
А.В. ГИДРАНОВИЧ, Н.Ю. КОНЕВАЛОВА, Н.Г. ЛУД

**НАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Влияние диеты на развитие различных патологических процессов в организме человека является предметом пристального внимания в настоящее время. Все питательные вещества, не синтезирующиеся в организме человека (в том числе эссенциальные жирные кислоты) могут оказывать прямое или опосредованное регуляторное действие на патофизиологические и биохимические процессы. Более 30% случаев рака связывают с диетой и потреблением жира. Жирные кислоты являются компонентами фосфолипидов биомембран и предшественниками многих биологически активных веществ, участвуют во многих регуляторных процессах, патогенезе апоптоза и регуляции экспрессии DNA, что является важным компонентом онкогенеза и прогресса опухолей. К настоящему времени предложено множество возможных механизмов взаимосвязи патогенеза рака и качественного жирнокислотного состава организма. Данное исследование имело целью установить спектр насыщенных жирных кислот у здоровых женщин – доноров, больных доброкачественными опухолями и раком молочной железы. Установлено, что наиболее значимым изменениям подвергается содержание миристиновой кислоты в сыворотке крови: происходит снижение этого показателя при доброкачественных заболеваниях и на всех стадиях рака молочной железы. Содержание пальмитиновой и стеариновой кислоты оставалось стабильным в исследуемых группах.

Ключевые слова: рак молочной железы, насыщенные жирные кислоты.

The influence of diet on different pathophysiological processes in the human organism is currently the point of interest. All nutritious substances, which are not synthesized in the human metabolism (including essential fatty acids) can possess direct or mediated regulatory effect on pathophysiological and biochemical processes. More than 30% of cancer cases can be linked with premorbid diet and fatty food consumption. Fatty acids are the components of membrane phospholipids and the precursors of multiple biological active substances. They participate in different regulatory processes including apoptosis and DNA expression regulation and therefore participate in oncogenesis and tumour progression. By now many mechanisms of interaction between cancer and fatty acids composition have been proposed. The aim of this investigation is to determine the fatty acids spectrum in healthy women, patients with benign mammary tumours and breast cancer. It has been determined that serum myristic acid content significantly decreases in benign and malignant breast tumours. Palmitic acid and stearic acid content is stable in investigated groups.

Keywords: breast cancer, saturated fatty acids.

По оценкам National Cancer Institutes (USA), около 30% случаев рака связано с особенностями диеты и образа жизни [1].

Положительные корреляции, установленные между потреблением жира и заболеваемостью раком толстой кишки, простаты

и раком молочной железы позволяют считать жир, поступающий с пищей, одним из основных факторов риска развития злокачественных заболеваний [2]. Мета-анализ 12 исследований показал умеренную корреляцию рака молочной железы с потреблением жира [3]. Различные типы диет отличаются качественным составом насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Основными насыщенными кислотами являются пальмитиновая кислота (C16:0), стеариновая кислота (C18:0), миристиновая кислота (C14:0) и лауриновая кислота (C12:0), которые содержатся в сливочном масле, пальмовом масле, масле какао и пр. и обеспечивают потребности организма человека в насыщенных жирных кислотах.

Пальмитиновая кислота обнаружена во всех пищевых жирах и маслах. Особенно ею богаты пальмовое масло, сливочное масло, молоко, сыры и мясо. Стеариновая кислота обнаружена в большом количестве в масле какао и в сливочном масле. Лауриновые масла, такие, как кокосовое масло и пальмовое масло, используются в промышленности и содержат относительно большое количество лауриновой и миристиновой кислоты [4].

В настоящее время рассматриваются две теории, которые могут связывать злокачественные заболевания и потребление жира: превышение потребления высокоэнергетических веществ над энергетическими затратами и метаболические изменения, вызванные качественным жирнокислотным составом липидов.

Возможными механизмами действия насыщенных жирных кислот на процесс туморогенеза считают следующие:

- структурные и функциональные изменения в мембранах, приводящие к изменению активности рецепторов к гормонам и факторами роста;
- взаимодействие жирных кислот с сиг-

нальными путями, что приводит к нарушению экспрессии генов;

- повышение уровня несвязанных эстрогенов;

- влияние на мембран-связанные ферменты, такие, как цитохромы, которые регулируют метаболизм эстрогенов и ксенобиотиков.

Качественный жирнокислотный состав пищи влияет на активность ферментов: гексокиназы, цитратсинтазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутаминазы, процессов фагоцитоза, синтеза цитокинов интерлейкина-1 и -6, фактора некроза опухоли- α , эйкозаноидов: простагландина E_2 и 6-кето-простагландин $F_{1\alpha}$. Наблюдается также изменение содержания супероксид аниона, пероксида водорода, оксида азота (NO) [5].

Свободные жирные кислоты

Свободные жирные кислоты играют важную роль во многих биологических процессах. Они являются источниками энергии и предшественниками многих сигнальных молекул [6]. Обнаружено, что повышенная экспрессия ферментов, участвующих в синтезе жирных кислот (синтаза жирных кислот, ацетил-СоА-карбоксилаза), коррелирует с плохим прогнозом для больных раком [7]. Обнаружена взаимосвязь экспрессии генов BRCA-1 и гена ацетил-СоА-карбоксилазы – ключевого фермента синтеза жирных кислот [8]. Пальмитиновая кислота (16:0) вызывает апоптоз в опухолевых и неопухолевых клетках, она должна быть метаболизирована для обеспечения апоптоза. Неметаболизируемый 2-бромопальмитат не вызывает апоптоз. В присутствии ингибитора синтеза ацил-СоА триасцина С апоптоз, вызванный пальмитиновой кислотой, снижается [9]. Повышенное содержание пальмитиновой кислоты вызывает активацию β -окисления в

митохондриях и увеличенное образование активных форм кислорода при избытке эндогенных антиоксидантов. Возможным патофизиологическим механизмом апоптоза, вызванного пальмитиновой кислотой является образование активных форм кислорода [10], однако блокирование β -окисления вызывает усиление апоптоза, а активация β -окисления блокирует апоптоз. Антиоксиданты (N-ацетилцистеин, ebselen и амингуанидин) не влияют на апоптоз.

Возможным объяснением данного феномена может служить обнаруженное различное действие пальмитиновой и олеиновой кислоты на фосфатидилинозитол-3-киназу. Олеиновая кислота увеличивает активность фосфатидилинозитол-3-киназы, пальмитиновая кислота обладает супрессивным действием [11]. Возможно такое влияние жирных кислот на активность фосфатидилинозитол-3-киназы может быть компонентом патофизиологических процессов, объясняющих описанные эпидемиологические взаимосвязи между потреблением определенного типа жирных кислот и риском развития рака. Обнаружено изменение активности Akt/PKB при увеличенном содержании пальмитиновой кислоты [12].

Индукция апоптоза пальмитиновой кислотой обнаружена также в неопухолевых клетках: кардиомиоцитах [13], гемопоэтических клетках [14], β -клетках поджелудочной железы [15], астроцитах [16], однако механизм индукции апоптоза для этих клеток остается неясным. Предполагается, что одним из механизмов запуска апоптоза является увеличение внутриклеточной концентрации церамидов, однако ингибиторы синтеза церамидов не вызывают ингибирование процесса апоптоза [17].

Пальмитиновая кислота может индуцировать апоптоз ввиду изменения метаболизма митохондрий [18]. Сигнал апоптоза вызывает высвобождение в цитозоль ми-

тохондриальных проапоптотических белков, таких как цитохром C, Smac/Diablo и апоптоз-индуцирующих факторов [19]. Увеличение содержания цитохрома C в цитозоле вызывает активацию каспаз и расщепление субстратов и гибель клетки. Этот процесс контролируют белки семейства Bcl-2. Некоторые белки этого семейства ингибируют высвобождение цитохрома C и обеспечивают выживание клетки (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w), а другие опосредуют высвобождение цитохрома C и активируют апоптоз (Bax, Bak, Bid) [20].

Синтаза жирных кислот, ассоциированная с опухолью (онкогенный антиген 519)

Синтаза жирных кислот является многофункциональным ферментным комплексом, который синтезирует пальмитиновую кислоту из ацетил-КоА и малонил-КоА. В норме максимальная активность синтазы жирных кислот наблюдается в печени, после чего продукт реакции, пальмитиновая кислота, транспортируется в метаболически активные ткани или в жировую клетчатку [21]. В нормальных тканях наблюдается малая активность синтазы жирных кислот, так как они, по-видимому, потребляют жирные кислоты для синтеза липидных структурных компонентов из плазмы [22]. Современные исследования показывают, что раковые клетки с агрессивным фенотипом обязательно экспрессируют высокие уровни синтазы жирных кислот, в результате чего приобретают способность синтеза жирных кислот вне зависимости от блокирующих регуляторных сигналов [23]. Активация гена синтазы жирных кислот является компонентом развития рака [24], наиболее развитая в опухолях с агрессивным фенотипом и коррелирует с плохим прогнозом [25]. Ингибирование активности синтазы жирных кислот или экспрессии гена

синтазы жирных кислот приводит к апоптозу злокачественных клеток и увеличивает выживаемость животных с перевитыми опухолями [26]. Предполагается, что ассоциированная с опухолью синтаза жирных кислот (онкогенный антиген 519) играет важную роль в поддержании злокачественного фенотипа, увеличивая выживаемость и пролиферацию клеток.

В норме синтаза жирных кислот экспрессирована в гормон-чувствительных клетках [27]. В процессе менструального цикла экспрессия синтазы жирных кислот тесно связана с экспрессией пролиферационного антигена Ki-67, эстрогенового рецептора и прогестеронового рецептора, предполагая связь между синтазой жирных кислот и сигнальными путями эстрадиола-эстрогеновых рецепторов. Поэтому экспрессия синтазы жирных кислот увеличивается в клетках желез эндометрия и клетках стромы от пролиферативной до ранней секреторной фазы, а после прекращения пролиферации клеток в поздней секреторной фазе, экспрессия синтазы жирных кислот в эндометрии значительно снижается [28]. В нормальной молочной железе стимуляция синтазы жирных кислот наблюдается при лактации и является результатом действия кортизола, пролактина и инсулина на фоне снижения выработки прогестерона. Прогестины снижают активность синтазы жирных кислот [29]. Гиперэкспрессия синтазы жирных кислот наблюдается у множества опухолей, имеющих патогенетическую связь со стероидными гормонами, в том числе при раке молочной железы и раке эндометрия [30].

Механизм гиперэкспрессии синтазы жирных кислот при раке молочной железы в настоящее время мало изучен, однако установлено, что эстрадиол и прогестины имеют определенную роль в регуляции гормон-зависимых опухолей, что ассоциировано с большей злокачественностью [31].

Стероидные гормоны могут стимулировать экспрессию липогенных генов в гормон-зависимых клетках рака простаты, молочной железы и эндометрия. В клетках рака молочной железы MCF-7 экспрессия синтазы жирных кислот подвергается регуляции прогестинами и эстрадиолом. Этот эффект, вероятно, опосредуется белком, связывающим элемент стеролового рецептора (SREBP) [32]. Стероидные гормоны повышают протеолитическую активацию ключевого липогенного фактора транскрипции SREPB-1c и усиливают экспрессию синтазы жирных кислот, стимулируя транскрипционную активность промотора гена синтазы жирных кислот. Использование различных ингибиторов регуляторных путей позволило установить, что в реализации действия стероидных гормонов на экспрессию синтазы жирных кислот участвуют андрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы и эстрогеновые рецепторы, которые включают сложные разветвленные регуляторные пути. Гиперэкспрессия липогенных ферментов коррелирует с экспрессией SREBP и с экспрессией рецепторов стероидных гормонов [33]. Также другие онкогенные факторы роста активируют путь SREBP, что ведет к увеличению экспрессии гена синтазы жирных кислот [34].

Изменение показателей биомембран

Потребление жирных кислот влияет на структуру и функцию биомембран, однако степень и специфичность этих изменений зависит от гистогенеза тканей и особенностей метаболизма. Содержание насыщенных жирных кислот в биомембранах изменяет их способность к гидролизу фосфолипазой A_2 . Чувствительность к гидролизу повышается прямо пропорционально увеличению содержания в мембранах лизолецитина, пальмитиновой кислоты, ди- и

три-пальмитоилглицерола и при увеличении кривизны мембран [35].

Среди характеристик липидного бислоя, которые изменяются при изменении ацильного состава фосфолипидов наибольший интерес представляют те, которые могут изменять функциональную активность мембран-связанных белков.

Выделено три предполагаемых механизма влияния состава биомембран на функцию мембран-связанных белков, это:

1. криватурные напряжения [36];
2. толщина мембраны [37];
3. укладка ацильных цепей [38].

Ацилирование белков

Многие белки проходят различного рода модификации, как в процессе трансляции, так и посттрансляционно [39]. Эти модификации влияют на структуру и функции белков и ферментов. В настоящее время изучению подвергаются процессы ацилирования белков остатками миристиновой и пальмитиновой кислот и изопреновыми производными. Ацилирование белка является важным условием его функциональной активности. Ацилирование миристиновой кислотой происходит по N-концу специфических белков. При этом остаток 14 углеродный миристиновой кислоты связывается с NH_2 группой конечного глицина. Данный процесс у эукариот катализирует фермент N-миристоилтрансфераза (NMT). N-Мериристоилтрансфераза модифицирует полипептидный субстрат после удаления инициаторного метионинового остатка ферментом метиониламинопептидазой [40]. Считают, что ацилирование остатком миристиновой кислоты происходит котрансляционно, а ацилирование остатком пальмитиновой кислоты – посттрансляционно [41]. В настоящее время установлено, что ацилирование белков остатком миристиновой кислоты может также проходить

посттрансляционно [42]. Большое количество ацилированных белков являются рецепторами факторов роста либо участвуют в сигнальных каскадах и онкогенезе и находятся в непосредственной близости к биомембранам. Ацилирование помогает фиксировать белки к мембранам, однако не исключено взаимодействие ацильного остатка с гидрофобными участками цепи белка и формирование третичной структуры. Примером белков, ацилированных остатком миристиновой кислоты являются каталитические субъединицы cAMP-зависимых тирозинкиназ (p60^{src} , p60^{yes} , p56^{lck} , $\text{p59}^{\text{fyn/syn}}$, c-Abl), β -субъединица кальциневрина, α -субъединица некоторых гуанин-нуклеотид-связывающих белков и факторов рибозилирования ADP [43]. Наиболее показательным примером важности процесса ацилирования миристиновой кислотой данной группы белков может служить тирозинкиназа p60^{src} . Неацилированные молекулы тирозинкиназы p60^{src} не способны к связыванию с мембранами и не могут выполнять биологическую функцию. Аналогично не ацилированные остатком миристиновой кислоты формы эндотелиальной NO-синтазы не имеют тропности к биомембранам аппарата Гольджи, что приводит к значимому снижению стимулированного образования NO [44]. Семейство Src тирозинкиназ (c-Src, Yes) является примером онкогенных молекул, которым требуется ацилирование по N-концу. Мутация N-концевого остатка глицина приводит к невозможности ацилирования и ингибирует способность данных протеинкиназ трансформировать клетки без изменения их киназной активности [45]. При увеличении активности Src происходит активация миграции, пролиферации, адгезии и ангиогенеза трансформированных клеток [46]. Активация Src происходит при опухолях толстой кишки, яичников и раке молочной железы.

Ввиду значительного влияния, которое оказывают жирные кислоты на различные биохимические и молекулярно-биологические процессы, актуальным является изучение конкретных механизмов их действия, а также накопление экспериментального материала о влиянии качественного состава жиров организма и свободных жирных кислот плазмы на течение различных патологических процессов.

Целью нашего исследования было изучить качественный состав жирнокислотного спектра сыворотки крови больных раком молочной железы различных стадий.

Материал и методы

Материалом для исследования служила сыворотка крови здоровых женщин-доноров, женщин, больных доброкачественными заболеваниями молочных желез (фиброаденома) и больных раком молочной железы. Критерием включения в исследование являлось наличие морфологической верификации диагноза.

В процессе исследования были выделены следующие группы:

1. Здоровые женщины-доноры в возрасте 45–55 лет ($n=16$).

2. Больные доброкачественными заболеваниями молочной железы (фиброаденома) ($n=7$).

3. Больные раком молочной железы:

3.1. больные раком молочной железы 1 стадии ($T_1N_0M_0$ $n=18$).

3.2. больные раком молочной железы 2 стадии ($T_0N_1M_0$, $T_1N_1M_0$, $T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$ $n=22$).

3.3. больные раком молочной железы 3 стадии ($T_0N_2M_0$, $T_1N_2M_0$, $T_2N_2M_0$, $T_0N_1M_0$, $T_3N_1M_0$, $T_3N_2M_0$, $T_4N_0M_0$, $T_4N_1M_0$, $T_4N_2M_0$, $T_{\text{любая}}N_3M_0$ $n=18$).

3.4. больные раком молочной железы 4 стадии ($T_{\text{любая}}N_{\text{любая}}M_1$ $n=8$).

Венозную кровь получали при венепункции натошак и переносили в сухую пробирку. После ретракции сгустка проводили центрифугирование при 1500 об/мин в течение 15 мин. Полученную сыворотку, не имеющую признаков гемолиза, делили на аликвоты и замораживали в низкотемпературной холодильной установке при -16 – -18°C , где хранили до исследования.

Экстракцию липидов сыворотки крови проводили смесью хлороформа и метанола в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученный раствор фильтровали в чистую пробирку для удаления белковой фазы. Фильтрат выдерживали в течение суток при температуре $+4^\circ\text{C}$ для разделения метаноловой и хлороформной фаз, метаноловую фазу удаляли водоструйным насосом. Хлороформную фазу упаривали в токе азота и немедленно начинали метилирование 1,75N раствором H_2SO_4 в метаноле в течение суток при 60°C в герметично закупоренных капсулах. После окончания метилирования производили экстракцию жирных кислот из метилирующего раствора гексаном.

Жирнокислотный спектр сыворотки крови определяли при помощи газового хроматографа ЦВЕТ-500М с пламенно-ионизационным детектором и насадочной колонкой длиной 2,0 м, реоплекс 400. Температурный режим программировался в интервале от 180 до 200°C в следующем режиме: ($180^\circ\text{C} - 250$ с; $190^\circ\text{C} - 800$ с; $200^\circ\text{C} - 1700$ с). Расход газа-носителя (гелия) 40 л/мин. Регистрация результатов и математический обсчет хроматограмм производился на системе автоматического обсчета САА 06-03. Производился качественный анализ содержания индивидуальных жирных кислот в образцах по соотношению площадей пиков хроматограммы и расчет относительного содержания жирных кислот в пробах. Идентификация жирных кислот производилась по данным, полученным хроматогра-

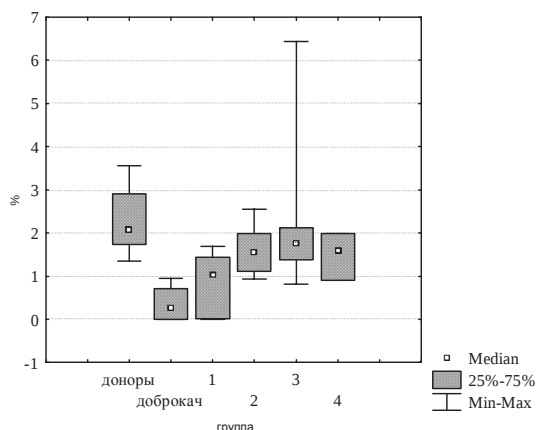


Рис. 1. Относительное содержание миристиновой кислоты в сыворотке крови женщин исследуемых групп.

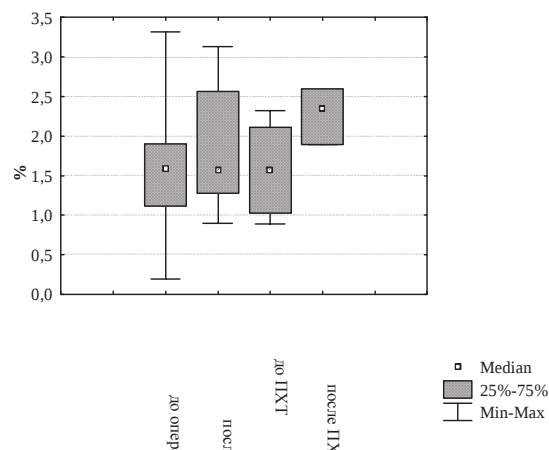


Рис. 2. Относительное содержание миристиновой кислоты в сыворотке крови больных раком молочной железы в процессе лечения.

фированием стандартов растворов метиловых эфиров жирных кислот фирмы Sigma.

Полученные данные обрабатывали статистически. Рассчитывали медиану (M), среднее квадратическое отклонение (σ), верхний и нижний квартили. При оценке достоверности изменений исходили из гипотезы о негауссовом распределении учетного признака в изучаемых группах. Для оценки значимости изменений между группами использовали критерий Манна-Уитни. Изменения считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Относительное содержание миристиновой кислоты в жирнокислотном спектре здоровых доноров составляла 2,32% ($\sigma = 0,74$). У больных доброкачественными предраковыми заболеваниями отмечалось значительное снижение относительного содержания миристиновой кислоты в сыворотке крови по отношению к соответствующему показателю доноров в 6,44 раза ($p = 0,004$). У больных раком молочной железы 1 стадии также отмечалось значитель-

ное снижение относительного содержания миристиновой кислоты по отношению к данному показателю у здоровых доноров в 2,80 раз ($p = 0,000052$). В сыворотке крови больных 2 стадией рака молочной железы отмечалось снижение относительного содержания миристиновой кислоты в 1,45 раз ($p = 0,0073$) по отношению к аналогичному показателю доноров. У больных 3 и 4 стадией рака молочной железы отмечено содержание миристиновой кислоты, близкое к показателям больных 2 стадией рака молочной железы (рис. 1), однако изменения по отношению к донорам были недостоверными.

Обнаруженные изменения относительного содержания миристиновой кислоты в сыворотке крови больных раком молочной железы могут свидетельствовать о возможном участии миристиновой кислоты в ранних стадиях онкогенеза. На основании данных, представленных на рис. 1, можно говорить о наиболее значимом изменении метаболизма миристиновой кислоты в группах больных с доброкачественными предраковыми заболеваниями и раком молочной железы 1 стадии. Содержание ми-

Таблица 1

Относительное содержание пальмитиновой кислоты в сыворотке крови доноров, женщин больных доброкачественными заболеваниями и раком молочной железы

доноры	доброкач.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
45,21% (y=9,79)	43,79% (y=3,46)	44,43% (y=6,58)	44,23% (y=7,68)	42,33% (y=12,58)	41,14% (y=1,53)
	p=1,0	p=0,96	p=1,0	p=0,82	p=0,82
100,00%	96,86%	98,27%	97,83%	93,63%	91,00%

* – $p < 0,05$ Mann-Whitney U Test

Таблица 2

Относительное содержание стеариновой кислоты в сыворотке крови доноров, женщин больных доброкачественными заболеваниями и раком молочной железы

доноры	доброкач.	1 ст.	2 ст.	3 ст.	4 ст.
3,72 (y=2,09)	3,39 (y=0,26)	3,22 (y=1,27)	2,86 (y=1,85)	3,41 (y=1,73)	4,44 (y=0,21)
	p=0,79	p=0,59	p=0,24	p=0,72	p=0,48
100,00%	91,12%	86,56%	76,88%	91,67%	119,35%

* – $p < 0,05$ Mann-Whitney U Test

ристиновой кислоты несколько повышается на 2 стадии ($T_0N_1M_0$, $T_1N_1M_0$, $T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$) и далее на 3 и 4 стадии остается стабильным, не достигая, однако, уровня здоровых доноров. Сниженное содержание миристиновой кислоты в сыворотке крови больных раком молочной железы может быть результатом повышенной активности N-миристоилтрансферазы и активного процесса ацилирования белков, в том числе белков семейства Src, участвующих в патогенезе развития рака. Важно отметить, что данные изменения наиболее выражены на ранних этапах патогенеза рака молочной железы.

В процессе лечения достоверных изменений содержания в сыворотке крови миристиновой кислоты не обнаружено. Как хирургическое лечение, так и последовавшая за хирургическим лечением полихимиотерапия не вызывали изменения содержания миристиновой кислоты в сыворотке крови. Имелась небольшая тенденция к по-

вышению содержания миристиновой кислоты после химиотерапии ($p=0,07$). Влияние химиотерапии, вероятно является результатом цитотоксического и цитостатического эффекта, в результате чего снижается потребление миристиновой кислоты из сыворотки крови опухолевыми клетками.

В относительном содержании пальмитиновой кислоты значимых различий между изучаемыми группами отмечено не было (табл. 1). Некоторое снижение относительного содержания пальмитиновой кислоты у больных раком молочной железы, наблюдаемое с увеличением стадии заболевания было статистически недостоверным. Данная тенденция, однако, может быть компонентом патогенетических процессов феномена иммортализации злокачественных клеток. Описанные выше механизмы действия пальмитиновой кислоты на фосфатидилинозитол-3-киназу, Akt/PKB, вероятно являются частью более сложного регуляторного каскада.

Относительное содержание стеариновой кислоты имело достаточно большую вариабельность внутри групп (табл. 2). Различия между группами не превышали 25%, однако статистически значимых изменений и тенденций выявить не удалось.

Возможной причиной большой вариабельности стеариновой кислоты могут быть особенности ее синтеза, который не связан с синтазой жирных кислот. Ферменты, участвующие в элонгации, могут использовать в качестве субстрата не только пальмитиновую, но и другие жирные кислоты. Этот субстратный полиморфизм, вероятно, определяет достаточно большую вариабельность содержания стеариновой кислоты.

Выводы

1. При предраковых опухолевых процессах в молочной железе отмечено уменьшение относительного содержания миристиновой кислоты в сыворотке крови в 6,44 раза, по сравнению с показателем здоровых доноров, что может быть связано с повышением активности N-миристоилтрансферазы и ацилированием белков.

2. При раке молочной железы отмечено снижение относительного содержания миристиновой кислоты, по сравнению с донорами, в 2,80 раза при 1 стадии, в 1,45 раза при 2 стадии, в 1,14 раза при 3 стадии и в 1,56 раза при 4 стадии.

3. В относительном содержании пальмитиновой и стеариновой кислот в исследуемых группах не было выявлено значимых изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Doll, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today / R. Doll, R. Peto // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1981. – Vol. 66. – P. 1191-1308.
2. Lipworth, L. Epidemiology of breast cancer / L. Lipworth // *J. Cancer Prev.* – 1995. – Vol. 4. – P. 7-30.
3. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies / G. R. Howe [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1990. – Vol. 82. – P. 561-569.
4. Fatty acid composition of the subcutaneous adipose tissue and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer / S. J. London [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85. – P. 785-793.
5. Effect of polyunsaturated (PUFA n-6) and saturated fatty acid-rich diets on macrophage metabolism and function / A. R. Guimaraes [et al.] // *Biochemistry International.* – 1991. – Vol. 23. – P. 533-543.
6. Cellular uptake and intracellular trafficking of long chain fatty acids / M. J. McArthur [et al.] // *Lipid Res.* – 1999. – Vol. 40. – P. 1371-1383.
7. Identification of human acetyl-CoA carboxylase isozymes in tissue and in breast cancer cells / L. Witters [et al.] // *International Journal of Biochemistry.* – 1994. – Vol. 26. – P. 589-594.
8. BRCA1 interacts with acetyl-CoA carboxylase through its tandem of BRCT domains / C. Magnard [et al.] // *Oncogene.* – 2002. – Vol. 21. – P. 6729-6739.
9. Palmitate-induced apoptosis of microvascular endothelial cells and pericytes / S. Yamagishi // *Mol. Med.* Vol. 8. – P. 179-184.
10. Listenberger, L. L. Palmitate-induced apoptosis occurs through a ceramide-independent pathway / L. L. Listenberger, D. S. Ory, J. E. Schaffer // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 14890-14895.
11. Hardy, S. Oleate Activates Phosphatidylinositol 3-Kinase and Promotes Proliferation and Reduces Apoptosis of MDA-MB-231 Breast Cancer Cells, Whereas Palmitate Has Opposite Effects / S. Hardy, Y. Langelier, M. Prentki // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60, N22. – P. 6353-6358.
12. Role for Protein Phosphatase 2A, but not atypical Protein Kinase C zeta, in The Inhibition of Protein Kinase B/Akt and Glycogen Synthesis by Palmitate / R. Cazzoll [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 2210-2218.
13. Fatty acid-induced apoptosis in neonatal cardiomyocytes: redox signaling / G. C. Sparagna [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2001. – Vol. 3. – P. 71-79.
14. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase I augments sphingolipid synthesis and palmitate-induced apoptosis / M. B. Paumen [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 3324-3329.
15. Fatty acid-induced beta cell apoptosis: a link between obesity and diabetes / M. Shimabukuro [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 1998. – Vol. 95. – P. 2498-2502.
16. Blázquez, C. De novo-synthesized ceramide signals apoptosis in astrocytes via extracellular signal-regulated kinase / C. Blázquez, I. Galve-Roperh, M. Guzmán // *The FASEB Journal.* – 2000. – Vol. 14. – P. 2315-2322.
17. A metabolic role for mitochondria in palmitate-induced cardiac myocyte apoptosis / G. C. Sparagna [et al.]

- al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – Vol. 279, N 5. – P. H2124-H2132.
18. Thress, K. Mitochondria at the crossroad of apoptotic cell. Death / K. Thress S. Kornbluth, J. J. Smith // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 1999. – Vol. 31. – P. 321-326.
 19. Apoptosis-inducing factor (AIF): A ubiquitous mitochondrial oxidoreductase involved in apoptosis / E. Daugas [et al.] // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 476. – P. 118-123.
 20. Cory, S. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch / S. Cory, J. M. Adams // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – Vol. 2. – P. 647-656.
 21. Fatty acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase / L. Weiss [et al.] // *Biol. Chem. Hoppe Seyler.* – 1986. – Vol. 367. – P. 905-912.
 22. Clarke, S. D. Regulation of fatty acid synthase gene expression: an approach for reducing fat accumulation / S. D. Clarke // *J. Anim. Sci.* – 1993. – Vol. 71. – P. 1957-1965.
 23. Overexpression and hyperactivity of breast cancer-associated fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) is insensitive to normal arachidonic fatty acid-induced suppression in lipogenic tissues but it is selectively inhibited by tumoricidal alpha-linolenic and gamma-linolenic fatty acids: a novel mechanism by which dietary fat can alter mammary tumorigenesis / J. A. Menendez [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1369-1383.
 24. 1997 Enzymes of the fatty acid synthesis pathway are highly expressed in in situ breast carcinoma / L. Z. Milgram [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 1997. – Vol. 3. – P. 2115-2120.
 25. Expression of fatty acid synthase (FAS) as a predictor of recurrence in stage I breast carcinoma patients / P. L. Alo [et al.] // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P. 474-482.
 26. Inhibition of fatty acid synthesis induces programmed cell death in human breast cancer cells / E. S. Pizer [et al.] // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 56. – P. 2745-2747.
 27. Fatty acid synthase is expressed mainly in adult hormone-sensitive cells or cells with high lipid metabolism and in proliferating fetal cells / T. Kusakabe [et al.] // *J. Histochem. Cytochem.* – 2000. – Vol. 48. – P. 613-622.
 28. Regulation of fatty acid synthetase ribonucleic acid in the human endometrium during the menstrual cycle / C. Escot [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990. – Vol. 70. – P. 1319-1324.
 29. Fatty acid synthetase and its mRNA are induced by progestins in breast cancer cells / D. Chalbos [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1987. – Vol. 262. – P. 9923-9926.
 30. 1998 Fatty acid synthase expression in endometrial carcinoma: correlation with cell proliferation and hormone receptors / E. S. Pizer [et al.] // *Cancer.* – 1998. – Vol. 83. – P. 528-537.
 31. Coordinate regulation of lipogenic gene expression by androgens: evidence for a cascade mechanism involving sterol regulatory element binding proteins / J. V. Swinnen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 12975-12980.
 32. Progesterone stimulates adipocyte determination and differentiation 1/sterol regulatory element-binding protein 1c gene expression: Potential mechanism for the lipogenic effect of progesterone in adipose tissue / D. Lacasa [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 11512-11516.
 33. Dysregulation of sterol response element-binding proteins and downstream effectors in prostate cancer during progression to androgen independence / S. L. Ettinger [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 2212-2221.
 34. Regulation of fatty acid synthase expression in breast cancer by sterol regulatory element binding protein-1c / Y. A. Yang [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 2003. – Vol. 282. – P. 132-137.
 35. Effects of temperature and glycerides on the enhancement of *Agkistrodon piscivorus piscivorus* phospholipase A2 activity by lysolecithin and palmitic acid / J. D. Bell [et al.] // *Biochemistry.* – 1995. – Vol. 34. – P. 11551-11560.
 36. Epand, R. M. Lipid polymorphism and lipid-protein interactions / R. M. Epand // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1376. – P. 353-368.
 37. Killian, J. A. Hydrophobic mismatch between proteins and lipids in membranes / J. A. Killian // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – P. 1376; P. 401-416.
 38. Litman, B. J. A role of phospholipid polyunsaturation in modulating membrane protein function / B. J. Litman, D. C. Mitchell // *Lipids.* – 1996. – Vol. 31. – P. S193-S197.
 39. Wold, F. In vivo chemical modification of proteins (post-translational modification) / F. Wold // *Annu. Rev. Biochem.* – 1981. – Vol. 50. – P. 783-814.
 40. Palmitoylation of p59fyn is reversible and sufficient for plasma membrane association / A. Wolven [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* – 1997. – Vol. 8. – P. 1159-1173.
 41. Schultz, A. M. Fatty acylation of proteins / A. M. Schultz, L. E. Henderson, S. Oroszlan // *Annu. Rev. Cell. Biol.* – 1988. – Vol. 4. – P. 611-647.
 42. King, M. J. N-Myristoyltransferase assay using phosphocellulose paper binding / M. J. King, R. K. Sharma // *Anal. Biochem.* – 1991. – Vol. 199. – P. 149-153.
 43. N-Myristoyltransferase / R. V. Rajala [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2000. – Vol. 204. – P. 135-155.
 44. Liu, J. The first 35 amino acids and fatty acylation sites determine the molecular targeting of endothelial nitric oxide synthase into the golgi region of cells: a green fluorescent protein study / J. Liu, T. E. Hughes,

W. C. Sessa // J. Cell Biol. – 1997. – Vol. 137. – P. 1525-1535.

45. Kamps, M. P. Rous sarcoma virus transforming protein lacking myristic acid phosphorylates known polypeptide substrates without inducing transformation

/ M. P. Kamps, J. E. Buss, B. M. Sefton // Cell. – 1986. – Vol. 45. – P. 105-112.

46. Summy, J. M. Src family kinases in tumor progression and metastasis / J. M. Summy, G. E. Gallick // Cancer Metastasis Rev. – 2003. – Vol. 22. – P. 337-358.

Поступила 01.04.2008 г.