

Дислипидемия при онкопатологии: фактор риска или следствие канцерогенеза?

Обзор посвящен обобщению существующих данных об ассоциации дислипидемии (ДЛП) с онкопатологией с позиции рассмотрения ДЛП в качестве фактора риска или следствия канцерогенеза. Цель обзора — акцентировать внимание практикующих врачей на ассоциацию ДЛП с риском развития различных типов рака и обсудить возможную роль липидов и липопротеидов крови человека в стимуляции канцерогенеза. Рассматривается ассоциация гипохолестеринемии, гипоальфахолестеринемии и гипертриглицеридемии с общим высоким риском развития рака любой локализации.

Показано значение потребления липидов и липопротеидов крови опухолевой тканью в изменении липидного профиля пациента. Подчеркивается роль липогенеза *de novo*, липолиза адипоцитов, мевалонатного механизма в жиरोобеспечении раковых клеток.

Обсуждается возможная роль гипохолестеринемии, индуцированной статинами, в повышении риска онкопатологии. Сделан акцент на важности изучения возможной роли ДЛП как фактора риска онкопатологии, взаимосвязи между показателями липидного и липопротеидного спектра крови и онкомаркерами, оценке их взаимодействия в прогрессировании опухолевого роста.

Ключевые слова:

липиды, липопротеиды, онкопатология.

Как известно, липопротеиды (ЛП) играют ключевую роль в транспорте липидов и холестерина (ХС) к клеткам органов и тканей организма человека, выполняют регулярную функцию в процессах липолиза и синтеза липидов *de novo*. Повышенные уровни отдельных липидов и ЛП в плазме крови тесно ассоциируются с ростом смертности населения от общих и сердечно-сосудистых причин [11]. Отклонения в липидном спектре крови — дислипидемии (ДЛП) могут наблюдаться при различных заболеваниях, таких как ожирение, семейная гиперхолестеринемия (ГХС), атеросклероз, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек, гормональные расстройства, болезни печени, лизосомальные болезни накопления, болезнь Кушинга, алкоголизм, наркозависимость [13, 15, 25, 35].

Имеются также сообщения об ассоциации отдельных показателей липидного и липопротеидного спектра крови человека с различными типами злокачественных опухолей, поскольку известно, что в целом липиды играют ключевую роль в развитии и прогрессировании опухолевого роста. Так, быстро пролиферирующие раковые клетки требуют постоянного притока к ним сывороточных липидов для белковой модификации и биогенеза их мембраны, а медленно пролиферирующие — увеличивают потребность в липидах для усиления сигнальной активности и устойчивости к апоптозу. ЛП, как известно, выполняют функции распределителей как эндогенных, так и экзогенных липидов в тканях организма человека. Отсюда следует, что ЛП сыворотки крови



В.А. Чернышов

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малої НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Чернышов
Володимир Анатолійович
д. мед. н., пров. наук. співр.
відділу популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2а
Тел. (057) 373-90-66

Стаття надійшла до редакції
17 листопада 2017 р.

могут играть основополагающую роль в прогрессировании рака путем транспорта липидов к злокачественным клеткам и опухолям [29].

Цель настоящего обзора — акцентировать внимание практикующих врачей на ассоциацию ДЛП с риском развития различных типов рака и обсудить возможную роль липидов и ЛП крови человека в стимуляции канцерогенеза.

Характерный липидный профиль у онкологических больных

Липидный профиль онкобольных тесно взаимосвязан с патогенезом и прогрессированием рака. Характерной особенностью липидного спектра крови при онкопатологии является гипохолестеринемия за счет снижения концентрации общего холестерина (ОХС). Низкие уровни ОХС выявляются при раке крови, кишечника, легких, предстательной железы, головы и шеи, а результаты когортных исследований свидетельствуют о высоком общем риске развития рака в случае выявления гипохолестеринемии [32]. Последняя вносит вклад в увеличение смертности от рака легких. И тем не менее, наблюдения, касающиеся выявления низкого содержания в крови ОХС, не всегда стандартны для различных типов рака. Так, большинство исследований указывают, наоборот, на ГХС при наличии рака молочной железы [1, 4]. Продолжительные исследования по изучению риска возникновения рака молочной железы показали связь между ГХС и высоким риском этой онкопатологии [23], в то время как случайный анализ выборок больных раком молочной железы не обнаружил взаимосвязи онкозаболевания с уровнем холестерина сыворотки крови [34].

Изучена также взаимосвязь отдельных подфракций ЛП, включая липопротеиды очень низкой (ЛПОНП), низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), с риском развития рака различной локализации. Наиболее частым и впечатляющим результатом проведенных исследований является ассоциация гипоальфахолестеринемии — низкого уровня ХС ЛПВП в крови, с высоким риском развития любой онкопатологии [20, 33]. И тем не менее, есть несколько противоречивых исследований, показавших ассоциативную взаимосвязь повышенного риска развития рака при наличии высокого содержания в крови ХС ЛПВП. Так, сообщается, что женщины с раком молочной железы по сравнению со здоровыми лицами демонстрируют высокую концентрацию ХС ЛПВП в сыворотке крови [28]. Обнаружено, что низкая концентрация ХС ЛПНП также ассоциируется с повышенным риском рака любой локализации [20]. Лишь

у женщин с раком молочной железы обнаруживается ассоциация повышенных уровней ХС ЛПНП с риском заболевания [22]. Что касается взаимосвязи содержания в крови триглицеридов (ТГ) с риском онкопатологии, то все случаи гипертриглицеридемии ассоциируются с раком любой локализации [23, 24, 36].

Таким образом, для большинства онкобольных, независимо от локализации злокачественной опухоли, типичен липидный профиль, составляющими которого являются низкое содержание в крови ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и повышенная концентрация ТГ. Исключение составляет липидный профиль пациентов с раком молочной железы, характеризующийся ГХС (наиболее типичны повышенные уровни ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП).

Несмотря на выявленные в исследованиях изменения липидного профиля при онкопатологии, важно помнить, что содержание липидов в крови детерминируется генетическими и внешнесредовыми факторами, определяющими фенотип ДЛП. Так, у женщин с раком молочной железы необходимо учитывать влияние на липидный спектр крови таких факторов, как возраст, индекс массы тела и состояние менопаузы. Результаты популяционных исследований после поправки на эти факторы свидетельствуют о наличии ГХС у пациенток с раком молочной железы в сравнении с контрольной популяционной группой. Интересные данные получены у больных СД, в популяции которых зависимость между содержанием в крови ХС ЛПНП и развитием рака носила V-образный характер (как низкие, так и высокие уровни ХС ЛПНП ассоциировались с повышенным риском онкопатологии) [37]. Сообщается о влиянии метаболического синдрома (МС) на липидный профиль женщин с раком молочной железы. Обнаружено, что при отсутствии МС уровни ОХС и ТГ у этих женщин находятся в пределах нормы. Выявлена обратная ассоциация более высоких уровней ХС ЛПВП с риском развития рака молочной железы у женщин в предменопаузе [5, 33].

Содержание липидов в крови у онкобольных может изменяться под влиянием химиотерапии. В случаях эффективной химиотерапии обычно наблюдается значительное повышение уровней ОХС и ХС ЛПНП. Лишь у пациенток с раком молочной железы при исходно повышенных концентрациях ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови наблюдается их незначительное снижение. В отдельных случаях после эффективных сеансов химиотерапии липидный спектр крови онкобольных может вернуться к нормальным показателям. Все это указывает на взаимосвязь

ДЛП при онкопатологии с активностью опухолевого роста [1].

В отдельных работах изучалась возможная ассоциация липидного спектра крови со стадией рака и распространенностью метастазирования. Так, при прогрессировании рака молочной железы наблюдается более выраженное повышение в крови ТГ и более выраженное снижение содержания ХС ЛПВП. У женщин с костным метастазированием рака молочной железы в сравнении с метастазированием в печень или печень и кости наблюдается более низкое содержание ХС в составе ЛПНП [23].

Липиды, как известно, являются основными структурными компонентами клеточных мембран, участвующими в обеспечении таких важных биологических функций, как деление, рост и дифференциация клеток. ХС служит не только субстратом для образования желчных кислот и стероидных гормонов, но и участвует в различных звеньях канцерогенеза. Он стимулирует ангиогенез в опухолевой ткани, подавляет апоптоз раковых клеток, ускоряет их пролиферацию [6]. Уровень ОХС $> 6,2$ ммоль/л (240 мг/дл) повышает риск канцерогенеза [18, 29].

С другой стороны, опубликованы данные об обратной зависимости между содержанием в крови ОХС и частотой случаев рака. Обнаружено, что значительное снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП в крови повышает риск смерти от рака за счет ассоциации низкой концентрации ХС ЛПНП с более высокой частотой онкопатологии. Полагают, что гипохолестеринемия в большей степени ассоциируется с оксидативным повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты как важным фактором канцерогенеза [17].

Гипохолестеринемия может индуцироваться статинами, у которых на доклинических исследованиях обнаружен противоопухолевый эффект за счет способности останавливать деление клеток, индуцировать апоптоз, подавлять ангиогенез, опухолевый рост и метастазирование [10]. И тем не менее, существует предположение о возможной ассоциации применения мощных статинов (аторвастатина, розувастатина, питавастатина) с повышенным риском рака из-за выраженной гипохолестеринемии. Механизмы, повышающие онкориск при статинотерапии, продолжают активно изучаться. Известно, что статины увеличивают содержание в организме человека регуляторных Т-клеток (РТК), способных нарушать как врожденный, так и адаптивный противоопухолевый иммунный ответ. Увеличение количества РТК в тканях твердых опухолей обратно коррелирует с выживаемостью пациентов. У лиц пожилого возраста в связи с возраст-

ной иммуносупрессией риск невыявленных злокачественных опухолей повышается. Отсюда с большей вероятностью можно предполагать, что пожилые пациенты чувствительны к индуцированному статинами увеличению РТК в организме с последующим нарушением противоопухолевого иммунного ответа. В нескольких исследованиях с применением статинов у отдельных групп больных, включая лиц пожилого возраста, обнаружено увеличение риска развития случайного рака. Сделано предположение, что индуцированное статинами нарушение противоопухолевого иммунитета может играть важную роль в развитии рака. Статинотерапия ассоциируется с повышенным риском развития колоректального рака и рака поджелудочной железы. Ассоциированная взаимосвязь приема статинов с повышенным риском возникновения рака легких, желудка, предстательной железы не установлена, поскольку у различных статинов она отличается. Важно помнить, что онкориск существенно возрастает при выраженной гипохолестеринемии, индуцированной применением мощных статинов — аторвастатина, розувастатина и питавастатина. Необходимы дальнейшие исследования по изучению ассоциированной с применением статинов онкопатологии и механизмов индуцированного статинами канцерогенеза [7, 10].

Предполагаемые механизмы ассоциированной с раком дислипидемии

Сегодня механизмы ДЛП, ассоциированной с онкопатологией, не совсем ясны. Остается до конца не уточненной возможная роль плазменных липидов и ЛП в канцерогенезе. Предполагается, что необычный липидный профиль онкобольных, вероятно, является следствием рака. Известно, что раковые клетки используют различные механизмы жиरोобеспечения. Эндогенный липогенез считается главным источником жирных кислот (ЖК) в раковых клетках. Однако, как свидетельствуют исследования последних лет, клетки раковой опухоли молочной железы с целью самообеспечения ЖК включают липолитический механизм [38]. Аналогично, при различных типах рака злокачественные клетки включают мевалонатный механизм для обеспечения потребности во внутриклеточном ХС. Предполагается, что именно дисрегуляция механизмов синтеза и поступления липидов в опухолевые клетки частично ответственна за необычный липидный профиль онкобольных [9].

Установлено, что отдельные виды злокачественных клеток более интенсивно захватывают ЛПНП за счет усиления экспрессии и активно-

сти соответствующих рецепторов к ЛПНП. Следствием этих процессов может стать модификация структуры клеточной мембраны, приводящая к нарушению пассивной диффузии противоопухолевых препаратов в раковые клетки. В условиях эксперимента обнаружено увеличение скорости роста раковых клеток предстательной железы, культивированных в среде, обогащенной ЛПНП. Отсюда можно предположить, что повышенный захват злокачественными клетками ЛПНП увеличивает выведение последних из кровотока и, таким образом, приводит к снижению содержания ХС ЛПНП в сыворотке крови пациентов со злокачественными опухолями. Параллельной причиной низкой концентрации ХС ЛПНП в крови онкобольных может быть присутствие в кровотоке аутоантител к ЛПНП [26]. Аналогично под влиянием аутоантител может снижаться уровень ЛПВП. Таким образом, очевидным является вовлечение аутоиммунных механизмов в регуляцию ЛП состава сыворотки крови онкологических больных. С другой стороны, снижение сывороточной концентрации ЛПВП при онкопатологии может быть связано с активным поглощением частиц ЛПВП из кровотока быстро пролиферирующими раковыми клетками, если учесть, что ЛПВП, встраиваясь в клеточную мембрану с помощью протеинкиназы, активируемой митогеном, принимают участие в цикле деления клетки [14].

Ключевым фактором жировой кахексии у теряющих вес онкобольных является активация внутриклеточного липолиза, индуцированная опухолевой тканью. Так, в случае злокачественной меланомы опухоль секретирует лейкоцитарный ингибирующий фактор, подавляющий внеклеточный липолиз и усиливающий активность липопротеидлипазы внутри адипоцита. Запасы жира в адипоцитах истощаются, и у пациентов с кахексией изменяется липидный профиль. В крови часто наблюдается повышение уровней циркулирующих свободных ЖК, моно- и диацилглицеридов [8, 31].

Сегодня установлена ключевая роль перекисного окисления липидов и ЛП в канцерогенезе. Известно, что продукт липидной перекисидации малоновый диальдегид, взаимодействуя с аденозином и цитозином, стимулирует мутагенез и канцерогенез в клетках молочной железы. У пациенток с раком молочной железы и повышенным содержанием в крови ЛПНП часто наблюдается увеличение концентрации окисленных частиц этих ЛП. Обнаружена роль окисленных ЛПНП в повышении риска рака яичников и молочной железы [1, 4, 24]. Частицы ЛПВП благодаря своему апобелковому составу более

резистентны к перекисидации и защищают частицы ЛПНП от окислительного стресса. ЛПВП предупреждают образование радикалов кислорода и оказывают антиканцерогенное действие [33].

Приведенные данные указывают на вовлечение ЛП крови в канцерогенез и требуют более углубленного уточнения в ходе дальнейших исследований.

В середине прошлого столетия в условиях эксперимента была обнаружена способность тканей злокачественных опухолей продуцировать липиды, включая ЖК и фосфолипиды, с помощью липогенеза *de novo*. Причем синтез липидов в опухолевой ткани был сопоставим с тканью печени, отличающейся высокой скоростью биосинтеза ЖК [3].

Было также установлено, что клетки опухолевой ткани дополнительно поглощают липиды из окружающей их среды, поскольку липогенез *de novo* обеспечивает биосинтез лишь основной части липидных субстанций, необходимых для быстрой пролиферации раковых клеток. Биосинтез ЖК был отнесен к характерным признакам ранних стадий развития опухоли. По мере прогрессирования рака пролиферация опухолевой ткани снижаются и активируются процессы, необходимые для инактивации свободных радикалов кислорода [16].

Одним из биохимических признаков рака является дисрегуляция биосинтеза ЖК и ХС, точная роль которой в развитии и прогрессировании опухоли до конца неясна. Быстро пролиферирующие раковые клетки нуждаются в ускорении синтеза липидов для образования клеточных мембран. Поэтому неудивительно, что биосинтез липидов расценивается как составляющая часть анаболического метаболизма клеток злокачественных опухолей. Более того, накопление в опухолевой ткани богатых энергией липидов обеспечивает раковые клетки энергетическими субстанциями в период питательного истощения. Имеются доказательства того, что активация липидного биогенеза может сыграть быструю роль в трансформации клеток в раковые с последующим прогрессированием опухолевого роста [2].

Сообщается, что сдвиг от захвата липидов из кровотока до липогенеза *de novo* в раковых клетках увеличивает насыщенность их мембраны насыщенными и ненасыщенными фосфолипидами, защищающими клетки опухолевой ткани от окислительного повреждения за счет уменьшения липидной перекисидации [30]. Высокие концентрации насыщенных ЖК, уменьшающие текучесть клеточной мембраны, обнаружены в агрессивных раковых клетках молочной железы,

что позволяет отнести этот биохимический признак к характеристикам прогрессирования онкозаболевания [12].

Метаболизм липидов имеет прямое отношение к метастазированию раковых клеток. Так, известно, что клетки раковой опухоли яичника преимущественно метастазируют в сальник — интраабдоминальный жировой слой, чему способствует продукция сальником цитокинов (адипокинов). Попав в жировую ткань, раковые клетки активируют липолиз внутри адипоцитов, используя при этом образовавшиеся липиды для β -окисления как основного процесса энергообеспечения опухолевого роста. Энергетический метаболизм между метастатическими раковыми клетками и окружающими их адипоцитами зависит от функционирования белка, связывающего ЖК, экспрессия которого стимулируется метастазами, а не клетками первичной раковой опухоли [27]. Рост-стимулирующие способности адипоцитов описаны для раковых клеток молочной и предстательной желез [19].

С целью подавления липогенеза *de novo* в опухолевой ткани могут быть использованы ингибиторы жирнокислотной синтазы (серуленин, С75, С93, С247, орлистат, триклозан и пр.), противоопухолевый эффект которых сегодня изучается в доклинических и клинических исследованиях. Негативным аспектом применения этих препаратов является угнетение аппетита и быстрая потеря веса тела за счет подавления карнитин-пальмитил-трансферазы-1 в гипоталамусе.

Важное место в будущих терапевтических стратегиях злокачественных опухолей займет строгая диетотерапия, учитывающая такие диетические компоненты, как насыщенные и ненасыщенные ЖК [3, 39].

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют заключить, что липидный профиль онкобольных тесно ассоциируется с риском рака и фатальным исходом заболевания. Уровни липидов и ЛП крови пациентов с онкопатологией пока еще не используются в клинической практике для стратификации риска возникновения опухолей определенной локализации, отличающихся различной потребностью в

липидов и ЛП, и соответственно, в разной степени изменяющих липидный профиль пациента. Липогенез ЖК *de novo* давно известен как важный их источник в раковых клетках. Другой патогенетический механизм жиरोобеспечения злокачественных клеток — это липолиз адипоцитов, обеспечивающий поступление свободных ЖК к опухолевой ткани. Агрессивные клетки раковой опухоли молочной железы используют оба этих механизма для жиरोобеспечения. Установлено также, что клетки некоторых злокачественных опухолей для своего роста включают мевалонатный механизм внутриклеточного синтеза ХС или поглощают ХС из кровотока в составе ЛПНП. Выбор варианта липидного обеспечения клеток опухолевой ткани может зависеть от наличия у пациента МС, в частности такой его составляющей, как абдоминальное ожирение, часто сочетающейся с колоректальным раком [21]. Атипичный липидный профиль пациентов с раком может отражать определенный метаболический статус, необходимый для адаптации злокачественных опухолевых клеток. Общий высокий риск развития рака любой локализации существует при гипохолестеринемии, гипоальфахолестеринемии и гипертриглицеридемии. Случаи гиперхолестеринемии и гиперальфахолестеринемии у женщин требуют онконастороженности врача в отношении рака молочной железы.

Результаты большинства известных сегодня исследований позволяют предположить, что ДЛП у онкобольных, скорее всего, является следствием онкопатологии и отражает потребность опухолевой ткани в липидах и ЛП. Является ли ДЛП фактором риска онкопатологии, подтвердят дальнейшие исследования по изучению механизмов участия различных липидов и ЛП крови в канцерогенезе. Особенно важно изучить возможную взаимосвязь между показателями липидного и липопротеидного спектра крови и онкомаркерами, дать оценку их взаимодействия в прогрессировании опухолевого роста.

Дальнейшие исследования липогенеза *de novo* в опухолевой ткани и его взаимосвязи с метаболизмом липидов открывают новые подходы к коррекции метаболических нарушений, ассоциирующихся с канцерогенезом.

Конфликта интересов нет.

Список літератури

- Abdelsalam K.E., Hassan I.K., Sadig I.A. The role of developing breast cancer in alteration of serum lipid profile // *J. Res. Med. Sci.* — 2012. — Vol. 17. — P. 562—565.
- Abramson H.N. The lipogenesis pathway as a cancer target // *J. Med. Chem.* — 2011. — Vol. 54. — P. 5615—5638.
- Baenke F., Peek B., Miess H., Schulze A. Hooked on fat: the role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumor development // *Disease Models and Mechanisms.* — 2013. — Vol. 6. — P. 1353—1363.
- Bhat S.A., Mir M.R., Majid S. et al. Serum lipid profile of breast cancer patients in Kashmir // *J. Invest. Biochem.* — 2013. — Vol. 2. — P. 26—31.
- Bjorge T., Lukanova A., Jonsson H. et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2010. — Vol. 19. — P. 1737—1745.
- Cruz P., Torres C., Kamirez M.L. et al. Proliferation of human mammary cancer cells exposed to 27-hydroxycholesterol // *Exp. Ther. Med.* — 2010. — Vol. 1, N 3. — P. 531—536.
- Dabrowa A.B., Hannam S., Rysz J., Banach M. Malignancy — associated dyslipidemia // *Open Cardiovasc. Med. J.* — 2011. — Vol. 5. — P. 35—40.
- Das S.K., Eder S., Schauer S. et al. Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia // *Science.* — 2011. — Vol. 333. — P. 233—238.
- Freeman M.R., Di Vizio D., Solomon K.R. The rafts of the medusa: cholesterol targeting in cancer therapy // *Oncogene.* — 2010. — Vol. 29. — P. 3745—3747.
- Fujimoto M., Higuchi T., Hosomi K., Takeda M. Association between statin use and cancer: data mining of spontaneous reporting database and a claims database // *Int. J. Med. Sci.* — 2015. — Vol. 12. — P. 223—233.
- Hegele R.A. Plasma lipoproteins: genetic influence and clinical implications // *Nat. Rev. Genet.* — 2009. — Vol. 10. — P. 109—121.
- Hilvo M., Denkert C., Lehtinen L. et al. Novel therapeutic opportunities offered by characterization of altered membrane lipid metabolism in breast cancer progression // *Cancer Res.* — 2011. — Vol. 71. — P. 3226—3245.
- Holzmann M.J., Jungner I., Walldius G. et al. Dyslipidemia is a strong predictor of myocardial infarction in subjects with chronic kidney disease // *Ann. Med.* — 2012. — Vol. 44. — P. 262—270.
- Hsu P.P., Sabatini D.M. Cancer cell metabolism. Warburg and beyond // *Cell.* — 2008. — Vol. 134. — P. 703—707.
- Jawalekar S. The hyperlipoproteinemia — an approach to diagnosis and classification // *Biochem. Physiol.* — 2012. — Vol. 1. — P. e105.
- Jerby L., Wolf L., Denkert C. et al. Metabolic associations of reduced proliferation and oxidative stress in advanced breast cancer // *Cancer Res.* — 2012. — Vol. 72. — P. 5712—5720.
- Kikuchi H., Nanri A., Hori A. Lower serum levels of total cholesterol are associated with higher urinary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine // *Nutrition and Metabolism.* — 2013. — Vol. 10. — P. 59.
- Kitahara C.M., Berrington de Gonzalez A., Freedman N.D. et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — P. 1592—1598.
- Klopp A.H., Zhang Y., Solley T. et al. Omental adipose tissue-derived stromal cell promote vascularization and growth of endometrial tumors // *Clin. Cancer Res.* — 2012. — Vol. 18. — P. 771—782.
- Kumar P., Augustine J., Urs A.B. et al. Serum lipid profile in oral cancer and leukoplakia: correlation with tobacco abuse and histological grading // *J. Cancer Res. Ther.* — 2012. — Vol. 8. — P. 384—388.
- Kushiba A., Monkawa T., Yamauchi M. et al. Body mass index and risk of colorectal cancer according to fatty acid synthase expression in the nurses health study // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2012. — Vol. 104. — P. 415—420.
- Laisupasin P., Thompat W., Sukaroyodin S. et al. Comparison of serum lipid profiles between normal controls and breast cancer patients // *J. Lab. Phys.* — 2013. — Vol. 5. — P. 38—41.
- Lui Y.L., Qian H.X., Qin L. et al. Association of serum lipid profile with distant metastasis in breast cancer patients // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* — 2012. — Vol. 34. — P. 129—131.
- Melvin J.C., Seth D., Holmberg L. et al. Lipid profiles and risk of breast and ovarian cancer in the Swedish AMORIS study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2012. — Vol. 21. — P. 1381—1384.
- Moradian A.D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metabol.* — 2009. — Vol. 5. — P. 150—159.
- Murtola T.J., Syvala Y., Pennanen P. et al. The importance of LDL and cholesterol metabolism for prostate epithelial cell growth // *Plos One.* — Vol. 7. — P. e39455.
- Nieman K.M., Kenny H.A., Penicka C.V. et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth // *Nat. Med.* — 2011. — Vol. 17. — P. 1496—1503.
- Peela J.R. The relationship between serum lipids and breast cancer in Libya // *Biochem. Anal. Biochem.* — 2012. — Vol. 1. — P. 1—3.
- Radisauskas R., Kuzmickiene I., Milinaviciene E., Everatt R. Hypertension, serum lipids and cancer risk: a review of epidemiological evidence // *Medicina.* — 2016. — Vol. 52. — P. 89—98.
- Rysman E., Brusselmans K., Scheys K. et al. De novo lipogenesis protects cancer cell from free radicals and chemotherapeutics by promoting membrane lipid saturation // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70. — P. 8117—8126.
- Santos C.R., Schultze A. Lipid metabolism in cancer // *FEBS J.* — 2012. — Vol. 279. — P. 2610—2623.
- Strohmaier S., Edlinger M., Manjer J. et al. Total serum cholesterol and cancer incidence in the metabolic syndrome and cancer Project (Me-Can) // *Plos One.* — 2013. — Vol. 8. — P. e54242.
- Tamura T., Inagawa S., Hisakura K. et al. Evaluation of serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic factor in gastric cancer patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27. — P. 1635—1640.
- Tumovska Y., Pivnyuk V., Todor I. et al. The spectrum of blood serum lipids in patients with breast cancer without metabolic syndrome // *Exp. Oncol.* — 2011. — Vol. 33. — P. 190—192.
- Wakabayashi I. Relationship between alcohol intake and atherogenic indices in women // *J. Clin. Lipidol.* — 2013. — Vol. 7. — P. 454—462.
- Yang M.H., Rampal S., Sung J. et al. The association of serum lipids with colorectal adenomas // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 833—841.
- Yang X., So W., Ko G.T. et al. Independent associations between low-density lipoprotein cholesterol and cancer among patients with type 2 diabetes mellitus // *Can. Med. Assoc. J.* — 2008. — Vol. 179. — P. 427—437.
- Zaidi N., Lupten L., Kuemerle N.B. et al. Lipogenesis and lipolysis: the pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids // *Prog. Lipid. Res.* — 2013. — Vol. 52. — P. 585—589.
- Zhang F., Du G. Dysregulated lipid metabolism in cancer // *World J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 3, N 8. — P. 167—174.

В.А. Чернишов

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Дисліпідемія при онкопатології: фактор ризику чи наслідок канцерогенезу?

Огляд присвячено узагальненню існуючих даних про асоціацію дисліпідемії (ДЛП) з онкопатологією з позиції розгляду ДЛП як фактора ризику чи наслідку канцерогенезу. Мета огляду — акцентувати увагу практикуючих лікарів на асоціації ДЛП з ризиком розвитку різних типів раку й обговорити імовірну роль ліпідів та ліпопротеїнів крові людини в стимуляції канцерогенезу. Розглянуто асоціацію гіпохолестеринемії, гіпоальфахолестеринемії та гіпертригліцеридемії із загальним високим ризиком розвитку раку будь-якої локалізації. Продемонстровано

значення споживання ліпідів і ліпопротеїдів крові пухлинною тканиною у зміні ліпідного профілю пацієнта. Підкреслюється роль ліпогенезу *de novo*, ліполізу адипоцитів, мевалонатного механізму в жирозабезпеченні ракових клітин. Обговорюється імовірна роль гіпохолестеринемії, індукованої статинами, в підвищенні ризику онкопатології. Зроблено акцент на важливості вивчення імовірної ролі ДЛП як фактора ризику онкопатології, взаємозв'язку між показниками ліпідного і ліпопротеїдного спектра крові й онкомаркерами, оцінки їхньої взаємодії при прогресуванні пухлинного росту.

Ключові слова: ліпіди, ліпопротеїди, онкопатологія.

V.A. Chernyshov

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Dyslipidemia in oncopathology: is it a risk factor or a consequence of cancerogenesis?

The review is devoted to summarizing of existing data about an association between dyslipidemia (DLP) and oncopathology from the position of consideration of DLP as a risk factor or a consequence of cancerogenesis. The aim of the review is to emphasize an attention of physicians to association of DLP with a risk of development of different types of cancer as well as to discuss a possible role of lipids and lipoproteins of human blood in stimulation of cancerogenesis.

The association of hypocholesterolemia, hypoalphacholesterolemia, and hypertriglyceridemia with a high total risk of development of cancer of any location is discussed. A significance of tumor tissue consumption of blood lipids and lipoproteins in the changes of patient's lipid profile is shown. A role of lipogenesis *de novo* as well as adipocyte lipolysis and a start of mevalonate mechanism in supply of cancer cells with lipids is accentuated. A possible role of hypocholesterolemia induced by statins in elevation of oncopathology risk is discussed. An importance to investigate a possible role of DLP as a risk factor of oncopathology and a relationship between the values of lipid and lipoprotein blood spectrum and oncomarkers and also to assess their interactions in progression of tumor growth is stressed in the present review.

Key words: lipids, lipoproteins, oncopathology.