* 2005;6:5–13. DOI: 10.1186/1471-2091-6-5. PMID: 15790399.
  18. Vétvik K.K., Sonerud T., Lindeberg M. et al. Globular adiponectin and its downstream target genes are up-regulated locally in human colorectal tumors: *ex vivo* and *in vitro* studies. *Metabolism* 2014;63(5):672–81. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.02.001. PMID: 24636346.
  19. Zhang P., Wen X., Gu F. et al. Role of serum polyunsaturated fatty acids in the development of colorectal cancer. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):15900–9. PMID: 26629093.
  20. 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;96:48–55. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.07.009. PMID: 23871915.
  21. Agnihotri N., Sharma G., Rani I. et al. Fish oil prevents colon cancer by modulation of structure and function of mitochondria. *Biomed Pharmacother* 2016;82:90–7. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.04.045. PMID: 27470343.
  22. Ohmori H., Fujii K., Kadochi Y. et al. Elaidic acid, a trans-fatty acid, enhances the metastasis of colorectal cancer cells. *Pathobiology* 2017;84(3):144–51. DOI: 10.1159/000449205. PMID: 27832659.
  23. Katkooi V.R., Manne U., Chaturvedi L.S. et al. Functional consequence of the p53 codon 72 polymorphism in colorectal cancer. *Oncotarget* 2017;8(44):76574–86. DOI: 10.18632/oncotarget.20580. PMID: 29100333.
  24. Bozek K., Khramueva E.E., Reznick J. et al. Lipidome determinants of maximal lifespan in mammals. *Sci Rep* 2017;7(1):5–17. DOI: 10.1038/s41598-017-00037-7. PMID: 28127055.
  25. Fretts A.M., Mozaffarian D., Siscovick D.S. 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;146(2):298–305. DOI: 10.3945/jn.115.222117. PMID: 26701797.
  26. Yang Q., Wang S., Ji Y. et al. Dietary intake of n-3 PUFAs modifies the absorption, distribution and bioavailability of fatty acids in the mouse gastrointestinal tract. *Lipids Health Dis* 2017;16(1):10–21. DOI: 10.1186/s12944-016-0399-9. PMID: 28095863.
  27. Igal R.A. Stearoyl CoA desaturase-1: new insights into a central regulator of cancer metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2016;1861(12 Pt A):1865–80. DOI: 10.1016/j.bbali.2016.09.009. PMID: 27639967.
  28. Fazio C., Piazzi G., Vitaglione P. et al. Inflammation increases NOTCH1 activity via MMP9 and is counteracted by Eicosapentaenoic Acid-free fatty acid in colon cancer cells. *Sci Rep* 2016;6: 20670–9. DOI: 10.1038/srep20670. PMID: 26864323.
  29. Kato I., Vázquez A., Moyerbrailean G. et al. Nutritional correlates of human oral microbiome. *J Am Coll Nutr* 2017;36(2):88–98. DOI: 10.1080/07315724.2016.1185386. PMID: 27797671.
  30. Kraja B., Muka T., Ruitter R. 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;145(8):1709–16. DOI: 10.3945/jn.114.208462. PMID: 26041678.
  31. Xia H., Ma S., Wang S., Sun G. Meta-analysis of saturated fatty acid intake and breast cancer risk. *Medicine* 2015;94(52):e2391–8. DOI: 10.1097/MD.0000000000002391. PMID: 26717389.
  32. 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;88(23):11946–54. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03884. PMID: 27783898.
  33. Cruz-Gil S., Sanchez-Martinez R., Gomez de Cedron M. et al. Targeting the lipid metabolic axis ACSL/SCD in colorectal cancer progression by therapeutic miRNAs: miR-19b-1 role. *J Lipid Res* 2018;59(1):14–24. DOI: 10.1194/jlr.M076752. PMID: 29074607.
  34. Doria M.L., Ribeiro A.S., Wang J. et al. Fatty acid and phospholipid biosynthetic pathways are regulated throughout mammary epithelial cell differentiation and correlate to breast cancer survival. *FASEB J* 2014;28(10):4247–64. DOI: 10.1096/fj.14-249672. PMID: 24970396.
  35. Shaikh S., Channa N.A., Talpur F.N. et al. Radiotherapy improves serum fatty acids and lipid profile in breast cancer. *Lipids Health Dis* 2017;16(1):92–9. DOI: 10.1186/s12944-017-0481-y. PMID: 28521812.
  36. Zhao J., Zhi Z., Wang C. et al. Exogenous lipids promote the growth of breast cancer cells via CD36. *Oncol Rep* 2017;38(4):2105–15. DOI: 10.3892/or.2017.5864. PMID: 28765876.
  37. Gradilla A.C., Sanchez-Hernandez D., Brunt S., Scholpp L. From top to bottom:

- cell polarity in Hedgehog and Wnt trafficking. *BMC Biol* 2018;16(1):37–46. DOI: 10.1186/s12915-018-0511-x. PMID: 29636056.
38. Stillwell W. An introduction to biological membranes. Composition, structure and function. 2<sup>nd</sup> edn. UK: Elsevier, 2016.
39. Rombouts K., Carloni V., Mello T. et al. Myristoylated Alanine-Rich protein Kinase C Substrate (MARCKS) expression modulates the metastatic phenotype in human and murine colon carcinoma in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2013;333(2):244–52. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.01.040. PMID: 23376641.
40. Sancier F., Dumont A., Sirvent A. et al. Specific oncogenic activity of the src-family tyrosine kinase c-Yes in colon carcinoma cells. *PLoS One* 2011;6(2):e17237–44. DOI: 10.1371/journal.pone.0017237. PMID: 21390316.
41. Tae C.H., Kim S.E., Jung S.A. et al. Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis. *BMC Cancer* 2014;14:811–9. DOI: 10.1186/1471-2407-14-811. PMID: 25370174.
42. Habermann N., Schon A., Lund E.K., Gleis 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;15(5):621–30. DOI: 10.1007/s10495-010-0459-y. PMID: 20107900.
43. 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 Nut Res* 2017;6(3):147–60. DOI: 10.7762/cnr.2017.6.3.147. PMID: 28770178.
44. Tuncer S., Banerjee S. Eicosanoid pathway in colorectal cancer: recent updates. *World J Gastroenterol* 2015;21(41):11748–66. DOI: 10.3748/wjg.v21.i41.11748. PMID: 26557000.
45. 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;10(4):427–32. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3281e2c9d4. PMID: 17563460.
46. Vasudevan A., Yu Y., Banerjee S. et al. Omega-3 fatty acid is a potential preventive agent for recurrent colon cancer. *Cancer Prev Res* 2014;7(11):1138–48. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0177. PMID: 25193342.
47. Lim K., Han C., Dai Y. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit hepatocellular carcinoma cell growth through blocking beta-catenin and cyclooxygenase-2. *Mol Cancer Ther* 2009;8(11):3046–55. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-09-0551. PMID: 19887546.
48. Ma C.J., Wu J.M., Tsai H.L. et al. Prospective double-blind randomized study on the efficacy and safety of an n-3 fatty acid enriched intravenous fat emulsion in postsurgical gastric and colorectal cancer patients. *Nutr J* 2015;14:9–14. DOI: 10.1186/1475-2891-14-9. PMID: 25609264.
49. Kim J., Oh S.W., Kim Y.S. et al. Association between dietary fat intake and colorectal adenoma in Korean adults: a cross-sectional study. *Medicine* 2017;96(1):e5759–66. DOI: 10.1097/MD.0000000000005759. PMID: 28072719.
50. Maccadei S., Masella R., Mileo A.M., Gessani S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as immunomodulators in colorectal cancer: new potential role in adjuvant therapies. *Front Immunol* 2016;7:486–97. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00486. PMID: 27895640.
51. Wiese D.M., Horst S.N., Brown C.T. et al. Serum fatty acids are correlated with inflammatory cytokines in ulcerative colitis. *PLoS One* 2016;11(5):e0156387–94. DOI: 10.1371/journal.pone.0156387. PMID: 27227540.

**Благодарность.** Авторы выражают особую благодарность сотрудникам ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер», оказавшим содействие и помощь при обследовании пациентов.

**Acknowledgment.** Authors express special thanks to the staff of the Novosibirsk Regional Oncology Dispensary, who helped with the examination of patients.

#### Вклад авторов

М.В. Кручинина: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

В.Н. Кручинин: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Я.И. Прудникова: получение данных для анализа;

А.А. Громов: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;

М.В. Шашков: получение данных для анализа, анализ полученных данных (включая статистический);

А.С. Соколова: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

M.V. Kruchinina: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

V.N. Kruchinin: article writing, reviewing of publications of the article's theme;

Ya.I. Prudnikova: obtaining data for analysis;

A.A. Gromov: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;

M.V. Shashkov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data (including statistical);

A.S. Sokolova: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

#### ORCID авторов

М.В. Кручинина: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

В.Н. Кручинин: <https://orcid.org/0000-0002-9905-9031>

М.В. Шашков: <https://orcid.org/0000-0002-2688-8410>

А.С. Соколова: <https://orcid.org/0000-0001-5227-9996>

**ORCID of authors**

M.V. Kruchinina: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

V.N. Kruchinin: <https://orcid.org/0000-0002-9905-9031>

M.V. Shashkov: <https://orcid.org/0000-0002-2688-8410>

A.S. Sokolova: <https://orcid.org/0000-0001-5227-9996>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Государственного Задания по теме № 0324-2018-0002.

**Financing.** The study was performed with the support of State Task on the topic No. 0324-2018-0002.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.