

DOI 10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44

# СТАТУС ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ КЛЕТОК ЭКЗОЦЕРВИКСА ПРИ ДИС- И НЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

КАЮКОВА Е.В.<sup>1</sup>, БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е.<sup>1</sup>, ШОЛОХОВ Л.Ф.<sup>2</sup>, ТЕРЕШКОВ П.П.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия

## ORIGINAL RESEARCH

## FATTY ACID COMPOSITION OF PRECANCEROUS CERVICAL LESIONS AND CERVICAL CANCER TISSUES

ELENA V. KAYUKOVA<sup>1</sup>, TATIANA E. BELOKRINITSKAYA<sup>1</sup>, LEONID F. SHOLOKHOV<sup>2</sup>, PAVEL P. TERESHKOV<sup>1</sup><sup>1</sup>Chita State Medical Academy (39A, Gor'kogo Street, Chita, 672000), Russian Federation<sup>2</sup>Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003), Russian Federation

### Резюме

**Цель.** Выявить особенности состава высших жирных кислот тканевых липидов при предраковых и опухолевых поражениях шейки матки.

**Материалы и методы.** Материалы исследования – биоптаты шейки матки, верифицированные морфологически. Исследуемые группы: IA – очаг предопухолевого поражения экзоцервикса; IB – парадиспластические клетки; IIA – локус цервикального рака; IIB – паранеопластические клетки. Метод исследования – газожидкостная хроматография. Использовались методы непараметрической статистики с применением критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В процессе цервикального канцерогенеза в клетках экзоцервикса регистрировался избыток насыщенных, дефицит моно-

и полиеновых жирных кислот. В клетках всех исследуемых клинических групп наблюдался рост пула жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, максимальное значение которого было характерно для «предрака» и очага малигнизации. Для локуса злокачественной трансформации характерно появление в детектируемых количествах  $C_{19:0}$ .

**Заключение.** Выявленные особенности являются частным примером атипического метаболизма клеток малигнизированного цервикального эпителия и могут послужить основой для разработки новых методов ранней диагностики рака шейки матки, а также дальнейших исследований в области молекулярного прогнозирования этого заболевания.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, жирные кислоты, атипический метаболизм, диагностика, канцерогенез.

### Abstract

**Aim.** To determine the fatty acid composition of lipids extracted from precancerous lesions and malignant tumors of the cervix.

**Materials and Methods.** We first isolated segments from precancerous cervical lesions and cervical cancer along with adjacent normal tissues. Extraction of lipids from homogenized tissues

was performed employing Folch method. Fatty acid composition was evaluated utilizing gas-liquid chromatography.

**Results.** Both precancerous and malignant cervical lesions demonstrated higher levels of saturated and odd-chain fatty acids while having lower levels of mono- and polyunsaturated fatty acids in comparison with adjacent normal tissues. We al-

so detected an increased amount of nonadecylic/nonadecanoic acid ( $C_{19:0}$ ) in cancerous tissues as compared to both precancerous lesions and healthy cervix.

**Conclusions.** Cervical cancer cells are characterized by an impaired lipid metabolism.

**Keywords:** cervical cancer, fatty acids, impaired metabolism, diagnostics, carcinogenesis.

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) является одной из самых распространенных злокачественных опухолей у женщин во всем мире [1]. Несмотря на визуальную локализацию, введенную скрининговую программу, доступную первичную профилактику этого заболевания, в России остается высоким показатель его поздней выявляемости (34,3% в 2017г.) [2]. Следует помнить, что РШМ – это длительный стадийный процесс. Можно предположить, что на каждом этапе злокачественной трансформации цервикального эпителия имеются свои биохимические особенности метаболизма клеток, что требует дальнейшего изучения.

## Цель исследования

Выявить особенности состава высших жирных кислот (ВЖК) тканевых липидов при предраковых и опухолевых поражениях шейки матки.

## Материалы и методы

В качестве образцов для исследования служили биоптаты шейки матки, полученные путем прицельной ножевой биопсии или в ходе проведения оперативного лечения. Средний возраст пациенток составил  $38 \pm 8,26$  лет. Все обследуемые были информированы о проводимой работе и дали свое письменное согласие на участие в ней. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии [3].

В соответствии с данными гистологического исследования были выделены 2 сопоставимые клинические группы. I – клиническая группа – больные с предраковыми заболеваниями шейки матки: цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени (20 женщин). II – пациентки с впервые выявленным плоскоклеточным раком шейки матки Ia - Ib стадии (28 пациенток). В каждой группе выделены 2 фрагмента исследования: А – локус злокачественной трансформации или предопухоловое поражение шейки матки; Б – интактная ткань без признаков злокачественного роста и предраковых изменений.

Образцы группы сравнения были взяты у 18 практически здоровых женщин в возрасте от 28 до 48 лет ( $34,5 \pm 6,5$  лет),

Для получения клеточной суспензии биоптат измельчали и гомогенизировали в гомогенизаторе Gentle MACS Dissociator (Германия) с пробирками С типа и с использованием набора реагентов Tumor Dissociation Kit (Германия). Затем суспензию клеток фильтровали через капроновый фильтр размером ячеек 30 мкм. Полученные клетки отмывали в среде RPMI-1640 с добавлением 10 % телячьей сыворотки и стандартного набора антибиотиков.

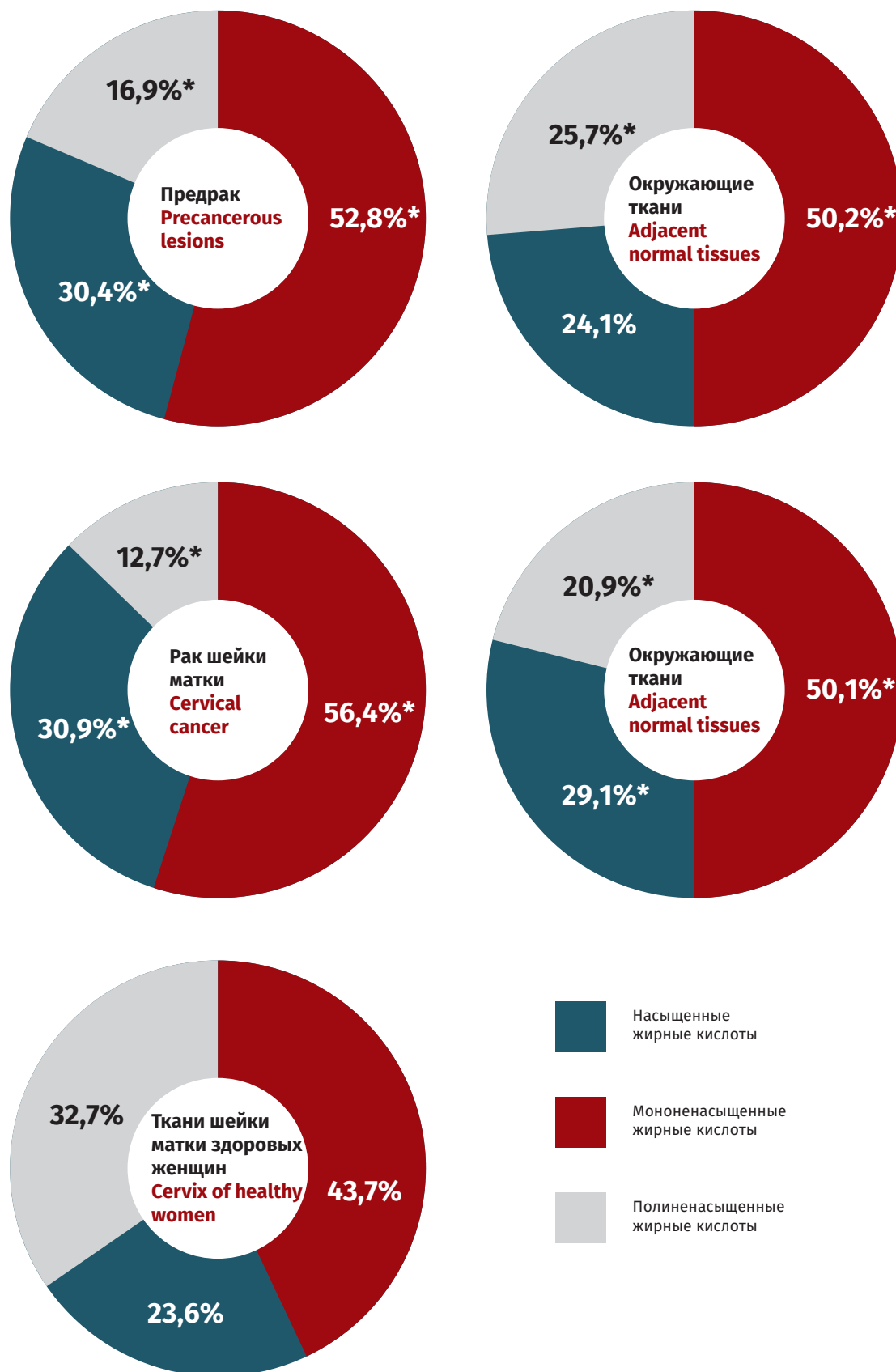
Для изучения спектра ВЖК липиды экстрагировали методом J. Folch (1957) [4]. Спектр ВЖК анализировали на хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с использованием плазменно-ионизационного детектора и капиллярной колонки FFAP (США).

Оцениваемый спектр высших жирных кислот:  $C_{14:0}$  – миристиновая,  $C_{14:1}$  – миристоолеиновая,  $C_{15:0}$  – пентадекановая,  $C_{15:1}$  – пентадекаеновая,  $C_{16:0}$  – пальмитиновая,  $C_{16:1}$  – пальмитолеиновая,  $C_{17:0}$  – маргариновая,  $C_{17:1}$  – гептадекаеновая,  $C_{18:0}$  – стеариновая,  $C_{18:1}$  – олеиновая,  $C_{18:2\omega6}$  – линолевая,  $C_{18:3\omega6}$  –  $\gamma$ -линоленовая,  $C_{18:3\omega3}$  –  $\alpha$ -линоленовая,  $C_{19:0}$  –  $\alpha$ -метилстеариновая,  $C_{20:0}$  – арахидиновая,  $C_{20:3\omega6}$  – дигомо- $\gamma$ -линоленовая кислота,  $C_{20:4\omega6}$  – арахидоновая,  $C_{20:5\omega3}$  – эйкозапентаеновая,  $C_{22:5\omega3}$  – докозапентаеновая кислоты.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «BIOSTAT». Результаты представлены как медиана с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Использовались методы непараметрической статистики с применением критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анализируя качественный состав высших жирных кислот в исследуемых объектах, установлено, что по сравнению с контрольным образцом в клетках экзоцервикса всех патологических групп наблюдался дисбаланс ВЖК в сторону преобладания насыщенных аналогов ( $p \leq 0,05$ ) (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Структура основных классов жирных кислот (%) общих липидов клеток экзоцервикса при дис- и неопластической трансформации

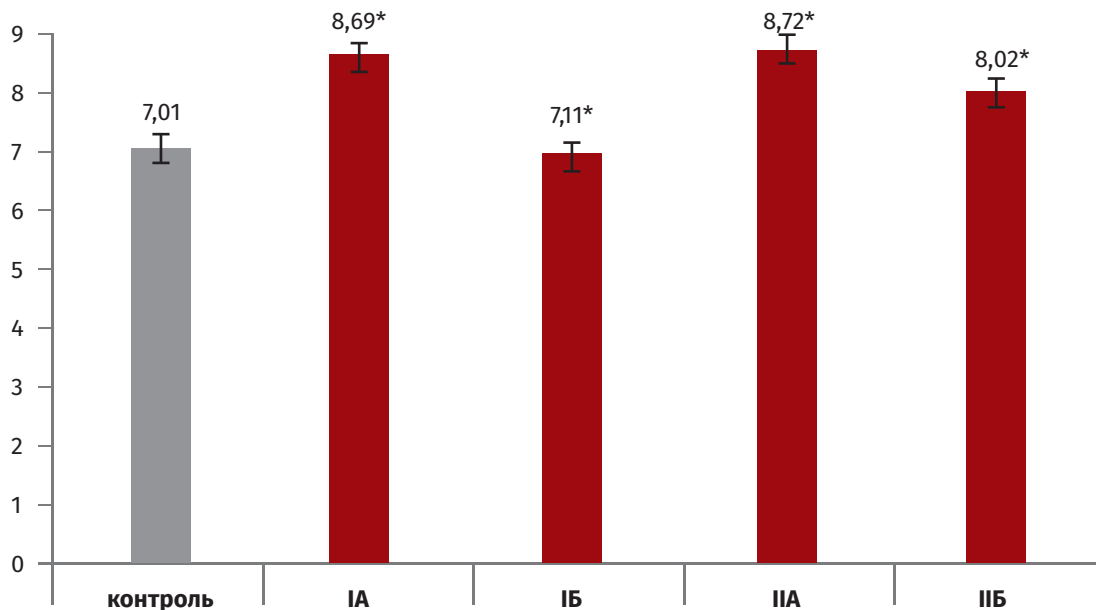
**Figure 1.** Fatty acid composition in cervical cells at ascending stages of cancer development

\*достоверные отличия по сравнению с контролем

\*significant differences compared to the cervix of healthy women

**Рисунок 2.** Суммарное содержание ВЖК с нечетным числом атомов углерода (%) в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации

**Figure 2.** Total content of odd-chain fatty acids in cervical cells at ascending stages of cancer development



\*достоверные отличия по сравнению с контролем

\*significant differences compared to the cervix of healthy women

При этом наибольший избыток предельных жирных кислот зарегистрирован в локусе малигнизации и «предрака», что превалировало над уровнем контроля в 1,3 и 1,2 раза соответственно ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, по направлению от очагов поражения (опухолового и диспластического) этот показатель уменьшался, но не достигал контрольной величины ( $p < 0,001$ ).

Вклад моноеновых жирных кислот (МНЖК) зависел от локализации клеток. В очаге «предрака» доля МНЖК превышала контрольное значение на 28,6% ( $p < 0,001$ ) и уменьшалась до уровня контроля в парадиспластических клетках ( $p < 0,001$ ). В категории цервикального рака вклад МНЖК был максимален и превышен в 1,3 раза от величины контроля ( $p < 0,001$ ). По мере удаления клеток от локуса малигнизации эта величина незначительно снизилась ( $p < 0,001$ ).

Дефицит ПНЖК регистрировался в клетках всех биоптатов цервикального эпителия и был максимально ярко выражен в очаге рака, что меньше контрольного показателя на 61% ( $p < 0,001$ ). По направлению к интактным клеткам их дефицит снижался, однако, не восстанавливался до уровня контроля, оставаясь в отрицательном балансе на 36% ( $p < 0,001$ ). В очаге «предрака» пул ПНЖК также был снижен на 48% ( $p < 0,001$ ). По мере удаления от локуса предопухоловых изменений уровень последних

увеличился в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ).

В ходе анализа качественного состава высших жирных кислот выявлено, что в клетках всех исследуемых клинических групп регистрируется повышение количества высших жирных кислот (ВЖК) с нечетным числом атомов углерода (**рисунок 2**).

При этом максимального значения этот показатель достиг в локусе «предрака» и в очаге малигнизации, что на 24% для каждого из них больше, чем показатель контроля ( $p < 0,001$ ).

*Сдвиги в пуле насыщенных жирных кислот*

Детальные изменения в структуре насыщенных жирных кислот в клетках шейки матки при злокачественной и диспластической трансформациях представлены в **таблице 1**.

В локусе тяжелой дисплазии вклад пальмитиновой кислоты ( $C_{16:0}$ ) возрос в 1,3 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) и по направлению к здоровым клеткам снизился до контрольного показателя ( $p < 0,001$ ). Противоположная направленность была характерна для стеариновой кислоты ( $C_{18:0}$ ), количество которой было максимально в парадиспластических клетках (на 89,47% больше величины контроля  $p < 0,001$ ) и достоверно не отличалось от показателей здоровых биоптатов в группе «предрак» ( $p = 0,992$ ).

Для зоны цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени и клеток парадиспластической локализации характерно увели-

чение пула миристиновой ( $C_{14:0}$ ) и гептадекановой ( $C_{17:0}$ ) кислот по сравнению с контролем на 30,7% и 77,8% ( $p < 0,001$ ) для очага поражения, на 63,4% и 23,9% ( $p < 0,001$ ) для условно здоровых клеток ( $p = 0,003$ ). Противоположную направленность имели величины пентадекановой ( $C_{15:0}$ ) и арахидиновой ( $C_{20:0}$ ) кислот, вклад которых уменьшился на 2,95% и 58,9% ( $p < 0,001$ ) в локусе «предрака» и на 19,2% и 30,2% в парадиспластических клетках ( $p < 0,001$ ).

В очаге малигнизации высокий уровень предельных ЖК был обусловлен миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислотами, пул которых превысил контрольные показатели на 64,2%, 21,9% и 53,4% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Для клеток паранеопластической локализации эта тенденция сохранялась для  $C_{16:0}$  и  $C_{18:0}$ , однако была выражена не так ярко: увеличение их вклада на 8,38% и 39,7% ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в клетках этой локализации зафиксирован высокий пул  $C_{17:0}$ , который превосходил уровень контроля в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ).

Следует подчеркнуть, что в клетках из группы «рак» выявлена, предположительно,  $\alpha$ -метилстеариновая кислота с 19 атомами углерода, которая не была зарегистрирована в группе «предрак» и в контрольных образцах.

В остальном, в злокачественных клетках эзоцервикса доля других насыщенных ЖК падала относительно контрольных величин. Так, в локусе злокачественной трансформации уменьшился вклад пентадекановой и арахидиновой кислот на 22,1% и 38% соответственно ( $p < 0,001$ ). В паранеопластических клетках дефицит данных кислот усиливался на 11,2% и 15,9% соответственно ( $p < 0,001$ ).

При сравнении соответствующих показателей локусов цервикального рака и «предрака» достоверные различия выявлены по возрастающему уровню  $C_{14:0}$  (в очаге малигнизации на 34,7% больше ( $p < 0,001$ )) и  $C_{19:0}$  (верифицировалась только в группе «рак») и снижению величин  $C_{15:0}$ ,  $C_{16:0}$  и  $C_{17:0}$  (в зоне цервикального рака на 18,8%, 9,2% и 51% меньше ( $p < 0,001$ )).

При изучении различий по пулу насыщенных жирных кислот между ИБ и ПБ подгруппами, привлекает внимание факт увеличения вклада аналогов с четным числом атомов углерода в парадиспластических клетках ( $C_{14:0}$ ,  $C_{18:0}$ ,  $C_{20:0}$ ). В паранеопластических биоптатах их доля, наоборот, снижалась на фоне увеличения количества  $C_{17:0}$ , а также появления  $C_{19:0}$ .

*Изменение в составе мононенасыщенных*

*жирных кислот (таблица 1).*

В очаге предрака высокое содержание МНЖК обусловлено доминирующим пулом олеиновой кислоты, уровень которой был повышен на 32,8% ( $p < 0,001$ ) и по направлению к периферии снижался. В клетках этой локализации наблюдалось увеличение концентраций пентадекановой ( $C_{15:1}$ ) и пальмитолеиновой ( $C_{16:1}$ ) кислот в 3 и 1,5 раза по сравнению с контролем соответственно ( $p < 0,001$ ). По мере удаления клеток от очага диспластической трансформации уровень последних значительно снижался, при этом величина  $C_{16:1}$  в парадиспластических клетках соответствовала контрольному показателю ( $p = 0,457$ ).

Динамика миристоолеиновой ( $C_{14:1}$ ) и гептадекановой ( $C_{17:1}$ ) кислот в группе «предрак» носила противоположный характер: снижение их количества в локусе поражения и увеличение (до показателя контроля для  $C_{14:1}$ ) – в парадиспластических клетках.

В локусе рака шейки матки зарегистрированы высокие уровни пальмитолеиновой ( $C_{16:1}$ ) и олеиновой кислот ( $C_{18:1}$ ), превышающие контрольные значения на 44,3% и 50,6% соответственно ( $p < 0,001$ ). Величина первой – по направлению к здоровым клеткам увеличилась в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ). Концентрация второй – напротив, снижалась на 22,5% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Противоположную направленность сдвигов имели величины  $C_{15:1}$  и  $C_{17:1}$ , значения которых в очаге малигнизации были снижены на 15,9% и 77,3% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Достоверных отличий по уровню миристоолеиновой ( $C_{14:1}$ ) кислоты в локусе цервикального рака по сравнению с контрольной величиной не выявлено ( $p = 0,492$ ). Однако в паранеопластических клетках концентрация этой кислоты была снижена на 19,4% ( $p < 0,001$ ).

При сравнении пулов МНЖК в очаге тяжелой дисплазии и в локусе цервикального рака, выявлено статистически значимое повышение пула  $C_{14:1}$ ,  $C_{18:1}$  на 10% и 18% соответственно ( $p < 0,001$ ) и снижение уровня  $C_{15:1}$  и  $C_{17:1}$  в 3,64 и на 29,1% соответственно ( $p < 0,001$ ) в зоне малигнизации.

Необходимо подчеркнуть, что между подгруппами ИБ и ПБ выявлены различия по уровню всех моноеновых аналогов. Так, в паранеопластических клетках был повышен вклад  $C_{16:1}$  и  $C_{18:1}$  на 66% и 31,2% соответственно, а пул  $C_{14:1}$ ,  $C_{15:1}$ ,  $C_{17:1}$  был снижен на 20%, 75,6% и 37,6% соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.**  
Содержание высших жирных кислот (%) в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации (Me (25-й; 75-й перцентили))

**Table 1.**  
Fatty acid composition in precancerous cervical lesions and cervical cancer

| Группа<br><i>Group</i>    | Ткани шейки матки здоровых женщин<br><i>Cervix of healthy women</i><br>(n = 25)<br>Me (25 <sup>th</sup> ; 75 <sup>th</sup> ) | Предраковые образования шейки матки<br><i>Precancerous cervical lesions</i>                              |   | Рак шейки матки<br><i>Cervical cancer</i>  |   | Величина критерия p<br><i>p value</i> |
|---------------------------|--|--|---|--|---|---------------------------------------|
|                           |  | Предрак<br><i>Precancerous cervical lesions</i><br>(n = 32)<br>Me (25 <sup>th</sup> ; 75 <sup>th</sup> ) | Окружающие ткани<br><i>Adjacent normal tissues</i><br>(n = 32)<br>Me (25 <sup>th</sup> ; 75 <sup>th</sup> ) | Рак шейки матки<br><i>Cervical cancer</i><br>(n = 45)<br>Me (25 <sup>th</sup> ; 75 <sup>th</sup> ) | Окружающие ткани<br><i>Adjacent normal tissues</i><br>(n = 45)<br>Me (25 <sup>th</sup> ; 75 <sup>th</sup> ) |                                       |
| <b>C<sub>14:0</sub></b>   | 2,75<br>(2,24; 3,09)   | 3,36*<br>(3,03; 3,69)  | 4,19*<br>(3,50; 3,87)   | 4,22*<br>(4,02; 4,78)  | 2,50<br>(2,30; 3,45)  | p1 < 0,002<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>15:0</sub></b>   | 2,03<br>(1,94; 2,13)   | 1,97*<br>(1,92; 2,02)  | 1,64*<br>(1,61; 1,66)   | 1,55*<br>(1,54; 1,60)  | 1,29*<br>(1,20; 1,51)   | p1 < 0,001<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>16:0</sub></b>   | 24,5<br>(22,5; 26,4)   | 32,6*<br>(31,0; 34,2)  | 23,3<br>(21,1; 25,5)  | 29,9*<br>(28,5; 31,7)  | 26,5*<br>(25,5; 29,9)   | p1 < 0,001<br>p2 = 0,011              |
| <b>C<sub>17:0</sub></b>   | 1,67<br>(1,59; 2,03)   | 2,97*<br>(2,47; 3,47)  | 2,07*<br>(1,70; 2,43)   | 2,01<br>(1,47; 2,38)   | 4,10*<br>(3,95; 4,35)   | p1 < 0,001<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>18:0</sub></b>   | 9,02<br>(8,77; 12,0)   | 10,7<br>(7,24; 14,24)  | 17,2<br>(15,5; 18,7)  | 13,8*<br>(11,9; 14,3)  | 12,6*<br>(9,14; 13,3)   | p1 < 0,001<br>p2 = 0,494              |
| <b>C<sub>19:0</sub></b>   | -  | -  | -   | 3,91*<br>(3,53; 4,33)  | 0,98*<br>(0,79; 1,12)   | p2 < 0,001                            |
| <b>C<sub>20:0</sub></b>   | 2,75<br>(2,14; 2,96)   | 1,13*<br>(1,07; 1,20)  | 1,92*<br>(1,67; 2,18)   | 1,63*<br>(1,47; 1,68)  | 1,18*<br>(0,83; 1,64)   | p1 < 0,001<br>p2 = 0,005              |
| <b>C<sub>14:1</sub></b>   | 1,39<br>(1,37; 1,41)   | 1,17*<br>(1,16; 1,18)  | 1,40<br>(1,27; 1,53)  | 1,31<br>(1,22; 2,19)   | 1,12*<br>(1,08; 1,19)   | p1 < 0,001<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>15:1</sub></b>   | 0,80<br>(0,78; 0,89)   | 2,45*<br>(1,95; 2,95)  | 1,80*<br>(1,62; 1,98)   | 0,67*<br>(0,66; 0,68)  | 0,44*<br>(0,39; 0,54)   | p1 = 0,002<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>16:1</sub></b>   | 2,74<br>(2,29; 3,05)   | 4,13*<br>(3,32; 4,94)  | 3,28*<br>(2,29; 4,26)   | 3,95*<br>(3,56; 4,94)  | 5,44*<br>(4,29; 6,01)   | p1 = 0,002<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>17:1</sub></b>   | 2,51<br>(2,42; 2,60)   | 1,30*<br>(1,09; 1,51)  | 1,94*<br>(1,87; 2,01)   | 0,57*<br>(0,52; 0,86)  | 1,21*<br>(0,81; 1,39)   | p1 < 0,001<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>18:1</sub></b>   | 16,1<br>(13,7; 18,2)   | 21,3*<br>(19,8; 22,8)  | 15,7<br>(11,9; 19,5)  | 24,2*<br>(22,9; 25,3)  | 20,6*<br>(19,6; 22,6)   | p1 < 0,001<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>18:2ω6</sub></b> | 12,2<br>(10,3; 14,9)   | 9,03*<br>(8,58; 9,48)  | 8,82*<br>(8,64; 9,00)   | 4,65*<br>(3,95; 5,02)  | 6,72*<br>(6,14; 7,08)   | p1 = 0,992<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>18:3ω6</sub></b> | 4,32<br>(3,74; 5,06)   | 1,27*<br>(1,09; 1,45)  | 3,49*<br>(2,75; 4,23)   | 1,95*<br>(1,54; 1,99)  | 4,36<br>(3,78; 4,49)  | p1 < 0,001<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>18:3ω3</sub></b> | 2,35<br>(2,09; 2,70)   | 0,46*<br>(0,23; 0,69)  | 1,90*<br>(1,64; 2,16)   | 0,65*<br>(0,16; 0,82)  | 1,69*<br>(1,26; 1,83)   | p1 < 0,001<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>20:3ω6</sub></b> | 2,96<br>(2,47; 3,89)   | 1,35*<br>(1,14; 1,56)  | 2,61*<br>(1,57; 3,66)   | 1,32*<br>(1,85; 1,68)  | 0,80*<br>(0,65; 1,07)   | p1 < 0,001<br>p2 = 0,105              |
| <b>C<sub>20:4ω6</sub></b> | 4,42<br>(3,68; 5,23)   | 1,81*<br>(1,35; 2,27)  | 3,57*<br>(3,02; 4,12)   | 2,21*<br>(1,62; 2,35)  | 1,91*<br>(1,84; 2,75)   | p1 < 0,001<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>20:5ω3</sub></b> | 3,72<br>(3,08; 4,04)   | 2,32*<br>(2,04; 2,61)  | 3,32*<br>(2,85; 3,79)   | 2,08*<br>(1,76; 2,31)  | 3,71<br>(3,52; 3,83)  | p1 < 0,001<br>p2 < 0,001              |
| <b>C<sub>22:5ω3</sub></b> | 1,97<br>(1,67; 2,28)   | 0,60*<br>(0,39; 0,82)  | 2,02*<br>(1,74; 2,30)   | 0,29*<br>(0,22; 0,81)  | 1,42*<br>(1,32; 1,82)   | p1 < 0,001<br>p2 < 0,001              |

\*достоверные отличия по сравнению с контролем

p1 – уровень значимости различий между значениями IA и IB

p2 – уровень значимости различий между значениями IIA и IIB

\*significant differences compared to the cervix of healthy women

p1 reflects differences between precancerous cervical lesions and adjacent normal tissues

p2 reflects differences between cervical cancer and adjacent normal tissues

| Группа<br>Group                   | Ткани шейки матки<br>здоровых женщин<br>Cervix of healthy women<br>(n = 25) | Предраковые образования<br>шейки матки<br>Precancerous cervical lesions<br>(n = 32) |   | Рак шейки матки<br>Cervical cancer<br>(n = 45) |   |
|-----------------------------------|---|---|---|--|---|
|                                   |   | Предрак<br>Precancerous cervical lesions  | Окружающие ткани<br>Adjacent normal tissues | Рак шейки матки<br>Cervical cancer             | Окружающие ткани<br>Adjacent normal tissues |
| $C_{18:3\omega6}/C_{18:2\omega6}$ | 0,39<br>(0,40; 0,41)  | 0,49*<br>(0,41; 0,41)   | 0,47*<br>(0,41; 0,64)                       | 0,36<br>(0,21; 0,39)                           | 0,40*<br>(0,31; 0,39)                       |
| $C_{20:3\omega6}/C_{18:3\omega6}$ | 0,71<br>(0,53; 0,74)  | 0,52<br>(0,33; 0,67)  | 0,55<br>(0,33; 0,67)                        | 0,74*<br>(0,57; 2,62)                          | 0,89*<br>(0,80; 0,81)                       |
| $C_{20:4\omega6}/C_{20:3\omega6}$ | 1,43<br>(1,54; 1,42)  | 1,77<br>(2,09; 1,65)  | 1,56<br>(2,88; 1,20)                        | 1,45<br>(0,93; 1,61)                           | 1,15<br>(1,40; 0,94)                        |
| $C_{22:4\omega6}/C_{20:4\omega6}$ | 0,16<br>(0,14; 0,14)  | 0,16<br>(0,12; 0,18)  | 0,19<br>(0,09; 0,25)                        | 0,16<br>(0,22; 0,09)                           | 0,17<br>(0,12; 0,14)                        |
| $C_{22:5\omega6}/C_{22:4\omega6}$ | 0,50<br>(0,56; 0,49)  | 0,36*<br>(0,58; 0,29)   | 0,32<br>(0,80; 0,21)                        | 0,42<br>(0,25; 0,80)                           | 0,47*<br>(0,63; 0,66)                       |

\*достоверные отличия по сравнению с контролем

\*significant differences compared to the cervix of healthy women

**Таблица 2.** Соотношения ПНЖК ω6 серии, характеризующие активность некоторых энзимов, участвующих в их метаболизме в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации (Ме (25-й; 75-й перцентили))

**Table 2.** Ratios of omega-6 polyunsaturated fatty acids in precancerous cervical lesions and cervical cancer

**Изменение в спектре полиненасыщенных жирных кислот**

В группе «предрак» наблюдался тотальный дефицит полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – как представителей ω6-, так и ω3-серий в 1,8 и 2,4 раза соответственно (p<0,001). При этом по мере удаления клеток от очага поражения дефицит сокращался на 20,38% и 48,19% для ПНЖК ω6 и ω3 серий (p<0,001). Исключение составила линолевая кислота (C<sub>18:2ω6</sub>), величина которой в группе тяжелой дисплазии достоверно не изменилась в клетках разных локализаций (p=0,992) (таблица 1). Установленные закономерности в изменении жирнокислотного состава ПНЖК в клетках экзоцервикса при предраковом состоянии связано с активностью ряда ферментов, участвующих в их метаболизме.

Так, повышение уровня линолевой (C<sub>18:2ω6</sub>) кислоты на фоне снижения концентрации линоленовой кислоты (C<sub>18:3ω6</sub>) указывает на уменьшение активности Δ6-десатуразы, о чем свидетельствует снижение соотношения C<sub>18:3ω6</sub>/C<sub>18:2ω6</sub> на 60,6% в локусе «предрака» по сравнению с группой контроля (p<0,001) (таблица 2).

Также в клетках этой локализации зарегистрировано увеличение пула C<sub>20:3ω6</sub> над C<sub>18:3ω6</sub>, что отражает интенсификацию реакции элонгирования в 4 раза (p<0,001) – увеличение соотношения C<sub>20:3ω6</sub>/C<sub>18:3ω6</sub>.

В локусе цервикального рака был зарегистрирован максимальный недостаток ПНЖК

ω6- и ω3-серий в 2,6 раза для каждой из них (p<0,001). В условно здоровых клетках этой группы дефицит полиеновых кислот уменьшался, главным образом, за счет увеличения пула линолевой (C<sub>18:2ω6</sub>), ω3-линоленовой (C<sub>18:3ω3</sub>) и докозапентаеновой (C<sub>22:5ω3</sub>) кислот на 17%, 44% и 57% соответственно (p<0,001). Кроме того, до величины контроля возросли концентрации ω6-линоленовой (C<sub>18:3ω6</sub>) и тимнодоновой кислот (C<sub>20:5ω3</sub>) (p<0,001). Константными остались величины C<sub>20:3ω6</sub> и C<sub>20:4ω6</sub>, значения которых достоверно не отличались в подгруппах цервикального рака.

Принимая во внимание роль ферментов, участвующих в метаболизме ПНЖК, можно предположить, что активность Δ6-десатуразы повышена независимо от локализации клеток экзоцервикса и в локусе малигнизации, и в условно здоровой зоне (рост соотношения C<sub>18:3ω6</sub>/C<sub>18:2ω6</sub> на 112% и 85,7% соответственно (p<0,001)). Это привело к снижению пула C<sub>18:2ω6</sub> на фоне относительного накопления C<sub>18:3ω6</sub>.

Кроме этого, в условно здоровых клетках из группы «рак», вероятно, снижена активность элонгазы (соотношение C<sub>20:3ω6</sub>/C<sub>18:3ω6</sub> падает на 11,6% (p<0,001)) и повышена активность Δ4-десатуразы (соотношение C<sub>20:4ω6</sub>/C<sub>20:3ω6</sub> возрастает на 66,7% (p<0,001)) (таблица 2).

Данные модификации в количественном составе ПНЖК отражаются на соотношении ПНЖК ω6 к ω3 серии, увеличивающемся по на-

правлению к локусу цервикального рака за счет увеличения вклада кислот  $\omega 6$ -серии и уменьшения доли  $\omega 3$ -аналогов ( $p < 0,02$ ). (таблица 2).

В локусе «предрака» по сравнению с очагом малигнизации доля всех ПНЖК, за исключением  $C_{18:3\omega 6}$ ,  $C_{18:3\omega 3}$ ,  $C_{20:3\omega 6}$  и  $C_{20:4\omega 6}$  увеличилась ( $p < 0,001$ ).

Что касается различий между ПНЖК-составом в условно здоровых биоптатах обеих патологических групп, установлено, что в IB подгруппе увеличен вклад  $C_{18:2\omega 6}$ ,  $C_{18:3\omega 3}$ ,  $C_{20:3\omega 6}$ ,  $C_{20:4\omega 6}$  и  $C_{22:5\omega 3}$  на 31,3%, 12,4%, 226%, 86,9% и 42,3% соответственно ( $p < 0,001$ ), а концентрации  $C_{18:3\omega 6}$  и  $C_{20:5\omega 3}$  снижены на 20% и 10,5% соответственно ( $p < 0,02$ ).

## Обсуждение

Анализируя данные литературы и полученные результаты, можно сделать следующее заключение: особенности пула насыщенных жирных кислот в клетках шейки матки при злокачественной трансформации, вероятно, могут быть обусловлены гиперэкспрессией синтазы высших жирных кислот – одного из ключевых ферментов, участвующих в синтезе ВЖК [5]. Этот факт подтвержден при многих злокачественных опухолях (карциномы толстой кишки, желудка, яичников, молочной железы и др.), в том числе и при плоскоклеточном раке пищевода и раке легкого [6]. Высокий уровень предельных аналогов обеспечивает энергетические потребности, структурно-функциональные особенности мембраны высоко-пролиферативных и малигнизированных клеток. Большое количество насыщенных жирных кислот делает биологические мембраны менее жидкими, изменяется их поляризация. Как следствие, уменьшаются силы межклеточной адгезии, что способствует миграции и диссеминации опухоли [7]. Кроме того, избыток насыщенных аналогов в биомембране опухолевой клетки затрудняет действие химиопрепаратов и является фактором, способствующим формированию химиорезистентного клона клеток [8].

Избыток предельных жирных кислот в очаге малигнизации обусловлен пулом миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, а также появлением  $C_{19:0}$ . Первые две кислоты, вероятно, необходимы для посттрансляционных модификаций белков – реакций миристоилирования и пальмитоацилирования, что является одним из ключевых этапов, регулирующих экспрессию многих онкогенов, отвечающих за

пролиферацию, дифференцировку, апоптоз клеток [8].

$C_{19:0}$  кислота представляет собой насыщенную жирную кислоту с нечетным количеством атомов углерода, и вероятнее всего, является маркером опухолевого метаболизма. Данный факт впервые был установлен Б.С. Хышиктуевым в 1995 г. при исследовании жирнокислотного состава конденсата выдыхаемого воздуха и ткани легкого при злокачественном поражении. Ученый предложил гипотезу пропионатного пути синтеза ВЖК с нечетным числом атомов углерода [9].

Что касается МНЖК, то зарегистрированные особенности сдвига количественного состава МНЖК в клетках экзоцервикса при предраковой и опухолевой патологии можно объяснить повышенной активностью стеароил-КоА-деацетилазы 1 (SCD1), энзима, катализирующего образование пальмитоолеиновой и олеиновой кислот из предельных аналогов. Этот факт подтвержден при гиперпролиферативных процессах, таких как обострение псориаза, при опухолях других локализаций: раке щитовидной железы, гепатоцеллюлярном раке, неоплазиях легких, молочной железы и др. С одной стороны, это может быть компенсаторным ответом клеток на дефицит полиненасыщенных жирных кислот для поддержания проницаемости и определенной вязкости биологических мембран, а с другой – для повышения резистентности липидов биомембран к процессам перекисного окисления [10].

Дефицит ПНЖК в локусах тяжелой дисплазии, малигнизации, паранеопластических и парадиспластических биоптатах шейки матки, вероятно, обуславливает снижение количества субстратов для перекисного окисления липидов, что на фоне усиленной антиоксидантной активности обеспечивает их выживание и является необходимым условием канцерогенеза [11].

## Заключение

Резюмируя вышеприведенные результаты и сопоставляя их с данными литературы, можно констатировать следующее: во-первых, в клетках экзоцервикса всех клинических групп регистрируется избыток насыщенных жирных кислот, при этом в очаге поражения их процентное содержание максимально (за счет  $C_{14:0}$ ,  $C_{16:0}$  и  $C_{18:0}$ ) и уменьшается по направлению к периферическим участкам тканей; во-вторых, парал-



тельно с этим увеличивается вклад моноеновых жирных кислот, уровень которых максимален в локусе предрака и малигнизации на фоне дефицита ПНЖК (как за счет  $\omega 6$ , так и  $\omega 3$  аналогов, что наиболее ярко выражено в очаге злокачественной и диспластической трансформации), при этом по мере отдаления от зон поражения эта тенденция снижается; в-третьих, в клетках всех исследуемых клинических групп наблюдается рост пула жирных кислот с нечетным числом атомов углерода, максимальное значение которых характерно для «предра-

ка» и очага малигнизации; и, наконец, для очага злокачественной трансформации по сравнению с локусом «предрака» характерно появление в детектируемых количествах  $C_{19:0}$ .

Выявленные особенности являются частным примером атипического метаболизма клеток малигнизированного цервикального эпителия и могут послужить основой для разработки новых методов ранней диагностики рака шейки матки, а также дальнейших исследований в области молекулярного прогнозирования этого заболевания.

## Литература / References:

1. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5: CD009069. doi: 10.1002/14651858.CD009069.pub3.
2. Oncological care in Russia in 2016. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV [Ed]. Moscow: Gertsen Moscow Oncology Research Center Press, 2017. 236 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.).
3. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013; 310 (20): 2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
4. Folch J, Less M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem.* 1957; 226 (1): 497-509.
5. Park JK, Coffey NJ, Limoges A, Le A. The Heterogeneity of Lipid Metabolism in Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1063: 33-55. doi: 10.1007/978-3-319-77736-8\_3.
6. Guo S, Wang Y, Zhou D, Li Z. Significantly increased monounsaturated lipids relative to polyunsaturated lipids in six types of cancer microenvironment are observed by mass spectrometry imaging. *Sci Rep.* 2014; 4: 5959. doi: 10.1038/srep05959.
7. Yi M, Li J, Chen S, Cai J, Ban Y, Peng Q, et al. Emerging role of lipid metabolism alterations in cancer stem cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018; 37 (1): 118. doi: 10.1186/s13046-018-0784-5.
8. Zaidi N, Lupien L, Kuemmerle NB, Kinlaw WB, Swinnen JV, Smans K. Lipogenesis and lipolysis: the pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids. *Prog Lipid Res.* 2013; 52 (4): 585-589. doi: 10.1016/j.plipres.2013.08.005.
9. Khyshiktuev BS. Lipids of biological objects: role in pathogenesis and diagnosis of respiratory diseases. Doctoral Thesis. Irkutsk, 1995. 222 p. Russian (Хышиктюев Б.С. Липиды биологических объектов: их роль в патогенезе и диагностике заболеваний системы органов дыхания : дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 1995. 222 с.).
10. von Roemeling CA1, Marlow LA, Pinkerton AB, Crist A, Miller J, Tun HW, et al. Aberrant lipid metabolism in anaplastic thyroid carcinoma reveals stearyl CoA desaturase 1 as a novel therapeutic target. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (5): E697-709. doi: 10.1210/jc.2014-2764.
11. Yang GT, Wang J, Xu T, Sun XF, Luan ZY. Expression of PGDH correlates with cell growth in both esophageal squamous Cell carcinoma and adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015; 16 (3): 997-1000.

## Сведения об авторах

**Каюкова Елена Владимировна**, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия.  
**Вклад в статью:** анализ полученных данных, написание статьи.

**Белокрыницкая Татьяна Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия.  
**Вклад в статью:** обзор публикаций по теме статьи.

**Шолохов Леонид Федорович**, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы, ФГБНУ

## Authors

**Dr. Elena V. Kayukova**, MD, PhD, Head of the Department of Oncology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation.  
**Contribution:** analyzed the data; wrote the manuscript.

**Prof. Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation.  
**Contribution:** reviewed the literature; wrote the manuscript.

**Dr. Leonid F. Sholokhov**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Endocrine Physiology and Pathology, Research Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.  
**Contribution:** conceived and designed the study; analyzed the data.

«Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия.

**Вклад в статью:** анализ полученных данных.

**Терешков Павел Петрович**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия.

**Вклад в статью:** разработка дизайна исследования.

**Корреспонденцию адресовать:**

Каюкова Елена Владимировна  
672000, Чита, ул. Горького, 39а.  
E-mail: elena\_pochta22@mail.ru

**Для цитирования:**

Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П. Статус высших жирных кислот клеток экзоцервикса при дис- и неопластической трансформации. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44>

**Dr. Pavel P. Tereshkov**, MD, PhD, Head of the Laboratory for Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation.

**Contribution:** performed the experiments; conceived and designed the study.

**Corresponding author:**

Dr. Elena V. Kayukova,  
39a, Gor'kogo Street, Chita, 672000, Russian Federation  
E-mail: elena\_pochta22@mail.ru

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.

**For citation:**

Elena V. Kayukova, Tatiana E. Belokrinitskaya, Leonid F. Sholokhov, Pavel P. Tereshkov. Fatty acid composition of precancerous cervical lesions and cervical cancer tissues. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3 (3): 88-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44>

Статья поступила: 12.08.2018

Принята к печати: 30.08.2018